Bromocriptina oral y parenteral en el tratamiento de macroprolactinomas

G. Latorre, P. Aschner

Se presentan once pacientes con el diagnóstico de macroprolactinoma tratados con bromocriptina (BrC) utilizando dos esquemas: el grupo 1 compuesto por siete pacientes recibió BrC oral en dosis de 2.5 a 10 mg diarios por un tiempo promedio de 63.8 semanas (DE = ±15.4); el grupo 2, compuesto por cuatro pacientes, recibió una sola inyección IM de 50 mg de BrC de acción prolongada (BrC LA). La respuesta terapéutica se evaluó mediante el cálculo del porcentaje de reducción total (RT) de la altura y volumen del adenoma medidos por escanografía (TAC) y de los niveles de prolactina (PRL) medidos por RIA.

Las características de los adenomas fueron similares en ambos grupos al iniciar el estudio y la RT tanto del volumen como de la PRL también fue igualmente notoria (promedios de 54.9% y 83.3% para Vol y PRL respectivamente). Sin embargo, la rapidez fue significativamente mayor en el grupo tratado con BrC LA ($p<0.01$) por lo cual la RH fue muy superior (promedio 1.4% vs. 0.03 para Vol y 3.3% vs. 0.06% para PRL). En ambos grupos la reducción de volumen se correlacionó significativamente con la reducción de PRL y ambos efectos fueron independientes de las características iniciales de los tumores.

La marcada rapidez con la cual se reduce el tumor al aplicar la inyección de BrC LA permite su empleo como una prueba terapéutica aguda en casos antes considerados eminentemente quirúrgicos. El promedio de reducción de altura con la BrC LA fue de 2 mm al cabo de una semana y 8 mm al cabo de tres o cuatro semanas, correspondiendo a una RT promedio de 11 y 40% respectivamente.

El modelo matemático que se elaboró para homologar los resultados permite comparar efectos de diferentes presentaciones de la droga cuyos tiempos de acción, duración y frecuencia de aplicación difieren.

INTRODUCCION

Se estima que los adenomas de hipófisis representan de 10 a 30% de los tumores del sistema nervioso central (1). En necropsias de personas sin evidencia clínica de enfermedad pituitaria se ha encontrado hasta un 27% de adenomas hipofisiarios, 40% de los cuales son positivos por inmunohistoquímica para la prolactina (PRL) (2). Por otro lado, se acepta que los macroprolactinomas definidos por su altura superior a 10 mm (3), son más frecuentes en personas jóvenes y tienen un curso más agresivo por su efecto de masa (4). De hecho, 68% de los macroprolactinomas tienen compromiso visual por compresión del quiasma óptico (5).

Antes del desarrollo y uso clínico de los agonistas dopaminérgicos, era imperativo el manejo quirúrgico y/o radioterapéutico de los macroprolactinomas. Corenblum y cols, informaron por primera vez la reducción de los macroprolactinomas con el agonista dopaminérgico bromocriptina (BrC) (6) y, en 1984, Landolt y cols, presentaron las primeras experiencias con una preparación de larga duración (BrC-LA), para uso parenteral y no repetible (7). La BrC-LA es el mesilato de BrC en microesferas, preparada con una técnica de aerosol

Dr. Guillermo Latorre: Residente II de Endocrinología; Dr. Pablo Aschner: Profesor Asistente, Servicio de Endocrinología, Hospital Militar Central, Bogotá.

Solicitud de separatas al Dr. Latorre

en seco, utilizando como soporte el ácido poliláctico y para suspensión un vehículo líquido con dextrán (7, 8). En el presente trabajo se muestra la experiencia con BrC oral y LA en el manejo de macroprolactinomas en el Hospital Militar Central de Bogotá, cuyos datos preliminares ya fueron comunicados (9, 10).

MATERIAL Y METODOS

Se seleccionaron once pacientes con diagnóstico de macroprolactinoma, siete mujeres y cuatro hombres con una edad promedio de 34 años (DE ±10). Cuatro pacientes consultaron por alteraciones del ciclo menstrual, tres por galactorrea y en los seis restantes el motivo de consulta individual fue: disminución de la agudeza visual, disminución de la libido, infertilidad primaria, obesidad, síndrome compatible con MEA tipo 1 y sinusitis. Las manifestaciones clínicas de los pacientes se muestran en la Tabla 1.

Se utilizaron dos esquemas terapéuticos asignados al azar así:

1. En siete pacientes (cuatro mujeres y tres hombres) se administró BrC oral en dosis que oscilaron entre 2.5 y 10 mg/día (Grupo 1).
2. En cuatro pacientes (tres mujeres y un hombre) se administró una sola dosis de BrC-LA de 50 mg por vía intramuscular (Grupo 2).

La respuesta terapéutica fue evaluada mediante la determinación de los niveles de PRL al menos en dos ocasiones durante un mismo día (rango 2-8- por día) y mediante el cálculo del volumen del macroadenoma en una escanografía de silla turca de alta resolución (Tomoscan 310, Philips Co.) utilizando cortes axiales y coronales. El volumen se calculó con base en la fórmula de Vol= mayor diámetro transverso (corte coronal) x mayor altura (corte coronal) x mayor diámetro anteroposterior (corte axial). Además, se buscó correlación con la simple medición de la mayor altura.

Para poder comparar el efecto de diferentes dosis de BrC en el tiempo, se homologaron los porcentajes de reducción tanto de PRL como de volumen (Vol) y altura (a) en la siguiente forma:

$$\text{Reducción homologada (RH) (\%/mg/mes)} = \frac{\text{\% reducción total en 30 días}}{\text{Dosis total en 30 días x tiempo seguimiento}}$$

donde: % reducción total (RT) = (1- Valor final/Valor inicial) x 100

Los resultados fueron analizados estadísticamente mediante la utilización de la prueba T de Student no pareada y por regresión simple.

RESULTADOS

A pesar de la gran variabilidad en los valores individuales de PRL y Vol, éstos fueron similares en los dos grupos al comenzar el estudio (Tabla 2). No se encontró diferencia significativa en el promedio de RT de PRL y de Vol entre los dos grupos. En ambos se observó considerable reducción tanto en los niveles de PRL (Promedio de RT = 83.3%, rango 62-87%) como en el Vol (Promedio de RT = 54.9%, rango 5-87%). Sin embargo, dichas reducciones fueron mucho más rápidas en el grupo 2, por lo cual la RH tanto para PRL como para Vol fue significativamente mayor en este grupo de pacientes tratados con BrC-LA (p<.00l) (Figura 1).

En ambos grupos la reducción del Vol se correlacionó significativamente con la reducción de la PRL calculada como RT y especialmente como

Tabla 1. *Manifestaciones clínicas de los pacientes con macroprolactinomas.*

	Mujeres (n = 7)		Hombres (n = 4)		Total (n = 11)	
	No.	%	No.	%	No.	%
Oligoamenorrea	7	100	-	-	7	-
Galactorrea	7	100	1	-	8	73
Disminución libido	2	29	4	-	6	55
Cefalea	4	57	3	75	7	64
Reducción visual	1	14	2	50	3	43

Tabla 2. *Características generales de los dos grupos de pacientes.*

	Grupo 1	Grupo 2	Diferencia
Edad (años ± DE)	35.5±10.9	31.7 ±6.7	N.S.
PRI Basal (mU/L±EE)	5206±1522	27961±16841	N.S.
Vol. Basal (mm±EE)	8015±3000	5297±813	N.S.
Dosis BrC/día(mg±DE)	5.9±3.3	50	p<.001
Seguimiento (Sem±EE)	63.8±15.4	2.7±0.6	p<.001

RH (R=.87, p<.001) (Figura 2), pero la magnitud de los dos efectos no tuvo relación con los valores basales, aunque éstos también se correlacionaron entre sí (Vol y PRL). La RT tampoco tuvo relación con la edad o con el tiempo de tratamiento en el caso del grupo 1 y sólo dependió de la dosis diaria calculada (R=.97, p<.001 para Vol y R=.81, p<.001 para PRL).

Encontramos una excelente correlación entre la altura y el Vol a lo largo del estudio (R=.84, p<.001) (Figura 3). Finalmente se observó una correlación significativa entre el Vol basal y la edad del paciente (R=.87, p<.001).

Con la BrC-LA los efectos secundarios fueron menores y consistieron en cefalea (cuatro pacientes), mareo (tres), náuseas (dos) y ortostatismo sintomático (1) que apenas se prolongaron por 1 a 2 días después de la inyección. En la Figura 4 se presenta un ejemplo de la reducción de la masa tumoral con BrC-LA.

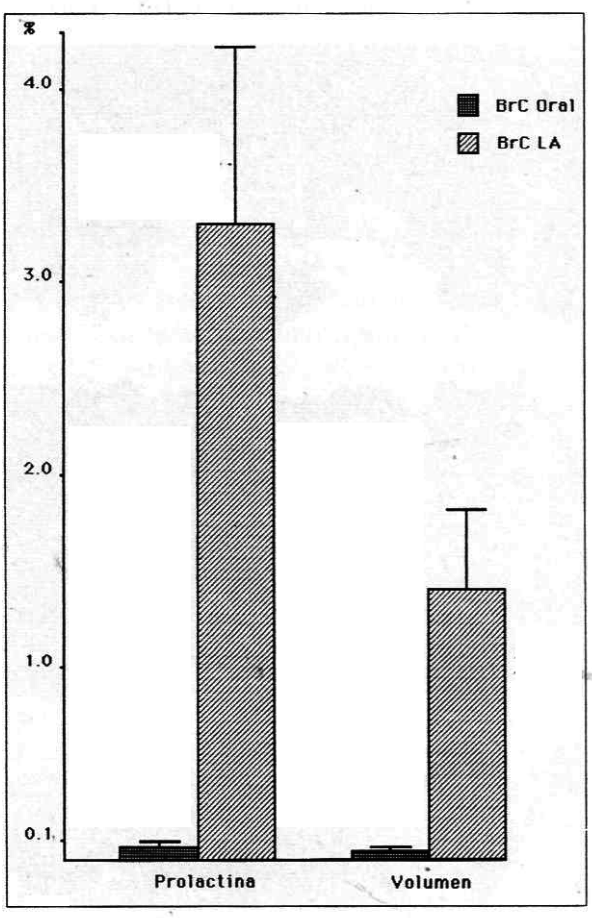

Figura 1. *Porcentaje de reducción (%) de los niveles de PRL y del volumen de los macroprolactinomas, homologado por mg de BrC y por mes. Promedio y EE.*

DISCUSION

La BrC es un agonista dopaminérgico, independiente de adenil-ciclasa, que actúa a nivel de la hipófisis anterior inhibiendo la secreción de PRL mediante la ocupación de los receptores en los lactotropos (11, 12). Se ha calculado que es trece veces más potente en esta función que el neurotransmisor al que agoniza (la dopamina) y su acción es más lenta y prolongada (13). Además, la BrC también disminuye el tamaño de las lesiones por reducción del volumen de los lactotropos, considerándose este un efecto antitumoral (14). El análisis anatomopatológico de prolactinomas tratados con BrC ha demostrado un notorio incremento de tejido fibroso en reemplazo del tejido funcional al compararlo con tumores no tratados (15).

Por todo lo anterior, se ha incrementado la utilización de la BrC en el manejo de los prolactinomas (11) y varios informes han mostrado sus ventajas incluyendo la rápida disminución de la masa tumoral, efecto necesario para su empleo en aquellos adenomas que comprimen el quiasma óptico (8,16-23). La BrC-LA permite la administración parenteral de una dosis muy alta (50 mg), cuyo efecto se puede observar al cabo de las primeras 8 horas y alcanza a durar un mes. La velocidad con que se reduce el Vol de los macropro-

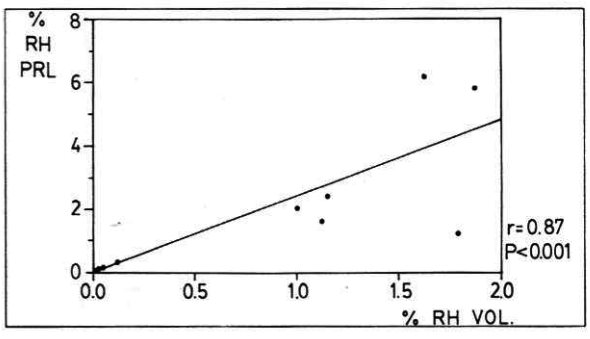

Figura 2. *Correlación entre la Reducción Homologada (RH) por miligramo y por mes, del Volumen (Vol) y de los niveles de Prolactina (PRL) con Bromocriptina. En porcentajes.*

lactinomas es mayor con la BrC-LA (semanas vs. meses) y su empleo inclusive mejora la tolerancia posterior a la presentación oral (8, 12,19).

El presente trabajo confirma los buenos resultados del empleo de la BrC en macroprolactinomas y es demostrativo de la mayor rapidez del efecto obtenido con la presentación LA a pesar de que los resultados finales son similares a los obtenidos con la preparación oral. Esta posibilidad de administrar una dosis alta por vía parenteral tienen grandes ventajas en el manejo de macroprolactinomas antes considerados eminentemente quirúrgicos por su efecto de masa sobre estructuras nerviosas.

Podría utilizarse como una prueba terapéutica aguda (19, 21), limitando la cirugía a aquellos pacientes en quienes un control escanográfico al cabo de una semana (o hasta cuatro si el caso lo permite) no demuestre reducción significativa del tumor. Esto sucedió en uno de nuestros pacientes, no incluido en esta serie, un hombre de 41 años con un macroedema e hiperprolactinemia moderada, a quien se le practicó una hipofisectomía transesfenoidal. El estudio del tejido resecado fue compatible con un adenoma no funcionante.

Dada la excelente correlación entre la medición de la altura máxima de los tumores en los cortes coronales de la escanografía y el cálculo de volumen, la primera se puede utilizar como parámetro para evaluar la reducción de masa. En nuestros pacientes el promedio de reducción observado al cabo de una semana de haber aplicado la BrC-LA fue de 2 mm y al cabo de tres a cuatro semanas fue de 8 mm. Estos resultados, que corresponden a una RT promedio de 11 y 40% respectivamente, son similares a los encontrados por otros grupos (7, 8, 20) y podrán ser utilizados como criterio mínimo para respuesta favorable y evitar la cirugía. Aunque la reducción de Vol también mostró muy buena correlación con la reducción de PRL, no consideramos conveniente utilizar esta última como único parámetro para evaluar la respuesta, especialmente tratándose de macroadenomas con compromiso neurológico.

En los primeros controles de nuestros pacientes, el valor inicial de PRL parecía predecir la magnitud de la respuesta al tratamiento (10). Sin embargo, esta correlación se perdió en el análisis final de nuestros resultados, y no encontramos ningún factor que permita estimar cuál será la respuesta del macroprolactinoma a la BrC. A la mis-

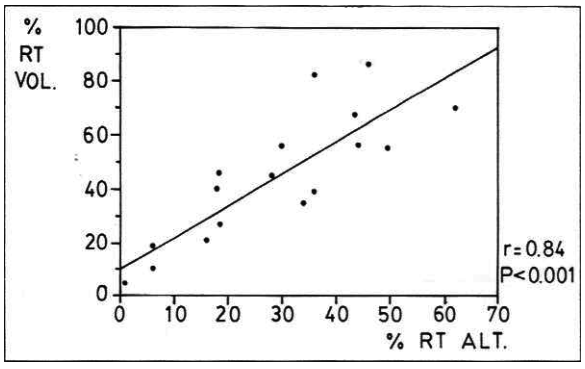

Figura 3. *Correlación entre la Reducción Total (RT) de la altura (ALT) y del volumen (Vol) de los macroprolactinomas con bromocriptina. En porcentajes.*

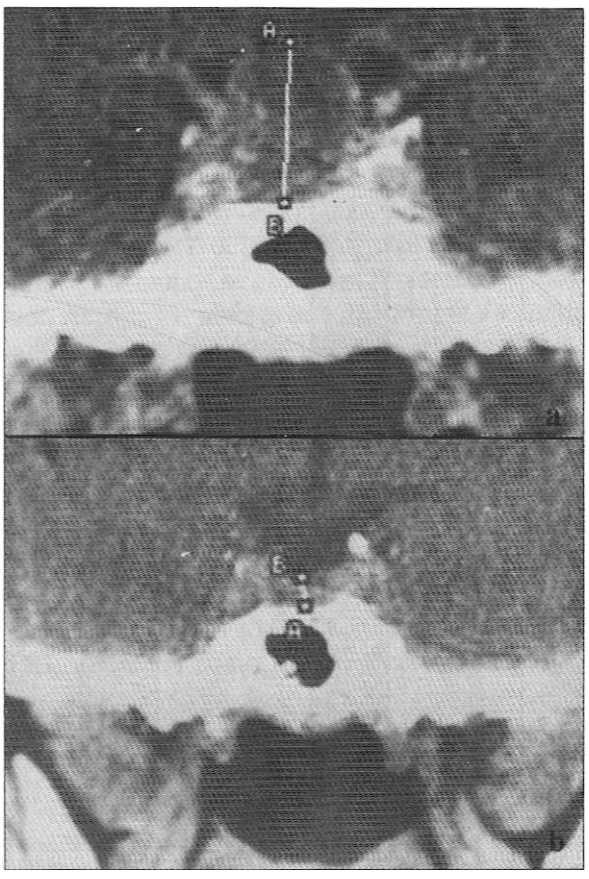

Figura 4. *Escanografía de silla turca, a) Altura inicial de un macroprolactinoma -19 mm.. b) Altura un mes luego de 50 mg intramusculares de bromocriptina (BrC-La) -4.7 mm.*

ma conclusión han llegado otros investigadores (Lancranjan I, comunicación personal).

La excelente tolerancia a la BrC-LA (a pesar de la dosis administrada) ofrece ventajas en aquellos pacientes que no toleran la BrC oral y en especial cuando los síntomas gastrointestinales son muy marcados. Este podría ser el caso de las embarazadas con macroprolactinomas, aunque hasta el momento no se ha comprobado la inocuidad de esta preparación a nivel fetal.

Finalmente, el modelo matemático que utilizamos para homologar los resultados constituye un novedoso parámetro para poder comparar esquemas terapéuticos con presentaciones de la BrC que tengan vías de administración, vidas medias y tiempos de acción diferentes. Esto puede ser de utilidad en la evaluación de nuevas preparaciones como la de larga acción repetible (BrC-LAR), en la que el soporte y el vehículo se cambian por D.L Poliláctico-co-glicoid-glucosa (24) y la de absorción oral retardada (BrC-SRO) que contiene hidroxipropil-metil-celulosa, celulosa en microcristales y cetilpalmitato (25).

SUMMARY

Eleven patients with diagnosis of macroprolactinomas treated with bromocriptine (BrC) are reported. Seven patients vere given oral BrC in daily doses of 2.5 to 10.0 mg for a mean period of 63.8 weeks; four patients were given a single IM inyection of 50 mg of long acting bromocriptine (BrCLA). The therapeutic response was evaluated by the reduction in vertical diameter and volume of the tumor, as meassured by Computed Tomography (CT Scan), as well as by the reduction of prolactin (PRL) serum levels.

The total reduction (TR) for both volume and PRL levels was 54.9% and 83.3% respectively. However, the rate of reduction was greater for BrCLA ($p<0.01$). On the other hand, volume reduction had a significant correlation with PRL reduction. The rate of reduction after BrCLA is such that its inyection can be used as a therapeutic trial; the reduction of vertical diameter was 2 mm after a week and 8 mm after 3 to 4 weeks, that is a TR of 11 % and 40%. These findings are similar to those reported previously by other investigators and could be used as minimun criterion of good response in order to avoid surgery.

AGRADECIMIENTOS

A los Laboratorios Sandoz Colombiana S.A. por habernos proporcionado la bromocriptina-LA (Parlodel-LA), y a las doctoras María Isabel Castillo y Elsa Moreno por su especial interés en los análisis de prolactina y a la National Pituitary agency por la donación de los reactivos empleados para el RIA de prolactina.

REFERENCIAS

1. **Takey Y.** Pathology of pituitary tumors and value of frozen section diagnosis. En: Tindall GT, Collins WF, eds. *Clinical management of pituitary disorders.* New York: Raven Press 1974: 94.
2. **Burrow GN, Worztman G, Rewcastle NB, et al.** Microadenomas of the pituitary and abnormal sellar tomograms in an unselected autopsy series. *N Engl J Med* 1981; **304**:156-158.
3. **Hardy J, Vezina JL.** Transsphenoidal neurosurgery of intracranial neoplasm. *Adv Neurol* 1976; **15**: 261-274.
4. **Blackwell RE.** Diagnosis and management of prolactinomas. *Fértil Steril* 1985;**43**:5-16.
5. **Halle A A, Drewry RD, Robertson JT.** Ocular manifestations of pituitary adenomas. *South Med J* 1983; **76**: 732.
6. **Corenblum B, Webster Br, Mortimer CB, et al.** Possible antitumor effect of 2-bromoergocryptine (CB-14 Sandoz) in two patients with large prolactin secreting pituitary adenomas. *Clin Research* 1975; **23**: 614A.
7. **Landolt AM, Del Pozo E, Hayek J.** Injectable bromocryptine to treat acute, oestrogen-induced swelling of invasive prolactinoma. *Lancet* 1984; **2**:111.
8. **Montini M, Pacani G, Gianola D, et al.** Long-lasting suppression of prolactin secretion and rapid shrinkage of prolactinomas after a long-acting injectable form of bromocryptine. *J Clin Endoc Metab* 1986; **63**: 266-268.
9. **Aschner P, Camacho LM, Castillo MI, et al.** Acute medical treatment of pituitary macroadenomas. *Acta Med Colomb* 1986; **11**(Supl.): 154.
10. **Latorre G, Aschner P.** Respuesta de macroprolactinomas a bromocriptina oral y parenteral. *Acta Med Colomb* 1988; **13**(Supl.): 363.
11. **Lee Vance M, Evans WS, Thorner MO.** Bromocryptine. *Ann Intern Med* 1984; **100**:78-91.
12. **Von Werden K, Schopohl J, Mehltretter G.** Oral and parenteral dopamine agonist: comparative effects. En: Besser GM, ed. *New activities in the dopamine agonist field* New Jersey: The Partenon Publishing Group 1988: 35-46.
13. **Delitalia G, Yeo T, Grossman A, et al.** A comparison of the effects of four ergot derivatives on prolactin secretion by dispersed rat pituitary cells. *J Endocrinol* 1980; **87**: 95.
14. **Tindall GT, Kovacs K, Horvath E, et al.** Human prolactin-producing adenomas and bromocryptine: a histological, immunocytochemical, ultrastructural and morphometric study. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; **55**: 1178-1183.
15. **Gen M, Uozumi T, Ohta M, et al.** Necrotic changes in prolactinomas after long-term administration of bromocryptine. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; **59**:463-470.
16. **Esiri MM, Bevan JS, Burke CW, et al.** Effect of bromocryptine treatment in the fibrous tissue content of prolactin-secreting and non-functioning macroadenomas of the pituitary gland. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; **63**:383-388.

17. **Thorner MO, Martin WH, Rogol AD, et al.** Rapid regression of pituitary prolactinomas during bromocryptine treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; **51**: 438-445.

18. **Molitch ME, Elton RL, Blackwell RE, et al.** Bromocryptine as primary therapy for prolactin-secreting macroadenomas : results of prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; **60**: 698-705.

19. **Grossman A, Ross R, Wass JAH, et al.** Depot-bromocryptine treatment for prolactinomas and acromegaly. *Clin Endocrinol* 1986; **24**:231-238.

20. **Zárate A, Morán C, Miranda R, et al.** Long-acting bromocryptine for the acute treatment of large macroprolactinomas. *J Endocrinol Invest* 1987;**10**:233-236.

21. **Grossman A, Wass JAH, Besser M.** The rapid diagnosis of sensitivity or resistance to dopamine agonist with depot bromocryptine. *Acta Endocrinol* (Copenh) 1987; **116**: 275-281.

22. **Halperin I, Rodriguez MD, Cardenal C, et al.** Treatment of pituitary macroadenomas secreting PRL, HGH, or ACTH with long-acting bromocryptine. *J Endocrinol Invest* 1987; **10**: 277-282.

23. **Wolpert SM.** The radiology of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol Metab* 1987; **16**: 731-753.

24. **Cavagnini F, Marschini C, Moro M, et al.** The use of two injectable long-acting bromocryptine preparations (Parlodel LA and Parlodel LAR, Sandoz) in patients with prolactinomas. En: Besser GM, ed. *New activities in the dopamine agonist field* New Jersey: The Parten on Publishing Group 1988:47-58.

25. **Drewe J, Abisch E, Neeter R.** Parlodel Sor: an oral modified release formulation of bromocryptine with improved tolerability. En: Besser GM, ed. *New activities in the dopamine agonist field.* New Jersey: The Partenon Publishing Group 1988: 59-71.