



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”

“PREVALENCIA, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS,
BIOQUÍMICAS, RADIOGRÁFICAS Y RESPUESTA AL
TRATAMIENTO EN LA SERIE DE PACIENTES CON
PROLACTINOMA DEL HECMN S XXI”

Folio: F-2010-3601-129

T E S I S

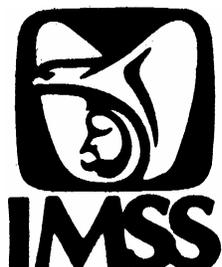
PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE
ENDOCRINOLOGÍA

PRESENTA

DR. DAVID IGNACIO OSUNA CORONA

TUTOR PRINCIPAL:
DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA

ASESOR:
DRA. CLAUDIA RAMÍREZ RENTERÍA



MÉXICO, D.F.

2010



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
"DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ"

TÍTULO

**"PREVALENCIA, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS,
RADIOGRÁFICAS Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN LA SERIE
DE PACIENTES CON PROLACTINOMA DEL HECMN S XXI"**

Folio: F-2010-3601-129

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA

EN LA ESPECIALIDAD EN

ENDOCRINOLOGÍA

P R E S E N T A

DR. DAVID IGNACIO OSUNA CORONA

TUTOR PRINCIPAL

DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA

ASESOR

DRA. CLAUDIA RAMIREZ RENTERÍA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**“PREVALENCIA, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS,
BIOQUÍMICAS, RADIOGRÁFICAS Y RESPUESTA AL
TRATAMIENTO EN LA SERIE DE PACIENTES CON
PROLACTINOMA DEL HECMN S XXI”**

ALUMNO

Dr. David Ignacio Osuna Corona

Residente de 4º año de Endocrinología, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social.

TUTOR PRINCIPAL

Dra. Victoria Mendoza Zubieta.

Endocrinóloga. Maestra en ciencias médicas.

Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

Instituto Mexicano del Seguro Social.

ASESOR

Dra. Claudia Ramírez Rentería

Endocrinóloga. Maestría en ciencias médicas.

Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

Instituto Mexicano del Seguro Social.

REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

Delegación: 3 Suroeste.

Unidad de adscripción: HE UMAE CMN SXXI.

Asesor: Dra. Victoria Mendoza Zubieta Matrícula: 9950699
Autor: Apellido Paterno: Osuna Materno: Corona Nombre: David Ignacio.
Matrícula: 99273481 Especialidad: Endocrinología Graduación: 28/02/11.
No. de registro: Folio: F-2010-3601-129
Título de la tesis: Prevalencia, características clínicas, bioquímicas, radiográficas y respuesta al tratamiento en la serie de pacientes con prolactinoma del HECMN S XXI.

Resumen:

Antecedentes: Los prolactinomas son tumores hipofisarios benignos frecuentes que pueden producir hipogonadismo, alteraciones visuales y hormonales. Diagnosticarlos y tratarlos puede ser un reto aún para los endocrinólogos especializados y aún existen muchas controversias en cuanto a su manejo. Los algoritmos actuales se basan en poblaciones de bajo riesgo que no parecen corresponder a las características de los pacientes que se atienden en un hospital de tercer nivel, por lo que describir las características de los pacientes es relevante para el conocimiento de nuestra población. Objetivos: Se describió la prevalencia de micro y macroadenoma hipofisario productor de prolactina, las características clínicas, bioquímicas e imagenológicas de estos pacientes y describir la respuesta al tratamiento medida en volumen tumoral y niveles de prolactina desde el inicio del tratamiento hasta la última evaluación en la serie de pacientes con prolactinoma en el HECMN S XXI. Material, métodos y análisis: se analizaron los expedientes clínicos y radiológicos de los pacientes que acuden a consulta de endocrinología con diagnóstico de prolactinoma. Se analizaron por medio de un programa estadístico con medidas de tendencia central y dispersión según la distribución de las variables. Resultados: Se analizaron datos de 93 pacientes con diagnóstico de prolactinoma en seguimiento de la consulta externa de Endocrinología durante el periodo de abril a junio del 2010, de los cuales 52 fueron mujeres (55.95%) y 41 hombres (44.1%). La mayoría fueron macroadenomas (n=72, 77.4%). En este grupo de pacientes, a diferencia del grupo general, hubo un predominio del género masculino (56.9% hombres vs 43.1% mujeres). En el grupo de los microadenomas (n=21) todas las pacientes fueron mujeres. La edad promedio al momento de diagnóstico fue de 30.4 años para mujeres, observándose desde los 16 a los 55 años, y de 34.8 años para hombres, desde los 16 a los 62 años. El síntoma de presentación inicial en los microprolactinomas y macroprolactinomas de mujeres fue la amenorrea en (n=11, 52% y n=23, 74.2%). En los macroprolactinoma de hombres el síntoma de presentación inicial fue la cefalea en 16 (39%). Los síntomas más frecuentes para microprolactinoma y macroadenomas de mujeres fueron similares, predominando la amenorrea y galactorrea. En contraste, los síntomas compresivos fueron más evidentes en el grupo de macroadenomas de hombres. Se registraron 5 casos de prolactinomas asociados a NEM tipo I (5.37%). La deficiencia hormonal más frecuente en todos los grupos de pacientes sin relación a intervención quirúrgica o radioterapia fue el hipogonadismo, observándose afectación de más ejes en macroprolactinomas. Al momento del diagnóstico, los niveles de prolactina (PRL) y volumen tumoral en el grupo total tuvieron una mediana de 847 y de 531.3 mm³ (rangos de 0-13650) respectivamente. Diez pacientes (10.75%) han recibido solamente tratamiento con bromocriptina (BEC), 41 (44.08%) con cabergolina (CBG), y 41 (44.08%) han recibido ambos tratamientos. Catorce pacientes (15%) ameritaron intervención quirúrgica. La indicación quirúrgica más frecuente fue falta de respuesta al tratamiento médico y desmasificación con similar porcentaje (28.57%). La principal complicación post quirúrgica encontrada fue el hipopituitarismo parcial (n=8, 57.1%). La radioterapia se realizó en 2 pacientes (2.15%), ambos macroprolactinomas intervenidos quirúrgicamente que se consideraron en un inicio como macroadenomas no funcionantes. No se han detectado complicaciones post radiación. Los niveles de PRL nadir posterior al tratamiento médico en el grupo total fue de 47.5, en el de BEC de 49.5, en el de CBG 6.9 y en el de ambos

tratamiento fue de 41.5. Los volúmenes tumorales después del tratamiento médico fue 47.5 mm³ en el grupo total, 21.75 mm³ en el de BEC, 109.35 mm³ en el de CBG y 13 mm³ en el de ambos medicamentos. Conclusiones: El prolactinoma es el adenoma hipofisario funcional más frecuente, y es la causa más frecuente de disfunción sexual y reproductiva. Otras causas secundarias de hiperprolactinemia deben ser excluidas mediante la historia clínica cuidadosa y los estudios bioquímicos. Los estudios de imagen nos permiten delimitar la extensión del tumor así mismo el monitoreo de la respuesta al tratamiento. El microadenoma con amenorrea, galactorrea e infertilidad es la forma de presentación más común en la mujer. En el hombre se presenta más frecuentemente como macroprolactinoma, con cefalea, síntomas visuales, además de disminución de la libido, disfunción eréctil e infertilidad por el hipogonadismo hipogonadotrópico. El tumor de tamaño más grande en los hombres, presumiblemente refleja el retraso en el diagnóstico, aunque puede haber diferencias biológicas entre ambos sexos como característica propia de estos tumores. El tratamiento médico mediante los agonistas dopaminérgicos en particular la cabergolina es el tratamiento de elección ya que es más eficaz y mejor tolerado. La cirugía transesfenoidal está indicada en situaciones específicas como resistencia a agonistas dopaminérgicos, persistencia del efecto de masa con afección campimétrica progresiva y fístula de líquido céfalo raquídeo.

Palabras clave:

1) Prolactinoma.

Páginas: 64.

Ilustraciones: 8.

Tipo de Investigación:

Tipo de Diseño:

Tipo de Estudio:

Dictamen de Autorización:

DRA. DIANA G. MENEZ DÍAZ

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDAD CMN SIGLO XXI

DR. MOISÉS MERCADO ATRI

PROFESOR DEL CURSO
JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA
SISTEMA NACIONAL DE INVESTIGADORES NIVEL II
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI.

TUTOR PRINCIPAL

DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA

Endocrinóloga. Maestra en ciencias médicas.
Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional "Siglo XXI".
Instituto Mexicano del Seguro Social.

ASESOR

DRA. CLAUDIA RAMÍREZ RENTERÍA

Endocrinóloga. Maestría en ciencias médicas.
Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional "Siglo XXI".
Instituto Mexicano del Seguro Social.

INDICE

	Pag.
RESUMEN	1
ANTECEDENTES:	3
• Generalidades	3
• Epidemiología	4
• Patogénesis	5
• Cuadro clínico	7
• Diagnóstico diferencial	9
• Diagnóstico	12
• Tratamiento	20
• Embarazo y prolactinoma	21
PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN	25
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	25
JUSTIFICACIÓN	25
HIPÓTESIS	26
OBJETIVOS	26
MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS:	27
• Diseño del estudio	27
• Universo de trabajo	27
• Población blanco	27
• Selección de la muestra	27
• Variables de interés	28
• Consideraciones éticas	40
• Recursos para el estudio y factibilidad	40
• Cronograma de actividades	40
RESULTADOS	42
DISCUSIÓN	50
CONCLUSIONES	54
BIBLIOGRAFÍA	55
ANEXOS	56

RESUMEN.

“Prevalencia, características clínicas, bioquímicas, radiográficas y respuesta al tratamiento en la serie de pacientes con prolactinoma del HECMN S XXI”

Antecedentes: Los prolactinomas son tumores hipofisarios benignos frecuentes que pueden producir hipogonadismo, alteraciones visuales y hormonales. Diagnosticarlos y tratarlos puede ser un reto aún para los endocrinólogos especializados y aún existen muchas controversias en cuanto a su manejo. Los algoritmos actuales se basan en poblaciones de bajo riesgo que no parecen corresponder a las características de los pacientes que se atienden en un hospital de tercer nivel, por lo que describir las características de los pacientes es relevante para el conocimiento de nuestra población.

Objetivos: Describir la prevalencia de micro y macroadenoma hipofisario productor de prolactina, describir las características clínicas, bioquímicas e imagenológicas de estos pacientes y describir la respuesta al tratamiento medida en volumen tumoral y niveles de prolactina desde el inicio del tratamiento hasta la última evaluación en la serie de pacientes con prolactinoma en el HECMN S XXI.

Material, métodos y análisis: se analizarán los expedientes clínicos y radiológicos de los pacientes que acuden a consulta de endocrinología con diagnóstico de prolactinoma. Se analizarán por medio de un programa estadístico con medidas de tendencia central y dispersión según la distribución de las variables.

Resultados: Se analizaron datos de 93 pacientes con diagnóstico de prolactinoma en seguimiento de la consulta externa de Endocrinología durante el periodo de abril a junio del 2010, de los cuales 52 fueron mujeres (55.95%) y 41 hombres (44.1%). La mayoría fueron macroadenomas (n=72, 77.4%). En este grupo de pacientes, a diferencia del grupo general, hubo un predominio del género masculino (56.9% hombres vs 43.1% mujeres). En el grupo de los microadenomas (n=21) todas las pacientes fueron mujeres. La edad promedio al momento de diagnóstico fue de 30.4 años para mujeres, observándose desde los 16 a los 55 años, y de 34.8 años para hombres, desde los 16 a los 62 años. El síntoma de presentación inicial en los microprolactinomas y macroprolactinomas de mujeres fue la amenorrea en (n=11, 52% y n=23, 74.2%). En los macroprolactinoma de hombres el síntoma de presentación inicial fue la cefalea en 16 (39%). Los síntomas más frecuentes para microprolactinoma y macroadenomas de mujeres fueron similares, predominando la amenorrea y galactorrea. En contraste, los síntomas compresivos fueron más evidentes en el grupo de macroadenomas de hombres. Se registraron 5 casos de prolactinomas asociados a NEM tipo I (5.37%). La deficiencia hormonal más frecuente en todos los grupos de pacientes sin relación a intervención quirúrgica o radioterapia fue el hipogonadismo, observándose afectación de más ejes en macroprolactinomas.

Al momento del diagnóstico, los niveles de prolactina (PRL) y volumen tumoral en el grupo total tuvieron una mediana de 847 y de 531.3 mm³ (rangos de 0-13650) respectivamente. Diez pacientes (10.75%) han recibido solamente tratamiento con bromocriptina (BEC), 41 (44.08%) con cabergolina (CBG), y 41 (44.08%) han recibido ambos tratamientos. Catorce pacientes (15%) ameritaron intervención quirúrgica. La indicación quirúrgica más frecuente fue falta de respuesta al tratamiento médico y desmasificación con similar porcentaje (28.57%). La principal complicación post quirúrgica encontrada fue el hipopituitarismo parcial (n=8, 57.1%). La radioterapia se realizó en 2 pacientes (2.15%), ambos macroprolactinomas intervenidos quirúrgicamente que se consideraron en un inicio como macroadenomas no funcionantes. No se han detectado complicaciones post radiación. Los niveles de PRL nadir posterior al tratamiento médico en el grupo total fue de 47.5, en el de BEC de 49.5, en el de CBG 6.9 y en el de ambos tratamiento fue de 41.5. Los volúmenes tumorales después del tratamiento médico fue 47.5 mm³ en el grupo total, 21.75 mm³ en el de BEC, 109.35 mm³ en el de CBG y 13 mm³ en el de ambos medicamentos.

Conclusiones: Los prolactinomas son tumores frecuentes que originan morbilidad importante y costos elevados para los sistemas de salud. Deben ser manejados por grupos de expertos, especialmente aquellos casos que proponen dificultades diagnósticas o terapéuticas. Las herramientas actuales han mejorado las respuestas de estos pacientes, sin embargo, aun hay muchas áreas que deben ser investigadas.

1. Datos del alumno	
Apellido paterno: Apellido materno: Nombre (s): Teléfono: Universidad: Facultad o escuela: Carrera: No. de cuenta:	Osuna Corona David Ignacio Cel: 55 18 77 15 59 Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina Endocrinología 506215995
2. Datos del asesor	
Apellido paterno: Apellido materno: Nombre (s): Apellido paterno: Apellido materno: Nombre (s):	Mendoza Zubieta Victoria Ramírez Rentería Claudia
3. Datos de la tesis	
Título: No. de páginas: Año:	Prevalencia, características clínicas, bioquímicas, radiográficas y respuesta al tratamiento en la serie de pacientes con prolactinoma del HECMN S XXI. 64 p. 2010.

ANTECEDENTES.

GENERALIDADES

Los prolactinomas son tumores benignos de la hipófisis (adenomas) que expresan y secretan prolactina (PRL) en grados diferentes, son casi invariablemente benignos, sin embargo, son de manera frecuente clínicamente significativos y pueden ser desafiantes para su manejo. Generalmente, los prolactinomas se clasifican de acuerdo a su tamaño como microadenomas (menos de 10 mm en diámetro) o macroadenomas (más de 10 mm en diámetro). Las series a nivel mundial reportan que cerca del 90% de los prolactinomas son tumores intraselares pequeños que rara vez incrementan su tamaño. Ocasionalmente, estos adenomas pueden ser agresivos o localmente invasivos y causar compresión de estructuras vitales. Los prolactinomas malignos resistentes al tratamiento y con diseminación dentro y fuera del sistema nervioso central son muy raros.^{1,4}

Se desconoce cómo se desarrollan los prolactinomas, pero el proceso puede implicar una mutación genómica temprana que da por resultado una célula madre pituitaria mutada. Varios factores permisivos podrían entonces estimular la proliferación de estas células mutadas. Los prolactinomas familiares también han sido descritos sugiriendo que un componente genético podría contribuir a la patogénesis.

Los prolactinomas contienen lactotrópos que secretan PRL, un proceso exacerbado por estrógenos e inhibido por dopamina, la cual es sintetizada por el hipotálamo y transportada a la hipófisis por los vasos portales. Los prolactinomas conducen a hiperprolactinemia, pero algunos fármacos y situaciones que inhiben la producción hipotalámica de dopamina, su transporte a la hipófisis, o su efectividad en los receptores dopaminérgicos pueden también provocar hiperprolactinemia sin prolactinoma. Por lo tanto, la hiperprolactinemia no indica prolactinoma concomitante invariablemente. Aunque los

estrógenos estimulan la secreción de prolactina, no hay evidencia de asociación entre la terapia estrogénica y la formación de prolactinomas. Los tumores secretores mixtos de PRL y hormona de crecimiento son bien conocidos, y usualmente dan lugar a acromegalia en asociación con hiperprolactinemia. Los adenomas secretores de PRL pueden también producir hormona estimulante de tiroides (TSH) u hormona adenocorticotrópica (ACTH), aunque estos tumores son infrecuentes. Ocasionalmente, los prolactinomas pueden ser un componente de la neoplasia endócrina múltiple tipo 1 (NEM 1) y aunque esto ocurre de manera muy infrecuente para justificar el escrutinio para NEM 1 en cada paciente con un prolactinoma, una medición basal de calcio es aconsejable. ⁴

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de hiperprolactinemia en mujeres con amenorrea secundaria u oligomenorrea se estima en 10 a 25% y en mujeres con galactorrea o infertilidad de hasta 30%, aumentando hasta 75% con la combinación de amenorrea y galactorrea. ⁵

Los prolactinomas son los adenomas hipofisarios más comunes, correspondiendo aproximadamente a un 40% de todos los adenomas de hipófisis, con una prevalencia estimada en la población adulta de 100 por millón. Recientemente, sin embargo, Daly et al. encontraron una mayor prevalencia de 775 por millón en un área geográfica de Bélgica. ⁵

La prevalencia del prolactinoma varía con la edad y género, ocurriendo con mayor frecuencia en mujeres de edad fértil (entre 20 y 50 años), y una relación de género 10:1, Los microprolactinomas son más frecuentes que los macroprolactinomas en mujeres, mientras los macroprolactinomas son más frecuentes en hombres. Una posible explicación para la mayor prevalencia de microprolactinomas en mujeres podría estar relacionada con el hecho de que la presentación clínica es más evidente. Las mujeres, de hecho, se presentan con el clásico síndrome amenorrea – galactorrea, mientras los hombres frecuentemente ignoran los

síntomas de impotencia y disminución de la libido provocado por la hiperprolactinemia por lo que el diagnóstico se basa en signos compresivos.⁵

Después de la 5ta década de la vida, la prevalencia de los prolactinomas es similar en ambos géneros. En la infancia y adolescencia, los prolactinomas son raros pero representan aproximadamente la mitad de todos los adenomas hipofisarios. En raras ocasiones, los sujetos jóvenes con hiperprolactinemia pueden estar afectados por el síndrome de McCune-Albright, caracterizados por la triada clínica de displasia fibrosa monostótica o poliestótica, máculas “*café con leche*”, y anormalidades endócrinas, tales como hipersecreción de GH. El predominio del género femenino observado en adultos se mantiene en los niños.⁵

Genéticamente, el prolactinoma puede presentarse en el contexto del NEM 1. De todos los pacientes que tienen NEM 1, un 22% desarrollan un prolactinoma. Los macroadenomas parecen ser más frecuentes y la normalización de los niveles de PRL menos frecuente que en los casos esporádicos.⁵

PATOGÉNESIS

Aunque los prolactinomas son los tumores hipofisarios más frecuentes, rara vez requieren ser extirpados quirúrgicamente. Por esto, los pocos estudios publicados de biología molecular describen principalmente prolactinomas agresivos y atípicos. El seguimiento a largo plazo de los pacientes con microprolactinomas sugiere que estos tumores tienen poca o casi nula tendencia al crecimiento rápido a lo largo del tiempo. De manera contraria, algunos macroprolactinomas que parecen ser resistentes a cualquier abordaje terapéutico se caracterizan por una tendencia a crecer rápido.

Se han encontrado algunos proto-oncogenes mutados o sobre-expresados en los prolactinomas. La excepción se representa por la mutación puntual (Gly12Val) en el gen RAS, un gen codificante para proteínas de unión de guanosa trifosfato (GTP), la cual fue

identificada en un prolactinoma mortal. El gen "*pituitary tumor-transforming*" (PTTG), un nuevo oncogen expresado a altos niveles en la mayoría de los tumores hipofisarios comparado con muestras de hipófisis normales, se encuentra aumentado solo en prolactinomas de animales generados mediante tratamiento estrogénico. Es aún más interesante para la patogénesis del prolactinoma humano la mutación en el péptido C-terminal del PTTG1, el homólogo de PTTG humano que inactiva la supresión del gen de PRL.

Se han estudiado diferentes factores de crecimiento y receptores en la patogénesis de los tumores hipofisarios. Algunos trabajos experimentales en animales han demostrado que la exposición al estradiol conduce a la formación de prolactinomas a través de eventos que involucran a los receptores de dopamina D2, isoformas y receptores del factor de crecimiento transformante β (TGF- β) y factores secundarios a la acción del TGF- β . Estos estudios también demuestran que el TGF- β y el factor básico de crecimiento de fibroblastos interactúan para facilitar la comunicación entre las células lactotrópas y foliculoestelar, necesaria para la acción mitogénica del estradiol. La señalización "corriente abajo" que gobierna la proliferación de las células lactotrópas incluye la activación de la vía dependiente de MAPK p44/42. Sin embargo, no se ha demostrado una relación clara entre la exposición a estrógenos, incluso a dosis altas, y la aparición de un prolactinoma. Varios estudios in vitro e in vivo sugieren que las células lactotrópas secretan factor de crecimiento de nervios (NGF) junto con PRL. El descenso del NGF con normalización de los niveles de PRL inducido por la cabergolina está ausente en prolactinomas resistentes, y la restauración de la respuesta a agonistas dopaminérgicos a través de la administración de NGF sugiere un papel del NGF en la patogénesis del prolactinoma con diferentes grados de malignidad. Finalmente, la expresión aberrante del receptor-4 de FGF truncado a nivel N-terminal también ha sido reportado en prolactinomas. ⁵

CUADRO CLÍNICO

Las características clínicas del prolactinoma resultan predominantemente de la hiperprolactinemia. La prolactina estimula la producción de leche pero también tiene efectos secundarios sobre la función gonadal, y las manifestaciones clínicas de la hiperprolactinemia resultan principalmente de los efectos de la PRL sobre la actividad gonadal. La hiperprolactinemia interrumpe la secreción pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropinas, inhibe la liberación de las hormonas luteinizante y folículo estimulante, y directamente altera la esteroidogénesis gonadal. Colectivamente, estas acciones conducen a varias formas de amenorrea primaria (en niños), o secundaria.⁴

En tumores muy grandes, la compresión de otras células hipofisarias o del tallo hipotálamo-hipofisario puede causar hipopituitarismo. Las manifestaciones neurológicas son comunes en pacientes con macroadenomas o adenomas gigantes, debido a que son lesiones ocupativas y con posible compresión del quiasma óptico. Los síntomas neurológicos incluyen cefalea, defectos visuales que van desde cuadrantanopsia hasta hemianopsia bitemporal clásica o escotomas. La amaurosis secundaria a un prolactinoma expansor es un evento excepcional, pero puede ocurrir en el contexto de una apoplejía hipofisaria.

En hombres, la hiperprolactinemia usualmente causa impotencia, infertilidad y disminución de la libido. Los varones se presentan comúnmente con tumores más grandes y síntomas neurológicos. Esto puede ser debido a un retraso en la detección de síntomas o por diferencias biológicas en el crecimiento del tumor.

La mayoría de los prolactinomas en mujeres son microadenomas. Aproximadamente 90% de las mujeres premenopáusicas se presentan con oligo/amenorrea, y cerca del 80% exhibe también galactorrea y pueden también manifestar infertilidad anovulatoria. Las mujeres postmenopáusicas con hiperprolactinemia no se presentan con estos síntomas clásicos y con frecuencia se detectan solamente cuando un adenoma grande produce efecto

de masa, tal como cefalea o trastornos visuales. Sin embargo, la mujeres postmenopáusicas hiperprolactinélicas bajo terapia de reemplazo estrogénico pueden experimentar galactorrea. ⁴

El hipogonadismo crónico inducido por hiperprolactinemia se asocia con densidad mineral ósea reducida en columna en ambos sexos, pero una incidencia incrementada de fracturas patológicas en mujeres con hiperprolactinemia no se ha reportado hasta el momento. Después de la normalización de los niveles de prolactina, la densidad mineral ósea aumenta pero no siempre regresa a lo normal. ⁴

Los prolactinomas son raros en niños, pero cuando ocurren, parece haber una mayor proporción de macroadenomas comparado con los adultos. Los síntomas presentes incluyen pubertad retrasada en ambos sexos, y amenorrea primaria y galactorrea en niñas. En niños la presentación es similar a la de los varones adultos. Debido a la prevalencia aumentada de macroadenomas, los prolactinomas en niños se acompañan con más frecuencia de síntomas neurológicos.

Otras causas de hiperprolactinemia

El diagnóstico diferencial del prolactinoma debe hacerse primero por medios bioquímicos y después por imagen. Es especialmente importante distinguirlos de los adenomas de hipófisis no funcionantes y de los tumores productores de hormona de crecimiento que de manera conjunta secretan PRL, ya que el tratamiento de estas entidades es muy diferente.

El craneofaringioma y otras tumoraciones selares o paraselares, la infiltración granulomatosa del hipotálamo, el traumatismo craneoencefálico, y los adenomas hipofisarios grandes no productores de PRL pueden producir hiperprolactinemia secundaria tanto por la alteración en la producción hipotalámica de dopamina o por compresión del tallo hipofisario

que altera el transporte de dopamina a la hipófisis. Los niveles de prolactina pueden elevarse también en pacientes con falla renal o hepática crónica, usualmente debido al aclaramiento disminuido de PRL. El síndrome de ovarios poliquísticos se asocia comúnmente con hiperprolactinemia. Algunos pacientes con hipotiroidismo primario tienen hiperprolactinemia leve. Se ha propuesto que esto es debido a la síntesis incrementada o sensibilidad a la TRH hipotalámica, la cual es capaz de estimular las células lactotrópas hipofisarias, pero la causa real se desconoce. En casos de hipotiroidismo primario con hiperplasia de células tirotropas, debe tenerse especial atención para distinguir agrandamiento hipofisario de un prolactinoma. Durante el embarazo existe un aumento progresivo en los niveles de PRL hasta de 10 veces del normal debido a hiperplasia de lactotrópos hipofisarios inducida por los altos niveles de estrógenos secretados por la placenta. Los niveles de PRL pueden también elevarse moderadamente después del ejercicio, comidas, estrés, estimulación de la pared torácica o relaciones sexuales. Finalmente, la hiperprolactinemia idiopática debe considerarse como parte de un diagnóstico diferencial.^{1,4}

Los agentes farmacológicos que reducen la secreción o acción de la dopamina pueden provocar hiperprolactinemia. Estos medicamentos incluyen la metoclopramida, fenotiazinas, butirofenonas, risperidona, inhibidores de la recaptura de serotonina (raro), sulpirida, domperidona y verapamilo. En un paciente con hiperprolactinemia leve que está recibiendo un medicamento psicoactivo, verapamilo, o estrógenos, el fármaco es probablemente responsable.

DIAGNOSTICO DE PROLACTINOMAS

Hallazgos de laboratorio

El diagnóstico de un prolactinoma requiere tanto evidencia imagenológica del adenoma hipofisario como exámenes de laboratorio documentando la presencia de

hiperprolactinemia sostenida. Los niveles normales de prolactina en mujeres y hombres son menores de 25 µg/L y 20 µg/L, respectivamente, con los ensayos más comúnmente usados. Sin embargo, otros ensayos pueden dar valores de PRL más bajos o altos; por acuerdo, el rango de normalidad debe ajustarse para el ensayo específico empleado. Los incrementos en PRL debido a la interferencia en la acción de la dopamina son usualmente modestos, con niveles que rara vez exceden 150 µg/L.

En general, los niveles de prolactina sérica corresponden con el tamaño tumoral. Los valores de PRL entre los límites superiores normales y 100 µg/L pueden ser debidos a fármacos psicoactivos, estrógenos, o causas funcionales (idiopático), pero también pueden ser causados por microprolactinomas. La mayoría de los pacientes con niveles de PRL por encima de 150 µg/L tendrán un prolactinoma. Los macroadenomas están típicamente asociados con niveles por encima de 250 µg/L y en algunos casos hasta mayores de 1000 µg/L. No obstante, dichos valores no son absolutos; los prolactinomas pueden presentarse con elevaciones variables en la PRL, y puede haber una disociación entre la masa tumoral y la secreción hormonal. Por consiguiente, la interpretación de una prolactina moderadamente elevada en un paciente con macroadenoma hipofisario debe realizarse con cautela, debido a que la causa de la hiperprolactinemia podría ser la compresión del tallo hipofisario por un tumor no productor de PRL. ⁴⁻⁶

Asesoría clínica

Cuando se evalúa un paciente con síntomas sugestivos de hiperprolactinemia y PRL sérica elevada de manera persistente, las causas secundarias deben descartarse primero mediante una historia clínica cuidadosa, exploración física, prueba de embarazo, exámenes bioquímicos de rutina (para evaluar función renal y hepática), y determinación de TSH. Si un paciente está tomando un medicamento conocido por causar hiperprolactinemia, es

importante determinar si el fármaco es realmente la causa suspendiéndolo por al menos 72 hrs (dependiendo de la vida media del fármaco), si esto puede realizarse con seguridad. Es esencial discutir la cuestión con el médico que prescribió el medicamento u obtener una evaluación psiquiátrica antes de suspender cualquier fármaco psiquiátrico del cual se sospecha esté causando la hiperprolactinemia. De ser posible, el fármaco del paciente debe reemplazarse por uno alternativo que no cause hiperprolactinemia. Cuando el fármaco no pueda suspenderse, particularmente en un paciente con síntomas neurológicos, la evaluación debe incluir resonancia magnética selar para excluir una lesión tumoral.

En la determinación inicial para establecer hiperprolactinemia debe evitarse estrés por venopunción excesiva e idealmente realizarse al menos 1 hora después de despertar o comer. Una medición única de PRL usualmente es adecuada para el diagnóstico. Cuando el valor de PRL inicial no es diagnóstico (por ejemplo, arriba del rango normal, pero no suficientemente alto para indicar un prolactinoma con claridad), la muestra debe repetirse en otro día. En este caso, para evitar el efecto de la secreción pulsátil, 2 a 3 muestras separadas por al menos 15-20 min deben obtenerse. El embarazo no siempre es conocido o comunicado por el paciente femenino con hiperprolactinemia, por lo tanto, debe obtenerse una prueba de embarazo para descartar hiperprolactinemia asociada a embarazo antes de continuar con la evaluación diagnóstica.

Los pacientes con tumores grandes deben someterse a escrutinio para hipopituitarismo. Algunos grupos realizan rutinariamente determinaciones basales de inicio para todas las hormonas hipofisarias y periféricas más IGF-1 para descartar hipersecreción asociada a un tumor productor de GH, y también establecer valores de referencia para comparar intervenciones futuras.

Dificultades diagnósticas: macroprolactina y el “efecto hook”

Existen 2 problemas potenciales en el diagnóstico de un prolactinoma: la presencia de macroprolactina y el llamado “efecto hook”. La macroprolactina es un complejo de PRL y, generalmente, un anticuerpo IgG. Las concentraciones de PRL están elevadas debido a una tasa de aclaramiento reducido de este complejo. La macroprolactina tiene bioactividad disminuida y está presente significativamente en cerca del 20% del suero hiperprolactinémico, dando como resultado pseudo-hiperprolactinemia y un potencial diagnóstico erróneo. La macroprolactina se detecta por la mayoría pero no todos los ensayos de PRL; por lo tanto cada centro debe conocer las características específicas del inmunoensayo de prolactina empleado. Para la confirmación de la macroprolactinemia, la precipitación con polietilenglicol es el método más práctico. De manera alternativa, la cromatografía por exclusión de peso puede utilizarse, pero toma más tiempo y no es apropiado para uso rutinario. Generalmente la presencia de macroprolactina no se asocia a síntomas clínicos, por lo que es controversial si la macroprolactina debe ser medida en pacientes con síntomas clásicos de galactorrea/amenorrea/disfunción sexual. Sin embargo, es razonable comprobar la presencia de macroprolactina en pacientes con niveles de PRL moderadamente elevados (25-150 ug/L) y síntomas menos típicos, tal como cefalea o disminución de la libido en presencia de menstruaciones regulares.^{4,5}

El “efecto hook” puede observarse cuando la concentración de PRL sérica es extremadamente alta, como en algunos casos de prolactinomas gigantes. La alta concentración de PRL circulante provoca saturación del anticuerpo en el ensayo inmunoradiométrico, conduciendo a resultados bajos por artefacto. Para resolver este problema, el ensayo inmunoradiométrico de PRL debe realizarse a una dilución del suero de 1:100, o de manera alternativa debe incluir un lavado entre la unión al primer antígeno y el segundo paso para eliminar el exceso de PRL libre. Se recomienda excluir el “efecto hook”

en todos los pacientes nuevos con macroadenomas hipofisarios grandes que tienen niveles de PRL normales o ligeramente elevados.

Estudios de imagen de hipófisis

La confirmación del diagnóstico de prolactinoma requiere no solo evidencia bioquímica de hiperprolactinemia sostenida, sino también de evidencia radiográfica del adenoma hipofisario. Después de excluir las causas secundarias potenciales de hiperprolactinemia incluyendo embarazo, debe realizarse una imagen de resonancia magnética (IRM) con gadolinio. La tomografía computarizada (TC) contrastada es menos efectiva que la IRM para el diagnóstico de adenomas pequeños y definir la extensión de tumores grandes, pero puede utilizarse si la IRM no está disponible o está contraindicada. Cabe señalar que los microadenomas están presentes en cerca del 10% de la población normal y muchos de ellos no tienen una traducción clínica ni hormonal significativa. Además, una IRM normal no necesariamente excluye un microadenoma. Los pacientes con macroadenomas que comprimen el quiasma óptico deben someterse a examen campimétrico.

La hiperprolactinemia en presencia de adenoma hipofisario detectado por IRM es consistente pero no inequívocamente diagnóstico de un prolactinoma, debido a que cualquier tumoración sellar que comprime el tallo hipofisario puede causar hiperprolactinemia. El diagnóstico de certeza requiere análisis histopatológico, no obstante, los prolactinomas rara vez son resecados quirúrgicamente. Como alternativa, la confirmación empírica del diagnóstico puede obtenerse mediante el tratamiento farmacológico durante varios meses con agonistas dopaminérgico y evaluación de control de niveles de PRL séricas y tamaño del tumor. Tres escenarios son posibles posterior a un curso de terapia: la normalización de la PRL con reducción (75% o más) importante del tamaño inicial del adenoma confirma el

diagnóstico de un prolactinoma; la normalización de la PRL sin cambio o solo una discreta reducción del volumen tumoral podría sugerir otro tipo de adenoma de hipófisis; ningún cambio en la PRL sérica sin reducción del volumen tumoral sugiere un prolactinoma resistente.^{5,6}

TRATAMIENTO MÉDICO

Los objetivos principales para tratar a los pacientes con prolactinomas son: 1) suprimir la secreción hormonal excesiva y sus consecuencias clínicas, tales como la infertilidad, disfunción sexual, y osteoporosis; 2) controlar el volumen tumoral, aliviando de este modo los defectos visuales campimétricos, función de nervios craneales, e hipopituitarismo; 3) preservar o mejorar la función hipofisaria residual; y 4) prevenir la recurrencia o progresión de la enfermedad.¹

El objetivo principal de la terapia en pacientes con microprolactinomas es restaurar la función gonadal y sexual normalizando los niveles de PRL, pero en pacientes con macroadenomas, el control y reducción del tamaño tumoral son también importantes.

Todos los pacientes con macroprolactinomas y la mayoría de los pacientes con microprolactinomas requieren tratamiento. Las indicaciones para tratamiento incluyen infertilidad, un tumor hipofisario con efectos neurológicos (particularmente alteraciones visuales), galactorrea molesta, hipogonadismo de larga evolución, alteraciones en el desarrollo puberal, y prevención de pérdida ósea en mujeres debido al hipogonadismo. Ocasionalmente, las pacientes con hiperprolactinemia leve y menstruaciones regulares que desean embarazarse también podrían ameritar tratamiento. Las mujeres pre-menopáusicas con ciclos menstruales normales y galactorrea tolerable, y las mujeres post-menopáusicas con galactorrea tolerable que tienen hiperprolactinemia idiopática o microprolactinoma, deben ser reevaluadas y no recibir tratamiento. Sin embargo, dichos pacientes deben llevar

un seguimiento cuidadoso con determinaciones de PRL periódicas para detectar crecimiento potencial de tumores. ⁴

Opciones farmacológicas

Los agonistas dopaminérgicos tales como la bromocriptina y cabergolina son el tratamiento primario para pacientes con hiperprolactinemia y prolactinomas. Estos fármacos normalizan los niveles de PRL y reducen significativamente el volumen del tumor en la mayoría de los pacientes, y extensa experiencia ha demostrado su utilidad en el manejo de prolactinomas de todos los tamaños. Todos los agonistas dopaminérgicos son eficaces, pero la pergolida y quinagolida se utilizan con menos frecuencia. En los pacientes que son resistentes o que no pueden tolerar un agonista dopaminérgico en particular, debe sustituirse por otro agonista dopaminérgico alternativo.

La bromocriptina, cabergolina y pergolida son fármacos derivados del ergot. El único no derivado del ergot es la quinagolida. Los agonistas dopaminérgicos derivados del ergot comprenden un grupo de alcaloides del indol encontrados principalmente en varias especies del ascomycete *Claviceps*. ¹

La disminución de la secreción de PRL por la dopamina es mediada por los receptores D2, al inhibir la enzima adenilato ciclasa. En este sitio es donde actúan los agonistas dopaminérgicos. Los receptores D2 pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteínas G, caracterizados por una cadena polipeptídica que contiene 7 dominios transmembrana hidrofóbicos. ¹

Grandes estudios comparativos de cabergolina y bromocriptina han demostrado de manera convincente la superioridad de la cabergolina en términos de tolerabilidad y conveniencia del paciente, reducción en la secreción de prolactina, restauración de la función gonadal, y disminución del volumen tumoral. La cabergolina es efectiva en la mayoría de los

pacientes, incluyendo aquellos que no respondieron previamente a la bromocriptina. No obstante, la bromocriptina ha sido utilizado satisfactoriamente por muchos años y debido a que es menos costosa debe considerarse en contextos médicos con presupuestos limitados.

La terapia con bromocriptina (tableta de 2.5mg) se inicia con una dosis diaria de 0.625 – 1.25mg e incrementada 1.25mg a intervalos semanales hasta alcanzar generalmente 2.5mg 2 ó 3 veces al día. Los efectos secundarios tales como los trastornos gastrointestinales superiores e hipotensión postural pueden reducirse mediante el uso de un programa de incremento de dosis y tomar las tabletas con una colación. La terapia de cabergolina (tableta de 0.5mg) se inicia a una dosis de 0.25 – 0.5mg administrada una o 2 veces por semana, y se incrementa mensualmente hasta que la secreción de PRL se normaliza. Las dosis mayores de 3mg semanales son rara vez necesarias. La hiperprolactinemia se autolimitará en hasta un tercio de las mujeres, y en otras el embarazo puede inducir un regreso a lo normal de la función de la PRL. Las mujeres con hiperprolactinemia que pasan por la menopausia pueden normalizar sus niveles de PRL, por lo que, en dichas mujeres, está indicada la reevaluación de la necesidad de continuar el tratamiento.

En pacientes con hiperprolactinemia inducida por medicamentos, el tratamiento primario consiste en suspender el fármaco o cambiar a uno alternativo, aunque la terapia de reemplazo estrógenos / testosterona también puede considerarse. La terapia con agonistas dopaminérgicos generalmente no se recomienda en dichas situaciones, y cuando la hiperprolactinemia es causada por fármacos psicoactivos, el tratamiento con agonistas dopaminérgicos debe considerarse solo después de un asesoramiento psiquiátrico cuidadoso.

Tratamiento de microprolactinomas

El objetivo clínico primario del tratamiento de microprolactinomas es restaurar la función gonadal y la fertilidad, y la terapia médica es significativamente efectiva logrando esas metas. En 90 a 95% de los casos, los microadenomas no incrementan progresivamente en tamaño, por lo que la supresión del crecimiento del tumor no es una meta terapéutica. Los microadenomas con frecuencia se reducen y ocasionalmente desaparecen durante el tratamiento efectivo a largo plazo con agonista dopaminérgico. Una vez que se logran niveles normales de PRL, deben realizarse evaluaciones anuales seriadas de PRL. Si la PRL no se normaliza, puede ser efectivo cambiar a un agonista dopaminérgico alternativo. Cabe señalar, no obstante, que en algunos pacientes los agonistas dopaminérgicos pueden normalizar la función gonadal incluso si los niveles de PRL permanecen arriba de los límites altos de normalidad; en estos pacientes, la respuesta biológica a diferencia del nivel absoluto de PRL debe dársele seguimiento en lo que respecta a la dosis de tratamiento.

Debido a que solo 5 a 10% de los microprolactinomas progresan a tumores más grandes, las mujeres con microprolactinomas que no desean embarazarse pueden no requerir terapia con agonistas dopaminérgicos. Aquellas que cursan con amenorrea deben tratarse con estrógenos y evaluarse anualmente de PRL sérica. Una IRM puede repetirse si aparecen signos clínicos de expansión tumoral o si los niveles de PRL se elevan significativamente.

Tratamiento de macroprolactinomas

El tratamiento con agonistas dopaminérgicos normaliza los niveles de PRL sérica y reduce el tamaño tumoral en la mayoría de los pacientes con macroprolactinomas. 80% de los prolactinomas tratados con agonistas dopaminérgicos reducen más del 25% del volumen original, y en casi todos los pacientes la terapia está asociada con una reducción de 50% en

la PRL sérica. La reducción del tumor con frecuencia puede observarse dentro de una semana ó 2 después de iniciada la terapia, pero en algunos casos podría no empezar por varios meses. La reducción continua del tumor puede ocurrir por muchos meses o incluso años. Es útil repetir la IRM 2 a 3 meses después de iniciar la terapia y a intervalos más prolongados después. Múltiples estudios han demostrado recuperación en la función alterada de la hipófisis anterior en asociación con la reducción tumoral y las menstruaciones ovulatorias regresan en cerca del 90% de las mujeres pre-menopáusicas. Los agonistas dopaminérgicos usualmente restauran la función visual a un grado similar al producido por descompresión quirúrgica del quiasma en pacientes con macroprolactinoma. Por lo que, los pacientes con macroprolactinomas que tienen defectos en los campos visuales ya no son considerados como emergencias neuroquirúrgicas.

El tratamiento debe tener el propósito de normalizar los niveles de PRL. Sin embargo, muchos consideran mejor obtener el valor más bajo posible de PRL porque esta estrategia puede maximizar las posibilidades de reducción tumoral e incluso desaparición. El tratamiento debe iniciarse a dosis bajas para evitar la intolerancia y los efectos adversos, e incrementar la dosis gradualmente. Después de lograr la reducción del tumor la dosis de agonista dopaminérgico debe disminuirse lentamente siempre y cuando los niveles de PRL permanezcan dentro de los rangos normales. De hecho, se sugiere que la fertilidad es restaurada más efectivamente en presencia de niveles de PRL normales pero no suprimidos. Cuando el nivel de PRL ha estado normal por al menos 2 años y el tamaño del tumor disminuyó por más de 50%, la dosis de agonista dopaminérgico puede reducirse gradualmente, ya que en ésta etapa hay más probabilidad de que las dosis bajas mantengan niveles estables de PRL y del tamaño tumoral. Sin embargo, en pacientes con macroadenomas la suspensión de la terapia puede llevar a expansión tumoral y recurrencia de la hiperprolactinemia. Por esta razón, es necesario un seguimiento estricto cuando el

fármaco es reducido o retirado en pacientes con macroprolactinomas.

Seguimiento a corto plazo y prolactinomas resistentes

El seguimiento a corto plazo de los macroadenomas y microadenomas incluye evaluación periódica de los niveles de PRL. Si se detectó un defecto visual al momento del diagnóstico es imperativo realizar una evaluación sistémica mediante campimetría e IRM. Cuando un paciente no responde adecuadamente a un agonista dopaminérgico, el prolactinoma se considera resistente. Las opciones terapéuticas subsecuentes incluyen lograr la dosis máxima tolerable, cambiar a un agonista dopaminérgico diferente, y considerar resección quirúrgica o radioterapia.^{4,7}

Seguimiento a largo plazo

La duración mínima de la terapia con agonista dopaminérgico debe ser de un año. Algunos pacientes pueden permanecer en remisión a largo plazo después de un periodo de varios años de tratamiento con agonistas dopaminérgicos. No hay signos que predigan si la suspensión del fármaco será exitosa, pero un reporte reciente indica que los agonistas dopaminérgicos pueden ser retirados con seguridad en pacientes con normalización a largo plazo de los niveles de PRL y una IRM sin evidencia de tumor. Si un paciente tiene niveles de PRL normales después de la terapia con agonistas dopaminérgicos por al menos 3 años y el volumen tumoral está reducido significativamente, debe iniciarse una prueba de reducción y discontinuación de éstos fármacos. Dichos pacientes requieren un seguimiento cuidadoso para detectar recurrencia de hiperprolactinemia y crecimiento del tumor y de ésta manera reiniciar tratamiento a la brevedad.^{7,8}

MANEJO QUIRÚRGICO Y DE RADIACIÓN PARA PROLACTINOMAS

Cirugía trans-esfenoidal

La cirugía trans-esfenoidal no conduce con seguridad a una curación a largo plazo ya que la recurrencia de la hiperprolactinemia es frecuente. La tasa de éxito de la cirugía en microadenomas es del 75%, siendo más altas en pacientes con niveles de PRL menores de 200 µg/l, tumores pequeños, y amenorrea de corta duración. Sin embargo, estos resultados provienen de los neurocirujanos más experimentados, por lo que en otros centros especializados pueden ser considerablemente peores. La tasa de curación para macroprolactinomas es más baja. En esencia, aquellos tumores con extensión a senos cavernosos no pueden ser curados mediante cirugía. La recurrencia de la hiperprolactinemia después de una normalización inicial ocurre en cerca del 20% de los pacientes. Hasta un 10% de los pacientes pueden ameritar cirugía si no responden a agonistas dopaminérgicos o si los déficits en campos visuales no mejoran. Otras indicaciones para cirugía incluyen apoplejía con signos neurológicos en macroadenomas, macroprolactinomas quísticos (que generalmente no reducen en respuesta al tratamiento con agonistas dopaminérgicos) que causan síntomas neurológicos, e intolerancia a los agonistas dopaminérgicos. En centros con neurocirujanos experimentados, la posibilidad de curación por cirugía versus terapia con agonista dopaminérgico a largo plazo debe discutirse con el paciente, y la preferencia del paciente es también una indicación para cirugía.

Radioterapia

La radiación externa es requerida en raras ocasiones para tratar los prolactinomas y está asociada con una incidencia significativa de efectos adversos mayores, incluyendo hipopituitarismo, daño al nervio óptico, alteraciones neurológicas y un riesgo aumentado para

eventos isquémicos y tumores cerebrales secundarios. Por lo tanto, la radioterapia no se considera un tratamiento primario para prolactinomas, y se reserva para pacientes que no responden a agonistas dopaminérgicos, que no curan con cirugía, o para los muy raros casos de prolactinomas malignos.

Tratamiento de prolactinomas malignos

La cirugía y radioterapia son los únicos tratamientos disponibles para los prolactinomas malignos. Dichos tumores inicialmente se presentan como prolactinomas resistentes o con disociación entre los niveles de PRL sérica y la masa tumoral. Sin embargo, los médicos deben estar conscientes de que no hay una presentación clínica típica de estos tumores a excepción de una falla en la terapia con agonistas dopaminérgicos o recurrencia después de la cirugía. Usualmente, la información histopatológica es extraordinaria, y el incremento ligero del índice mitótico no es específico. La extensión a áreas no contiguas del sistema nervioso central o metástasis fuera de éste puede ser la primera manifestación de un verdadero prolactinoma maligno. La experiencia en el manejo de los prolactinomas malignos es muy limitada. La cirugía y la radioterapia son solo paliativas, y la quimioterapia parece brindar poco o ningún beneficio. Estos cánceres son fatales de manera uniforme, pero afortunadamente son muy raros.^{1,4}

EMBARAZO Y PROLACTINOMA

Las mujeres con prolactinomas que están embarazadas o desean embarazarse deben guiarse a través del proceso por un endocrinólogo debido a varias razones. Durante el embarazo, puede haber un incremento substancial en el volumen del prolactinoma que comprometa los campos visuales. Por otro lado, las determinaciones del PRL sérica no reflejan con seguridad un aumento del tamaño del prolactinoma. Además, los agonistas dopaminérgicos atraviesan la barrera placentaria, por lo tanto, sus efectos en el feto

deben considerarse cuidadosamente. Existen 4 cuestiones principales con respecto al embarazo y los prolactinomas: hiperprolactinemia y fertilidad, seguridad de los agonistas dopaminérgicos, crecimiento tumoral, y la lactación.

Hiperprolactinemia y fertilidad

Al iniciar el tratamiento dopaminérgico, las mujeres deben ser advertidas de que la restauración de la ovulación y la fertilidad puede ser inmediata (incluso antes de la primera menstruación normal). Por esta razón, cuando se inicie el tratamiento de agonista dopaminérgico debe aconsejarse anticoncepción mecánica, y las menstruaciones servirán como guía. Cuando un paciente femenino con macroprolactinoma desea embarazarse, es necesario planear la concepción para que ocurra después de que la PRL sérica se encuentre normal y el volumen tumoral haya reducido significativamente para evitar o disminuir el riesgo de compresión al nervio óptico durante el embarazo. La cirugía trans-esfenoidal es una opción en una paciente infértil con prolactinoma que no tolera agonistas dopaminérgicos o es resistente a ellos.

Seguridad de los agonistas dopaminérgicos

Hay experiencia mundial considerable con pacientes que se embarazan mientras toman bromocriptina, e incluso con el uso de éste fármaco por largos periodos durante el embarazo. La incidencia de abortos, embarazos ectópicos o malformaciones congénitas no es más alta en niños nacidos de madres que se embarazan mientras toman bromocriptina que en la de la población general. Se han reportado resultados similares en mujeres que han tomado cabergolina antes o durante el embarazo; sin embargo, el número de embarazos estudiados usando cabergolina es más pequeño que para bromocriptina. En modelos experimentales la administración de cabergolina durante el embarazo no ha mostrado inducción de teratogenicidad. La experiencia con pergolida y quinagolida en

preparación para embarazo es aún más limitada; por esta razón estos 2 fármacos no deben emplearse en este contexto.

Aunque el uso de bromocriptina y cabergolina no se asocia con mayores problemas, es mejor limitar la exposición del embrión a dichos fármacos tanto como sea posible. La teratogenicidad por cualquier fármaco o causa ocurre con más frecuencia durante el primer trimestre del embarazo. El primer trimestre coincide con el periodo de menor crecimiento de un macroprolactinoma en mujeres embarazadas que han suspendido el tratamiento. Por lo tanto, se recomienda que tanto bromocriptina como cabergolina sean suspendidas al momento de que se pierda el primer periodo menstrual y se obtenga una prueba de embarazo positiva. La cabergolina en particular tiene una acción muy prolongada, y los niveles de PRL pueden estar suprimidos por hasta 120 días después de la suspensión.

Crecimiento tumoral

En mujeres con microprolactinomas el riesgo de expansión tumoral clínicamente significativa es menor del 2% durante el embarazo. Por lo tanto, los agonistas dopaminérgicos pueden retirarse con seguridad en dichos pacientes tan pronto como se confirme el embarazo. Los pacientes deben estar conscientes de acudir a evaluación urgente en caso de cefalea severa o trastornos visuales. Las determinaciones de PRL no son necesarias. En mujeres con macroprolactinomas, la expansión tumoral sintomática ocurre en 20 – 30% . Las opciones para estas mujeres incluyen suspender el agonista dopaminérgico al confirmarse embarazo con vigilancia subsecuente estrecha, o continuar el agonista dopaminérgico durante el embarazo. Si se desarrollan defectos visuales o cefalea progresiva debe realizarse una IRM sin gadolinio (no TAC) para evaluar cambios en el tamaño tumoral y, reiniciar un agonista dopaminérgico si el tumor ha crecido significativamente. La cirugía

desmasificadora antes del embarazo en mujeres con macroprolactinomas para reducir la probabilidad de mayor expansión tumoral es una opción menos preferible, debido a que la terapia médica durante el embarazo es quizás menos perjudicial que la cirugía. Si el tumor agrandado no responde a la restitución de la terapia con agonista dopaminérgico, las alternativas incluyen inducción del parto si el embarazo está suficientemente avanzado, o cirugía trans-esfenoidal.

Lactancia

Las mujeres que desean lactar a sus bebés no deben recibir agonistas dopaminérgicos debido a que el descenso resultante en los niveles de PRL alterarán la lactancia. No existe información que sugiera que la lactancia conduzca a un incremento del tamaño tumoral. ⁴

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN.

1. ¿Cuál es la prevalencia de micro y macroprolactinomas que se atienden en el servicio de Endocrinología, UMAE Siglo XXI?
2. ¿Cuáles son las características clínicas, bioquímicas e imagenológicas de estos pacientes?
3. ¿Cuál es la respuesta al tratamiento medida en volumen tumoral y niveles de prolactina desde el inicio del tratamiento hasta la última evaluación en la serie de pacientes con prolactinoma en el HECMN S XXI?

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Los prolactinomas son tumores intracraneales frecuentes cuya incidencia diagnóstica ha ido en aumento en los últimos años. Son causa de infertilidad, discapacidad visual y panhipotuitarismo, lo que representa una carga para los sistemas de salud a nivel mundial. Actualmente no existe un algoritmo de manejo único que permita manejar de manera efectiva al espectro completo de pacientes, especialmente aquellos con tumores grandes, invasores o resistentes al tratamiento, por lo que es necesario ampliar los estudios respecto al comportamiento de los prolactinomas en diferentes contextos.

JUSTIFICACIÓN.

El Hospital de Especialidades UMAE Siglo XXI cuenta con la infraestructura necesaria para atender de manera integral a los pacientes referidos con diagnóstico de tumores neuroendócrinos. Actualmente el servicio de Endocrinología atiende de manera rutinaria a más de 800 pacientes con tumores hipofisarios, dentro de los cuales, los prolactinomas constituyen un grupo importante. Debido a que existe un potencial de curación con tratamiento médico, el manejo de estos tumores recae principalmente en el endocrinólogo, sin embargo, por tratarse de un hospital de concentración, los pacientes que son atendidos

en la unidad parecen tener una incidencia alta de tumores grandes e invasores que requieren tratamientos adicionales con riesgos potenciales mayores. Describir a nuestra población podría hacer patente las diferencias respecto a la literatura mundial y por lo tanto, en un futuro fundamentar nuevos algoritmos que sean de utilidad para los pacientes y clínicos, al tiempo que mejoran la utilización de los recursos disponibles en nuestra unidad.

HIPÓTESIS.

Debido a que las primeras preguntas de investigación son puramente descriptivas no requieren hipótesis.

OBJETIVOS.

Principales:

1. Describir la prevalencia de micro y macroadenoma hipofisario productor de prolactina en el servicio de Endocrinología, UMAE Siglo XXI
2. Describir las características clínicas, bioquímicas e imagenológicas de estos pacientes
3. Describir la respuesta al tratamiento medida en volumen tumoral y niveles de prolactina desde el inicio del tratamiento hasta la última evaluación en la serie de pacientes con prolactinoma en el HECMN S XXI

Secundarios:

1. Describir las comorbilidades en los pacientes con prolactinomas
2. Describir el tiempo promedio del diagnóstico, desde el inicio de los síntomas hasta la evaluación por endocrinología.
3. Describir las modalidades de tratamiento secundario más frecuentes en estos pacientes y sus efectos adversos.

MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS:

1. Diseño del estudio: Serie de casos.

2. Universo de trabajo: Pacientes con diagnóstico de prolactinoma.

3. Población blanco: Pacientes con diagnóstico prolactinoma que son atendidos actualmente en el Servicio de Endocrinología del HECMN S XXI.

4. Selección de la muestra: Toda la serie de pacientes con prolactinoma del HECMN S XXI

a. Tamaño de la muestra: Debido a que se trata de un estudio de descriptivo, diseñado como serie de casos, no requiere de un tamaño de muestra.

b. Criterios de selección:

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de prolactinoma, corroborado en el servicio de Endocrinología UMAE Siglo XXI.
- Mayores de 16 años
- Que cuenten con expediente clínico completo según los datos requeridos en la hoja de captura de datos (ANEXO 1)
- Que cuenten con imágenes de resonancia magnética inicial y actual en donde se pueda evaluar el volumen tumoral.
- Con seguimiento clínico, bioquímico e imagenológico, por lo menos en una ocasión después de iniciado el tratamiento en este hospital.

Criterios de exclusión:

- Expediente clínico depurado o extraviado.

c. Procedimientos: Los expedientes de los pacientes que acuden actualmente a consulta de endocrinología con diagnóstico de prolactinoma serán evaluados para determinar si cumplen criterios de inclusión. Una vez seleccionados, se revisará el expediente clínico y se llenarán las hojas de captura. Los datos serán vertidos y analizados posteriormente en un programa estadístico para su revisión posterior. Solamente el alumno y los asesores estarán encargados de la evaluación directa de los expedientes para evitar pérdida o sesgo de datos.

d. Variables de interés:

Sexo.

Tipo de variable: Cualitativa.

Escala de medición: nominal dicotómica.

Unidad de medición: hombre / mujer.

Definición conceptual y operacional: sexo de asignación al nacimiento.

Edad.

Tipo de variable: Cuantitativa.

Escala de medición: continua.

Unidad de medición: años.

Definición conceptual y operacional: edad en años cumplidos desde la fecha de nacimiento.

Presentación clínica inicial:

1. Cefalea:

Tipo de variable: Cualitativa.

Escala de medición: nominal / dicotómica.

Unidad de medición: si / no.

Definición conceptual y operacional: La cefalea o dolor de cabeza es un dolor o molestia en la cabeza, el cuero cabelludo o el cuello. La información se obtendrá mediante la revisión del expediente clínico o interrogatorio directo.

2. Déficit visual:

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: nominal / dicotómica.

Unidad de medición: si / no.

Definición conceptual y operacional: presencia o ausencia de alteración en el campo visual, hemianopsias, cuadrantopsias, amaurosis o visión borrosa. La información se obtendrá mediante campimetría realizadas por medio del servicio de Oftalmología de esta unidad.

3. Apoplejía hipofisaria:

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: nominal / dicotómica.

Unidad de medición: si / no.

Definición conceptual y operacional: La apoplejía hipofisaria es un síndrome clínico causado por la expansión brusca de la hipófisis secundaria a un infarto u hemorragia, ocurriendo casi invariablemente en presencia de un adenoma hipofisario. La información será obtenida del expediente clínico.

4. Incidental:

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: nominal / dicotómica.

Unidad de medición: si / no.

Definición conceptual y operacional: Hallazgo encontrado en un estudio de imagen realizado con otros fines diagnósticos. Los datos de obtendrán del expediente clínico.

5. Amenorrea:

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: nominal / dicotómica.

Unidad de medición: si / no.

Definición conceptual y operacional: se considerará primaria en ausencia de aparición de la menstruación después de los 16 años de edad y secundaria al cese de la menstruación por más de 3 ciclos consecutivos cuando existieron previas normales. Los datos se obtendrán del expediente clínico.

6. Galactorrea:

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: nominal / dicotómica.

Unidad de medición: si / no.

Definición conceptual y operacional: presencia de secreción láctea de la glándula mamaria en condiciones no fisiológicas (periodo puerperal). Los datos se obtendrán del expediente clínico.

7. Infertilidad:

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: nominal / dicotómica.

Unidad de medición: si / no.

Definición conceptual y operacional: incapacidad de completar un embarazo luego de un tiempo razonable de relaciones sexuales sin tomar medidas anticonceptivas. Los datos se obtendrán del expediente clínico.

8. Disfunción sexual:

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: nominal / dicotómica.

Unidad de medición: si / no.

Definición conceptual y operacional: abarcando desde disminución de la libido (deseo sexual) en hombres y mujeres y disfunción eréctil en hombres (incapacidad repetida de lograr o mantener una erección lo suficientemente firme para tener una relación sexual). Los datos se obtendrán del expediente clínico.

9. Crisis convulsivas:

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: nominal / dicotómica.

Unidad de medición: si / no.

Definición conceptual y operacional: evento súbito y de corta duración caracterizado por una anormal y excesiva o bien sincrónica actividad neuronal en el cerebro. Los datos se obtendrán del expediente clínico.

Concentraciones de Prolactina (PRL).

Tipo de variable: Cuantitativa.

Escala de medición: continua.

Unidad de medición: ng/dL.

Definición conceptual: La prolactina es una hormona polipeptídica de cadena única, con un peso molecular aproximado 22,500 daltons, siendo la hormona producida por las células lactotrópas de la adenohipófisis y que interviene en la lactación. El rango de niveles basales en promedio en mujeres sanas es de 1.39 a 24.2 ng/dL con un media de 7.97; para hombres sanos, una media de 5.6 y límites de 1.61 a 18.77 ng/mL. Para efectos de este estudio se considera que esta hormona se puede encontrar discretamente elevada por compresión de la vía dopaminérgica por el MAHNF considerando límites para este efecto de entre 25-99 ng/dl.

Definición operativa. La determinación de esta hormona se realizará mediante el inmunoensayo ECLIA (electrochemiluminescence Immunoassay) de electroquimioluminiscencia para ser utilizado en el inmunoanalizador Cobas e.

Concentraciones de LH.

Tipo de variable Cuantitativa.

Escala de medición: continua.

Unidad de medición. mUI/ ml.

Definición conceptual. La hormona luteinizante (LH) o luteoestimulante, es una hormona gonadotrópica de naturaleza glucoprotéica producida por el lóbulo anterior de la hipófisis. En el hombre es la hormona que

regula la secreción de testosterona, actuando sobre las células de Leydig, en los testículos y en la mujer controla la maduración de los folículos, la ovulación, la iniciación del cuerpo lúteo y la secreción de progesterona.

Definición operativa. La determinación de esta hormona se realizará mediante el inmunoensayo ECLIA (electrochemiluminescence Immunoassay) de electroquimioluminiscencia para ser utilizado en el inmunoanalizador Cobas e.

Concentraciones de FSH.

Tipo de variable Cuantitativa

Escala de medición: continua.

Unidad de medición. mUI/ ml

Definición conceptual. Es una hormona sintetizada por las células gonadotropas de la adenohipófisis, de naturaleza glucoprotéica, al igual que la LH. En la mujer tiene como función favorecer el reclutamiento y crecimiento de los folículos ováricos, así mismo, tiene un papel preponderante en la espermatogénesis en el hombre.

Definición operativa. La determinación de esta hormona se realizará mediante el inmunoensayo ECLIA (electrochemiluminescence Immunoassay) de electroquimioluminiscencia para ser utilizado en el inmunoanalizador Cobas e.

Concentraciones de TSH.

Tipo de variable Cuantitativa

Escala de medición: continua

Unidad de medición. mUI/ ml

Definición conceptual. Es la hormona estimulante de tiroides (tirotropina), la cual es una glucoproteína que tiene un peso molecular de 30 mil daltons y está compuesta por 2 subunidades, la subunidad β es específica de esta hormona mientras que la α se comparte con LH, FSH y hCG. Se produce en las células basófilas de la adenohipofisis y cuenta con un ritmo circadiano de secreción y constituye el principal mecanismo regulador de la actividad biológica de las hormonas tiroideas.

Definición operativa. La determinación de esta hormona se realizará mediante el inmunoensayo ECLIA (electrochemiluminescence Immunoassay) de electroquimioluminiscencia para ser utilizado en el inmunoanalizador Cobas e.

Concentraciones de GH (hormona de crecimiento).

Tipo de variable Cuantitativa

Escala de medición: continua.

Unidad de medición. ng/dl.

Definición conceptual. La hormona del crecimiento es el producto de la expresión de una familia de genes, 4 placentarios y uno, el más importante, hipofisario; éste es el llamado gen hGH. La expresión de este gen produce una proteína de una sola cadena de 191 aminoácidos y 22 kDa de peso, secretado por la hipófisis anterior o adenohipófisis en respuesta a la producción del factor liberador de hormona del crecimiento (GHRF, growth hormone-releasing factor) en el hipotálamo.

Definición operativa. La determinación de esta hormona se realizará

mediante el inmunoensayo ECLIA (electrochemiluminescence Immunoassay) de electroquimioluminiscencia para ser utilizado en el inmunoanalizador Cobas e.

Concentraciones de T (Testosterona).

Tipo de variable Cuantitativa

Escala de medición: continua.

Unidad de medición: ng/ML .

Definición conceptual. Es una hormona producida en los testículos específicamente por las células de Leydig, se cataloga como un andrógeno, esteroide derivado del ciclopentanoperhidrofenantreno, que tiene 19 átomos de carbono, un doble enlace entre C4 y C5, un átomo de oxígeno en C3 y un radical hidroxilo (OH) en C17. Su fórmula es C₁₉H₂₈O₂. Esta estructura es necesaria para el mantenimiento de la actividad androgénica.

Definición operativa. La determinación de esta hormona se realizará mediante el inmunoensayo ECLIA (electrochemiluminescence Immunoassay) de electroquimioluminiscencia para ser utilizado en el inmunoanalizador Cobas e, únicamente en los hombres.

Concentraciones de E (Estradiol).

Tipo de variable Cuantitativa

Escala de medición: continua.

Unidad de medición: pg/mL

Definición conceptual. Es una hormona esteroide cuyo metabolito más activo es 17 β estradiol. Los estrógenos se forman en primer lugar en

el ovario (folículos) y en menor cantidad en testículo y corteza suprarrenal, durante el embarazo se producen en la placenta. Interviene en el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios.

Definición operativa. La determinación de esta hormona se realizará mediante el inmunoensayo ECLIA (electrochemiluminescence Immunoassay) de electroquimioluminiscencia para ser utilizado en el inmunoanalizador Cobas e. Se realizará únicamente en las mujeres.

Concentraciones de (T4L) T4 Libre.

Tipo de variable Cuantitativa

Escala de medición: continua.

Unidad de medición. ng/ ml

Definición conceptual. Hormona peptídica, derivada de la tirosina, la mayor parte se encuentra ligada a proteínas (TBG, prealbúmina, albúmina). Las hormonas tiroideas cumplen funciones muy importantes durante el desarrollo, interviniendo en la maduración de muchos tejidos, como el SNC, el hueso o el intestino. Además, en el individuo adulto contribuye al mantenimiento de la función de casi todos los tejidos, pero especialmente hígado, sistema nervioso y corazón.

Definición operativa. La determinación de esta hormona se realizará mediante el inmunoensayo ECLIA (electrochemiluminescence Immunoassay) de electroquimioluminiscencia para ser utilizado en el inmunoanalizador Cobas e.

Panhipopituitarismo.

Tipo de variable: Cualitativa.

Escala de medición: nominal.

Unidad de medición: s / n

Definición conceptual y operacional: aunque la definición correcta abarca afectación de todos los ejes hormonales tanto de adenohipófisis como neurohipófisis, consideraremos en nuestro estudio la presencia de panhipopituitarismo al detectarse de manera conjunta datos clínicos y bioquímicos conjuntos de hiposomatotropismo, hipogonadismo, hipotiroidismo e hipocortisolismo.

Diámetro del tumor basal.

Tipo de variable: Cuantitativa.

Escala de medición: continua.

Unidad de medición: milímetros.

Definición conceptual y operacional: se obtendrán las mediciones de los diámetros mayores en sentido anteroposterior, cefalocaudal y transversal de los tumores al momento del diagnóstico y previo a inicio de cualquier modalidad de tratamiento médico. Mediciones obtenidas por RM realizadas en el servicio de Radiología de nuestra unidad.

Diámetro del tumor con tratamiento.

Tipo de variable: Cuantitativa.

Escala de medición: continua.

Escala de medición: milímetros.

Definición conceptual y operacional: se obtendrán las mediciones de los diámetros mayores en sentido anteroposterior, cefalocaudal y transversal de los tumores durante el seguimiento en consulta externa a partir del 3er mes de iniciada cualquier modalidad de tratamiento médico. Mediciones obtenidas por RM realizadas en el servicio de Radiología de nuestra unidad.

Tratamiento médico farmacológico:

1. Uso de medicamento.

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: nominal.

Unidad de medición: s / n.

Definición conceptual y operacional: uso de fármacos agonistas dopaminérgicos para tratar el prolactinoma.

2. Tipo de medicamento:

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: nominal.

Unidad de medición: cabergolina o bromocriptina.

Definición conceptual y operacional: uso de cabergolina o bromocriptina para el manejo del prolactinoma.

3. Tiempo de respuesta al tratamiento:

Tipo de variable: cuantitativa.

Escala de medición: continua.

Unidad de medición: meses.

Definición conceptual y operacional: tiempo que transcurrió entre el inicio del medicamento y la reducción de el tamaño

tumoral y los niveles de prolactina.

4. Efectos adversos del medicamento empleado:

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: nominal

Unidad de medición: fístula, apoplejía, hipotensión

Definición conceptual y operacional: efectos adversos derivados del uso de la cabergolina o bromocriptina consignados en el expediente.

Tratamiento quirúrgico.

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: nominal.

Unidad de medición: s / n.

Definición conceptual y operacional: descripción en el expediente de un proceso quirúrgico transesfenoidal o transcraneal para desmasificar o remover el tumor.

Complicaciones post-quirúrgicas.

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: nominal.

Unidad de medición: s / n.

Definición conceptual y operacional: descripción en el expediente de un evento adverso relacionado a la cirugía como sangrado, infección, fístula de líquido cefalorraquídeo, hipopituitarismo, diabetes insípida, parálisis de nervio óptico.

Radioterapia.

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: nominal.

Unidad de medición: s / n.

Definición conceptual y operacional: descripción en el expediente de haber recibido radiocirugía o radioterapia convencional como tratamiento coadyuvante para el prolactinoma.

Complicaciones post-radiación.

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: nominal.

Unidad de medición: s / n.

Definición conceptual y operacional: descripción en el expediente de un evento adverso relacionado a la radioterapia como hipopituitarismo, parálisis de nervio óptico o tumores secundarios.

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Debido a que se trata de un estudio transversal en una serie de casos, se considera un estudio sin riesgo para los pacientes.

RECURSOS PARA EL ESTUDIO Y FACTIBILIDAD:

Se cuenta con los expedientes en el Servicio del archivo Clínico de este hospital así como con los estudios de imagen en el archivo radiológico de cada paciente y los recursos humanos para analizarlos. No se solicitará apoyo económico para realizar este estudio.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

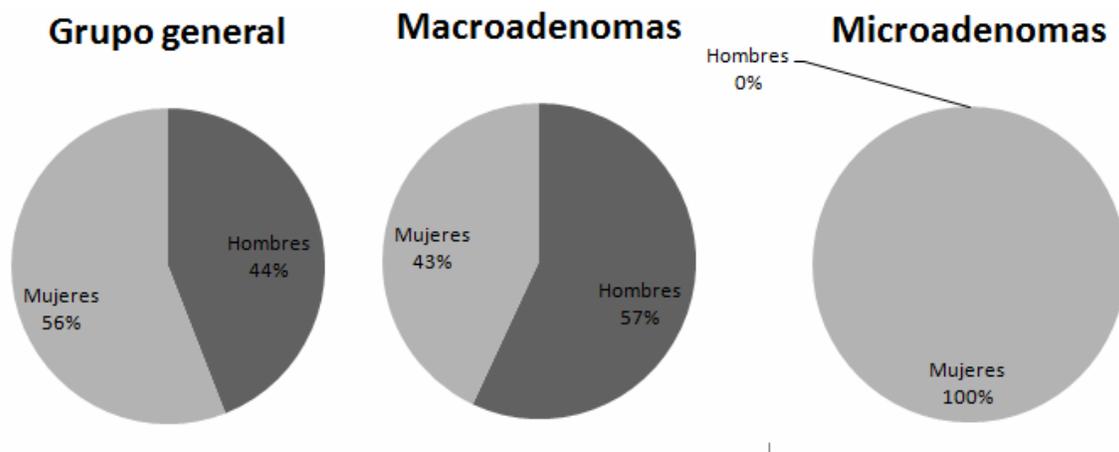
2009		2010					
Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul
			Revisión de la literatura				
			Redacción del protocolo				
				Comité de ética			
				Revisión del protocolo			
				Inclusión de pacientes y recolección de datos			
						Análisis de resultados	
							Redacción de tesis
							Revisión final

RESULTADOS

Datos epidemiológicos, clínicos, bioquímicos e imagenológicos

Se analizaron datos de 93 pacientes con diagnóstico de prolactinoma en seguimiento de la consulta externa de Endocrinología durante el periodo de abril a junio del 2010, de los cuales 52 fueron mujeres (55.95%) y 41 hombres (44.1%).

Según el tamaño tumoral, se dividieron en microadenomas (menores de 1 cm en su diámetro mayor) y macroadenomas. La mayoría fueron macroadenomas (n=72, 77.4%). En este grupo de pacientes, a diferencia del grupo general, hubo un predominio del género masculino (56.9% hombres vs 43.1% mujeres). En el grupo de los microadenomas (n=21) todas las pacientes fueron mujeres. Estos datos reflejan la tendencia general a diagnosticar los prolactinomas en etapas más tempranas en las mujeres. (Ver gráfica 1)



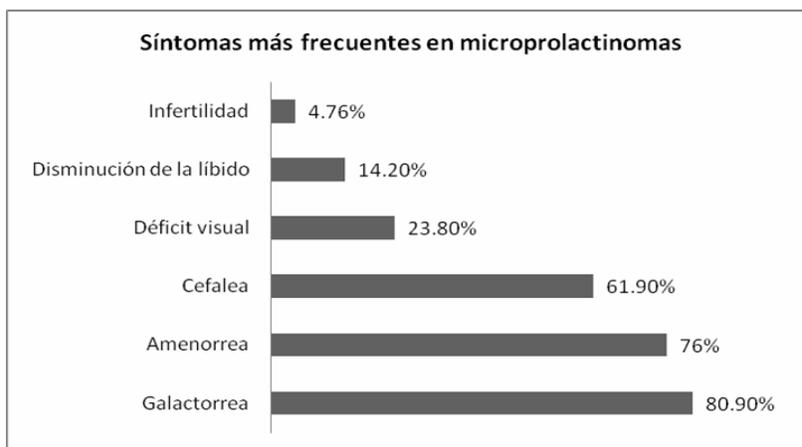
Gráfica 1. Diferencias en la proporción de pacientes por género dependiendo del tamaño tumoral. En los macroadenomas predomina el sexo masculino mientras que los microadenomas fueron mujeres en todos los casos.

La edad promedio al momento de diagnóstico fue de 30.4 años para mujeres, observándose desde los 16 a los 55 años, y de 34.8 años para hombres, desde los 16 a los 62 años.

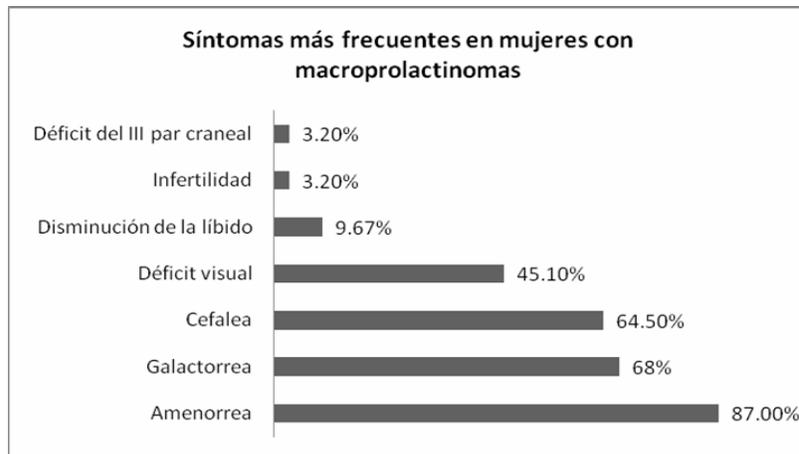
El síntoma de presentación inicial en los microprolactinomas fue la amenorrea en 11 pacientes (52%), galactorrea en 8 (38%), cefalea en 1 (5%) e incidental en 1 (5%). En las mujeres con macroprolactinomas el síntoma de presentación inicial fue la amenorrea en 23 pacientes (74.2%), cefalea en 4 (13%), déficit visual en 2 (6.4%), galactorrea en 1 (3.2%) e incidental en 1 (3.2%). En los hombres, que todos tenían macroprolactinoma, el síntoma de presentación inicial fue la cefalea en 16 (39%), déficit visual en 14 (34.2%), disminución de la libido en 2 (4.8%), disfunción eréctil en 1 (2.44%), infertilidad en 1 (2.44%), crisis convulsivas en 1 (2.44%), parálisis de VI par craneal en 1 (2.44%) e hipogonadismo en 1 (2.44%). De éstos últimos el tumor fue un hallazgo incidental en 4 (9.8%).

En los microprolactinomas, los síntomas más frecuentemente encontrados fueron: galactorrea en 17 pacientes (80.9%), amenorrea en 16 (76%), cefalea en 13 (61.9%), déficit visual en 5 (23.8%), disminución de la libido en 3 (14.2%) e infertilidad en 1 (4.76%).

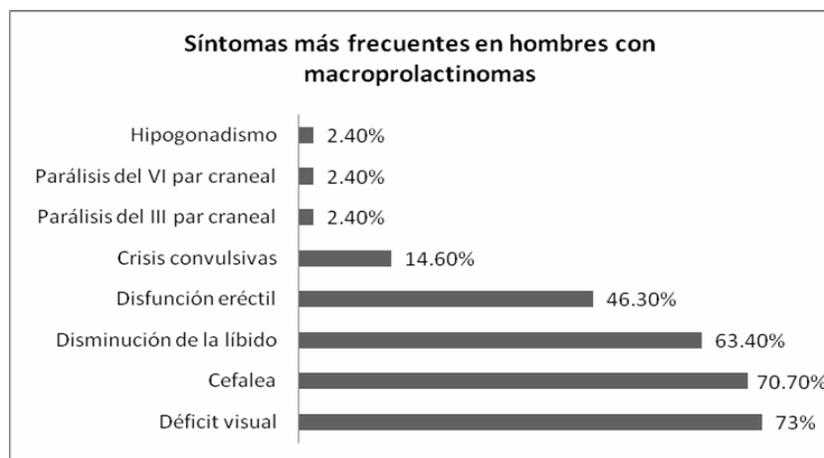
En las siguientes 2 gráficas se aprecia la diferencia de los síntomas de presentación entre los micro y macroprolactinomas en el grupo de mujeres.



Los síntomas más frecuentes encontrados en las mujeres con macroprolactinomas fueron la amenorrea en 27 (87%), galactorrea en 21 (67.7%), cefalea en 20 (64.5%), déficit visual en 14 (45.1%), disminución de la libido en 3 (9.67%), infertilidad en 1 (3.2%) y déficit del III par craneal en 1 (3.2%).



Los síntomas más frecuentes en los macroprolactinomas de hombres fueron déficit visual en 30 (73%), cefalea en 29 (70.7%), disminución de la libido en 26 (63.4%), disfunción eréctil en 19 (46.3%), crisis convulsivas en 6 (14.6%), parálisis de III par craneal en 1 (2.4%), parálisis de VI par craneal en 1 (2.4%) e hipogonadismo en 1 (2.4%). En la siguiente gráfica se aprecian las frecuencias de síntomas de presentación de los macroprolactinomas en hombres:



Se registraron 5 casos de prolactinomas asociados a NEM tipo I (5.37%), de los cuales 3 fueron hombres (60%) y 2 mujeres (40%). Los 3 hombres tuvieron macroprolactinoma mientras que las mujeres fueron diagnosticadas con microprolactinoma. Otros componentes de NEM tipo I asociados al prolactinoma fueron: hiperparatiroidismo

primario únicamente (n=3), un paciente tuvo hiperparatiroidismo e insulinoma y uno más estuvo asociado a VIPoma sin otras alteraciones.

Las deficiencias hormonales observadas sin relación a intervención quirúrgica o radioterapia fueron de la siguiente manera: en microprolactinomas: hipogonadismo en 14 (66.6%) e hiposomatotropismo en 1 (4.76%); en macroprolactinomas de mujeres: hipogonadismo en 28 (90.3%), hipotiroidismo en 6 (19.3%), hiposomatotropismo en 1 (3.22%) e hipocortisolismo en 1 (3.22%); en macroprolactinomas de hombres: hipogonadismo en 34 (82.9%), hipotiroidismo en 16 (39%), hipocortisolismo en 10 (24.3%) e hiposomatotropismo en 1 (2.4%).

En cuanto a los niveles de prolactina (PRL), al momento del diagnóstico los niveles en el grupo total tuvieron una mediana de 847. A su vez, para el grupo que tomó bromocriptina fue de 427, para cabergolina 1181 y en el grupo que usó ambos fármacos 628.5.

Hubo una diferencia en los niveles de PRL al inicio del tratamiento entre los grupo que recibieron bromocriptina y cabergolina, esto debido a que la mayoría de los pacientes, recibieron cabergolina después de haber sido tratados con bromocriptina durante algún tiempo, lo cual originó una disminución en el volumen y niveles de prolactina reportados al inicio del tratamiento con CBG.

Al momento del diagnóstico la mediana de volumen de los tumores fue de 531.3 mm³ (rangos de 0-13650). El paciente en el que se inició tratamiento sin un adenoma visible, el estudio inicial fue una TAC en la que no se aprecia la lesión, sin embargo los niveles de PRL eran de origen tumoral por lo que se indicó el tratamiento médico. Durante su seguimiento, se realizó RMN de cráneo con la cual se corroboró lesión hipofisaria.

Otros volúmenes iniciales fueron: 1115 mm³ en el de bromocriptina, 503.77 mm³ en el de cabergolina y 391 mm³ en el combinado.

Tratamientos recibidos

Todos los pacientes han recibido por lo menos un tratamiento médico con cabergolina, bromocriptina, quinagolida o varios de ellos de manera secuencial. Al momento del estudio todos los pacientes se encontraban bajo tratamiento con algún fármaco, excepto uno que está bajo vigilancia sin tratamiento desde hace 6 meses ya que ha tenido una buena respuesta en cuanto al tamaño tumoral y niveles de prolactina. La mayor parte de los pacientes habían iniciado ya por lo menos uno de los tratamientos al momento de acudir a la unidad, excepto aquellos en los que inicialmente se consideró un macroadenoma no funcionante.

Diez pacientes (10.75%) han recibido solamente tratamiento con bromocriptina (BEC), 41 (44.08%) con cabergolina (CBG), y 41 (44.08%) han recibido ambos tratamientos. Dos pacientes recibieron además quinagolida durante un periodo de tratamiento, ambos fuera del Instituto.

El tiempo de uso de cada uno de los medicamentos fue:

- Mediana de tiempo de tratamiento médico: 6.5 años (rangos 1.1-20)
- Mediana de uso de BEC: 4 años (rangos 0.1-17)
- Mediana de uso de CBG: 2 años (rangos 0.2-10)

Los motivos para cambio de tratamiento fueron falta de respuesta en 23 pacientes (24.73%), falta de disponibilidad en 19 (20.43%), efectos adversos en 1 (1.07%) y se desconoce el motivo en 2 (2.15%). Cuarenta y ocho pacientes (51.61%) no cambiaron tratamiento.

Los pacientes clasificados bajo el rubro de “falta de disponibilidad de medicamento” fueron cambiados de bromocriptina a cabergolina debido a que en la unidad solo se cuenta con cabergolina como tratamiento. Algunos pacientes continúan bajo tratamiento con

bromocriptina debido a que se ha conseguido su abasto en UMF. El único caso de cambio por evento adverso reportado fue por hipotensión ortostática asociado a dosis altas de bromocriptina.

Catorce pacientes (15%) ameritaron intervención quirúrgica: 13 macroprolactinomas (18%) y 1 microprolactinomas (4.76%). Las indicaciones quirúrgicas encontradas fueron falta de respuesta al tratamiento médico en 4 (28.57%), desmasificación en 4 (28.57%), diagnóstico inicial de macroadenoma no funcionante en 3 (21.42%) y apoplejía tumoral en 1 (7.14%). Uno de los pacientes fue operado antes de recibir resultados de niveles de prolactina, debido a que hace años en nuestra unidad el procesamiento de las muestras con diluciones para este tipo de determinaciones tomaba varios días. Los otros pacientes fueron operados bajo el diagnóstico de macroadenoma no funcionante fuera de la unidad.

El abordaje quirúrgico inicial fue trans-esfenoidal en 7 pacientes (50%), craneotomía en 6 (43%) en 1 paciente (7%) se realizaron ambos abordajes en tiempos quirúrgicos diferentes. Las complicaciones post quirúrgicas encontradas fueron hipopituitarismo parcial en 8 pacientes (57.1%), panhipopituitarismo en 1 (7.14%), diabetes insípida transitoria en 2 (14.28%), lesión a nervio óptico en 1 (7.14%), crisis convulsivas en 1 (7.14%), fístula de líquido cefalorraquídeo en 1 (7.14%), meningitis en 1 (7.14%). No hubo complicaciones post quirúrgicas en 3 pacientes (21.4%). Estos resultados reportan una elevada frecuencia de complicaciones postquirúrgicas en estos pacientes, respecto a otras series. La radioterapia se realizó en 2 pacientes (2.15%), ambos macroprolactinomas intervenidos quirúrgicamente que se consideraron en un inicio como macroadenomas no funcionantes. No se han detectado complicaciones post radiación. Estos pacientes fueron intervenidos en otra unidad y enviados posteriormente a nuestro servicio para revaloración debido al comportamiento poco habitual que presentaban.

Respuesta a los diferentes tratamientos médicos

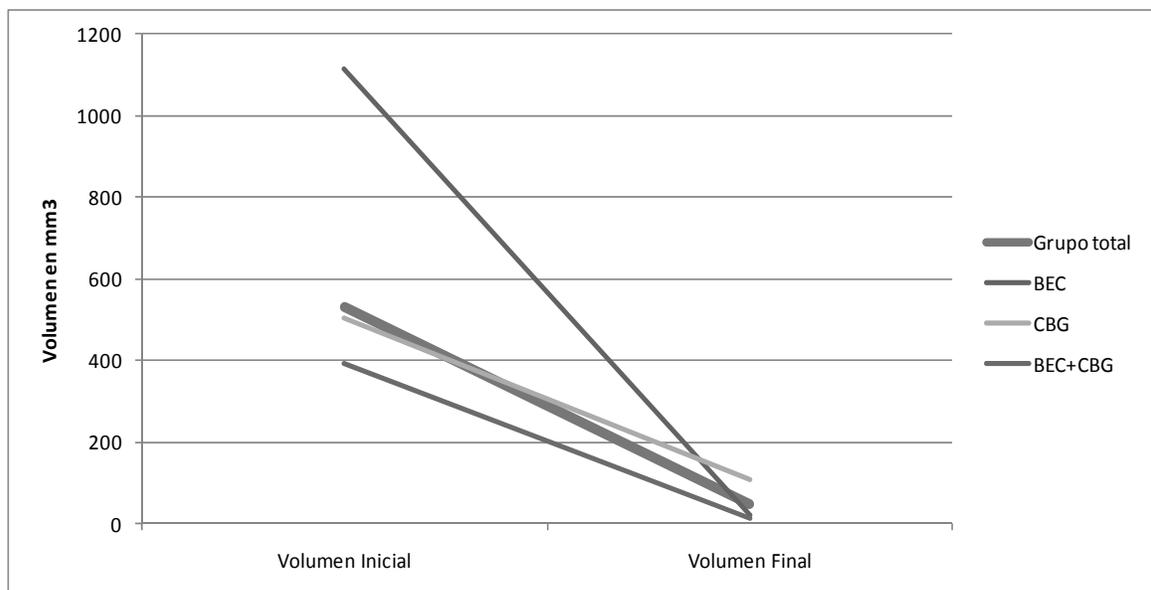
Los niveles de PRL nadir posterior al tratamiento médico en el grupo total fue de 47.5, en el de bromocriptina de 49.5, en el de cabergolina 6.9 y en el de ambos tratamiento fue de 41.5. Se aprecia que hay una disminución de los niveles de prolactina a niveles, menores con cabergolina lo cual es de esperarse por la potencia del fármaco para reducir a la prolactina, sin embargo, la reducción en los niveles de PRL con el uso de la bromocriptina no es despreciable. Se aprecia incluso que algunos de los pacientes con niveles más elevados de PRL al inicio del tratamiento tuvieron reducciones drásticas de PRL con bromocriptina, sin embargo, en muchos casos no se logró normalizar el nivel de PRL por lo que se prefirió cambiar por cabergolina. En la siguiente tabla se aprecian los cambios de niveles de prolactina con cada tratamiento. La reducción de prolactina (D) fue de un 88.4 hasta un 99.4%.

	PRL Antes de iniciar tratamiento	PRL Nadir con tratamiento	ρ de reducción de PRL	ρ %
Grupo total	847	47.5	799.5	94.39%
BEC	427	49.5	377.5	88.40%
CBG	1181	6.9	1174.1	99.41%
BEC+CBG	628.5	41.5	587	99.40%

Los volúmenes tumorales después del tratamiento médico fue 47.5 mm³ en el grupo total, 21.75 mm³ en el de bromocriptina, 109.35 mm³ en el de cabergolina y 13 mm³ en el de ambos medicamentos. También parece haber una mejor respuesta al tratamiento con BEC que con CBG en muchos casos, sin embargo, la evaluación del volumen tumoral se realizó con TAC durante muchos de los años en los que se empleaba la BEC, mientras que la evaluación de la respuesta con CBG se realizó con RMN por lo que no son comparables en la mayoría de los casos, incluso comparando al mismo paciente.

En la siguiente tabla y gráfica se aprecian los cambios de volumen en cada uno de los grupos:

	Volumen Inicial	Volumen Final	Delta de reducción de volumen	δ %
Grupo total	531.3	47.5	483.8	91.10%
BEC	1115	21.75	1093.25	98.04%
CBG	503.77	109.35	394.42	78.29%
BEC+CBG	391	13	378	96.68%



En la tabla se aprecia que hubo un cambio de volumen importante en todos los grupos de tratamiento que fue de un 78.3 a 98.0%. Aunque no en todos los tumores se logró una desaparición por completo del tumor, el cambio es significativo.

DISCUSIÓN

Los prolactinomas son los tumores hipofisarios más frecuentes según los reportes de algunas series internacionales. Junto con las lesiones clínicamente no funcionantes forman la mayor parte de los adenomas de hipófisis. Su importancia radica en que son una causa común y reversible de alteraciones del eje gonadal y sin embargo no siempre son correctamente diagnosticados o tratados.

En los últimos años se ha revolucionado el manejo de estos tumores, las nuevas guías, el uso de métodos de laboratorio estrictos, el empleo de la resonancia magnética, la disponibilidad de agonistas dopaminérgicos potentes y en casos necesarios cirugía o radioterapia han mejorado la respuesta y pronóstico de estos pacientes. Sin embargo, el manejo de los prolactinomas gigantes, invasores o resistentes al tratamiento continúa siendo un campo de manejo exclusivo de las clínicas especializadas en neuroendocrinología como la que existe en esta unidad. Nuestros resultados hacen patente el hecho de que la concentración de tumores resistentes al manejo habitual en una sola unidad, origina una mayor necesidad de recursos y genera más complicaciones. Conocer las características de la población que se maneja en esta unidad es indispensable para optimizar los recursos que se emplearán en un futuro.

La mayor proporción de hombres con macroprolactinomas en esta serie puede estar en relación con la diferencia en los síntomas que presentan, la mayor disposición de las mujeres a buscar tratamiento de manera temprana o a efectos genéticos y ambientales diferentes para cada sexo. Ya que el pronóstico se encuentra en relación también al tamaño tumoral, es conveniente detectar estos tumores lo más pronto posible; para ello, es posible que se requieran nuevos sistemas de educación médica en otros niveles de atención que permitan detectar a los pacientes del género masculino con mayor oportunidad.

Las diferencias de los síntomas iniciales entre los diferentes grupos tumorales corresponden a los reportados en otras series. La presencia de datos compresivos asociados a macroprolactinomas suelen ser menos frecuentes, pero deben incrementar las sospechas de que se trata de un tumor agresivo, aun cuando los niveles de prolactina no se encuentren muy elevados o no se cuente aun con una imagen confiable del tumor. Esto implica que el seguimiento de los pacientes debe ser más estrecho y el manejo más estricto para evitar complicaciones.

La asociación con NEM no debe pasarse por alto, por lo que una historia clínica completa (con antecedentes personales y familiares detallados) debe ser el pilar de la evaluación inicial de los pacientes. En aquellos en los que durante el seguimiento se determine la presencia de una nueva patología, se debe considerar la posibilidad de una segunda entidad neuroendócrina y estudiar de acuerdo con las guías de diagnóstico para NEM. Debido a su alta prevalencia, se sugiere incluir el interrogatorio sobre patologías relacionadas con hiperparatiroidismo primario como litiasis, osteoporosis, hipertensión, etc. Otras patologías neuroendócrinas menos comunes deben ser evaluadas solo si existe sospecha clínica o diagnóstico previo de NEM.

Debido a que hay pacientes diagnosticados y tratados erróneamente por este padecimiento, es importante reiterar la sugerencia de corroborar el diagnóstico antes de someter al paciente a tratamientos innecesarios, incluso si se requiere suspender un tratamiento previamente establecido en otra unidad. Aunque esto puede retrasar el manejo definitivo del paciente, puede ahorrar costos para el paciente y la institución a largo plazo.

Nuestros resultados muestran que el tratamiento médico es altamente efectivo aún para el manejo de tumores grandes y con niveles elevados de prolactina, aunque a veces ha sido necesario recurrir a la cirugía para complementar el tratamiento. Los cambios en la

disponibilidad de fármacos, estudios de imagen y laboratorio durante los años de seguimiento hace difícil comparar los resultados entre pacientes diferentes e incluso compararlos contra él mismo, sin embargo, es evidente que aún con el manejo intensivo y multidisciplinario, muchos pacientes persisten con actividad tumoral después de años de tratamiento. Es importante notar en este punto, que anteriormente el protocolo de manejo indicaba que al normalizar niveles de prolactina y no haber evidencia de tumor por TAC, el paciente podía ser manejado en hospitales de segundo nivel por lo que muchos pacientes podrían tener recurrencia en este momento sin que se haya diagnosticado. Actualmente con el uso de RMN se ha notado una mayor persistencia tumoral por lo que los pacientes permanecen en seguimiento durante tiempos prolongados. Estos sesgos podrían afectar las aparentes diferencias en las respuestas al tratamiento en esta serie, puesto que actualmente continúan en seguimiento solo los casos más complicados, mientras que un número no determinado de pacientes con tumores menos agresivos han sido dados ya de alta sin contar con un registro completo de ellos.

También llama la atención el número inusualmente elevado de complicaciones postquirúrgicas en esta serie, lo que habla del nivel de dificultad que proponen estos tumores aún en manos experimentadas. Es poco común que los prolactinomas requieran tratamiento quirúrgico, sin embargo, se debe tener en cuenta estos resultados cuando se propone una cirugía a un paciente con prolactinoma y se deben tomar las precauciones necesarias para evitarlas.

Ya que el costo del tratamiento para estos pacientes es elevado, cualquiera que sea la opción terapéutica que se prefiera y existe el potencial de que se requiera el uso de medicamentos de por vida, el análisis de las series de prolactinomas así como las futuras propuestas de investigación al respecto, podrían ayudar a crear un algoritmo de manejo

efectivo en poblaciones de alto riesgo. Esto ayudaría también a reducir los potenciales riesgos asociados al tratamiento y las complicaciones derivadas del hipogonadismo.

Por último, recientemente se ha implementado a nivel mundial la necesidad de realizar inmunohistoquímicas de rutina a los tumores hipofisarios operados por cualquier causa. Los nuevos marcadores asociados a estos tumores pueden complementar el diagnóstico, proveer apoyo en la decisión terapéutica y facilitar el emitir un diagnóstico para los pacientes, por lo que una unidad de alta especialidad deberá contar en un futuro con todos los elementos necesarios para completar esta área.

Las futuras inversiones en el estudio de los prolactinomas prometen resolver dudas respecto a la etiopatogenia de los tumores hipofisarios y también ser de utilidad en el manejo cotidiano de los pacientes para los especialistas en todos los niveles de atención.

CONCLUSIONES

Los prolactinomas son los adenomas hipofisarios funcionales más frecuente, y son la causa más frecuente de disfunción sexual y reproductiva. Otras causas secundarias de hiperprolactinemia deben ser excluidas mediante la historia clínica cuidadosa y los estudios bioquímicos. Los estudios de imagen nos permiten delimitar la extensión del tumor así mismo junto con las determinaciones bioquímicas el monitoreo de la respuesta al tratamiento. El microadenoma con amenorrea, galactorrea e infertilidad es la forma de presentación más común en la mujer. En el hombre se presenta más frecuentemente como macroprolactinoma, con cefalea, síntomas visuales, además de disminución de la libido, disfunción eréctil e infertilidad por el hipogonadismo hipogonadotrópico. El tumor de tamaño más grande en los hombres, presumiblemente refleja el retraso en el diagnóstico, aunque puede haber diferencias biológicas en ambos sexos como característica propias de estos tumores. El tratamiento médico mediante los agonistas dopaminérgicos en particular la cabergolina es el tratamiento de elección tanto en los micro como en los macroprolactinomas ya que es más eficaz y mejor tolerado que la bromocriptina, otro agonista disponible en nuestro medio. La cirugía transesfenoidal está indicada en situaciones específicas como la resistencia a agonistas dopaminérgicos, persistencia del efecto de masa con afección campimétrica progresiva y fístula de líquido céfalo raquídeo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gillam M, et al. **Advances in the treatment of prolactinomas.** *Endoc Rev* 2006; 27 (5): 485-534.
2. Colao A, et al. **Combined therapy of somatostatin analogues and dopamine agonists in the treatment of pituitary tumours.** *European Journal of Endocrinology* 2007; 156: 57-63.
3. Klibanski A. **Dopamine agonist therapy in prolactinomas: when can treatment be discontinued?.** *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (7): 2247-2249.
4. Casanueva F, et al. **Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas.** *Clinical Endocrinology* 2006; 65: 265-273.
5. Mancini T, et al. **Hyperprolactinemia and prolactinomas.** *Endocrinol Metab Clin N Am* 2008; 37: 67-99.
6. Klibanski A. **Prolactinomas.** *N Engl J Med* 2010; 362: 1219-1226.
7. Molitch M. **Pharmacologic resistance in prolactinoma patients.** *Pituitary* 2005; 8: 43-52.
8. Kharlip J et al. **Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of long-term cabergoline therapy.** *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (7): 2428-2436.

ANEXOS: Se anexa la hoja de recolección de datos.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Hospital De Especialidades UMAE SXXI

Servicio De Endocrinología

Hoja De Recolección De Datos protocolo: "PREVALENCIA, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS, RADIOGRÁFICAS Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN LA SERIE DE PACIENTES CON PROLACTINOMA DEL HECMN SXXI"

Fecha de recolección inicial: _____

DATOS GENERALES

Nombre		Sexo	M	H
Afiliación		Edad		

CLINICA

	Antes del tratamiento	Después del tratamiento
Cefalea		
Galactorrea		
Amenorrea		
Disminución de la agudeza visual		
Disminución de la libido		
Disfunción eréctil (hombre)		
Incidentaloma		
Apoplejía		
Déficit visual		
Infertilidad		
Crisis convulsivas		
Proladina		
LH/FSH/estradiol		
TSH/T4 Libre		

Fecha de diagnóstico: Fecha de inicio de tratamiento: Tiempo transcurrido al momento del tratamiento:

TRATAMIENTO

MEDICAMENTO	NOBRE	FECHA DE INICIO	DOSIS	EFFECTOS ADVERSOS
RADIOTERAPIA	Tipo	Fecha de inicio	Sesiones	Tipo de tratamiento/efectos adversos
QUIRURÍA	Tipo	Fecha de inicio	Dosis	Efectos adversos

ESTUDIOS DE IMAGEN

	Fecha	Tamaño tumoral	Hallazgos