

 	HOSPITAL MILITAR CENTRAL	GUIA DE MANEJO: MANEJO DEL PROLACTINOMA	CÓDIGO: HP-ENDO-GM-11
		DEPENDENCIA: UNIDAD MEDICO HOSPITALARIA	FECHA DE EMISIÓN: 01-08-2011
		PROCESO: HOSPITALIZACION	VERSIÓN: 01
		SISTEMA DE GESTION INTEGRADO SGI	PÁGINA 1 DE 7

HOSPITAL MILITAR CENTRAL
NIT: 830.040.256-0

1. OBJETIVO

Difundir las bases para el enfoque clínico y tratamiento de los prolactinomas.

2. METODOLOGIA

Se realizó la búsqueda en bases de datos primarias y secundarias.
Bases de datos: MEDLINE Y EMBASE por términos MeSH (Medical Subject Headings). Desde los años 1995 al 2010.
Palabras claves: Hiperprolactinemia, Prolactina, Adenomas Hipofisiarios, Prolactinoma.

3. ALCANCE

El cuerpo de la guía contiene la definición, los criterios diagnósticos, las intervenciones y consideraciones especiales propuestas para el manejo.

4. POBLACION OBJETO

Beneficiarios de las FFMM, personas en edad adulta con criterios diagnósticos de prolactinoma.

5. RECOMENDACIONES

I. DEFINICION

Los prolactinomas son tumores benignos originados de las células lactotropas de la adenohipófisis.
Se clasifican en macroprolactinomas o microprolactinomas según el tamaño mayor o menor de 1 cm.
Los prolactinomas producen elevaciones de prolactina que se relacionan con su tamaño, en general con niveles mayores de 100 a 150 ng/ml.
Los prolactinomas causan síntomas por la hiperprolactinemia *per sé* y como resultado del efecto de masa a nivel intracraneal.

GUIA DE MANEJO	MANEJO DEL PROLACTINOMA	CODIGO	HP-ENDO-GM-11	VERSION	01
		Página:	2 de 7		

5. RECOMENDACIONES

Existen otras causas de hiperprolactinemia que deben ser evaluadas antes de considerar el diagnóstico de Prolactinoma. Las causas más frecuentes son el embarazo y el uso de medicamentos como neurolépticos, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la monoaminooxidasa, antihipertensivos como el verapamilo y la alfametildopa, estrógenos e inhibidores de proteasa. El hipotiroidismo primario está asociado con modestas elevaciones en el nivel de prolactina en cerca del 40% de los pacientes, pero con niveles mayores de 25 ng/ml en solo el 10%. En pacientes con insuficiencia renal crónica y cirrosis se pueden encontrar niveles elevados de prolactina. Las lesiones de la pared torácica y en la médula espinal pueden elevar los niveles de prolactina y producir galactorrea a través de la estimulación de vías aferentes medulares. El estrés tanto físico como psíquico produce elevaciones leves de prolactina que no superan generalmente los 40 ng/ml.

La hiperprolactinemia causada por lesiones del hipotálamo o el tallo hipofisiario son debidas a una alteración de las vías inhibitorias dopaminérgicas que actúan a nivel de los lactotrofos hipofisarios. Las elevaciones de prolactina son usualmente moderadas y generalmente no superiores a 150 ng/ml. Entre estas lesiones se encuentran adenomas hipofisarios no funcionantes, craneofaringiomas, disgerminomas, meningiomas, sarcoidosis e histiocitosis.

Cuando no se encuentra una causa de hiperprolactinemia y las imágenes son negativas, la hiperprolactinemia se define como idiopática. Se ha demostrado en muchos de estos casos prolactinomas demasiado pequeños para ser detectados por las técnicas de radiología actual. En otros casos se presume que la hiperprolactinemia es secundaria a una disfunción regulatoria hipotalámica, pero la causa específica de la hiperprolactinemia idiopática no se conoce. El seguimiento a largo plazo de estos pacientes ha mostrado que en cerca de un tercio los niveles de prolactina retornan a lo normal, en 10-15% hay un aumento en la prolactina del orden de 50% y el grupo restante los niveles de prolactina permanecen constantes. En el seguimiento a 2-6 años cerca de un 10% desarrolla microadenomas y ninguno desarrolla macroadenomas.

II. CRITERIOS DIAGNOSTICOS

A. Características Clínicas.

La hiperprolactinemia está asociada a hipogonadismo, el cuál se manifiesta con disminución de la libido, disfunción sexual, impotencia, alteraciones menstruales (oligomenorrea y amenorrea) e infertilidad. Alrededor del 30-90% de las mujeres presentan galactorrea y se considera que el 75% de las mujeres que tienen amenorrea y galactorrea tienen una hiperprolactinemia de base. Otras manifestaciones menos frecuentes son hirsutismo y osteoporosis prematura.

Los macroprolactinomas pueden causar además cefalea, alteraciones del campo visual, efecto de masa y una alteración en la secreción de otras hormonas hipofisarias.

GUIA DE MANEJO	MANEJO DEL PROLACTINOMA	CODIGO	HP-ENDO-GM-11	VERSION	01
		Página:	3 de 7		

5. RECOMENDACIONES

B. Características Paraclínicas.

Una historia clínica cuidadosa, una química sanguínea básica, una prueba de TSH y un test de embarazo excluyen virtualmente todas las causas de hiperprolactinemia excepto las enfermedades hipotálamo hipofisiarias.

Para la mayoría de laboratorios clínicos, las concentraciones séricas normales de prolactina son menores de 25 ng/ml en mujeres y 20 ng/ml en hombres. Los valores de prolactina orientan al diagnóstico:

- Concentraciones séricas ligeramente elevadas (20-40 ng/ml) requieren confirmación del estado de hiperprolactinemia.
- Valores entre 20 y 200 ng/ml pueden aparecer el hiperprolactinemia iatrogénica o extrahipofisiaria.
- Valores entre 40 y 100 ng/ml aparecen en causas idiopáticas, secundarias y ocasionalmente en microprolactinomas.
- Valores superiores a 100- 150 ng/ml descartando embarazo, son característicos de Prolactinoma.
- Valores superiores a 200 ng/ml aparecen en macroprolactinomas.

Cuando exista sospecha de lesiones hipotálamo hipofisiarias la Resonancia Nuclear Magnética con gadolinio es la prueba de elección ya que permite un mayor detalle anatómico de la región selar, aunque la TAC con contraste posee una buena sensibilidad.

La campimetria es necesaria solamente en los pacientes que tienen tumores adyacentes o en contacto con el quiasma óptico, por lo que rara vez se indica en el estudio de microprolactinomas. No existe indicación de seguimiento con densitometría ósea para las mujeres premenopausicas con ciclos menstruales regulares.

III. INTERVENCIONES

Las opciones de tratamiento incluyen: observación con seguimiento periódico, cirugía, irradiación y terapia médica.

A. TERAPIA MÉDICA

La terapia médica ofrece la mejor relación riesgo/ beneficio y es considerada la opción primaria de manejo de los prolactinomas. La terapia tiene dos objetivos básicos: disminuir el tamaño del tumor y controlar los síntomas.

En el 90% de los pacientes con microprolactinomas el tumor no crece luego de seguimiento a 4-6 años y es poco probable que un adenoma crezca sin un aumento significativo en los niveles de prolactina. Por lo tanto, muchos pacientes con microprolactinoma pueden ser seguidos solo con niveles de PRL y estudio de imágenes sólo si los niveles de prolactina aumentan de manera significativa.

GUIA DE MANEJO	MANEJO DEL PROLACTINOMA	CODIGO	HP-ENDO-GM-11	VERSION	01
		Página:	4 de 7		

5. RECOMENDACIONES

En el caso de los macroprolactinomas existe el riesgo de crecimiento del tumor, por lo que virtualmente todos deben ser tratados. En pacientes sintomáticos con microprolactinoma las indicaciones de manejo médico son: deseo de embarazo, oligomenorrea o amenorrea (por el riesgo de osteoporosis), disminución de la libido, galactorrea severa, hirsutismo o acné.

Se utilizan agonistas dopaminérgicos como bromocriptina, pergoline, quinagolide o cabergoline.

El fármaco más usado es la bromocriptina, un derivado ergot que se une a los receptores D2 de los lactotropos. El tratamiento restaura la normoprolactinemia y los ciclos ovulatorios en el 80-90% de los casos y en macroprolactinomas muestra una reducción de más del 50% en el tamaño tumoral en cerca del 40% de pacientes. Estudios muestran que luego de la terapia prolongada por 3-4 años, la suspensión progresiva de bromocriptina resulta en nueva hiperprolactinemia en 80-90% de los casos pero con un aumento del tamaño tumoral en sólo 10-20% de pacientes. Los efectos adversos más comunes como náuseas y vómito son transitorios y suelen recurrir con cada ajuste en la dosis. Se hacen incrementos progresivo de 2.5 mg cada 7 a 10 días con controles de PRL cada 1-2 meses hasta lograr la normoprolactinemia. Dosis mayores de 7.5 mg al día no son usualmente necesarias excepto en algunos pacientes con tumores grandes. Cerca de 5-10% de pacientes no responden a bromocriptina o tienen solo mínima respuesta.

El otro fármaco ampliamente usado es el cabergoline. Tiene una vida media larga y puede ser administrado una o dos veces a la semana. Estudios muestran que en pacientes que nunca han recibido agonistas dopaminérgicos, cabergoline es claramente superior a bromocriptina en la reducción de los niveles de prolactina y en la disminución del tamaño tumoral (96% de pacientes experimentan reducción de más del 50%) con menos efectos adversos.

B. CIRUGÍA

La cirugía transesfenoidal es cada vez menos utilizada en la actualidad para el manejo de los prolactinomas. Usando los niveles de prolactina como criterio, la curación a largo plazo de los microadenomas luego de cirugía es de 50-60% y de los macroadenomas de cerca del 25%. Para pacientes con prolactinomas gigantes y con invasión considerable a senos cavernosos, la probabilidad de curación es prácticamente cero. La cirugía esta reservada para pacientes con macroadenomas que presentan intolerancia al tratamiento farmacológico, aquellos en quienes persisten los defectos del campo visual luego del tratamiento médico por 3 meses, macroadenomas con componente quístico y en apoplejía pituitaria.

C. RADIOTERAPIA

Debido a los excelentes resultados con la terapia médica y la cirugía transesfenoidal, la radioterapia no se considera en la actualidad una terapia de primera línea en el manejo de los prolactinomas. La normalización de los niveles de prolactina ocurre en menos de un tercio de los pacientes. La radioterapia es utilizada actualmente en tumor residual del seno cavernoso luego de cirugía en pacientes que no responden a la terapia médica.

GUIA DE MANEJO	MANEJO DEL PROLACTINOMA	CODIGO	HP-ENDO-GM-11	VERSION	01
		Página:	5 de 7		

5. RECOMENDACIONES

IV. CONSIDERACIONES ESPECIALES.

A. TERAPIA CON AGONISTAS DOPAMINERGICOS Y EMBARAZO.

Como regla general, la exposición fetal a los agonistas dopaminérgicos debe ser por el menor tiempo posible. Se deben utilizar métodos anticonceptivos de barrera durante los primeros dos o tres ciclos luego de iniciada la terapia; de esta manera los dopaminérgicos son administrados solo durante las primeras tres o cuatro semanas de gestación mientras se documenta el embarazo. Empleada de esta forma la bromocriptina no ha demostrado aumentar el riesgo de aborto espontáneo, embarazo ectópico, enfermedad trofoblástica o malformaciones congénitas. Datos disponibles de 358 embarazos en los cuales cabergoline fue administrada para facilitar la ovulación, no mostraron un incremento en el riesgo de aborto, embarazo ectópico o malformaciones. Sin embargo, la información de cerca de 6000 embarazos con bromocriptina favorece su uso en pacientes con infertilidad.

A pesar que no se han encontrado efectos teratogénicos de la bromocriptina durante las primeras semanas de gestación, existe experiencia limitada con su uso en fases más tardías del embarazo.

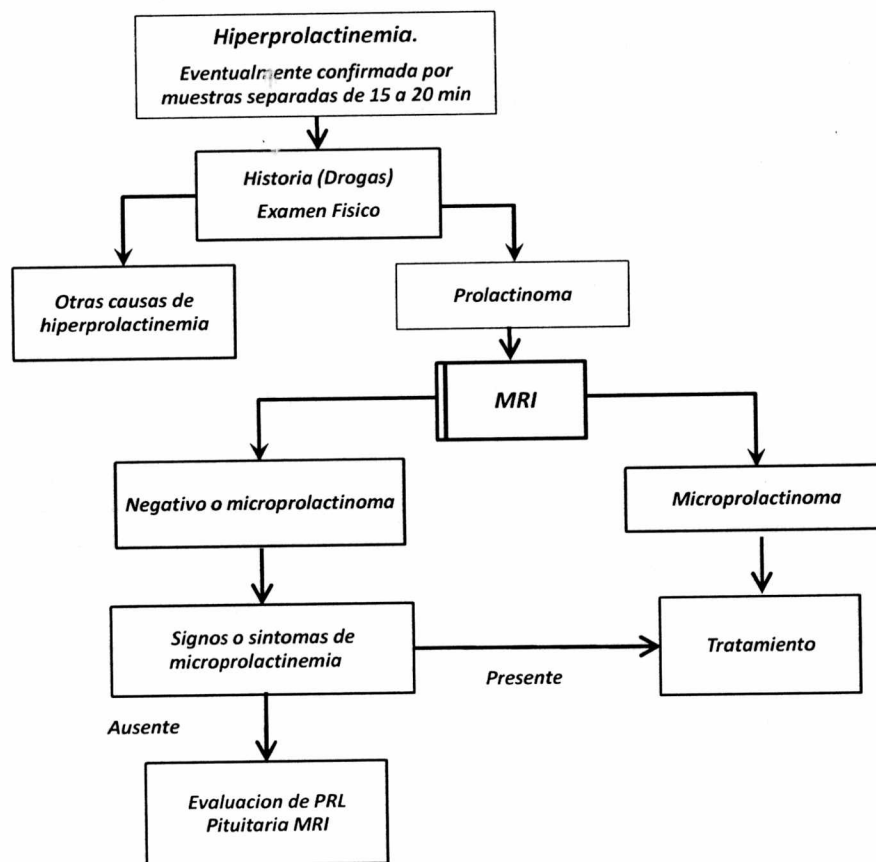
En pacientes con microprolactinoma o macroprolactinoma intraselar **B** con extensión infraselar, existe un riesgo muy bajo alrededor de 1-5% de reexpansión importante del tumor. Estos pacientes deben tener un seguimiento clínico estricto durante la gestación y no se recomiendan la determinación periódica de los niveles de prolactina ni el estudio campimétrico.

En mujeres con macroadenomas grandes con extensión supraselar, existe un riesgo de cerca del 26% de crecimiento significativo del tumor durante el embarazo. No existe un consenso sobre el manejo adecuado en este grupo de pacientes. Una alternativa es usar bromocriptina para permitir la ovulación, discontinuarla cuando se documente el embarazo y observar la paciente de manera estricta buscando crecimiento del tumor. Otra alternativa es la resección transesfenoidal preconcepcional del adenoma, aunque esta no elimina el riesgo de crecimiento del residuo durante el embarazo. Una tercera opción es la administración de bromocriptina durante todo el embarazo. Aunque esta última no ha mostrado efectos deletéreos sobre el feto, faltan estudios que permitan recomendarla en todas las pacientes. Independiente de la opción de manejo, las pacientes deben ser seguidas mensualmente con estudio de campimetria. Si existe evidencia clínica o por campimetria de crecimiento del tumor una Resonancia Nuclear Magnética debe ser solicitada para confirmar los hallazgos y la bromocriptina debe reiniciarse.

GUIA DE MANEJO	MANEJO DEL PROLACTINOMA	CODIGO	HP-ENDO-GM-11	VERSION	01
		Página:	6 de 7		

ALGORITMO

Diagnóstico y manejo de prolactinoma



Adaptado de las clínicas de NA: Endocrinology and metabolism 2008

GUIA DE MANEJO	MANEJO DEL PROLACTINOMA	CODIGO	HP-ENDO-GM-11	VERSION	01
		Página:	7 de 7		

7. CONTROL DE CAMBIOS				
ACTIVIDADES QUE SUFRIERON CAMBIOS		OBSERVACIONES DEL CAMBIO	MOTIVOS DEL CAMBIO	FECHA DEL CAMBIO
ID	ACTIVIDAD			
1				

8. ANEXOS				
BIBLIOGRAFIA				
1. Molitch, Mark. Medical Management of Prolactin Secreting Pituitary Adenomas. Pituitary, 2003: 55-65.				
2. Moreno, B. Guía Clínica del Manejo del Prolactinoma y otros Estados de Hiperprolactinemia. Endocrinol Nutr. 2005; 52 (1): 9-17				

APROBACION				
	NOMBRE	CARGO	FECHA	FIRMA
ELABORÓ	Dr. Jorge García Linares	Medico Endocrinólogo	Abril de 2010	
REVISÓ	Dr. Diana Polania	Medico Endocrinólogo	Abril de 2010	
APROBÓ	Dr. Carlos García Linares.	Jefe Área Endocrinología	Abril de 2010	
	Dr. Eliana Patricia Ramírez Cano	Jefe Unidad Medico Hospitalaria	Agosto de 2011	
	Co. Clara Esperanza Galvis	Subdirección Medica y Servicio de Salud	Agosto de 2011	
PLANEACION -CALIDAD	Luisa Fernanda Pombo Ospina	Jefe Área de Calidad	Agosto de 2011	