



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

IMPACTO DEL TRATAMIENTO MÉDICO Y QUIRÚRGICO DE MICRO Y MACROADENOMAS HIPOFISIARIOS: PROLACTINOMAS

TESIS QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE SUBESPECIALISTA EN
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA
PRESENTA EL DR.
FILIBERTO JIMÉNEZ PÉREZ



DIRECTOR Y ASESOR DE TESIS:
DRA. IMELDA HERNÁNDEZ MARÍN

MÉXICO, D.F.

2007



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

Impacto del tratamiento médico y quirúrgico de micro y macroadenomas hipofisarios: Prolactinomas.

Impact of medical and surgical treatment of pituitary micro and macroadenomas: Prolactinomas

Dr. Filiberto Jiménez Pérez
Dra. Imelda Hernández Marín

Departamento de Biología de la Reproducción Humana. Dirección de Investigación y Enseñanza del Hospital Juárez de México SS
Correspondencia: Dra. Imelda Hernández Marín Titular del Curso de Biología de la Reproducción Humana del Hospital Juárez de México SS
Dirección: Av. Politécnico Nacional No. 5160, Col. Magdalena de las Salinas, C.P. 07760. Tel. Conmutador: 57 47 75 60.

Folio de registro: HJM 1293/06.09.25

AGRADECIMIENTOS

A Dios...

Por darme esta vida, en este lugar y momento.

A Maria Luisa...

Por existir, solo tú sabes los que significas para mí...
Por ser la compañera ideal, nadie podría hacerme más feliz...
Por tú amor, sin el que simplemente no viviría. Te amo esposa.

A mis Padres...

Por el apoyo, comprensión y cariño con que me educaron...
Por las sólidas bases con que me formaste... Gracias padre, que mis palabras te alcancen, donde sea que estés.
Por tu preocupación, amor y deseos... Gracias madre, espero cumplir tus sueños.

A mis Suegros...

Por Maria Luisa...
Por ser nuestro ejemplo, como pareja...
Por su cariño y apoyo incondicional.

A Maria Elisa y Luis Mario...

Por ser el motor que nos motiva a seguir luchando por el futuro y al mismo tiempo darnos increíbles alegrías...
Por ser como eres... Gracias mi princesa maravillosa...
Por tus locuras... Gracias mi campeón.

A la Dra. Imelda Hernández Marín...

Por su dedicación y paciencia...
Por su interés en formar profesionistas con las armas necesarias para seguir aprendiendo...
Simplemente por su valioso tiempo.

Al Hospital Juárez de México...

Por ser mí segunda casa durante los últimos seis años.

ÍNDICE

Resumen	I
Summary	II
Marco teórico	1
Introducción	1
Fisiopatología	2
Efectos de la hiperprolactinemia sobre el hipotálamo y los ovarios	3
Etiología	3
Manifestaciones clínicas	4
Diagnóstico	6
Justificación	8
Problema por investigar	9
Objetivos	9
Material y métodos	10
Variables cualitativas y cuantitativas	10
Diseño de estudio	10
Universo de estudio	10
Criterios de inclusión	11
Criterios de exclusión	11
Cronograma	11
Desarrollo del estudio	12
Resultados	13
Discusión	25
Conclusiones	28
Anexo I	29
Anexo II	31
Bibliografía	32

Palabras claves: microprolactinoma, macroprolactinoma, diagnóstico, tratamiento médico, tratamiento quirúrgico, complicaciones.

RESUMEN

Introducción: Los prolactinomas representan del 40 al 45% de todos los adenomas hipofisarios, sus manifestaciones dependen del tamaño, siendo la cefalea, trastornos visuales y neurológicos los más frecuentes para los macroprolactinomas; y los trastornos menstruales y la galactorrea para los microprolactinomas, el diagnóstico se realiza por resonancia magnética (RM) o tomografía axial computarizada (TAC), las concentraciones de prolactina en sangre también son de utilidad. El tratamiento puede ser médico y/o quirúrgico, la respuesta debe ser valorada en un plazo mínimo de seis meses. Las complicaciones del tratamiento quirúrgico deben ser buscadas y tratadas en forma oportuna.

Objetivo: Analizar el impacto del tratamiento médico y/o quirúrgico de los prolactinomas en el Hospital Juárez de México.

Material y métodos: Se revisaron los datos de 70 casos de prolactinomas atendidos entre enero 2002 a diciembre 2006, se recabó información sobre manifestaciones clínicas, determinaciones hormonales, tamaño del prolactinoma por TAC y/o RM; los datos pre y postratamiento fueron analizados, se utilizaron la t de student y la chi cuadrada, se estableció el índice de correlación de Pearson entre el tamaño del prolactinoma y las concentraciones de prolactina al momento del diagnóstico.

Resultados: Sesenta y cuatro casos (91.43%) fueron del sexo femenino y 6 (8.57%) del masculino, se encontró una frecuencia de 65.71% de macroprolactinomas y 34.29% de microprolactinomas. La respuesta al tratamiento médico en mujeres con microprolactinomas (22), fue del 95.45%, determinado por la disminución de la concentración sérica de prolactina, solo 1 (4.54%) presentó persistencia del microadenoma, siendo tratada en forma quirúrgica. Los macroprolactinomas bajo tratamiento quirúrgico mostraron remisión de la cefalea (81.82%), los trastornos visuales (78.93%) y la galactorrea (78.79%), la disminución de las concentraciones de prolactina fueron significativas en los grupos de tratamiento quirúrgico ($p=0.001$), médico + quirúrgico ($p=0.001$) y quirúrgico + radioterapia ($p=0.006$); en este grupo el tratamiento médico no presentó diferencias significativas entre la prolactina pre y postratamiento ($p=0.284$).

Conclusiones: El tratamiento médico es la opción de primera línea en microprolactinomas, la combinación del tratamiento quirúrgico con el médico y/o radioterapia es la mejor opción para los macroprolactinomas, incluso los recidivantes, aunque la frecuencia de complicaciones se ve aumentada. Se propone un formato para la valoración pre y postterapéutica de pacientes con prolactinomas.

SUMMARY

Introduction: The prolactinomas represents the 40 to 45% of all pituitary adenomas, their manifestations depend on the size; headaches, visual and neuroophthalmological alterations were most frequent related with macroprolactinomas; menstrual disorders and galactorrhea to the microprolactinomas, the diagnosis is carryout by magnetic resonance imaging (MRI) or computed tomography (CT), serum levels of prolactin (PRL) are useful too. The treatment could be medic and/or surgical, depending on the manifestations of the prolactinoma; the beneficial effect are present at least six months. The complications of surgical treatment should be detected and treated opportunely.

Objective: Analyze the impact of the medical and/or surgical treatment for prolactinomas in the Hospital Juárez de México.

Material and methods: The data of 70 cases of prolactinomas treated between January 2002 to December 2006, were revised; we collected the clinical information, serum hormonal levels, prolactinoma's size measured by CT and/or MRI; the data pre and post therapy were analyzed by t of Student and x square test; the association between size of prolactinoma and the PRL serum levels was made with Pearson index.

Results: sixty four (91.43%) were females and six (8.57%) males. It was found a frequency of 65.71% macroprolactinomas and 34.29% microprolactinomas. A favorable outcomes with medical treatment (n=22) was in 95.45% of women, showed significant decrease in serum prolactin levels, only in one case (4.54%) the surgical treatment was required due to persistent microadenoma. The macroprolactinomas underwent surgical treatment have remission in headaches (81.82%), visual deficits (78.93%) and galactorrhea (78.79%), the serum prolactin levels before treatment in patients with macroprolactinomas decrease significantly in posttreatment measure in the surgical group ($p=0.001$), medical/surgical treatment ($p=0.001$) and surgical/radiotherapy ($p=0.006$); the medical treatment did not have differences between two measures ($p=0.284$).

Conclusions: The medical treatment is the best option in microprolactinomas treatment, the surgical treatment and this combination with medical or radiotherapy is the major option for macroprolactinomas. We propose a format to improve pre and posttreatment patients' valuation.

MARCO TEÓRICO

Introducción.

Los adenomas hipofisarios son relativamente comunes, representando el 10 a 15 % de todos los tumores intracraneales, es importante mencionar que algunos no producen manifestaciones clínicas nunca, sin embargo entre 2 y 8 de 100,000 individuos por año requieren evaluación por secreción hormonal anormal y/o efecto de compresión tumoral sobre la silla turca (1). La relación entre sexos esta determinada por el tipo de adenoma y la edad en que se efectúe el diagnóstico, Pickett C.A. publicó en el 2003 una revisión en la que reporta una prevalencia de los prolactinomas del 40 a 45 % de todos los adenomas hipofisarios, con predominio de mujeres entre la 3ª y 4ª década de la vida, con relación hombre/mujer 1:10. Esto lo convierte en el adenoma más frecuente y con implicaciones reproductivas importantes; tan solo en lo que refiere a la amenorrea el 20% se debe a elevación de las concentraciones séricas de prolactina (PRL), secundaria a los tumores hipofisarios que corresponden a prolactinomas (2).

La hiperprolactinemia altera la secreción, en pulsatibilidad y frecuencia, de las gonadotropinas (FSH y LH) y afecta la esteroidogénesis gonadal, lo que resulta en trastornos menstruales (opso/amenorrea) y esterilidad, la amenorrea se manifiesta en el 90% de las mujeres con prolactinomas quienes además sufren de galactorrea en el 80% de los casos (3). La detección previa a manifestaciones neurológicas centrales es mayor en mujeres, posiblemente debido a que la sintomatología lleva a una consulta más temprana por parte de las mismas, con excepción de las pre y posmenopáusicas. La disfunción gonadal en mujeres, se debe a la interferencia con el eje hipotálamo – hipófisis – gónada por la hiperprolactinemia, la función menstrual se repone cuando los valores se reducen a lo normal, las opciones de tratamiento van a estar condicionadas a la presentación y evolución clínica de las pacientes, siendo de vital importancia el

seguimiento endocrino y reproductivo para un tratamiento adecuado con el mejor pronóstico posible (4, 5), sobre todo por la alta incidencia de complicaciones después del tratamiento quirúrgico.

Fisiopatología.

Los adenomas productores de PRL son los tumores más frecuentes de la hipófisis y entre éstos predominan los microadenomas. Los síntomas de los prolactinomas están más relacionados con la hiperprolactinemia, pero en casos de macroadenomas pueden presentarse síntomas de compromiso local como cefalea, defectos del campo visual y, más raramente, síntomas de compresión del seno cavernoso (1). Las pruebas de función dinámica propuestas para el diagnóstico diferencial entre las causas idiopática y tumoral de la hiperprolactinemia no son útiles de manera individual, sólo pudieran usarse para discriminación grupal. Después de confirmado el diagnóstico de hiperprolactinemia deberá buscarse la presencia de una lesión compatible con un tumor hipofisario a través de la tomografía axial computarizada contrastada o la resonancia magnética nuclear de silla turca (1, 6).

La PRL (PRL) es una de las hormonas adenohipofisarias cuya molécula se compone de 198 residuos aminoacídicos con 6 hemicistinas como característica principal, su secreción es pulsátil y circadiana, los valores más elevados se encuentran en la fase "nom-REM" del sueño y durante la fase lutea del ciclo menstrual de la mujer, así como durante la vida fetal a partir de la semana 30 y hasta la primera semana de recién nacidos (6).

La secreción inadecuada de PRL puede producir en la mujer alteraciones del ciclo menstrual, trastornos de la ovulación, infertilidad y galactorrea, es importante conocer los efectos de la hiperprolactinemia sobre el hipotálamo y el ovario, así como su causa, cuadro clínico y diagnóstico.

Efectos de la hiperprolactinemia sobre el hipotálamo y los ovarios

La hiperprolactinemia ocupa un lugar de importancia entre las causas de trastornos de la ovulación e infertilidad en la mujer; aunque no se conoce con exactitud el mecanismo por el cual se produce, se plantea que los altos niveles de PRL en sangre, podrían provocar anovulación por bloqueo del pulso de la hormona luteinizante (LH) y por interferencia en el efecto del mecanismo de retroalimentación positiva del estradiol (E2) al nivel hipotalámico, mediante el bloqueo de los receptores de estrógenos. En el ovario, la hiperprolactinemia puede provocar disminución del número o de la afinidad de los receptores de LH en el cuerpo lúteo, lo cual se asocia a una disminución en la producción y secreción de progesterona y podría explicar el hallazgo clínico de mujeres infértiles con deficiencia de la fase lutea y niveles bajos de progesterona (6, 7).

Etiología

Existen múltiples situaciones en las cuales los niveles de PRL se elevan de forma transitoria o permanente; cuando esto se produce por causas como: el sueño, el embarazo, la lactancia, la manipulación de la mama, el ejercicio y el coito con orgasmo, estamos en presencia de causas fisiológicas de hiperprolactinemia.

El tumor hipofisario productor de PRL es el más frecuente de los tumores de esta glándula y por tanto, al diagnosticar una hiperprolactinemia constituye una obligación descartar su presencia. También debemos investigar otras causas que incrementan las cifras de PRL, como son: el uso de psicofármacos, estrógenos u otros medicamentos, la presencia de hipotiroidismo primario. En este último se produce una hiperplasia de las células hipofisarias como respuesta a la acción de la TRH que no sólo estimula a las células tirotrópicas sino también a las lactotrópicas lo cual explicaría, la existencia de hiperprolactinemia. Se ha descrito además esta entidad en pacientes con hipotiroidismo subclínico y asociación de hipotiroidismo primario y tumor productor de PRL en un mismo paciente. La hipofisitis linfocítica

también se ha descrito entre las causas de hiperprolactinemia, por sí sola o asociada a otras endocrinopatías "linfocíticas" como la tiroiditis linfocítica, enfermedad de Hashimoto y paratiroiditis. Otros han hallado hiperprolactinemia en pacientes con tumor dermoide del ovario, miomatosis uterina, en el curso de leucemia mieloide aguda, en la esclerosis múltiple, en la psoriasis y en el *lupus* eritematoso sistémico; así como la enfermedad de Cushing, por un tumor mixto productor de ACTH y PRL (6, 7, 8).

Manifestaciones clínicas

La cefalea es un síntoma común, hasta 35% de los microprolactinomas y en 60.5% de los macroprolactinomas, las pacientes lo describen como penetrante, de tipo frontal, debajo de los ojos; así como trastornos del campo visual, que cuando aparecen hacen sospechar la causa tumoral por extensión supraselar y compresión del quiasma óptico, los trastornos mas frecuentes son hemianopsia bitemporal en 62%, hemianopsia unilateral temporal en 26%, cuadrantopsia bitemporal y atrofia óptica en 14% y disminución de la agudeza visual en 34% (9).

La amenorrea y la galactorrea son las manifestaciones más importantes para sospechar una hiperprolactinemia desde el punto de vista clínico, pueden aparecer después de un embarazo o sin relación con éste. La amenorrea secundaria es el trastorno menstrual más llamativo para el diagnóstico clínico, pero la oligomenorrea, la amenorrea primaria y la hiperpolimenorrea son otras manifestaciones de la esfera ginecológica que se presentan con frecuencia. La galactorrea puede ser unilateral o bilateral, espontánea o presentarse sólo por la manipulación de la mama, pero su ausencia no niega la hiperprolactinemia ni su presencia la afirma. Cuando la galactorrea aparece asociada a amenorrea secundaria o primaria, el diagnóstico de hiperprolactinemia es muy probable y la posibilidad de un tumor hipofisario es mayor que si aparecieran estos síntomas aislados (1, 10).

En las pacientes adolescentes, los síntomas más frecuentes son amenorrea (primaria o secundaria), cefalea, retraso puberal, galactorrea y alteraciones del campo visual, y en ellas la causa tumoral aparece con mucha frecuencia, lo cual se trata de explicar por un aumento de los estrógenos en la adolescencia, así como la influencia de opiáceos endógenos, péptido intestinal vasoactivo (VIP), histamina, sustancia P y neurotensina, que están involucrados en la génesis de estos adenomas en los albores de la edad reproductiva (1, 6).

La hiperprolactinemia puede acompañarse de una caída importante de los valores de estrógenos en la primera fase del ciclo menstrual y provocar un hipogonadismo que, de mantenerse, puede conducir a una osteoporosis; en los hombre produce manifestaciones propias de hipogonadismo como disminución de la libido, disfunción eréctil, osteoporosis y ginecomastia, al no contar con un signo tan evidente como las alteraciones menstruales y la galactorrea en las mujeres, es mas frecuente que en los hombre los síntomas y signos sugerentes de prolactinoma sean los neurooftalmológicos (11).

En una mujer aparentemente normal cuyo único problema es la infertilidad o simplemente los antecedentes de abortos espontáneos repetidos antes de las 12 semanas, como expresión de un defecto de la fase lútea, la hiperprolactinemia puede ser la causa, producida por un prolactinoma que aún no se manifieste por síntomas relacionados a su efecto de masa en la silla turca. Otra de las manifestaciones clínicas que se puede presentar en este trastorno es el hirsutismo, como expresión del hiperandrogenismo que se desarrolla por aumento de la producción de andrógenos adrenales y ováricos. El síndrome de ovarios poliquísticos puede asociarse con hiperprolactinemia, pero el mecanismo por el cual la PRL se eleva no está claro, aunque se plantea que está en relación con el aumento de la producción de estrógenos (11). También puede encontrarse hiperprolactinemia sin ninguna manifestación clínica, por la presencia en sangre de la forma molecular conocida por *big-big* PRL, por su alto peso molecular (> 60000 D), a lo que se denomina *macroprolactinemia* (6, 7).

Diagnóstico

Los estudios imagenológicos simples de la silla turca fueron los primeros en utilizarse; en particular, las vistas lateral y frontal de cráneo y selectiva de la silla turca. En estos estudios se pueden hallar deformidades y aumento de tamaño de la silla turca, erosión del piso, destrucción de las apófisis clinoides posteriores, así como destrucción total de la silla turca; imágenes que sugieren la presencia de un tumor hipofisario. La tomografía axial computadorizada (TAC) vino a revolucionar el campo de la radiología y el uso de contrastes ha permitido establecer con mayor certeza el diagnóstico de tumores pequeños y, por tanto, muchas de las hiperprolactinemias antes consideradas idiopáticas hoy se diagnostican como tumores. La resonancia magnética nuclear (RMN) es otro de los estudios imagenológicos que se utilizan hoy para detectar la presencia de un tumor hipofisario y algunos investigadores la consideran más específica en el diagnóstico de microadenoma que la TAC. Los equipos más modernos de TAC y RMN pueden realizar cortes de 1-2 mm, utilizan poca radiación y pueden detectar tanto extensión supraselar como paraselar del tumor (1).

Los estudios del campo visual y la perimetría están indicados en pacientes con macroadenomas y con extensión supraselar del tumor o cuando se obtienen síntomas y signos de afectación de esta esfera al realizar el examen oftalmológico, lo cual ocurre hasta en 12% de los pacientes, las principales manifestaciones son hemianopsia bitemporal, por compresión central del quiasma óptico, y ceguera monocular, por neuropatía óptica unilateral (10).

En toda paciente con galactorrea, trastornos menstruales, hirsutismo, disminución de la libido o infertilidad, deben determinarse los niveles de PRL plasmática, entre el tercer y quinto día del ciclo menstrual, si este es regular o en cualquier momento, si presenta amenorrea u oligomenorrea. Si en la primera determinación se obtienen cifras elevadas debe repetirse y si se confirma nuevamente, se establece el diagnóstico de hiperprolactinemia. Una historia clínica completa, con un interrogatorio y examen físico detallados, permitirá

orientarnos hacia la causa de la hiperprolactinemia. La primera causa que se debe descartar antes de emprender otros estudios, es el embarazo. El uso de estrógenos, anticonceptivos orales y drogas que aumentan la secreción de PRL debe precisarse en el interrogatorio. Una vez comprobado lo anterior se investigará la existencia de un hipotiroidismo primario (1, 5).

Así, en mujeres que presentan hiperprolactinemia, con todas las causas conocidas excluidas y estudios anatómicos normales, es posible plantear un diagnóstico de hiperprolactinemia idiopática, por lo que éste es solo un diagnóstico de exclusión.

En conclusión, la causa más frecuente de hiperprolactinemia en la mujer es el adenoma hipofisario productor de PRL (prolactinoma), los síntomas de más valor diagnóstico (amenorrea y galactorrea) están relacionados con el trastorno hormonal, aunque en casos de macroprolactinomas pueden presentarse manifestaciones neurooftalmológicas, de primera instancia. Además de la determinación de PRL, los estudios de mayor valor diagnóstico son los imagenológicos. El estudio del campo visual es útil en el diagnóstico del macroprolactinoma y en la valoración evolutiva de los pacientes que lo padecen y posterior al tratamiento.

JUSTIFICACIÓN

En el servicio de Biología de la Reproducción Humana del Hospital Juárez de México se encuentra un número importante de pacientes con diversas secuelas del tratamiento quirúrgico de prolactinomas y no menor cantidad de pacientes bajo tratamiento médico de micro y macroprolactinomas, por lo que la intención del presente estudio es establecer la correlación diagnóstica clínico, radiológica e histopatológica, valorar las indicaciones y respuesta al tratamiento médico y/o quirúrgico y establecer las afecciones endocrinas reproductivas asociadas a esta patología, con la finalidad de contar con un análisis de la casuística de nuestra unidad y establecer un protocolo de valoración pre y postoperatoria adecuado para los servicios involucrados en el manejo de las pacientes con esta afección.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cual es el impacto del tratamiento medico y quirúrgico de los micro y macroadenomas hipofisarios (Prolactinomas) en el Hospital Juárez de México?

PLANTEAMIENTO DE LA HIPÓTESIS

Al ser un estudio descriptivo no requiere el planteamiento de una hipótesis

OBJETIVOS

Objetivo General

Analizar el impacto del tratamiento médico y/o quirúrgico de los micro y macroprolactinomas en pacientes atendidas en el Hospital Juárez de México.

Objetivos específicos

- Identificar las indicaciones de los métodos diagnósticos utilizados para la valoración de pacientes con sospecha de micro y macroprolactinomas.
- Analizar los resultados e interpretación de los estudios de laboratorio y gabinete de pacientes con manifestaciones clínicas sugerentes de micro y macroprolactinomas pre y postratamiento.
- Evaluar los resultados del tratamiento médico y quirúrgico de micro y macroprolactinomas.
- Proponer el protocolo necesario para la valoración preterapéutica de los micro y macroprolactinomas; y el correspondiente al seguimiento posterapéutico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Variables cualitativas

- Sexo
- Manifestaciones clínicas
 - Endocrinas
 - Neurooftalmológicas
- Resultados paraclínicos
 - Campimetría
 - TAC
 - RM

Variables cuantitativas

- Peso
- Talla
- IMC
- Ferriman-Gallwey
- Resultados paraclínicos
 - PRL, GH y cortisol
 - FSH, LH y E2 o T
 - Perfil tiroideo
 - Tamaño de prolactinoma

Universo de estudio

- Pacientes atendidas en el servicio de Biología de la Reproducción Humana y Neurocirugía por micro y macroprolactinomas del 1 de enero 2002 al 31 de diciembre 2006.

Diseño de estudio

- Estudio de casos
- Longitudinal
- Prospectivo
- No experimental
- Clínico

Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico clínico y paraclínico de micro o macroprolactinoma
- Expediente completo
- Antecedente de tratamiento médico y/o quirúrgico para prolactinoma.

Criterios de exclusión

- Expediente incompleto
- Abandono y/o rechazo de tratamiento
- Resultados histopatológicos que no correspondan a adenomas hipofisarios

Recursos financieros

Autofinanciable

Cronograma

- Marzo a Abril del 2006
 - Investigación bibliográfica
- Mayo 2006
 - Realización de protocolo
- Junio 2006 a Diciembre 2006
 - Captación de pacientes y revisión de expedientes
 - Inicio y seguimiento de tratamiento médico
 - Captación de datos de pacientes con tratamiento quirúrgico
 - Concentración de datos
- Enero a Marzo 2007
 - Análisis estadístico de los resultados
 - Elaboración y presentación de tesis

Desarrollo.

Se revisaron los expedientes de 95 pacientes atendidas en el Hospital Juárez de México por micro y macroprolactinomas, de los que se descartaron 25 por no cubrir los criterios de inclusión (18 por expediente incompleto, 2 por abandono del tratamiento y 5 por diagnóstico histopatológico que no correspondía a adenoma hipofisiario).

Se realizó la captación de la información considerando edad, sexo, peso, talla, IMC, manifestaciones clínicas y niveles de PRL pre y postratamiento, concentraciones séricas pre y/o postratamiento de FSH, LH, estradiol (E2), testosterona, perfil tiroideo y cortisol matutino por pruebas de radioinmunoanálisis; tamaño del adenoma pre y postratamiento, reportado en tomografía axial computarizada (TAC) o resonancia magnética nuclear, campimetría pre y postratamiento. Se registró el tipo de tratamiento, indicación, tiempos de uso, en caso de tratamiento médico; y cambios en estrategia terapéutica, efectos adversos, complicaciones y recidivas posquirúrgicas; se confirmó y registro el diagnóstico histopatológico en casos de exéresis. Todo esto llenando el formato aprobado para este protocolo (Anexo I) para cada caso que cumplía con los criterios de inclusión.

La información se analizó en los programas Excel de microsoft 2003 y en SPSS v 10, realizando pruebas de distribución, media y desviación estándar; y de significancia estadística, t de Student en concentraciones de PRL y tamaño del prolactinoma (variable cuantitativas) y χ^2 para manifestaciones clínicas (variables cualitativas) pre y postratamiento, considerando un valor significativo para $P < 0.5$. Se calcularon porcentajes de respuesta al tratamiento y complicaciones.

RESULTADOS

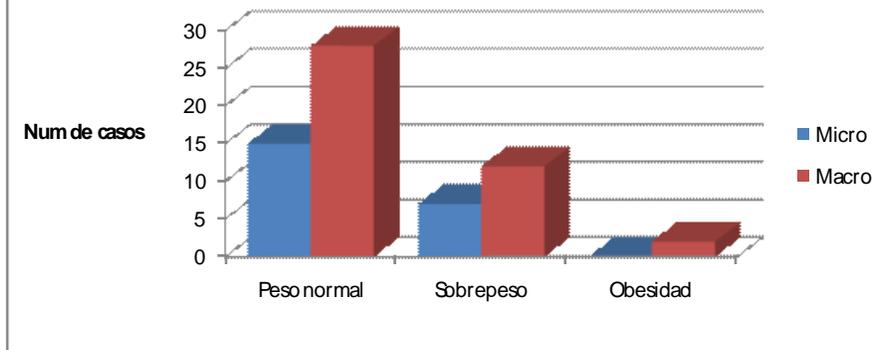
De los 70 casos de prolactinomas, 64 fueron del sexo femenino (91.43%) y 6 (8.57%) del sexo masculino, el 65.71% fueron macroprolactinomas (46 casos) y 34.29% microadenomas (24 casos). La media de edad según el sexo fue 24.69 años con una desviación estándar (DS) de 5.27 (IC de 24.21-25.14, al 95%) para las mujeres y 37.53 años con DS de 6.60 para los hombres (IC 35.72-39.36, al 95%). En lo que respecta al peso (Cuadro 1) se observó una media de 24.01 Kg/m² y una DS de 2.91 (IC de 23.75-24.25, al 95%), midiendo el índice de masa corporal (IMC), se observó una frecuencia de 3.12% de obesidad para mujeres en el grupo de macroprolactinomas, sin observar obesidad en las que tenían diagnóstico de microprolactinomas; de las 19 pacientes con sobrepeso (29.69%) el 36.84% tuvieron microprolactinoma y el 63.16% macroprolactinomas; y de las 43 pacientes sin alteraciones del peso (67.19%) presentaron la siguiente distribución en cuanto al tamaño del prolactinoma: el 65.12% fueron macroprolactinomas y el 34.38% microprolactinomas (Grafico 1).

Cuadro 1. Distribución de pacientes por IMC y tamaño de prolactinoma.					
Clasificación por IMC*	Microprolactinomas (n=24)		Macroprolactinomas (n=46)		Total
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	
Normal	0	15	0	28	43
Sobrepeso	2	7	3	12	24
Obesidad	0	0	1	2	3
Total	2	22	4	42	70

*Criterios según la OMS en kg/m²: Normal 18-24.9, Sobrepeso 25-29.9, Obesidad >30.

Los hombres presentaron obesidad en 25% y sobrepeso 75% en el grupo de macroprolactinomas, los 2 casos con microprolactinomas presentaron sobrepeso. Ninguno de los pacientes masculinos presentó IMC normal, el 83.33% con sobrepeso y el 16.67% obesidad sin importar el tamaño del prolactinoma, con una media de IMC de 28.12 y una DS 1.64 (IC 27.66-28.57, al 95%).

Grafico 1. Frecuencia de Micro y Macroprolactinomas por categoría de peso. Mujeres (n=64)



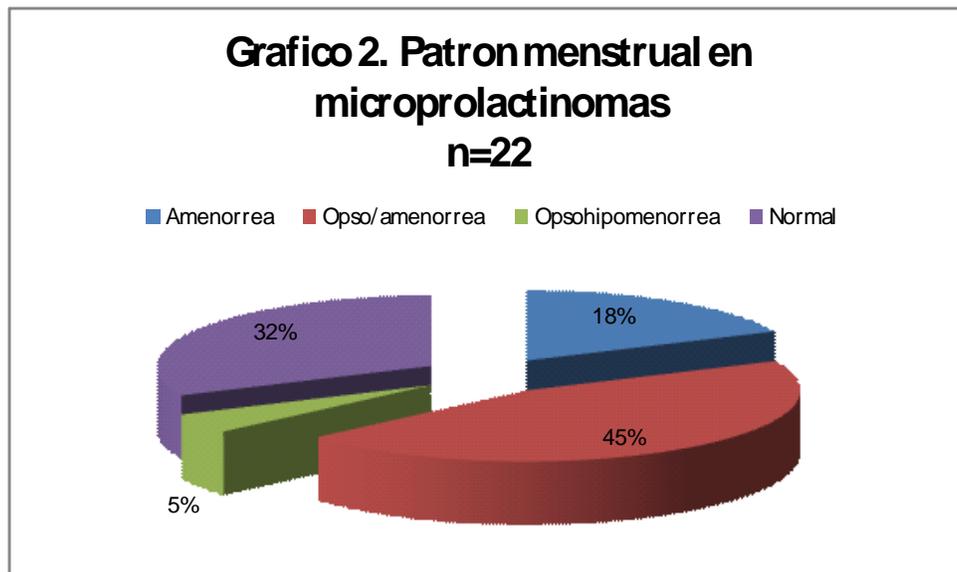
Fuente: Archivo clínico "Hospital Juárez de México".

Las manifestaciones clínicas se agruparon según tamaño del prolactinoma y por sexo, observando en mujeres (cuadro 2) mayor prevalencia de galactorrea en ambos grupos, en microprolactinomas 81.81% y en macroprolactinomas 78.51%. En segundo lugar de frecuencia se encuentran los trastornos menstruales con 68.18% para el grupo de microprolactinomas y 66.67% en macroprolactinomas. Ambos coinciden con alta frecuencia en los dos grupos, 83.33% para los microprolactinomas y 84.85% en macroprolactinomas.

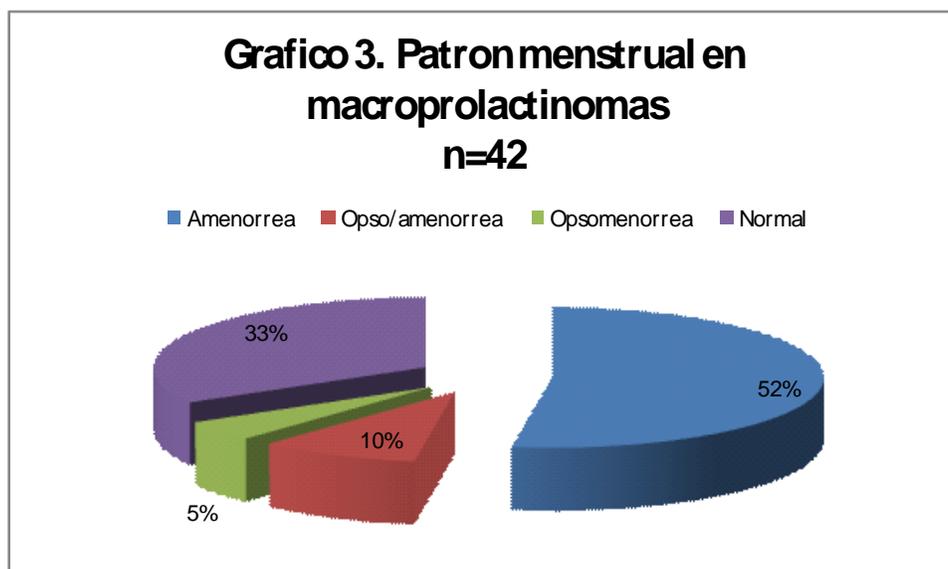
Manifestaciones clínicas	Microprolactinoma (n=22)	Macroprolactinoma (n=42)	Total (n=64)
Galactorrea	18	33	51
Trastornos menstruales	15	28	43
Hirsutismo	8	12	20
Disminución de libido	2	7	9
Cefalea	7	19	26
Trastornos visuales	5	17	22
Cráneo hipertensivo	0	14	14
Sx quiasmático	0	11	11
Infertilidad	6	7	13

Fuente: Archivo clínico "Hospital Juárez de México".

Los trastornos menstruales mas frecuentes fueron los ciclos de opsoamenorrea con 45.46%, amenorrea 18.18% y opsohipomenorrea 4.54%; 31.82% presentaron patrón menstrual normal en el grupo de microadenomas (Grafico 2). En el grupo de macroprolactinomas se presentaron el 33.33% con patrón menstrual normal, los trastornos menstruales se distribuyen como sigue: las pacientes con amenorrea se encontraron con una frecuencia del 52.38%, opsoamenorrea en 9.52% y 4.76% pacientes con opsomenorrea (Grafico 3).

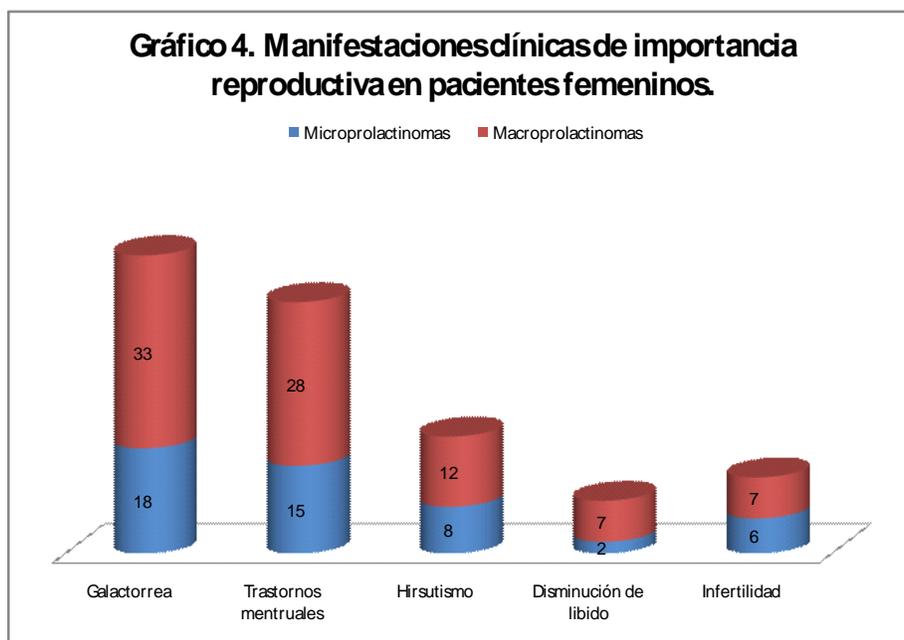


Fuente: Archivo clínico "Hospital Juárez de México".



Fuente: Archivo clínico "Hospital Juárez de México".

Las manifestaciones clínicas con implicaciones reproductivas presentaron la siguiente distribución (Gráfico 4), pacientes con diagnóstico de infertilidad 1ª y/o 2ª se encontraron en 27.27% en el grupo de microprolactinomas y 16.67% en los macroprolactinomas, hirsutismo en 36.36% y en 28.57%, y disminución de la libido en 9.09% con 16.67% en ambos grupos respectivamente, la galactorrea y los trastornos menstruales fueron descritos previamente.



Fuente: Archivo clínico "Hospital Juárez de México".

Por lo que concierne a las manifestaciones neurooftalmológicas los microprolactinomas presentaron una frecuencia de cefalea en 31.82%, trastornos visuales en 22.73%. En los macroprolactinomas la cefalea fue la manifestación mas frecuente con 45.24%, seguida de los trastornos visuales que se encontraron en 40.48%, aunque las manifestaciones más serias fueron el cráneo hipertensivo con 33.33% y el Sx quiasmático con 26.19%, ambas son indicación de tratamiento quirúrgico. De los trastornos visuales la presentación en los microprolactinomas fue de visión borrosa en 3 casos (13.64%) y hemianopsia bitemporal en 2 (9.09%). En los macroprolactinomas la hemianopsia bitemporal se presentó con una frecuencia de 30.95%, amaurosis unilateral en 4.76%, cuadrantopsia y la hemianopsia temporal derecha coincidieron en 2.38%.

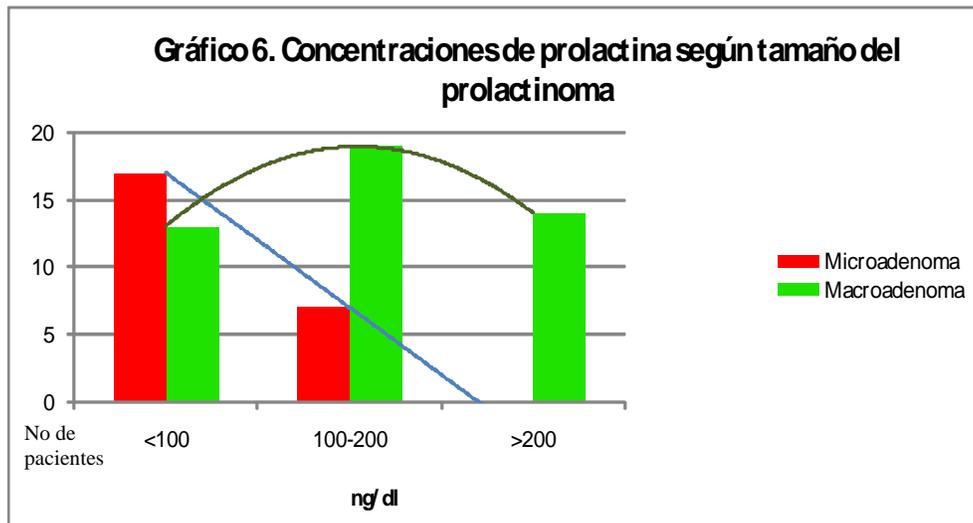
Las manifestaciones clínicas de los casos del sexo masculino se describen en el cuadro 3. Sin diferenciar entre micro y macroprolactinoma, ya que el número de pacientes no permite un análisis comparativo, la cefalea fue el trastorno mas representativo junto con la disminución de la libido, ambas en 66.67% de los casos, seguidas de la disfunción eréctil y los trastorno visuales en 50% de los casos, con 33.33% de frecuencia se encontraron la infertilidad y el cráneo hipertensivo; el Sx quiasmático se presentó en 1 caso (16.67%), este último caso presentó todas las manifestaciones clínicas durante el pretratamiento.

Cuadro 3. Manifestaciones clínicas en hombres por tamaño de adenoma.			
Manifestaciones clínicas	Microprolactinoma (n=2)	Macroprolactinoma (n=4)	Total (n=6)
Disfunción eréctil	1	2	3
Disminución de libido	2	2	4
Trastornos de la cuenta espermática	0	2	2
Cefalea	1	3	4
Trastornos visuales	1	2	3
Cráneo hipertensivo	0	2	2
Sx quiasmático	0	1	1

Fuente: Archivo clínico "Hospital Juárez de México".

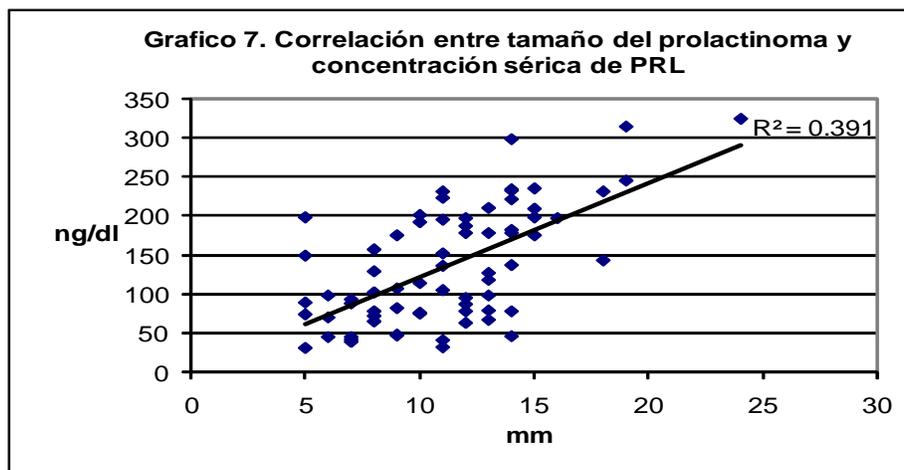
Los estudios hormonales revelaron concentraciones séricas de PRL con rango de 31 ng/dl a 198ng/dl en microadenomas (n=24), con una media e 78.42 ng/dl y una DS de 45.06 (IC de 72.22-84.63, al 95%); y en los macroprolactinomas (n=46) un rango de 32ng/dl a 324ng/dl, con media de 141.54ng/dl y DS 73.79 (IC de 134.20-148.88, al 95%), solo 7 casos (29.17%%) presentaron PRL >100ng/dl en los microadenomas; y 14 cifras >200mg/dl (30.43%) en los macroprolactinomas (Gráfico 6), el índice de correlación se calculó en R=0.39, por lo que se considera bajo, se representa en el gráfico 7, se interpreta como pobre correlación entre el tamaño de prolactinoma y las concentraciones séricas de PRL. Se detectaron otras alteraciones endocrinas en etapa pretratamiento, hipogonadismo-

hipogonadotrópico en 2 pacientes con microadenoma (8.33%) y 7 casos en macroadenoma (15.22%) de los que 3 fueron varones y 6 mujeres; hipotiroidismo en 4 casos (8.69%) e hiperandrogenemia en 3 (6.52%) ambas situaciones en mujeres.



Fuente: Archivo clínico "Hospital Juárez de México".

El tamaño de los prolactinomas se reportó por TAC en el 77.14% de los casos, por RM en 7.14% y por ambas en 15.71%. Encontrando una media de 7.13mm con DS de 1.45 para los microprolactinomas (n=24); y en los macroprolactinomas (n=46) una media 13.32mm con DS de 2.81.



Fuente: Archivo clínico "Hospital Juárez de México".

No fue posible calcular la correlación con diagnóstico histopatológico debido a que, de 43 casos quirúrgicos, se reportan como adenomas cromóforos, los más frecuentemente asociados a prolactinomas, en 55.81%; acidófilos en 13.95 % y basófilos en 6.98%. En 23.26% se reporta “prolactinoma”, pero sin especificar si se realizaron pruebas de inmunohistoquímica.

En los tipos de tratamiento se identificaron 4 grupos (Cuadro 4): el tratamiento médico fue la modalidad más frecuente en todos los pacientes (n=70), con una frecuencia del 37.05%, seguida de la combinación de tratamiento médico con quirúrgico en 25 casos (35.65%), de estos 8 fueron macroprolactinomas que no respondieron al tratamiento médico 32%, 12 casos (48%) que presentaron hiperprolactinemia o persistencia del macroadenoma después del tratamiento quirúrgico y 1 microprolactinoma que presentó resistencia al tratamiento; 4 macroprolactinomas que iniciaron tratamiento médico con respuesta adecuada (disminución de las concentraciones de PRL sérica), se intervinieron quirúrgicamente sin especificar indicación. La frecuencia del tratamiento quirúrgico fue de 20.09% y la combinación cirugía mas radioterapia en 5 casos (7.11%) por recidiva o persistencia del prolactinoma.

Cuadro 4. Tratamiento por tamaño de adenoma.			
Tipo de tratamiento	Microprolactinoma (n=24)	Macroprolactinoma (n=46)	Total (n=70)
Médico	23	3	26
Quirúrgico	0	14	14
Médico + quirúrgico	1	24	25
Quirúrgico + radioterapia	0	5	5

Fuente: Archivo clínico “Hospital Juárez de México”.

La respuesta al tratamiento se valoró con la comparación de manifestaciones clínicas y concentración sérica de prolactina, presentando los siguientes datos en el grupo de microadenomas y sexo femenino (n=22), en los

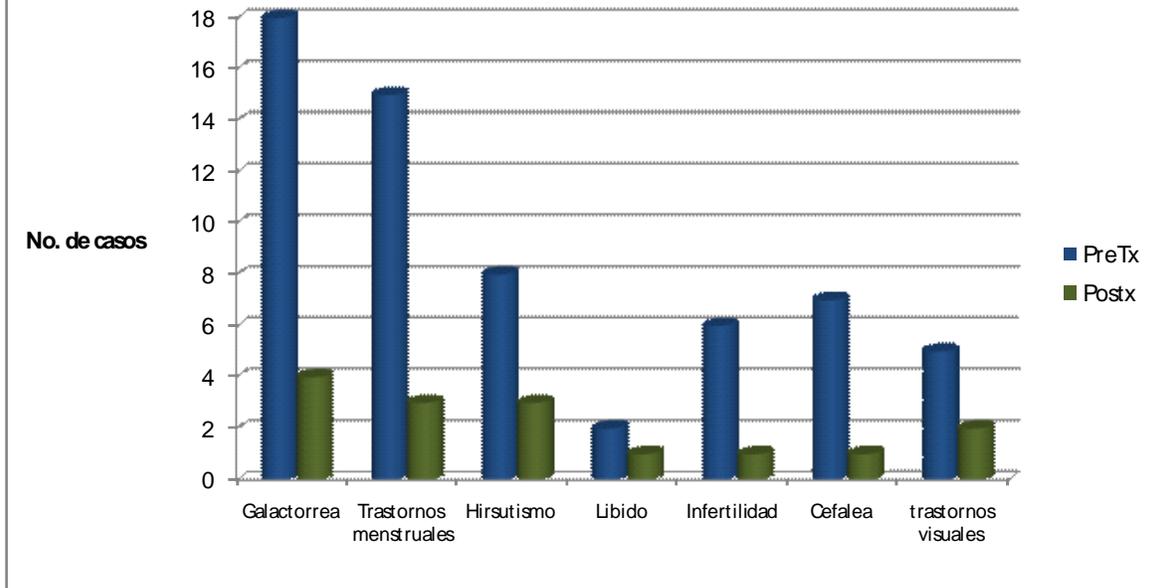
que el 95.45% recibió tratamiento médico con respuesta adecuada, 66.67% solo recibió bromocriptina a dosis de 5mg por día, 19.05% requirió aumento de la dosis y en 14.29% se cambio a otro agonista dopaminérgico. La única paciente que requirió tratamiento quirúrgico, presentó resistencia al tratamiento médico, considerando una tasa de fracaso del 4.54%.

Cuadro 5. Respuesta en tratamiento de microprolactinomas en mujeres			
N=22	Pretratamiento	Postratamiento	P
	media±DS	Media±DS	
Prolactina (ng/dl)	87.14±41.33	23.73±20.59	0.001
	%	%	% de respuesta
Galactorrea	81.82	18.18	77.78
Trastornos menstruales	68.18	13.64	79.99
Hirsutismo	36.36	13.64	62.49
Disminución de libido	9.09	4.54	50.05
Infertilidad	27.27	4.54	83.35
Cefalea	31.82	4.54	85.73
Trastornos visuales	22.73	9.09	60.01

Fuente: Archivo clínico "Hospital Juárez de México"

La comparación de medias por t de student muestra una diferencia significativa ($p < 0.05$) entre las valoraciones de prolactina pre y postratamiento, la tasa de respuesta por signos y síntomas muestran mayor impacto en la cefalea y la infertilidad con 85.73% y 83.35% de respuesta respectivamente, seguidas de los trastornos menstruales y la galactorrea con una tasa de respuesta de 79.99% para la primera y 77.78% para la segunda, la menor tasa de respuesta observada fue en la disminución de la libido con tasa de respuesta del 50.05% (Gráfico 8).

Gráfico 8. Respuesta clínica del tratamiento de microadenomas en mujeres



Las complicaciones se observaron solo en 1 paciente que presentó resistencia al tratamiento, hasta el momento no se ha reportado ninguna recidiva. Se presentaron efectos adversos en 13.64% de las pacientes con tratamiento médico, por lo que se cambiaron a cabergolina que fue bien tolerada y mantuvo la respuesta iniciada con bromocriptina. No se realizó comparación de tamaño del prolactinoma ya que solo 2 pacientes tuvieron estudios de imagen de control en el postratamiento y una fue la que presentó resistencia al tratamiento, por lo que persistió con presencia del microprolactinoma.

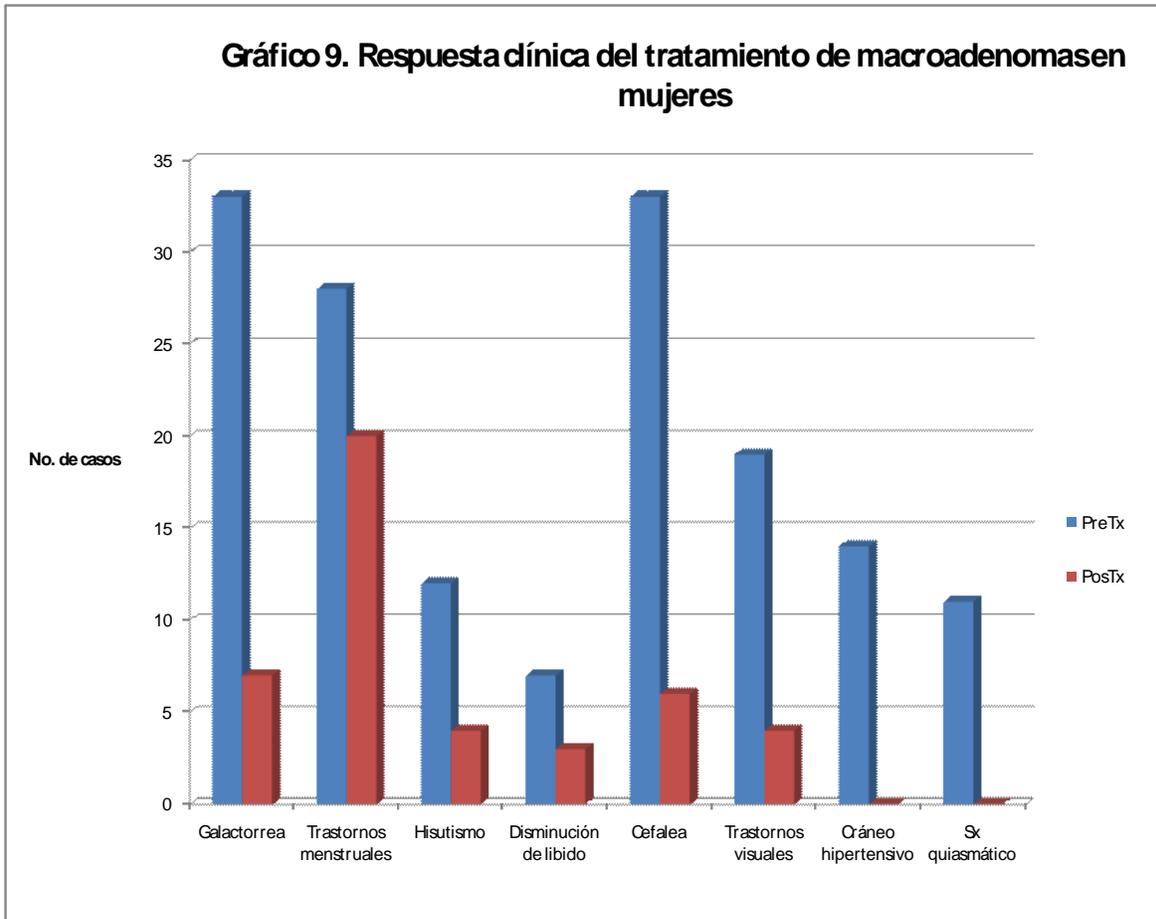
De las pacientes con macroadenomas (n=42), se presentó una respuesta estadísticamente significativa ($P=0.001$) en los niveles de prolactina, pero al separar por grupo de tratamiento se observaron variaciones (Cuadro 6). Aunque las mejores respuestas se observaron en las modalidades que incluyeron tratamiento quirúrgico, se requiere un análisis más profundo. Además de que en

este grupo se presentaron mayor número de complicaciones y de importancia clínica relevante, como se describe más adelante.

Cuadro 6. Respuesta de macroprolactinomas en mujeres por tipo de tratamiento			
n=42	Pretratamiento media±DS	Postratamiento Media±DS	P
Prolactina (ng/dl)	160.93±75.73	61.29±55.07	0.001
Tx Médico	101.01±84.32	24.33±17.93	0.284
Tx Quirúrgico	141.93±87.62	18.21±18.10	0.001
Tx Médico + Qx	170.08±66.29	80.75±58.46	0.001
Tx Qx + radioterapia	208.01±15.81	96.01±48.25	0.006
	%	%	% de respuesta
Galactorrea	78.57	16.67	78.78
Trastornos menstruales	66.67	47.61	28.58
Hirsutismo	28.57	9.53	66.64
Disminución de libido	16.66	7.14	57.14
Cefalea	78.57	14.29	81.81
Trastornos visuales	45.24	9.53	78.93
Cráneo hipertensivo	33.33	0	100
Sx quiasmático	26.19	0	100

Fuente: Archivo clínico "Hospital Juárez de México"

Las manifestaciones clínicas más importantes por su gravedad, cráneo hipertensivo y síndrome quiasmático, remitieron en su totalidad, de las manifestaciones más frecuentes, la galactorrea presentó una tasa de respuesta del 78.78% y la cefalea en 81.81%, pero los trastornos menstruales solo remitieron en 28.58%, los trastornos visuales presentaron una mejoría en 78.93%; y la disminución de la libido y el hirsutismo mejoraron 57.14% y 66.64% de los casos respectivamente.



Fuente: Archivo clínico "Hospital Juárez de México"

De las 15 pacientes que iniciaron tratamiento médico (35.71%) en el grupo de macroprolactinomas solo 3 se mantuvieron con este esquema, 1 con respuesta parcial y 2 adecuada, por lo que el valor de P no fue significativo, el tiempo que transcurrió entre el inicio de tratamiento médico y la resección del macroprolactinoma tuvo un rango de 1.2 a 3.5 meses, y de estas, 4 (33.33%) ya contaban con determinaciones de PRL dentro de parámetros normales. De las 38 pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico el 40.48% presentaron recidivas, de los cuales 12 casos recibieron tratamiento complementario, el 66.67% con tratamiento médico y el 33.33% con radioterapia, el resto (5 casos) aún están en seguimiento al momento de realizar este análisis.

Las complicaciones directas de procedimiento quirúrgico se presentaron en 13 pacientes que corresponden al 34.21%, 3 presentaron diabetes insípida (7.14%), de las que 2 remitieron en la primera semana y ha persistido durante 14 meses a la fecha; 6 (14.28%) presentaron hipopituitarismo con deficiencias hormonales múltiples (gonadotropinas, GH, TSH) y 4 presentaron deficiencia aislada de gonadotropinas, tasa de frecuencia de 9.52%.

Discusión

La tasa de respuesta al tratamiento médico en este estudio fue del 91.66%, Colao y cols (12), reportan una respuesta al tratamiento médico del 100% para los microprolactinomas y 78.94% en macroprolactinomas, en este estudio la respuesta de los macroprolactinomas se determinó en 42.85%, uno de los factores que probablemente influyeron en este resultado fue el tiempo que ocurre entre el inicio del tratamiento médico y la decisión de realizar la resección quirúrgica, ya que el tiempo mínimo para valorar la respuesta en macroprolactinomas es de 6 meses, incluso se ha establecido que cuando la reducción en el tamaño del tumor es menor a 40% en 3 meses podría considerarse el tratamiento quirúrgico(13). En el presente estudio 4 casos de los sometidos a resección del macroprolactinoma ya se encontraban con niveles de prolactina normales.

La correlación entre los niveles de prolactina sérica y el tamaño del prolactinoma prácticamente no existió, lo cual sorprende y preocupa, ya que en la mayoría de los reportes de la literatura reportan que macroadenomas que presenten concentraciones séricas menores a 200ng/ml (1,2,5,13) difícilmente son prolactinomas, considerando que la hiperprolactinemia se deba mas a un efecto compresivo sobre el tallo hipófisiario, que a la secreción tumoral per se. La importancia del tratamiento médico como primera línea, radica en que, aunque se traten de macroadenomas no secretantes, pueden provocar hiperprolactinemia dependiendo de su localización y responden al efecto tumoricida de los agonistas dopaminérgicos. Katznelson y cols (14), reportan que 25 a 30% de los macroadenomas son no funcionales, describiendo una tasa de respuesta del 39.4% con tratamiento médico. Debido a la limitación que implica en este estudio la ausencia del diagnóstico por inmunohistoquímica de prolactinomas, las aseveraciones a favor o en contra de la correlación entre concentraciones séricas de PRL y el tamaño del tumor no se consideran relevantes.

Gillan y cols (15) realizaron una extensa revisión de la respuesta y complicaciones del tratamiento quirúrgico y con agonistas dopaminérgicos, realizaron una revisión de 50 series acerca del tratamiento de micro y macroprolactinomas, encontrando tasa de respuesta para el tratamiento quirúrgico del 6.7% al 80% para macroadenomas y de 38 al 100% para microadenomas, con recidivas del 0 al 50% y complicaciones sujetas al tipo de cirugía; en las endoscopias las tasa fue de 3.4 a 6.5%, siendo la más frecuente la pérdida de visión (1.5%), entre otras como rinorrea de líquido cerebroespinal, meningitis, daño vascular, abscesos y diabetes insípida. En las craneotomías se reportó principalmente el hipopituitarismo hasta en 50% de las pacientes tratadas. Para el tratamiento médico se reportan tasas de respuesta del 66 al 100% en microadenomas y para macroadenomas del 15 al 45.6%, se describe que la remisión incompleta, menor del 50%, y la intolerancia a los efectos adversos en 6 meses, son indicación de modificar el esquema de agonista dopaminérgico, de bromocriptina a cabergolina y esta última debe utilizarse en forma crónica hasta 2 años para valorar la respuesta.

En el presente estudio la tasa de complicaciones para el tratamiento quirúrgico fue del 34.21%, siendo la más frecuente el hipopituitarismo, la repercusión clínica a largo plazo de esta complicación requiere de un seguimiento dirigido, por lo que podría ser una línea de investigación derivada de este trabajo.

La respuesta de las manifestaciones clínicas presenta tasa similares comparando micro y macroprolactinomas, con excepción de los trastornos menstruales, que como se observó se presentan con mayor frecuencia en la etapa postratamiento de los macroadenomas; y en la infertilidad, ya que la tasa de respuesta en microadenomas fue del 83.35%, esta no pudo ser valorada en las paciente con macroadenomas, ya que solo una de las que presentaban infertilidad antes del tratamiento, busco intencionadamente asistencia con fines reproductivos, sin resultados favorables.

Molitch (16), describe la hiperprolactinemia, secundaria al prolactinoma, como participante del 30% de todos los casos de infertilidad femenina, menciona que los agonistas dopaminérgicos restauran la ovulación del 70 al 90% de los casos y reducen el tamaño del tumor en 50 a 75% del volumen preterapéutico. Ambas implicaciones tiene importancia en el pronóstico adecuado de pacientes que se embarazan, ya que se ha observado un crecimiento del prolactinoma en 1.3% de las pacientes con microadenomas que habían recibido y suspendido tratamiento médico y en 23.2% de los macroadenomas que continuaban con tratamiento médico, las primeras requirieron reiniciar los agonistas dopaminérgicos y 25% de las portadoras de macroadenoma se sometió a cirugía. En nuestra población de estudio, aunque se observó una respuesta en pacientes con disfunción ovulatoria preterapéutica mayor al 80%, no se cuentan con datos que permitan la valoración de la evolución transgestacional ni de los resultados obstétricos.

Conclusiones

Es necesario implementar la detección por inmunohistoquímica de los tipos de adenomas hipofisarios que se estudien en la unidad de Anatomía Patológica del Hospital Juárez de México.

El tratamiento médico es una opción de primera línea para los microadenomas. La combinación del tratamiento quirúrgico con tratamiento médico y/o radioterapia es útil para los macroprolactinomas, incluso en los casos recidivantes.

Se requieren protocolos de valoración pre y postratamiento completos para el diagnóstico y manejo adecuado de micro y macroprolactinomas, independientemente del servicio que inicie el tratamiento (Neurología, Endocrinología o Biología de la Reproducción), pudiendo ser una opción la propuesta en el presente estudio (anexo II).

Anexo I

Hospital Juárez de México

Biología de la Reproducción Humana

Hoja de Protocolo "Impacto del Tratamiento Médico y Quirúrgico de Micro y Macroadenomas
Hipofisarios: Prolactinomas"

Expediente: _____ Edad: _____ Sexo: _____
Peso: _____ Talla: _____ IMC: _____
Ferriman-Gallwey: _____

Manifestaciones clínicas pretratamiento:

- | | | | |
|--|-------|--|-------|
| <input type="radio"/> Galactorrea | _____ | <input type="radio"/> Cefalea | _____ |
| <input type="radio"/> Infertilidad | _____ | <input type="radio"/> Cráneo hipertensivo | _____ |
| <input type="radio"/> Trastornos menstruales | _____ | <input type="radio"/> Sx quiasmático | _____ |
| <input type="radio"/> Disfunción eréctil | _____ | <input type="radio"/> Atrofia de nervio óptico | _____ |
| <input type="radio"/> Pubertad precoz | _____ | | |
| <input type="radio"/> Pubertad retardada | _____ | | |
| <input type="radio"/> Hirsutismo | _____ | | |
| <input type="radio"/> Disminución de libido | _____ | | |

Paraclínicos preterapéuticos:

- | | | | |
|------------------------------------|-------|--------------------------------|-------|
| <input type="radio"/> PRL | _____ | <input type="radio"/> GH | _____ |
| <input type="radio"/> FSH | _____ | <input type="radio"/> TSH | _____ |
| <input type="radio"/> LH | _____ | <input type="radio"/> T4 | _____ |
| <input type="radio"/> Estradiol | _____ | <input type="radio"/> T3 | _____ |
| <input type="radio"/> Testosterona | _____ | <input type="radio"/> Cortisol | _____ |

TAC o RM: _____

Campimetría: _____

Tratamiento médico:

Tipo: _____ Dosis inicial: _____ Modificación: _____

Tiempo: _____ Respuesta: _____

Efectos adversos: _____

Tratamiento quirúrgico:

Tipo: _____ Respuesta: _____ Histología: _____ Complicaciones
y/o secuelas: _____

Manifestaciones clínicas postratamiento:

- | | |
|--|--|
| <input type="radio"/> Galactorrea _____ | |
| <input type="radio"/> Infertilidad _____ | |
| <input type="radio"/> Trastornos menstruales _____ | <input type="radio"/> Cefalea _____ |
| <input type="radio"/> Disfunción eréctil _____ | <input type="radio"/> Cráneo hipertensivo _____ |
| <input type="radio"/> Pubertad precoz _____ | <input type="radio"/> Sx quiasmático _____ |
| <input type="radio"/> Pubertad retardada _____ | <input type="radio"/> Atrofia de nervio óptico _____ |
| <input type="radio"/> Hirsutismo _____ | |
| <input type="radio"/> Disminución de libido _____ | |

Paraclínicos posterapéuticos:

- | | |
|--|--------------------------------------|
| <input type="radio"/> PRL _____ | <input type="radio"/> GH _____ |
| <input type="radio"/> FSH _____ | <input type="radio"/> TSH _____ |
| <input type="radio"/> LH _____ | <input type="radio"/> T4 _____ |
| <input type="radio"/> Estradiol _____ | <input type="radio"/> T3 _____ |
| <input type="radio"/> Testosterona _____ | <input type="radio"/> Cortisol _____ |

TAC o RM: _____

Campimetría: _____

Anexo II

Protocolo de valoración preterapéutica y seguimiento de micro y macroprolactinomas.

Expediente: _____ Edad: _____ Sexo: _____

Servicio: _____

Manifestaciones clínicas pretratamiento:

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Galactorrea _____ | <input type="checkbox"/> Cefalea _____ |
| <input type="checkbox"/> Infertilidad _____ | <input type="checkbox"/> Cráneo hipertensivo _____ |
| <input type="checkbox"/> Trastornos menstruales _____ | <input type="checkbox"/> Sx quiasmático _____ |
| <input type="checkbox"/> Disfunción eréctil _____ | <input type="checkbox"/> Atrofia de nervio óptico _____ |
| <input type="checkbox"/> Pubertad precoz _____ | |
| <input type="checkbox"/> Pubertad retardada _____ | |
| <input type="checkbox"/> Hirsutismo _____ | |
| <input type="checkbox"/> Disminución de libido _____ | |
- En caso de urgencia quirúrgica tomar muestras sanguíneas para estudios de laboratorio preterapéuticos.

Paraclínicos preterapéuticos:

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> PRL _____ | <input type="checkbox"/> GH _____ |
| <input type="checkbox"/> FSH _____ | <input type="checkbox"/> TSH _____ |
| <input type="checkbox"/> LH _____ | <input type="checkbox"/> T4 _____ |
| <input type="checkbox"/> Estradiol _____ | <input type="checkbox"/> T3 _____ |
| <input type="checkbox"/> Testosterona _____ | <input type="checkbox"/> Cortisol _____ |

TAC o RM: _____

Campimetría (en caso de urgencia quirúrgica solicitar valoración a servicio de oftalmología en urgencias): _____

Tratamiento médico:

Tipo: _____ Dosis inicial: _____ Modificación: _____

Tiempo: _____ Respuesta (6 meses después de inicio): _____

Efectos adversos: _____

Tratamiento quirúrgico:

Tipo: _____ Respuesta: _____ Inmunohistoquímica: _____

Complicaciones y/o secuelas: _____

Manifestaciones clínicas postratamiento (6 meses después de Tx médico y/o quirúrgico):

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Galactorrea _____ | <input type="checkbox"/> Cefalea _____ |
| <input type="checkbox"/> Infertilidad _____ | <input type="checkbox"/> Cráneo hipertensivo _____ |
| <input type="checkbox"/> Trastornos menstruales _____ | <input type="checkbox"/> Sx quiasmático _____ |
| <input type="checkbox"/> Disfunción eréctil _____ | <input type="checkbox"/> Atrofia de nervio óptico _____ |
| <input type="checkbox"/> Pubertad precoz _____ | |
| <input type="checkbox"/> Pubertad retardada _____ | |
| <input type="checkbox"/> Hirsutismo _____ | |
| <input type="checkbox"/> Disminución de libido _____ | |

Paraclínicos posterapéuticos (6 meses después de Tx médico y/o quirúrgico):

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> PRL _____ | <input type="checkbox"/> GH _____ |
| <input type="checkbox"/> FSH _____ | <input type="checkbox"/> TSH _____ |
| <input type="checkbox"/> LH _____ | <input type="checkbox"/> T4 _____ |
| <input type="checkbox"/> Estradiol _____ | <input type="checkbox"/> T3 _____ |
| <input type="checkbox"/> Testosterona _____ | <input type="checkbox"/> Cortisol _____ |

TAC o RM: _____

Campimetría: _____

Realizó: _____

Bibliografía

1. Pickett CA. Diagnosis and management of pituitary tumors: recent advances. *Prim Care Clin Office Pract* 2003; 30:765-789.
2. Schlechte JA. Prolactinoma. *N Engl J Med* 2003; 349:2035-2041.
3. Zárate A, Saucedo R, Basurto L. El manejo óptimo del prolactinoma. *Gac Méd Méx* 2004; 140 (5):567-569
4. Passos V, Souza J, Musolino N, Bronstein M. Long-term follow-up of prolactinomas: normoprolactinemia after bromocriptine withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 87 (8):3578-3582.
5. Losa M, Mortini P, Barzaghi R, Gioia L, Giovanelli M. Surgical treatment of prolactin-secreting pituitary adenomas: early results and long-term outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (7):3180-3186.
6. Freeman M, Kanyicska B, Lerant A, György N. Prolactin: Structure, function and regulation of secretion. *Physiol Rev* 2000; 80 (4):1523-1631.
7. Archer DF. Current concepts of prolactin, physiology in normal and abnormal conditions. *Fertil Steril* 1997; 28:125-134.
8. Asa S, Ezzat S. The cytogenesis and pathogenesis of pituitary adenomas. *Endocrine Rev* 1998; 19 (6):798-827.
9. Wu GF, Balcer L. Endocrine and metabolic deficiency. *Ophthalmol Clin N Am* 2004;17: 427– 434
10. Hussain A, Policarpio C, Vincent M. Evaluating nipple discharge. *Obstet Gynecol Surv* 2006; 61:278-283.
11. Lane DE. Polycystic ovary syndrome and its differential diagnosis. *Obstet Gynecol Surv* 2006; 61:125-135

12. Colao A, Di Sarno A, Sarnacchiaro F, Ferone D, Lombardi G. Prolactinomas resistant to standard dopamine agonists respond to chronic cabergoline treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:876-884
13. Colao A, Di Sarno A, Marzullo P, Cerbone G, Merola B. New medical approaches in pituitary adenomas. *Horm Res* 2000; 53:76-87
14. Katznelson L, Alexander JM, Klibanski A. Clinically nonfunctioning pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:1089-1094
15. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advance in treatment of prolactinomas. *Endocrin Rev* 2006; 27:485-534
16. Molitch ME. Pituitary disorders during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2006; 35:99-116.