

Tratamiento médico de los tumores hipofisarios

M. de Bernal

Los tumores hipofisarios producen alteraciones secundarias por efecto de masa comprimiendo o invadiendo estructuras vecinas. Algunos, dependiendo de su tamaño, especialmente los macroadenomas (mayores de 10 mm), pueden a su vez comprometer o reemplazar las células hipofisarias dificultando su producción hormonal, conduciendo a situaciones de deficiencias hormonales; ocasionalmente las células tumorales pueden producir diferentes hormonas hipofisarias, con manifestaciones clínicas secundarias según el tipo de secreción.

Los prolactinomas, tumores productores de prolactina (PRL), representan, en estudios morfológicos, 26% de los tumores hipofisarios extraídos (1) y 11% en estudios de autopsias de la población general (2). Informes de experiencias reunidas en los últimos años han plasmado la posibilidad de tratamiento médico en este tipo de patología, como preparatorio, adyuvante o alternativa de la resección quirúrgica del tumor.

Actualmente se han incorporado diversas drogas, las cuales pueden disminuir o normalizar la hipersecreción hormonal y aun controlar, reducir o hacer desaparecer el tumor. La somatostatina, una hormona hipotalámica que inhibe muchos péptidos, con análogos de larga acción (SMS 201 - 995 Sandostatin, Sandoz), por vía parenteral y oral, representa una apertura para el difícil control de la hipersecreción de la hormona de crecimiento y sus manifestaciones en la acromegalia (3-5). Esta misma droga ha sido también empleada para controlar numerosas complicaciones endocrinas de

los carcinoides (6); en ambas situaciones se ha evidenciado reducción de la masa tumoral o de las metástasis.

Con el uso del SMS 201 - 995 se ha producido, sin reducción del tumor, la disminución de los niveles de TSH y la mejoría clínica en pacientes con tirotropinomas (7). Sus indicaciones en este caso están por definirse.

En el tratamiento de la enfermedad de Cushing se han empleado varias drogas previas o adjuntas a la cirugía pero no como tratamiento único definitivo. Entre éstas están la criptoheptadina con acción antiserotonérgica, antidopaminérgica, anticolinérgica y antihistamínica, con lo cual se han logrado remisiones clínicas y bioquímicas (8-9).

Otros medicamentos, como la aminoglutetimida, la metopirona y el mitotane, con acción directa sobre la síntesis de los esteroides suprarrenales, también han sido usados. El ketoconazol, que es bien tolerado y barato, produce regresión de la hipercortisolemia y sus secuelas, con recuperación de la supresibilidad hipotalámica sin modificación significativa de los niveles de ACTH (10).

El agonista dopaminérgico mesilato de bromocriptina (Parlodel®, Sandoz) ha sido empleado como coadyuvante en el tratamiento de la acromegalia, en algunos casos de síndrome de Cushing, de síndrome de Nelson y aun en carcinoides productores de ACTH, obteniéndose buenas respuestas (11).

Para los tumores productores de PRL, el tratamiento único con esta droga parece ser la elección para muchos casos o como tratamiento previo o adyuvante de la cirugía. Existen en la literatura numerosos informes de su probada eficacia para

Dra. Matilde de Bernal: Profesor Titular de Medicina Interna, Sección de Endocrinología, Facultad de Medicina, Universidad del Valle, Cali.

disminuir la prolactina, revertir los síntomas característicos (12) y aun producir disminución o desaparición del tumor en 70 a 76% de los casos (13, 14).

La evidencia de recurrencia elevada después de resección total transesfenoidal de los microadenomas y la imposibilidad de la resección completa de los macroadenomas (15, 16), han asegurado el tratamiento médico para este tumor. Existe gran volumen de experiencia con el uso oral de la bromocriptina (amida del ácido lisérgico), aunque existen otros agonistas dopaminérgicos derivados de la ergolina, tales como la dehidroergocriptina, el lisuride, el terguride, el CB-32-085 (mesulergina), la cabergolina y el pergolide.

Todos ellos, a excepción de la dehidroergocriptina, con dosis equivalentes por su eficacia en reducir la PRL, son más potentes que la bromocriptina (BrC), pero no se ha demostrado claramente en estudios controlados que produzcan menos efectos colaterales en relación a su potencia (5,17). Existe gran variabilidad en la intensidad de los efectos colaterales de estos medicamentos y se ha sugerido que el cambio de uno por otro puede resultar en una mejor tolerancia (18).

Todos los agonistas dopaminérgicos presentan efectos colaterales, tales como hipotensión, molestias gastrointestinales en 50% de los pacientes, cefaleas, tupidéz nasal y alucinaciones, que llevan a que 10% de los pacientes discontinúen el tratamiento (19, 20). Para estos efectos indeseables se han empleado vías alternas de administración de la BrC, tales como la vaginal, con disminución de efectos colaterales (21).

El tratamiento médico debe ser crónico y se tiene la impresión por el momento que debe ser de por vida en algunos pacientes, debido a la recurrencia parcial o total del adenoma al suspender la terapia (12). Por lo anterior y según el artículo de Latorre y Aschner (22), publicado en esta edición de Acta Médica Colombiana, la alternativa del uso de preparados inyectables de BrC de larga acción (Parlodel LA® de inyección única o Parlodel LAR®, Sandoz, de inyecciones múltiples) para el tratamiento crónico son opciones que se han venido investigando. Informes previos han demostra-

do que ambos inyectables son igualmente efectivos (23, 24), produciéndose disminución rápida y sostenida de la PRL, con decremento hasta de 15 % en relación con los niveles basales a la semana de la inyección, y un mes después se conserva 25% de la inhibición (25). Como también ocurre con la BrC oral, la normalización es más frecuente cuando la elevación de la PRL es moderada, pero existe una variabilidad individual en la respuesta cuya causa no está determinada.

La BrC de inyección única y múltiple producen involución tumoral. Cavagnini (25) lo detectó por estudios escanográficos en nueve de 21 pacientes (tres microadenomas y seis macroadenomas), tratados con BrC de inyección múltiple durante dos a 17 meses. En series más amplias (26, 27) se ha encontrado involución en 72% de los macroprolactinomas. Los resultados comparativos entre las formas inyectables del mesilato de BrC y la BrC oral, hasta ahora pueden resumirse así: 1. Igual capacidad para reducir y normalizar los niveles de PRL, sin saberse todavía si hay o no diferencias en el efecto antitumoral. 2. No es claro si la persistencia de este efecto y el freno hormonal continúan después de suspendidas las drogas. 3. Parece evidente, tal como se demuestra en el artículo en referencia (22), que la respuesta antitumoral es más rápida con los inyectables, aunque con el BrC también se han obtenido involuciones precoces, especialmente en los macroadenomas. Estos son interrogantes que se espera sean resueltos en estudios doble ciegos comparativos entre las varias preparaciones.

Las probables indicaciones de los inyectables reposan en una disminución de la intensidad de los efectos colaterales, los cuales sólo se presentan en 30% de los pacientes, generalmente limitados al día de la inyección y cuya incidencia disminuye con las inyecciones repetidas (25). Las otras indicaciones estarían relacionadas con la urgencia de desoprimir las estructuras vecinas al tumor, o de observar el grado de sensibilidad individual en la respuesta a la BrC.

Quedan sin resolver situaciones en las que no hay respuesta de los niveles de PRL, de la involución total o parcial del tumor, o de cuándo estas

inhibiciones no son estables y escapan a la acción de la BrC. Una solución podría ofrecerla el CV 205-502 que no es un derivado ergotamínico directo sino la conjunción de una benzoquinolina de la apomorfinina sobre el sustituto de las ergolinas. Su administración es oral y tiene una acción que va más allá de las 24 horas, con efectos colaterales moderados y pasajeros (28).

REFERENCIAS

1. Kovacs K, Horvath E, Molitch ME. Pathology of pituitary tumors. In: Molitch ME, eds. Pituitary tumors: diagnosis and management. *Endocrinol and Metab Clin North Am* 1987; **16**: 529-551.
2. Borrow GN, Wortzman 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. Lamberts SWJ, Vitterlinden P, Verschoor L, et al. Long-term treatment of acromegaly with the somatostatin analogue SMS 201-995. *N Engl J Med* 1985; **313**: 1576-1580.
4. Williams G, Ball JA, Burrim GF, et al. Effectiveness and lasting growth-hormone suppression in active acromegaly with oral administration of somatostatin analogue SM 201-995. *Lancet* 1986; **2**: 775-778.
5. Timsit J, Chanson P, Larger R, et al. The effect of the subcutaneous infusion versus subcutaneous injections of somatostatin analogue (SMS 201-995) on the diurnal GH profile in acromegaly. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1987; **116**: 108-112.
6. Larry K, Moertel CG, O'Connell MS, et al. Treatment of the malignant carcinoid syndrome. *N Engl J Med* 1986; **315**: 663-666.
7. Comi RJ, Gesundheit N, Nanes M, et al. Efficacy of SMS 201-995 in TSH secreting pituitary adenomas. *Clin Res* 1986; **34**: 714A.
8. Allgrove J, Husband P, Brook CGD. Cushing disease: failure of treatment with ciproheptadine. *Br Med J* 1977; **1**: 686-687.
9. Carpenter PC. Cushing's syndrome: update of diagnosis and management. *Mayo Clin Pro* 1986; **61**: 49-58.
10. Lolip, Berselli ME, Tagliaferri M. Use of ketoconazol in the treatment of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; **63**: 1365-1371.
11. Reith P, Monnot EA, Bathija P. Prolonged suppression of a corticotropin-producing bronchial carcinoid by oral bromocriptine. *Arch Int Med* 1987; **147**: 989-991.
12. Vance ML, Evans WS, Thorner MO. Bromocriptine. *Ann Intern Med* 1984; **100**: 78-91.
13. Demura R, Kubo O, Shizume K, Kitamura K. Changes in computed tomographic findings in microprolactinomas before and after bromocriptine. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1985; **110**: 698-705.
14. Luizzi A, Dallabonzana D, Oppizi G, et al. Low dose dopamine agonist in the long-term treatment of macroprolactinomas. *N Engl J Med* 1985; **313**: 308-312.
15. Serry O, Rasio E, Beauregard H, Hardy J, Somma M. Recurrence of hyperprolactinemia after selective transesfenoidal adenectomy in women with prolactinoma. *N Engl J Med* 1983; **309**: 280.
16. Schlechte JA, Sherman BM, Chapler FK, Vangilder J. Long-term follow-up of women with surgically treated prolactin-secreting pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; **62**: 1296-1301.
17. Melis GM, Gambacciani M, Paoletti AM, et al. Dose related prolactin inhibitor effect of the new long acting dopamine receptor agonist cabergoline in normal cycling, puerperal and hyperprolactinemic women. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; **65**: 541-5.
18. Von Werder V, Landgraf R, Muller OA, et al. Treatment of hyperprolactinemia with new dopamine agonist mesulergin (CU 32-085). In: Macleod RM, Thoiner MO, Scapagnini U, eds. Prolactin, basic and clinical correlates. Fidia Research Series Padova: Liviana Press 1985; **1**: 32-85.
19. Cuéllar FG. Bromocriptine mesylate (Parlodel) in the management of amenorrhea/galactorrhea associated with hyperprolactinemia. *Obst Gynecol* 1980; **55**: 278-282.
20. Kletzky OA, Marrs RP, Davajan V. Management of patients with hyperprolactinemia and normal or abnormal tomograms. *Am J Obstet Gynecol* 1983; **147**: 528-532.
21. Kletzky OA, Vermesh M. Effectiveness of vaginal bromocriptine in treating women with hyperprolactinemia. *Fertil Steril* 1989; **51**: 269-272.
22. La torre G, Aschner P. Bromocriptina oral y parenteral en el tratamiento de macroprolactinomas. *Acta Med Colomb* 1989; **14**: 195-197.
23. Maraschini C, Moro M, Invitti C, Brunani A, et al. Impiego di due preparazioni iniettabili di bromocriptina long-acting. Milan, Italia: Parlodel LA Parlodel LAR, Sandoz. in pazienti con prolactinoma. Prolattina 1987, Nov.
24. Pagani J, Ghiraldi G, Salmoiraghi M, et al. Bromocriptina iniettabile nel trattamento de prolattinoma: esperieze con due nuove forme geleniche in 49 casi. Milan, Italia: Prolattina 1987, Nov.
25. Cavagnini F, Maraschini M, Moro M, et al. The use of injectable long-acting bromocriptine preparations (Parlodel LA Parlodel LAR, Sandoz) in patients with prolactinoma. In: Besser GM. New activities with dopamine agonist field. New Jersey Parthenon Publishing Group 1988: 47-57.
26. Lancrajan I, Pagani G, Cavagnini F, et al. Long-term treatment with monthly injection of bromocriptine long-acting. In: Carnforth and Park Ridge, eds. Pain an reproduction. New Jersey: Parthenon Publishing Group 1988.
27. Lancrajan I, Buchfelder M, Montini M. Long-lasting suppression of PRL secretion and rapid and substained shrinkage of prolactinomas after rapid injections of long-acting injectable form of bromocriptine. *Gynecol Endocrinol* 1988; **2**: 86.
28. Van der Heijden PFM, Rolland RE, Lappohn RS. CV 205-502, a new long-acting dopamine agonist for treatment of hyperprolactinemia: clinical experience and hormonal findings in a 3-month study in hyperprolactinemic women. In: Atew activities in the dopamine agonist field. Besser GM, eds. New Jersey Parthenon Publishing Group 1988; **2**: 27-34.