

ARTÍCULO ORIGINAL

Manejo de pacientes con diagnóstico de adenoma hipofisario productor de prolactina. Experiencia del Hospital San José

Diana Cristina Henao¹ William Rojas²

¹Médica Internista, Endocrinóloga, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud.

²Médico Internista, Endocrinólogo, Profesor asociado Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Jefe Departamento de Endocrinología, Hospital San José, Bogotá

Dirección de contacto

dchenao@fucsalud.edu.co

Resumen

Introducción: El prolactinoma es el tumor hipofisario funcionante más frecuente.

Objetivo: Describir la experiencia del servicio de endocrinología del Hospital San José de Bogotá en el manejo de pacientes con prolactinoma que consultaron entre enero de 2006 y diciembre de 2012.

Métodos: Serie de casos. Se describieron variables demográficas, clínicas, seguimiento radiológico anual, prolactina (PRL) basal, a los 6 y 24 meses. Ingresaron pacientes con adenoma hipofisario documentado por resonancia nuclear magnética (RNM) contrastada, PRL sérica mayor de 100 ng/ml, o diagnóstico extrainstitucional de prolactinoma.

Resultados: Se analizaron 95 pacientes; 71% con microprolactinomas y 28,4% con macroprolactinomas. La mediana de duración del tratamiento en pacientes con microprolactinomas fue 73,4 meses con una mediana de dosis acumulada de cabergolina (CAB) de 52 mg. En las personas con macroprolactinoma fue de 65 meses, con mediana de dosis acumulada de CAB de 156 mg. El 78,3% inició tratamiento con bromocriptina (BRC). Ocho pacientes cumplieron criterios de remisión.

Conclusión: La población atendida en el Hospital San José tiene características similares a las registradas en la literatura; sin embargo, el porcentaje de remisión es bajo, lo cual, posiblemente está asociado al uso de bajas dosis de agonistas de dopamina. Se requieren estudios prospectivos para aclarar si la dosis acumulada es un factor predictor para aumentar el porcentaje de pacientes con retiro exitoso y establecer la mejor estrategia para retiro de agonistas de dopamina en pacientes con prolactinomas.

Palabras clave: prolactinoma, Hiperprolactinemia, agonistas de dopamina, cabergolina, bromocriptina.

Summary

Objective: To describe our experience in the Endocrinology Service of Hospital San José in the treatment of patients with prolactinoma who were seen between 2006 and 2012.

Methodology: Case series. Demographic and clinical variables were described, as well as radiological monitoring once yearly and basal prolactin (PRL) measurements at 6 and 24 months. The patients included suffered from pituitary adenoma documented by contrast magnetic resonance imaging (cMRI), with serum PRL 100 µg/L or above, or who had been diagnosed with prolactinoma by another institution.

Results: 95 patients were analyzed. 71% presented with microprolactinomas and 28.9% with macroprolactinomas. The median treatment duration for patients with microprolactinomas was 73.4 months, with a median accumulated dosage of cabergoline (CAB) of 52 mg. For macroprolactinomas, the median treatment duration was 65 months and the median accumulated dose of cabergoline was 156 mg. 73.8% of patients received bromocriptine. Eight patients met remission criteria.

Conclusion: The patient population treated at Hospital San José has similar features to that described in the literature. However, the remission rate is low, possibly explained by the use of low doses of dopamine agonists. Prospective studies are required to clarify whether the cumulative dose is a predictive factor for increasing the rate of patients with successful withdrawal and to establish the best strategy to withdraw dopamine agonists in patients with prolactinomas.

Key words: Prolactinoma, Hyperprolactinemia, Dopamine agonists, Cabergoline, Bromocriptine

Introducción

El prolactinoma constituye el 40% de los tumores hipofisarios funcionales. La hiperprolactinemia secundaria, puede ser asintomática o resultar en hipogonadismo, infertilidad, galactorrea y pérdida de hasta el 25% de la densidad mineral ósea en mujeres⁽¹⁾.

La prevalencia varía entre 6 y 10 por 100.000, con un pico en mujeres con edades entre 25 y 34 años⁽¹⁾. En Colombia, Reyes (1981) describió una serie de nueve casos de pacien-

tes con prolactinoma tratados de forma exitosa con BRC⁽²⁾. La revisión de diferentes bases de datos no reportó información acerca de su prevalencia en Colombia.

Los principales agentes farmacológicos disponibles en nuestro medio son los agonistas de dopamina derivados del ergot: BRC y CAB⁽³⁾. La BRC ha sido utilizada desde 1970, es efectiva en 60 a 80% de los microprolactinomas y 50 a 70% de los macroprolactinomas⁽⁴⁾. La CAB se encuentra disponible desde hace más de 15 años, es un agonista selectivo del receptor D2, a dosis bajas durante 6 a 24 meses, normaliza niveles de PRL y disminuye el tamaño tumoral hasta en el 90% de los pacientes, con mínimos efectos adversos^(5,6). La cirugía se considera terapia de segunda línea en pacientes resistentes al tratamiento médico (**tabla 1**)⁽⁷⁾. Aunque el prolactinoma es el tumor menos radiosensible comparado con otros tumores funcionales hipofisarios, con tasas de remisión del 18% a 4 años, la radioterapia se considera tercera opción en pacientes que no responden adecuadamente a las líneas de tratamiento previas^(5,8).

El objetivo de este estudio es describir la experiencia del servicio de endocrinología del Hospital San José de Bogotá en el manejo del adenoma hipofisario productor de PRL.

Métodos

Diseño: Se realizó una serie de casos. Ingresaron pacientes que consultaron al servicio de endocrinología del Hospital San José, desde enero de 2006 hasta diciembre de 2012, con lesión tumoral hipofisaria documentada por RNM contrastada, reportada en historia clínica, y PRL sérica mayor de 100 ng/ml, o remitidos de otras instituciones con diagnóstico de prolactinoma.

Se excluyeron pacientes en gestación o lactancia, hipotiroidismo primario no controlado, hiperprolactinemia secundaria a medicamentos, desviación del tallo hipofisario y adenoma hipofisario productor de hormona de crecimiento.

Las variables estudiadas fueron: edad, sexo, síntomas al momento del diagnóstico, antecedentes patológicos, entre ellos: hipotiroidismo (de cualquier etiología), osteoporosis, hipogonadismo y medidas antropométricas. Se registró el tipo de agonista de dopamina utilizado, el tiempo de tratamiento en meses, la dosis acumulada (**tabla 1**) y la causa de suspensión del mismo. Dentro de las variables radiológicas documentadas en la RNM de silla turca contrastada, de ingreso y de seguimiento se definió: microprolactinoma, adenoma menor a 10 mm; macroprolactinoma, adenoma mayor o igual a 10 mm, y adenoma gigante, mayor a 40 mm; adicionalmente se registró tamaño tumoral, compresión del quiasma óptico y/o infiltración del seno cavernoso.

Se recolectaron los valores registrados en la historia clínica de PRL sérica de ingreso, 6 meses y 24 meses posteriores al inicio de tratamiento. El factor de conversión fue 1 ng/ml = 21

Tabla 1. Definiciones

Concepto	Definición
Dosis acumulada	Fue calculada para cada paciente como la sumatoria de la dosis máxima utilizada en el mes, multiplicada por el número de meses de tratamiento. ⁽¹¹⁾
Resistencia a BRC	Falla en normalizar los niveles de PRL a pesar de administrar 15 mg/día de BRC durante tres meses. ^(4,8)
Resistencia a CAB	Falla en normalizar los niveles de PRL ⁽⁶⁾ y/o disminución del tamaño tumoral menor al 50% a pesar de administrar 2.0 mg/semanales de CAB. ⁽⁸⁾

mUI/l⁽¹⁾. Se registró el tiempo de seguimiento, la presencia de embarazo durante el tratamiento, los hallazgos en campimetría, densitometría ósea y ecocardiograma de los pacientes de quienes se disponía esta información.

Se consideró resistencia a CAB en aquellos pacientes en quienes no se logró normalizar los niveles de PRL o la disminución del tamaño tumoral fue menor al 50% a pesar de administrar dosis $\geq 2,0$ mg/semanales (**tabla 1**).

Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el comité de investigación y ética de la Facultad de Medicina de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital San José de Bogotá.

Análisis estadístico

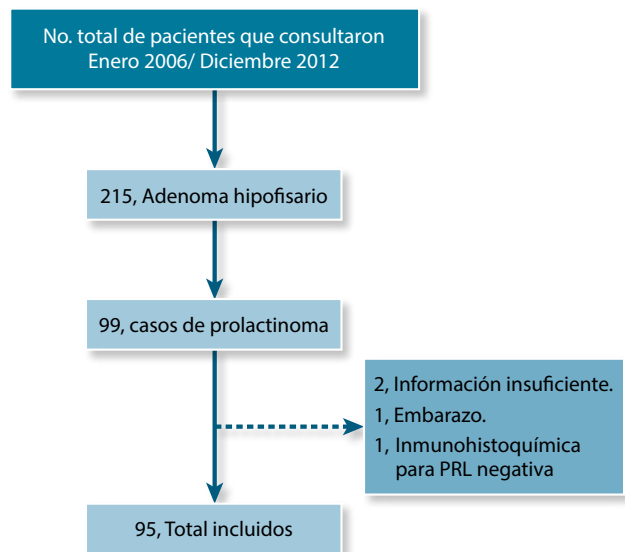
Se realizó una descripción de las variables cuantitativas a través de medidas de tendencia central y dispersión; las variables cualitativas se describen por medio de proporciones. El análisis de los datos se realizó con el programa STATA 10[®].

Resultados

En el servicio de endocrinología del Hospital San José de Bogotá, se registraron 980 consultas en 215 pacientes con tumores hipofisarios en el periodo comprendido entre enero de 2006 y diciembre de 2012, de estos, 99 casos correspondían a prolactinoma. Se analizaron las características basales de 95 pacientes, se excluyeron 4; 2 por datos incompletos, 1 por gestación y porque no siguió controles en el servicio, y 1 con inmunohistoquímica compatible con craneofaringioma (**figura 1**).

En la **tabla 2** se describen las características de la población. El promedio de edad fue $36,3 \pm 10,6$ años, el 83% fueron mujeres. Los síntomas más frecuentes de consulta fueron galactorrea, amenorrea y cefalea; el 6,4% consultó por infertilidad. Durante el seguimiento, la alteración del perfil hipofisario más frecuente fue el hipogonadismo hipogonadotrófico, segui-

Figura 1. Flujograma de reclutamiento de pacientes



do por el hipotiroidismo central (tabla 3). A pesar de que el prolactinoma constituye el principal tipo histológico de tumor hipofisario en NEM 1 (neoplasia endocrina múltiple)^(9,10), no se documentó ninguno en nuestra serie de casos.

La mediana de PRL al ingreso de los pacientes fue de 111 ng/ml (65,3 - 200), durante el seguimiento que se realizó en el servicio de endocrinología se observó una diferencia de medianas de 60,1 ng/ml con respecto a la medición registrada a los 6 meses y de 78,2 ng/ml con relación a la PRL observada a los 24 meses (figura 2).

El 71% de los pacientes se clasificaron como microprolactinomas, de ellos el 66% son mujeres, con edad promedio de diagnóstico 28,7 ± 9,2 años. El 28,4% se clasificó como macroprolactinomas, con edad promedio de diagnóstico de 34,9 ± 13 años; de éstos, el 29,6% presentó compromiso quiasmático y/o invasión a senos cavernosos. En el seguimiento radiológico se documentó desaparición de la lesión en 42,2% de los microprolactinomas, comparado con 18,2% de los pacientes con macroprolactinomas.

Tabla 2. Características basales de la población según clasificación por tamaño tumoral

	Microprolactinoma		Macroprolactinoma*		Total	
	68	(71,6)	27	(28,4)	95	(100)
Edad, años, promedio (DE)	35,1	(9,4)	39,2	(12,8)	36,3	(10,6)
Mínima - Máxima	16 -	61	16 -	65	16 -	65
Edad al diagnóstico, promedio (DE)	28,7	(9,2)	34,9	(13)	30,4	(10,7)
<i>Sexo, n(%)</i>						
Femenino	66	(97)	17	(63)	83	(87,4)
<i>Síntomas en el momento del diagnóstico†</i>						
Galactorrea	40	(59,7)	10	(38,5)	50	(53,8)
Amenorrea	36	(53,7)	12	(46,1)	48	(51,6)
Oligomenorrea	17	(25,4)	2	(7,4)	19	(20,4)
Cefalea	35	(52,2)	15	(57,7)	50	(53,8)
Síntomas visuales‡§	7	(10,4)	11	(42,3)	18	(19,3)
Disfunción eréctil	1	(1,5)	2	(7,7)	3	(3,2)
Disminución de libido	5	(7,5)	5	(18,5)	10	(10,7)
Aumento de peso	4	(6,0)	0		2	(2,1)
Paridad insatisfecha	6	(8,9)	0		6	(6,4)
<i>Comorbilidades, n (%)</i>						
Hipotiroidismo primario controlado¶	9	(13,2)	4	(14,8)	14	(14,7)

* En el grupo de macroprolactinoma se incluyeron 4 pacientes con adenoma hipofisario gigante. †Datos disponibles para: 67 pacientes del grupo de microprolactinoma, 26 pacientes del grupo de macroprolactinoma y 93 pacientes en el grupo total. ‡Disminución de agudeza visual en 4 pacientes; 1 paciente presentó defecto del campo visual. §7 pacientes con defecto de campo visual, 1 paciente con diplopía, 3 pacientes con disminución de la agudeza visual. ¶Se incluyó 1 paciente con hipotiroidismo secundario a tiroidectomía total, con patología benigna.

Tabla 3. Seguimiento de pacientes con adenoma hipofisario productor de PRL según clasificación por tamaño tumoral

	Microprolactinoma		Macroprolactinoma*		Total	
	68	(71,6)	27	(28,4)	95	(100)
<i>PRL al ingreso ng/ml[†]</i>						
Promedio (DS)	173	(224,4)	806,1	(1952,4)	354,9	(1087)
Mediana (RIQ)	109,5	(73,4 - 160)	111,6	(54,5 - 470)	111	(65,3 - 200)
<i>PRL 6 meses ng/ml[‡]</i>						
Promedio (DS)	124,8	(272,9)	284,2	(402,5)	173,3	(321,9)
Mediana (RIQ)	35,6	(14,5 - 92,2)	92,8	(25,6 - 470)	50,9	(15,9 - 100,1)
<i>PRL 24 meses, ng/ml[§]</i>						
Promedio (DS)	58,3	(67,7)	39,5	(78,0)	53,3	(70,4)
Mediana (RIQ)	41,7	(18,1 - 59,1)	10,22	(4,2 - 24,9)	32,8	(15,5 - 56,1)
Número de mediciones de PRL, promedio (DS)	4,3	(3,4)	4,8	(4,7)	4,4	(3,7)
<i>Tamaño tumoral en RNM de silla turca inicial, mm[¶]</i>						
Promedio (DS)	5,5	(2,4)	20,8	(16,3)	10,7	(12,0)
Mediana (RIQ)	5,4	(4 - 7)	14,5	(10 - 30)	7	(5 - 10)
Invasión seno cavernoso, n(%)	0		8	(29,6)	8	(8,4)
Invasión quiasma óptico, n(%)	0		8	(29,6)	8	(8,4)
<i>Tamaño tumoral última RNM silla turca contrastada, mm^{**}</i>						
Promedio (DS)	3,3	(3,4)	10,1	(11,7)	5,4	(7,6)
Mediana (RIQ)	3	(0 - 6)	8	(2 - 13,5)	4	(0 - 8,2)
Desaparición de la lesión hipofisaria, n(%)	16	(42,2)	2	(18,2)	18	(33,9)
Número de RNM de silla turca, promedio (DS)	2,2	(1,1)	1,9	(1,0)	2	(1,0)
Embarazo, n(%)	6	(8,8)	0		6	(6,3)
Seguimiento en años, promedio (DS)	4,7	(4,4)	4,7	(4,3)	4,7	(4,3)
Perfil hipofisario, n (%)	20	(29,4)	13	(48,1)	33	(34,7)
Hipotiroidismo central	0		6	(22,2)	6	(6,3)
Hipogonadismo central	3	(4,41)	10	(37)	13	(13,7)
Insuficiencia adrenal central	0		2	(7,4)	2	(2,1)
Campimetría, n (%)	8	(11,8)	12	(44,4)	20	(21)
Hallazgos anormales	3	(4,44)	5	(18,5)	8	(8,4)
Ecocardiograma, normal/anormal	3	/0	9	/3	12	/3

* En el grupo de macroprolactinoma se incluyeron 4 pacientes con adenoma hipofisario gigante. [†]Datos disponibles de 87 pacientes. [‡]Datos disponibles de 46 pacientes. [§]Datos disponibles de 56 pacientes. [¶]Datos disponibles de 65 pacientes. ^{**}Datos disponibles de 53 pacientes. ^{††}Datos disponibles de 75 pacientes. (DS): Desviación estándar, (RIQ): Rango intercuartílico.

De los 27 pacientes con antecedente de macroprolactinoma se reportaron 12 campimetrías, 5 de ellas anormales; sin embargo, sólo uno de estos hallazgos se relacionó con efecto compresivo del quiasma óptico; de 9 ecocardiogramas, se reportaron 3 anormales, ninguno de éstos reportó alteración valvular. En 4 de 7 densitometrías óseas se encontró densidad mineral ósea baja para la edad (**tabla 3**).

La principal indicación de tratamiento médico fue el control de los síntomas relacionados con hiperprolactinemia. El 78,7% de los pacientes recibió tratamiento con BRC, mediana de dosis acumulada de 2.737,5 (1.350 - 6.159,4) mg, la mediana de duración de tratamiento fue de 30,2 (12,2 - 57,2) meses.

El 64,9% de los pacientes recibió tratamiento con CAB, con dosis acumulada de 123,6 ± 146,8 mg, la mediana de duración del tratamiento fue de 48,7 meses (**tabla 4**). El 9,5% de los pacientes fueron tratados con cirugía. Ningún paciente requirió radioterapia.

La principal causa de interrupción de tratamiento estuvo relacionada con eventos adversos gastrointestinales (**tabla 5**), más frecuentes en el grupo tratado con BRC. Ocho pacientes cumplieron criterios de remisión. La resistencia a la BRC se registró en un paciente con macroprolactinoma, el cual respondió adecuadamente al tratamiento con CAB. Se documentó resistencia a la CAB en dos pacientes masculinos.

Figura 2. Seguimiento bioquímico con PRL basal, 6 y 24 meses. En el recuadro 1 se presentan los niveles de prolactina de los microadenomas y en el recuadro 2 el de los macroadenomas. En esta gráfica de boxplot, se excluyeron valores extremos de PRL

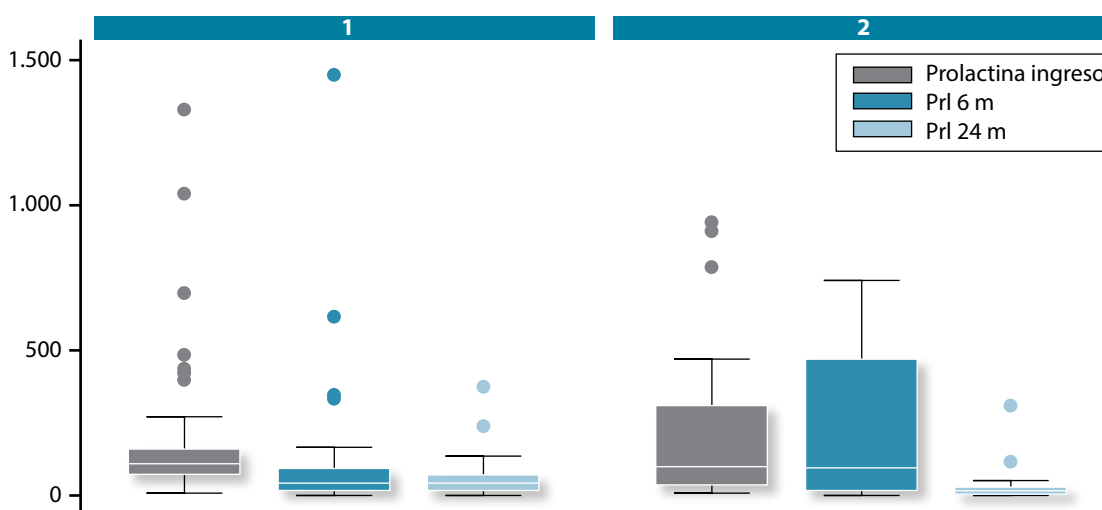


Tabla 4. Tratamiento de adenoma hipofisario productor de PRL, según su clasificación por tamaño tumoral

	Microprolactinoma*		Macroprolactinoma†		Total‡	
	68	(71,6)	27	(28,4)	95	(100)
<i>Tipo de agonista de dopamina, n (%)</i>						
BRC	57	(85)	17	(63)	74	(78,7)
CAB	42	(62,7)	19	(70,4)	61	(64,9)
Terapia con > 1 agonista de dopamina	32	(47,8)	9	(33,3)	41	(43,6)
<i>Dosis, mediana (RIQ)</i>						
BRC, mg/día	2,5	(2,5 - 5)	5	(2,5 - 7,5)	2,5	(2,5 - 5)
CAB, mg/semana	0,5	(0,5 - 0,5)	0,5	(0,5 - 1,5)	0,5	(0,5 - 1,0)
<i>Dosis acumulada mediana, mg</i>						
BRC, promedio (DS)	5.174,9	(5509,7)	7.481,6	(19342,5)	5.704,9	(10.307,5)
BRC, mediana (RIQ)	3.650	(1.350 - 7.200)	2.700	(912,5 - 4.562,5)	2.737,5	(1.350 - 6.159,4)
CAB, promedio (DS)	88,5	(94,7)	201,1	(195,6)	123,6	(146,8)
CAB, mediana (RIQ)	52	(26 - 104)	156	(40 - 286)	78	(26 - 156)
<i>Duración de tratamiento, Mediana (RIQ)</i>						
BRC, meses	36,5	(12,2 - 60)	12,2	(12,2 - 36,5)	30,2	(12,2 - 57,2)
CAB, meses	48,7	(17,5 - 79,8)	49	(15,1 - 86,3)	48,7	(17 - 85,4)
<i>Tratamiento quirúrgico, n(%)</i>						
Resección transesfenoidal	1	(1,5)	5	(18,5)	6	(6,3)
Resección transcraneal	0		3	(11,1)	3	(3,2)

*Datos disponibles de 67 pacientes. †En el grupo de macroprolactinoma se incluyeron 4 pacientes con adenoma hipofisario gigante. ‡Datos disponibles de 94 pacientes

Tabla 5. Causa de suspensión de agonista de dopamina

	BRC		CAB	
Total tratados, n (%)	74		61	
Efectos adversos gastrointestinales*	26	(35)	0	
Cefalea	1	(1,3)	0	
Exantema	0		1	(1,6)
Embarazo	3	(4)	3	(4,9)
Pobre adherencia al tratamiento†	2	(2,7)	1	(1,6)
Retiro	3	(4)	5	(6,7)
Sin registro	4	(5,4)	1	(1,6)
Resistencia ‡	1	(1,3)	2	(3,2)

*Eventos adversos gastrointestinales: síntomas como náuseas, vómito, diarrea o dolor abdominal, por los cuales se suspendió el tratamiento. †Pobre adherencia: suspensión de medicamento por voluntad propia. ‡Resistencia: según definición descrita en la tabla 1.

Discusión

El prolactinoma es el tumor hipofisario funcionante más frecuente. Representa entre 50 y 66% de todos los tumores secretores hipofisarios, aunque no hay datos en Colombia, en el servicio de endocrinología del Hospital San José de Bogotá, 37% de los tumores hipofisarios pertenecen al grupo de adenomas hipofisarios productores de PRL.

De los pacientes con microprolactinomas, encontramos que las características de nuestra población, la edad de presentación, síntomas y relación masculino:femenino fueron similares al comparar con otras series^(5,11-15). Sin embargo, el 63% de los pacientes con macroprolactinomas fueron mujeres, en quienes los síntomas predominantes fueron secundarios a efecto de masa, e hipopituitarismo a diferencia de otras series donde tal presentación es más frecuentemente en hombres con una relación 5:1⁽¹⁶⁾.

El control de síntomas fue la principal indicación de tratamiento con agonistas de dopamina. La duración del tratamiento fue similar a la reportada por la literatura (**tabla 6**); sin embargo, las dosis requeridas de CAB en el manejo de pacientes

con macroprolactinomas fueron menores en esta serie (0,5 a 1,5 mg/semana) al comparar con estudios prospectivos donde el promedio de dosis fue de 0,25 a 2,0 mg/semana, logrando normalización de niveles de PRL en el 81% y disminución de tamaño tumoral en el 91% a los 6 meses de seguimiento; en pacientes masculinos la dosis promedio fue de 2,5 a 3,5 mg/semana, logrando normalización de PRL en el 76% luego de 24 meses de seguimiento⁽¹⁶⁾.

Ningún estudio ha encontrado relación entre factores como el tamaño tumoral, niveles de PRL antes del retiro de los agonistas de dopamina y la tasa de recurrencia^(5,17). Existen reportes de tasas de remisión hasta de 70% en microprolactinomas y de 45% en macroprolactinomas, y los estudios que han descrito las tasas más bajas reportan el 21%⁽¹²⁾. En la serie, 26 pacientes normalizaron sus niveles de PRL, en 18 pacientes la lesión desapareció y 66 pacientes completaron tratamiento con agonistas de dopamina por un periodo mayor o igual a dos años y sólo se logró retiro exitoso en el 8,4% de pacientes, hallazgos que se pueden atribuir a:

- Las tasas altas de remisión se observan en series con uso exclusivo de CAB⁽¹²⁾, mientras que en esta serie el inicio de tratamiento fue para la mayoría de pacientes con BRC.
- Los estudios que reportan tasas de remisión informan un porcentaje de cambio de BRC a CAB mayor a 57%^(13,14). En esta serie fue de 43,2%.
- En esta investigación la principal limitación para el ajuste de dosis fue la intolerancia gastrointestinal a la BRC, la cual fue mayor comparada con otros estudios (35% vs 12%)⁽⁴⁾.
- La duración promedio de tratamiento con BRC fue similar a la de otras series, sin embargo, la dosis acumulada fue menor y se observó el mismo fenómeno con la CAB (**tabla 6**). Por lo cual, el uso de dosis acumuladas más bajas podría ser otro factor asociado a la baja tasa de remisión.

Según Oh, 2011, el 10% de los pacientes con prolactinomas son resistentes a los agonistas de dopamina⁽⁸⁾. En este estudio, el reporte de resistencia a BRC y CAB fue menor al informado en la literatura mundial. En estudios retrospectivos,

Tabla 6. Comparación de seguimiento

Primer autor, año [Ref.]	No. de pacientes con BRC/No. total de pacientes		Sexo (M/F)		Edad (años) (Prom±SD)		BRC, Dosis Ac (mg), Prom ± SD		DT con BRC (meses), prom ± SD (rango)		CAB, Dosis Ac (mg), Prom ± SD (rango)		DT con CAB (meses), prom ± SD (rango)	
Bogazzi, 2008 ⁽¹⁵⁾	21	/100	21	/79	41	(13)	13670 ± 17105	61 ± 43	(6 - 169)	279 ± 301	(15 - 1327)	67 ± 39	(3-199)	
Kars, 2008 ⁽¹³⁾	20	/78	13	/34	47	(1)	4216 ± 899	34,8 ± 7,2		363 ± 55	(24 - 1758)	62 ± 5	(12 - 124)	
Valette, 2009 ⁽¹⁴⁾	40	/70	33	/37	44		(ND)	12	(6 - 120)	282 ± 271		55 ± 22		
Colao, 2007 ⁽¹²⁾	0	/50	6	/44	36	(10)				414 ± 390	(32 - 1938)	74	(16 - 260)	
HSJ, 2012	74	/95	12	/83	36,3	(10,6)	5704,9 ± 10307,5	42 ± 49	(1 - 255,5)	123,6 ± 146,8	(3-624)	59,7 ± 53,5	(6,5 - 294,5)	

M, masculino; F, Femenino; Prom, promedio; SD, desviación estándar; BRC, bromocriptina, CAB, cabergolina; Dosis Ac, dosis acumulada; DT, duración de tratamiento

la resistencia a agonistas de dopamina se ha relacionado con características histológicas como el índice de proliferación y atipia celular, así como la invasión al seno cavernoso y el sexo masculino⁽¹⁷⁾. Estos últimos fueron hallazgos poco frecuentes en la población de estudio, sin embargo, los pacientes con resistencia a BRC y CAB en esta serie eran hombres con adenomas gigantes.

Los resultados del estudio son relevantes porque en Colombia existen pocas investigaciones para la caracterización demográfica de la población con diagnóstico de adenoma hipofisario productor de PRL. A pesar de que existen reportes de casos de tratamiento médico, en ellos no se llevó a cabo seguimiento bioquímico ni radiológico. Los resultados obtenidos permiten la identificación de potenciales variables que podrían influir en la duración del tratamiento y el retiro exitoso del mismo. Por ser un estudio retrospectivo, la recolección de los datos dependió de la calidad del registro en la historia clínica.

Se deben realizar estudios prospectivos para aclarar si la dosis acumulada es un factor predictor para diseñar estrategias que permitan aumentar el porcentaje de pacientes con retiro exitoso de agonistas de dopamina en pacientes con prolactinomas.

Conclusión

El prolactinoma es el tumor hipofisario funcional más frecuente. En la población del Hospital San José se identificaron características similares a las reportadas en la literatura, incluyendo esquema de tratamiento. A pesar de esto, durante el seguimiento el porcentaje de remisión en la población estudiada es bajo. Se requieren estudios prospectivos para aclarar si la dosis acumulada es un factor predictor para aumentar el porcentaje de pacientes con retiro exitoso y establecer la mejor estrategia para retiro de agonistas de dopamina en pacientes con prolactinomas.

Referencias

- Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(2):273-88.
- Reyes Leal B. Prolactinoma: tratamiento médico. *Acta Médica Colombiana* [6], 217-223. 1981.
- Klibanski A. Clinical practice. Prolactinomas. *N Engl J Med* 2010; ;362(13):1219-26.
- Hamilton DK, Vance ML, Boulos PT, Laws ER. Surgical outcomes in hyporesponsive prolactinomas: analysis of patients with resistance or intolerance to dopamine agonists. *Pituitary* 2005;8(1):53-60.
- Antagnostis P, Adamidou F, Polyzos SA, Efstathiadou Z, Karathanassi E, Kita M. Long term follow-up of patients with prolactinomas and outcome of dopamine agonist withdrawal: a single center experience. *Pituitary* 2012 Mar;15(1):25-9.
- Vroonen L, Jaffrain-Rea ML, Petrossians P, Tamagno G, Chanson P, Vilar L, et al. Prolactinomas resistant to standard doses of cabergoline: a multicenter study of 92 patients. *Eur J Endocrinol* 2012;167(5):651-62.
- Hamilton DK, Vance ML, Boulos PT, Laws ER. Surgical outcomes in hyporesponsive prolactinomas: analysis of patients with resistance or intolerance to dopamine agonists. *Pituitary* 2005;8(1):53-60.
- Oh MC, Aghi MK. Dopamine agonist-resistant prolactinomas. *J Neurosurg* 2011 May;114(5):1369-79.
- Colao A. Pituitary tumours: the prolactinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23(5):575-96.
- Fajardo-Montanana C, Daly AF, Riesgo-Suarez P, Gomez-Vela J, Tichomirowa MA, Camara-Gomez R, et al. [AIP mutations in familial and sporadic pituitary adenomas: local experience and review of the literature]. *Endocrinol Nutr* 2009;56(7):369-77.
- Lancellotti P, Livadariu E, Markov M, Daly AF, Burlacu MC, Betea D, et al. Cabergoline and the risk of valvular lesions in endocrine disease. *Eur J Endocrinol* 2008;159(1):1-5.
- Colao A, Di SA, Guerra E, Pivonello R, Cappabianca P, Caranci F, et al. Predictors of remission of hyperprolactinaemia after long-term withdrawal of cabergoline therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;67(3):426-33.
- Kars M, Delgado V, Holman ER, Feelders RA, Smit JW, Romijn JA, et al. Aortic valve calcification and mild tricuspid regurgitation but no clinical heart disease after 8 years of dopamine agonist therapy for prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(9):3348-56.
- Vallette S, Serri K, Rivera J, Santagata P, Delorme S, Garfield N, et al. Long-term cabergoline therapy is not associated with valvular heart disease in patients with prolactinomas. *Pituitary* 2009;12(3):153-7.
- Bogazzi F, Buralli S, Manetti L, Raffaelli V, Cigni T, Lombardi M, et al. Treatment with low doses of cabergoline is not associated with increased prevalence of cardiac valve regurgitation in patients with hyperprolactinaemia. *Int J Clin Pract* 2008 Dec;62(12):1864-9.
- Iglesias P, Diez JJ. Macroprolactinoma: a diagnostic and therapeutic update. *QJM* 2013 Jun;106(6):495-504.
- Delgrange E, Sassolas G, Perrin G, Jan M, Trouillas J. Clinical and histological correlations in prolactinomas, with special reference to bromocriptine resistance. *Acta Neurochir (Wien)* 2005;147(7):751-7.