

PROLACTINA Y PROLACTINOMAS. Una visión global

RESUMEN

La Prolactina es una hormona que está íntimamente ligada al eje gonadal y por lo tanto a la vida reproductiva de la mujer. Su regulación a través de dopamina, está relacionada con las gonadotropinas. Por lo tanto la hiperprolactinemia desde el punto de vista clínico se manifiesta con trastornos del ciclo, amenorrea e infertilidad. Por otra parte el prolactinoma, es la expresión final de la hiperplasia de las células lactotropas productoras de PRL en la hipófisis debido a la falla del mecanismo inhibitorio a través del cual se regula. El manejo del prolactinoma ha evolucionado de la cirugía transesfenoidal hasta el tratamiento médico con sustancias cada vez más efectivas y con menos efectos secundarios. La relación con el eje hipotálamo _ hipófisis ovario, los mecanismos de acción hormonal, la historia natural del prolactinoma, el diagnóstico y el manejo de la hiperprolactinemia y los micro y macro prolactinomas se revisan con detalle.

Palabras clave: Prolactina, dopamina, gonadotropinas, amenorrea, infertilidad.

SUMMARY

Prolactin (PRL), a hypophyseal hormone is related to the gonadal axis and the reproductive life of women. Regulation of prolactin is through the inhibitory action of a neurotransmitter, dopamine. Its relationship with gonadotropins is made through the action of dopamine and other substances as endorphins, vasoactive intestinal peptide, VIP, gamma butyric acid (GABA) and TRH. Hyperprolactinemia from a clinic point of view is present with menstrual cycle disturbances, amenorrhea, and infertility.

Otherwise, prolactinomas are the highest expression of the hyperplasia of lactotropes, the cells that secrete prolactin at the pituitary when the inhibitory of dopamine fails. Management of prolactinomas has changed from transsphenoidal microsurgery to medical pharmacological treatment with the availability of new drugs more effective and with less secondary reactions. Relationship with the hypothalamus, hypophysis, ovarian axis, the hormone mechanisms of actions; the natural history of prolactinoma, the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia and micro and macroprolactinomas are deeply discussed.

Key words: Prolactin, dopamine, gonadotropins, amenorrhea, infertility.

QUÍMICA Y METABOLISMO DE LA PROLACTINA

La prolactina (PRL) es una hormona polipeptídica constituida por 198 aminoácidos, con una leucina NH₂ terminal, tres puentes disulfuro y un peso molecular de 22.500 daltons. Sintetizada por los lactotrofos en el lóbulo anterior de la hipófisis, la placenta, otras áreas del cerebro y, en forma ocasional, en ciertos tejidos malignos. Las células productoras de PRL son fácilmente distinguibles por inmunohistoquímica y a la microscopía electrónica, son alargadas y con gránulos densos.

La PRL se halla en la sangre, en el líquido amniótico, la leche, el líquido cefalorraquídeo, el folicular ovárico y el líquido seminal.

Se encuentra prolactina en la sangre del feto humano hacia la semana 12 y su nivel aumenta en forma marcada a partir de la semana 25 hasta el término. Disminuye a los niveles prepuberales hacia el segundo mes de vida.

Durante la pubertad, los niveles séricos de la hormona aumentan en las niñas en asociación con el aumento del estradiol. Por tanto, las mujeres tienen niveles más elevados que los hombres. Durante el ciclo menstrual, los niveles más elevados son en fase ovulatoria y lútea. En el embarazo, los niveles séricos de prolactina aumentan desde el primer mes de la gestación hasta el término, en paralelo con el aumento del estradiol sérico y la hiperplasia continua de los lactotrofos del lóbulo anterior de la hipófisis. Durante el embarazo y la lactancia, el contenido de PRL puede aumentar 10 a 20 veces y los lactotrofos pueden corresponder al 70% de las células en la glándula. La hipófisis en el embarazo avanzado aumenta dos veces su tamaño normal, debido a hiperplasia e hipertrofia de lactotrofos, con gran actividad secretora. Los niveles de prolactina caen después del parto, retornando a la línea de base aproximadamente en 3 semanas en las mujeres no lactantes; en las mujeres lactantes disminuyen en un lapso de 3 meses a un año. La hiperplasia de los lactotrofos desaparece varios meses después del parto.

Estructura: La hormona circula en formas heterogéneas: La prolactina pequeña (Little PRL) con un peso molecular: 22,500 daltons, corresponde alrededor del 80% del total de PRL inmunoreactiva. Hormona monomérica no glucosilada con tasa de unión con el receptor, bioactividad e inmunoreactividad total elevadas. La prolactina grande (big PRL) con un peso molecular de 50.000 daltons. La prolactina muy grande (big-big PRL) con peso molecular > 100.000 daltons. Su ocurrencia es al parecer familiar.

Hay además una forma de prolactina glicosilada (PRL nativa) con un peso molecular de 25.000 daltons

Estas formas se han encontrado en estados normales e hiperprolactinémicos. Esta heterogeneidad de la PRL circulante puede ser la responsable de la discrepancia que existe en pacientes con niveles altos de PRL por RIA, con ciclos menstruales normales y sin galactorrea.

Las formas grande y muy grande, parecen tener menor capacidad de unión con los receptores. Las pacientes con hiperprolactinemia compuesta sobre todo por la PRL grande, y muy grande tienen una fertilidad normal.

La prolactina circulante se mide por radioinmunoensayo sensible. Hay una excelente correlación entre el radioinmunoensayo y el bioensayo de la forma monomérica biológicamente activa usual. Los cambios del tamaño (macroprolactinemia) o de la glicosilación de la forma monomérica dan como resultado una mala correlación entre el radioinmunoensayo y el bioensayo. Esto puede llevar a una discrepancia entre los hallazgos clínicos y los resultados del radioinmunoensayo. Una mujer puede tener niveles séricos marcadamente elevados de prolactina y aun así continuar menstruando de forma normal.

La PRL guarda alta homología estructural con la hormona del crecimiento (HGH) y la hormona lactógeno placentaria (HPL). Se cree que el gen de la PRL localizado en el cromosoma 6 humano se derivó de un gen precursor común somatomamotrófico (hGH-hPRL-hPL) hace unos 300 millones de años.

Las variaciones de las formas circulantes de la prolactina y de su secreción episódica durante todo el día dan como resultado un espectro de niveles séricos que tienen una distribución polimodal en la población normal. Si no se toma en cuenta la distribución no gaussiana, pueden hallarse niveles séricos elevados de prolactina en el 5 al 8% de las mujeres, lo cual da como resultado el sobrediagnóstico. No hay acuerdo sobre cual es el nivel superior normal de la hormona. Las discrepancias entre los laboratorios se han debido a diferencias no sólo de la interpretación sino también de los métodos de ensayo.

niveles aceptados :

500mU/L = 25 ng/ ml = microg/l
valor normal por RIA : <= 25ng/ml

Cuando los niveles de PRL resultan discretamente elevados (menos del doble) se prefiere repetir su análisis en dos o tres muestras tomadas con un intervalo de 20 a 30 minutos y procesadas por separado. Esto permite no solo obtener un promedio (equivalente a un "pool") sino también evaluar su variabilidad pulsátil en el sujeto.

Comparando niveles basales de PRL, en pacientes con hiperprolactinemia (HPRL) funcional, microadenomas y macroadenomas se han encontrado diferencias significativas. No así al comparar macroadenomas con y sin extensión supraselar.

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE PROLACTINA

Síntesis y liberación

La PRL es sintetizada y secretada por los lactotrofos en el ala lateral posterior de la adenohipófisis. Estos constituyen hasta el 40-50% de las células del lóbulo anterior de la hipófisis. La transcripción del gen de la prolactina da como resultado la producción de RNA mensajero, y luego es sintetizada en el retículo endoplásmico rugoso como un péptido precursor más grande. Luego es clivada y almacenada en gránulos. Hay pools de depósito como pools de PRL neosintetizada.

Los lactotrofos contienen iones de calcio. Ciertos cambios en la membrana celular dan como resultado el aumento del calcio ionizado libre dentro de las células, lo cual activa la exocitosis, dando como resultado la expulsión de los gránulos de PRL. Este mecanismo puede explicar la secreción deficiente de PRL que se produce en el pseudohipoparatiroidismo y la liberación aumentada de PRL que se asocia con el bloqueador de los canales del calcio, verapamilo.

Hay una secreción continua de PRL, a la cual se superpone una secreción episódica, pulsátil (cada 8-10 minutos) durante todo el día, y más marcada durante el sueño y luego de la ingestión de alimentos. El nivel sérico aumentado de PRL durante el sueño puede no disminuir inmediatamente al despertar, y por tanto el nivel antes de las 8 a.m. puede ser un 20% más elevado que más tarde durante el día (alcanzando el máximo entre las 3 y las 5 a.m. y disminuye a la hora de levantarse). Puede ser necesario medir la PRL sérica en tres momentos diferentes para obtener una lectura confiable; los mejores resultados se obtienen cuando el paciente está en ayunas por la mañana. La vida media sérica de la PRL es de 10 minutos.

Control de la secreción de prolactina

Es complejo e involucra factores inhibidores así como estimuladores. Están involucrados el sistema endocrino clásico y los sistemas paracrino (liberado localmente desde una célula para actuar sobre otra) y autocrino (que actúa sobre la célula de la cual proviene). En esta compleja interacción participan diversos neurotransmisores, hormonas peptídicas y hormonas esteroideas. El sistema de control endocrino es el que se comprende mejor.

A. Inhibidores de la PRL

1. **Dopamina:** Es secretada hacia los vasos portales. Tiene receptores de alta afinidad en los lactotrofos. Aquí la dopamina inhibe la transcripción del gen de la PRL al disminuir la actividad de la adenilciclase.

2. **El GABA:** tiene actividad de factor inhibidor de PRL (PIF). Hay neuronas GABA-érgicas en la eminencia media y receptores del GABA en el lóbulo anterior de la hipófisis. Parece que sólo sus niveles por encima de los fisiológicos inhiben la PRL.

3. **El péptido asociado a la hormona liberadora de gonadotropinas (GAP)** es un polipéptido de 56 aminoácidos, el cual es la porción carboxi-terminal de la proteína precursora de la GnRH. Los 10 aminoácidos la porción amino-terminal corresponden a la GnRH. El GAP tiene actividad inhibidora de la PRL, así como estimuladora de las gonadotropinas, y se halla en el hipotálamo y en la placenta humanos.

B. Liberadores de la PRL

Hay sustancias que pueden actuar directamente sobre la pituitaria, y bloquean la inhibición dopaminérgica o indirectamente por depleción de niveles hipotálamicos. Su evidencia se puede notar por la secreción episódica conocida de PRL y su respuesta a diversos estímulos fisiológicos.

Estos incluyen la succión, el estrés, el sueño, la alimentación, el dolor y la hipoglucemia. Todos están mediados por centros cerebrales superiores. La succión es un estímulo potente que da como resultado un marcado aumento de la PRL sérica en 5 minutos. Los cambios de la secreción hipotálamica de la dopamina no son suficientes para mediar esta respuesta. Esto sugiere la presencia de uno o varios factores liberadores (PRF) que puede incluir varios péptidos:

- hormona liberadora de la tirotropina (TRH). Responsable del aumento de la PRL en el hipotiroidismo primario,
- péptido intestinal vasoactivo (VIP)
- oxitocina
- angiotensina II.

Se han identificado además mediación de neurotransmisores en la liberación de la PRL:

- serotonina
- opioides endógenos
- histamina
- neurotensina y sustancia P.

Control por retroalimentación de asa corta (autorregulación).

Dado que la liberación de la PRL no está regulada por señales de retroalimentación negativa desde los sitios blanco periféricos, la retroalimentación de asa corta, que opera por

medio de la regulación hipotálamica (a través del flujo retrógrado de la PRL), tiene gran importancia fisiológica.

Control autocrino y paracrino de la liberación de la PRL.

- glucocorticoides
- vitamina D
- estrógenos: principal regulador periférico de la secreción de PRL que estimula directamente su producción.
- progesterona.

La acción de la histamina a través de los receptores H1 puede estimular la secreción de PRL, mientras que su acción a través de los receptores H2 puede inhibir la secreción de PRL, lo cual puede explicar la mayor secreción de PRL observada con el uso de fármacos antagonistas H2 (antagonista de los receptores H2 de la histamina.)

Acciones de la prolactina

Se han descrito numerosas funciones. Se tendrán en cuenta aquellas que tienen importancia en reproducción.

Glándula mamaria y lactancia

El principal papel de la PRL en el ser humano adulto es lactogénico. En combinación con el estradiol y la progesterona (y con

la insulina, la tiroxina y el cortisol), la PRL prepara las mamas para iniciar y mantener la lactancia por medio de la estimulación del desarrollo de los alvéolos. El lactógeno placentario incrementa este efecto.

La PRL estimula la formación y la secreción de las proteínas de la leche caseína y lactalbúmina, e incrementa tanto la secreción de ácidos grasos y glucosa como el volumen de la leche secretada.

No se sabe su papel fisiológico en el hombre adulto.

Trastornos de la secreción de PRL

A. **Hiposecreción:** La deficiencia congénita en la secreción de PRL es muy rara y demuestra la importancia de esta hormona en procesos fisiológicos normales. El desarrollo puberal es incompleto y los ciclos menstruales anormales. No hay lactancia posparto. El ejemplo clásico de la disminución de secreción de PRL es el infarto post-parto de la hipófisis (Síndrome de Sheehan).

B. **Hipersecreción:** (diagnóstico diferencial de la hiperprolactinemia).

La hiperprolactinemia es un resultado de laboratorio, no un diagnóstico. Se define como un nivel sérico persistentemente elevado de PRL en una mujer no embarazada y no lactante, o en un niño o en un hombre.

* Hiperprolactinemia transitoria: Puede ser resultado de estímulos no específicos como el ejercicio anaeróbico, la estimulación de los pezones, el coito, el estrés emocional, la hipoglicemia, la alimentación, la anestesia y el estrés quirúrgico entre otros.

* Hiperprolactinemia crónica: En ausencia de embarazo o de lactancia post-parto, es patológica. A continuación se enumerarán las causas principales de hiperprolactinemia:

1. Fisiológica

- a. embarazo
- b. lactancia

2. Farmacológica

- a. psicotrópicas: fenotiazinas, butirofenonas, antidepresivos tricíclicos, anfetaminas, alucinógenos.
- b. antihipertensivos: alfa-metil-dopa, reserpina, bloqueadores del canal del calcio.
- c. antagonistas de la dopamina gastrointestinal: metoclopramida, domperidona, cimetidina.
- d. contraceptivos orales: Estrógenos en altas dosis.
- e. anestésicos
- f. abuso de cocaína.
- g. narcóticos.
- h. agentes bloqueantes de los receptores de la dopamina: fenotiazinas, haloperidol, metoclopramida, domperidona, sulpirida
- i. bloqueador de la recaptación de la dopamina: nomifensina
- j. agentes que depletan la dopamina del SNC: reserpina alfa- metildopa Inhibidor de la monoaminooxidasa.
- k. inhibición del recambio de la dopamina: opiáceos.
- l. estimulación del sistema serotoninérgico: anfetamina y alucinógenos.
- m. antagonistas de los receptores H2 de la histamina: cimetidina.

3. Trastornos supraselares:

- a. infiltrado: sarcoidosis, TBC, histiocitosis X,
- b. masa: craneofaringioma, glioma, germinoma, hamartoma, metástasis, absceso, aneurisma.
- c. irradiación previa del cráneo.
- d. epilepsia del lóbulo temporal.

4. Hipofisiaria

- a. prolactinomas: micro-macroadenomas.
- b. adenomas no lactotrópicos (acromegalia)
- c. masa intraselar (pseudoprolactinoma)
- d. otros tumores hipofisarios

5. Enfermedades endocrina

- a. hipotiroidismo primario.
- b. síndrome de Ovario Androgénico SOA
- c. enfermedad de Cushing.

6. Enfermedades sistémicas

- a. insuficiencia renal crónica
- b. cirrosis, encefalopatía hepática
- c. secreción ectópica: quiste dermoide, CA broncogénico.

7. Neurogénicos

- a. quemaduras
- b. toracotomías
- c. herpes zoster
- d. cicatrices torácicas.

8. Idiopáticas

En la mayoría de los pacientes los primeros diagnósticos a descartar incluyen: embarazo, lactancia, ingestión de medicamentos e hipotiroidismo. Los tumores de la hipófisis corresponden a una causa importante de hiperprolactinemia, los que producen secreción de PRL pueden corresponder a más del 70% de todos los tumores hipofisarios.

PROLACTINOMAS

El prolactinoma, adenoma secretor de prolactina, es la neoplasia benigna que ocurre en el 80% de todos los tumores pituitarios. Es la anormalidad hipofisiaria primaria más comúnmente observada en la práctica clínica. Se halla hiperprolactinemia en 10 a 15% de las mujeres no embarazadas con amenorrea secundaria y en el 1 a 5% de los hombres adultos con disminución de la libido o impotencia.

Tumores secretores de PRL son los adenomas pituitarios más comunes en humanos (representan el 40% de todos los adenomas pituitarios). Los niveles de PRL generalmente se encuentran por encima de 100 ng/ml.

Seudoprolactinomas: corresponden a una masa no secretante de PRL, asociada con una hiperprolactinemia leve. Usualmente bloquea los axones tuberoinfundibulares dopaminérgicos que controlan la secreción de PRL

PREVALENCIA

Se hallan prolactinomas en el 6 al 11% de los casos de necropsia, cuando estos adenomas incidentales se identifican en forma específica por medio de pruebas inmunohistoquímicas

Se dividen en microadenomas: tumores menores de 1 cm y macroadenomas tumores mayores de 1 cm (se tomó en forma arbitraria).

El hallazgo de macroadenomas en necropsias de rutina es un suceso raro. Por tanto, los macroadenomas se presentan en vida como resultado de los síntomas clínicos, mientras que la gran mayoría de los microprolactinomas son asintomáticos. Los microprolactinomas clínicamente diagnosticados son mucho más comunes en las mujeres, y rara vez están asociados con hipopituitarismo o disfunción del SNC. Los macroadenomas, cuando se presentan, son más frecuentes en los hombres y siempre causan disminución de la libido, cefalea y alteraciones en los campos visuales o panhipopituitarismo. Frecuentemente se vuelven localmente invasivos o crecen lo suficiente para producir efecto de masa.

EVOLUCIÓN NATURAL

Ahora se reconoce que la gran mayoría de los microadenomas no progresan a macroprolactinomas. El hallazgo posmortem de microprolactinomas en el 6 al 10% de la población indica esta evolución natural. Las observaciones clínicas son compatibles con este hallazgo, ya que los microadenomas secretores de PRL son comunes en las mujeres jóvenes, mientras que los macroadenomas secretores de PRL son raros en las mujeres de edad avanzada. Por tanto, la transformación de un microadenoma en macroadenoma es rara y la evolución natural de los microadenomas secretores de PRL es estable y benigna. En casos raros, algunos prolactinomas aumentan de tamaño en forma progresiva; sin embargo, en la actualidad no puede identificarse a estas pacientes en una situación de riesgo.

La evolución natural tanto de los microprolactinomas como de la hiperprolactinemia (HPRL) es benigna y estable, pero la de la HPRL puede ser incluso mejor.

Inicialmente se temía que el embarazo tuviera un efecto adverso sobre un prolactinoma subyacente. Ahora está claro que puede producirse un embarazo espontáneo en las mujeres hiperprolactinémicas, además en hasta una tercera parte de los casos pueden normalizarse los niveles séricos de la PRL sin la reaparición de los síntomas luego del embarazo. Posiblemente el crecimiento normal de la hipófisis durante la gestación, hace que la irrigación del tumor no llegue al centro del mismo y se produce necrosis de la masa.

Parece que la evolución natural de los microadenomas secretores de PRL consiste en la progresión a un tumor más grande en menos del 5% de los casos, mientras que en por

lo menos el 10% de las pacientes el tumor puede remitir en forma espontánea sin ningún tratamiento. Todavía no se sabe si el tratamiento con un agonista de la dopamina mejora esta evolución natural.

De acuerdo con la evolución natural de la HPRL, en aproximadamente el 10% de las mujeres se observará la progresión radiológica asintomática a un microadenoma, en ninguna se observará la progresión a un macroadenoma y en aproximadamente el 30% se producirá la normalización de los síntomas y de los niveles séricos de PRL con tratamiento o sin él.

La evolución natural de los macroadenomas secretores de PRL no tratados no se conoce, ya que no se ha estudiado ninguna intervención terapéutica. Hay una mala correlación entre los cambios observados en el TAC y los cambios del nivel de PRL sérica. Por tanto, no pueden usarse los niveles elevados como una indicación de agrandamiento tumoral, y la PRL sérica no puede sustituir a la evaluación radiológica.

ETIOLOGÍA

Cuando se evalúan en forma masiva mujeres con cambios menstruales se halla el 15 al 30% hiperprolactinemia, muy probablemente por un microadenoma. Cuando se evalúa de forma masiva a los hombres con disminución de la libido o impotencia, la incidencia de hiperprolactinemia es del 1 al 5% principalmente por macroprolactinomas.

Por tanto, la mayoría de las mujeres hiperprolactinémicas tienen una silla turca normal o evidencias de un microadenoma, mientras que la mayoría de los hombres tienen un macroprolactinoma con cambios imagenológicos de la silla.

No se conoce su verdadera etiología. Se han propuesto diferentes mecanismos.

A. estrógenos: Las mujeres con prolactinomas sintomáticos con frecuencia se presentan luego de la suspensión de un anticonceptivo oral o después de un embarazo. En retrospectiva, muchas de estas mujeres fueron tratadas con anticonceptivos orales debido a cierta irregularidad menstrual. Los estrógenos estimulan la actividad mitótica en los lactotrofos. Durante un embarazo normal hay hiperplasia de los lactotrofos y puede producirse el crecimiento sintomático de un prolactinoma preexistente.

Pero en los estudios de hipófisis obtenidas por medio de necropsia de mujeres embarazadas se ha hallado que los adenomas secretores de PRL no son más numerosos ni más grandes que los encontrados en las mujeres no grávidas o en los hombres. Además se ha demostrado que no hay mayor riesgo de prolactinoma con el uso de anticonceptivos orales. Además en las mujeres que tienen prolactinoma no se asocia con ningún deterioro del estado clínico o evidencia de crecimiento tumoral. Esto también

es válido en el caso de reposición de estrógenos.

B. disfunción hipotalámica: Se ha postulado que la disminución de la inhibición hipotalámica o el aumento de la estimulación, o ambas cosas, pueden inducir la formación de un prolactinoma. Esto ha sido especulativo con pocas evidencias en el ser humano.

C. irrigación anormal: En la situación normal, los capilares del lóbulo anterior de la hipófisis provienen sólo del sistema venoso porta del hipotálamo y normalmente no reciben sangre arterial directa. Schechter y col. (1988) hallaron arterias en 13 de 16 prolactinomas, pero no en las hipófisis control. No se ha establecido si este es un suceso primario o si es secundario al adenoma en formación. Esto permite que una región del lóbulo anterior de la hipófisis reciba sangre arterial y escape así a la inhibición dopaminérgica hipotalámica. Esto puede predisponer a la hiperplasia de los lactotrofos y posiblemente a la formación de un adenoma. Esta observación puede explicar el por qué en los pacientes con un prolactinoma no hay respuesta al aumento de la secreción hipotalámica de la dopamina, pero la secreción de prolactina es suprimida por un agonista de la dopamina que está presente en la sangre sistémica. El papel de la arteriogénesis en la producción primaria de los prolactinomas humanos continúa siendo especulativo.

PATOLOGÍA

Los prolactinomas tienen 3 patrones histológicos: papilar, difuso y en bandas de células adenomatosas separadas por tejido conectivo hialino. Se produce fibrosis, especialmente perivascular, en todas las formas. En el 12% hay calcificaciones.

La mayoría son lesiones solitarias, pero pueden producirse tumores múltiples. La invasión local de la duramadre y el hueso es común. No hay relación entre la invasión local y el tamaño del adenoma. La invasión no es indicativa de un proceso maligno. Los aspectos malignos que incluyen el pleomorfismo celular, la actividad mitótica y la atipia nuclear no se aplican a los prolactinomas. El diagnóstico de carcinoma es raro y sólo puede hacerse si hay metástasis alejadas. El prolactinoma invasor es un tipo de lesión compresiva que está bien encapsulada, si bien algunos casos se caracterizan por una extensa penetración capsular y el compromiso de la duramadre, el seno cavernoso y el tejido óseo.

MECANISMOS DE LA HIPOFUNCIÓN GONADAL RESULTANTE DE LA HIPERSECRECIÓN DE PROLACTINA

Casi siempre se produce cierto grado de disfunción gonadal en la mujer adulta en edad reproductora con hiperprolactinemia.

I. La función ovárica normal depende de la secreción pulsátil normal de LH y FSH, y su secreción ocurre en respuesta a la elevación pulsátil de GnRH desde el hipotálamo. Cual-

quier anomalía de la secreción de GnRH puede dar como resultado cierto grado de anomalía de la función ovárica.

En el ser humano, la infusión de dopamina da como resultado la disminución de la frecuencia de los pulsos de LH. La hiperprolactinemia actúa a nivel hipotalámico aumentando el recambio de la dopamina, lo cual lleva a la inhibición de la secreción de GnRH/LH. Los cambios de la amplitud, y en especial de la frecuencia, de los pulsos de la LH sugieren que esto está mediado por cambios de la secreción de GnRH. La respuesta sérica normal de la LH y la FSH a la GnRH administrada en forma exógena a las mujeres hiperprolactinémicas indica que la función de los gonadotropos es normal, e incluso implica que la secreción anormal es secundaria a la liberación anormal de GnRH. La remoción quirúrgica de los microadenomas secretores de PRL se asocia con el aumento del número de pulsos de la LH antes de que se produzca algún aumento del estradiol. Esto sugiere que la alteración de los pulsos de la LH está relacionada con un efecto central de la hiperprolactinemia.

2. Otro mecanismo puede ser un aumento del tono opioide en el hipotálamo. Los opioides actúan a nivel de la eminencia media, disminuyen la secreción de la GnRH y por tanto la liberación pulsátil normal de LH y FSH, posiblemente por la modificación de la secreción de dopamina. En la hiperprolactinemia, los antagonistas de los receptores opioides se han asociado con el retorno de la secreción de LH y FSH, supuestamente como resultado de la normalización de la secreción pulsátil de GnRH. La secreción alterada de GnRH es la causa de la función reproductora anormal en las mujeres con hiperprolactinemia. Su comprobación no ha sido satisfactoria.

3. Un gran tumor hipofisiario secretor de PRL puede interferir en forma directa con la función de los gonadotropos, por otra parte, la hiperprolactinemia no tienen ningún efecto directo sobre la secreción de gonadotropina; luego de la disminución del macroadenoma por medio de un agonista de la dopamina, en general la secreción de LH y FSH se normaliza.

4. La HPRL puede además inhibir la secreción de estrógenos a nivel folicular y los defectos de la fase lútea observados en esta condición se han atribuido a la acción directa de la PRL sobre la esteroidogénesis de las células luteínicas

5. El descubrimiento del GAP, péptido asociado a la GnRH, precursor de ésta, es un potente inhibidor de prolactina. El aumento de los opiodes disminuyen el GAP lo cual lleva a una disminución de LH y un aumento de PRL. Lo anterior se puede realizar a través de disminución de dopamina en una acción de doble vía.

ASPECTOS CLÍNICOS DE LA HIPERPROLACTINEMIA Y EL PROLACTINOMA

Ocurre más comúnmente en las mujeres de edad reproductiva, sus manifestaciones clínicas corresponden a las

ocasionadas por la hiperprolactinemia más las resultantes del efecto de masa.

1. Se acompaña de alguna forma de disfunción menstrual

En general, cuanto mayor es el grado de hiperprolactinemia, mayor es la cantidad de anormalidades menstruales. Cuando se llega a un nivel de PRL cuatro veces por encima de lo normal, en general se produce amenorrea. Cuanto mayor es el grado de HPRL, mayor es la probabilidad de que haya un prolactinoma subyacente y mayor en su tamaño. En contraste, el grado de hiperprolactinemia no tiene relación con la presencia o la severidad de la galactorrea.

Inicialmente el primer cambio del ciclo menstrual sería sutil, con una fase lútea inadecuada en una mujer que por otra parte parece tener ciclos ovulatorios normales, si bien pueden estar acortados. El siguiente cambio puede ser la desaparición de la ovulación, lo cual da como resultado un estado anovulatorio estrogenizado, acompañado por infertilidad, polimenorrea u oligomenorrea. Entonces, la alteración progresiva de la secreción de las gonadotrofinas da como resultado un estado hipoestrogenizado, con amenorrea, infertilidad, dispareunia y, a largo plazo, osteoporosis. La progresión a través de estas diversas fases puede observarse en la mujer cuya HPRL se normalizó con un agonista de la dopamina que luego fue suspendido.

En el grupo de aquellas mujeres con amenorrea de más de 6 meses, la prevalencia de HPRL aumenta a un 25-50% y si se acompaña de galactorrea, a más de un 70%, sin embargo, aproximadamente una cuarta parte de las pacientes con HPRL funcional no tienen galactorrea. En pacientes con oligomenorreas, anovulación o fase lútea inadecuada, el hallazgo de HPRL es frecuente. También se encuentra asociada a un 30-40% de los casos de ovario androgénico.

2. Galactorrea

Es el signo o síntoma sugestivo de hiperprolactinemia. No hay correlación entre la presencia o el grado de galactorrea y el grado de hiperprolactinemia. En el 30 al 80% de todas las mujeres con hiperprolactinemia se halla galactorrea.

En el 75% de los casos la combinación de galactorrea y amenorrea se halla con un tumor hipofisiario. La presencia de galactorrea es muy importante cuando se asocia con trastornos menstruales o infertilidad, ya que estos efectos sistémicos sugieren la presencia de hiperprolactinemia.

3. Síntomas por compresión (efecto de masa)

Se presenta cefaleas que en general son frontales por detrás de los ojos retrooculares y se informan como penetrantes. La compresión del tallo o de la hipófisis puede dar como resultado grados variables de hipopituitarismo, y cualquier

extensión supraselar puede asociarse con poliuria como consecuencia de la insuficiencia de la hormona antidiurética.

* La extensión superior puede producir compresión quiasmática y por tanto, una pérdida visual periférica e incluso papiledema.

* La extensión lateral hacia el seno cavernoso puede hacer presión sobre los pares craneales III, IV y VI y puede producir diplopía.

* La extensión superior hacia el hipotálamo puede dar como resultado trastornos del peso corporal, el patrón de sueño y la temperatura corporal central.

* La extensión hacia el lóbulo temporal puede originar convulsiones del lóbulo temporal.

* La extensión hacia abajo a través del seno esfenoidal puede producir rinorrea.

* La extensión extraselar masiva es rara en el prolactinoma.

Ocasionalmente se produce compromiso de estructuras diferentes a las paraselares inmediatas. Sin embargo, hay reportes en la literatura de dos casos de prolactinomas con signos neurológicos incluyendo hemiparesias.

La hipoestrogenización puede dar como resultado síntomas de disminución de la libido, dispareunia y vaginitis; por lo común se evalúa clínicamente por medio de la ausencia de hemorragia por privación en respuesta a un agente progestacional.

Si la hiperprolactinemia es de larga data se ha asociado con osteoporosis resultante de diversos cambios del metabolismo óseo; puede haber efectos más marcados en el hueso trabecular en la columna que en el hueso cortical en la muñeca; hasta la fecha no se ha demostrado un aumento de la tasa de fracturas.

La paciente de edad avanzada con HPRL puede presentar sólo síntomas relacionados con la presencia de una masa hipofisiaria en expansión.

Un prolactinoma puede asociarse con el síndrome de adenomatosis endocrina múltiple de tipo I. Esto se relaciona con un tumor de las células de los islotes pancreáticos y con hiperplasia paratiroidea; puede haber antecedentes en familiares de primer grado.

La hiperprolactinemia puede acompañar a la acromegalia; esto es resultado de un adenoma de células mixtas, un adenoma de células madre acidófilas o un adenoma de células mamo-somatróficas; predominan los rasgos de la acromegalia y el tratamiento apunta a la resolución de esta entidad, por lo común mediante cirugía, radioterapia o ambas cosas. La HPRL puede requerir tratamiento debido a su efecto sobre la función gonadal, los huesos y el estado psicológico. El tratamiento con un agonista de la dopamina en general reduce los niveles séricos de PRL y en forma ocasional, de hormona del crecimiento.

Pueden producirse diversos síntomas psicológicos con disfunción orgásmica y disminución de la libido, mayor incidencia de depresión, hostilidad y ansiedad en comparación con controles amenorreicos.

Cuándo se debe medir la PRL sérica:

Pacientes con galactorrea, cambios menstruales inexplicados, disminución de la libido, infertilidad o una masa o infiltrado selar o supraselar.

Los valores de más de 70 ng/ml por lo común se asocian con amenorrea. Los valores de más de 200 ng/ml casi siempre se deben a un prolactinoma subyacente, si bien algunos fármacos como la domperidona y algunas lesiones supraselares como el craneofaringioma pueden producir aumentos similares.

Los niveles séricos muy elevados de PRL, a pesar de las menstruaciones regulares normales, sugieren la presencia de macroprolactinemia con un isómero de alto peso molecular.

Pacientes con niveles de PRL entre 30 y 100 mg/ml siempre presentan un problema diagnóstico

Enfoque de la hiperprolactinemia:

Los niveles de PRL elevados pero por debajo de 50 ng/ml se consideran de bajo riesgo. Usualmente se trata de efecto de medicamentos, hipotiroidismo.

Niveles de PRL mayores de 50 ng/ml, los consideramos de alto riesgo, con relación a la posible presencia de adenomas. En estos casos el TAC o la resonancia magnética RNM pueden mostrar un prolactinoma.

De acuerdo a los niveles de PRL y el tamaño de la lesión hipofisiaria podríamos establecer la siguiente guía:

1. PRL alta — TAC normal: hiperprolactinemia idiopática.
2. PRL alta _ TAC masa < 10mm: microprolactinoma.
3. PRL mayor de 200 ng/ml — TAC masa > 10 mm: macroprolactinoma
4. PRL menor de 100 ng/ml — masa > 1cm: pseudoprolactinoma

DIAGNÓSTICO

El enfoque de la paciente con hiperprolactinemia debe contemplar:

I. Historia clínica y examen físico: Deben descartarse inicialmente las causas fisiológicas (embarazo, lactancia, ejercicio, estrés, relación sexual antes del examen, sueño) (menos de tres horas después de despertarse) y farmacológicas antes de continuar con una investigación mas profunda.

De la misma manera deben buscarse cuidadosamente estigmas clínicos de otras enfermedades endocrinas generales que se acompañan de hiperprolactinemia.

2. Determinación hormonal. El diagnóstico de un prolactinoma con frecuencia es obvio una vez que se ha evaluado al paciente, se ha medido el nivel sérico de PRL y se ha determinado la localización anatómica por medio de un TAC. Sin embargo, debe procederse con cautela en cuanto al diagnóstico. El hecho de que en el 6 al 11% de la población normal se halle un microadenoma secretor de PRL en la necropsia, indica que un nivel sérico normal de PRL no descarta la presencia de un prolactinoma. Estos prolactinomas son clínicamente asintomáticos y parecen no tener ningún significado.

Cuanto mayor sea el aumento del nivel de PRL, mayor será la probabilidad de un prolactinoma subyacente en el paciente sintomático.

Un nivel de PRL sérica de 50 ng/ml indica un microadenoma secretor de PRL subyacente en el 25% de los pacientes; un nivel de 100 ng/ml se asocia con el diagnóstico de un microadenoma en el 50% de los casos, y un nivel de más de 200 ng/ml corresponde a un macroprolactinoma subyacente en el 99% de los pacientes sintomáticos. No es posible comparar macroadenomas con o sin extensión supraselar por el nivel de PRL.

Así mismo, se recomiendan:

* Dosificaciones de FSH y LH como parte de la investigación de la reserva hipofisiaria y por la inhibición de la GnRH que se presenta en la hiperprolactinemia, probablemente, como resultado de un aumento compensatorio de dopamina.

* Determinación de TSH, T4: para descartarse hipotiroidismo primario.

* Estudios extensos de la función hipofisiaria sólo se realizarán si están clínicamente indicados.

3. Pruebas dinámicas: Se han ideado diversas pruebas de estimulación y supresión dinámicas de la PRL en el intento de identificar prolactinomas subyacentes, hasta la fecha ninguna prueba única o conjunto de ellas permite diferenciar en forma práctica un prolactinoma de las causas no adenomatosas de HPRL.

La más común es la prueba de estimulación con TRH y la medición de PRL a los 30, 60, 120 minutos; una respuesta plana se interpreta como la posibilidad de un adenoma en un paciente con una silla turca normal, sin embargo, en la actualidad no se justifica la realización de estas pruebas ya que probablemente su resultado no afecta el manejo del paciente.

La prueba de estimulación hipofisiaria para determinar la presencia o la ausencia de reserva hipofisiaria no es suficientemente sensible como para ser indicativa de la presencia de un tumor

hipofisiario; esta prueba no es necesaria en los pacientes con imágenes normales o con un cambio adenomatoso en el TAC.

Los pacientes que tienen un tumor hipofisiario secretor de PRL de gran tamaño corren el riesgo de desarrollar hipopituitarismo, y es esencial asegurar que tienen la secreción adecuada de cortisol tanto de base como después de una situación de estrés, si no se está planificando su intervención quirúrgica. Es necesario realizar una prueba de estimulación hipofisiaria pos operatoria para detectar cualquier hipopituitarismo residual.

4. Estudios radiológicos: Los problemas anatómicos subyacentes se definen por medios radiológicos.

a. Rayos X de cráneo:

Las vistas cónicas de la silla turca y el TAC selar dan altas tasas de resultados falsos positivos y falsos negativos en cuanto a la detección de prolactinomas. La silla turca normal tiene muchas variantes anatómicas comunes, algunas de las cuales pueden verse como un piso focalmente adelgazado. Por tanto, pueden observarse asimetría o pequeñas ampollas en las radiografías de cráneo de buena calidad, con TAC o sin ella, pero estos cambios pueden no ser patológicos. Vale la pena recordar que algunos pacientes con hipotiroidismo primario presentan alteraciones de la silla turca.

Una radiografía de cráneo normal puede ser suficiente para descartar un adenoma hipofisiario de gran tamaño (> 13 mm) y puede no estar indicada la realización de más estudios radiológicos a menos que se esté considerando llevar a cabo una cirugía. Aproximadamente el 75% de los pacientes con microadenomas demostrados en cirugía tienen silla turca normal y hay variaciones anatómicas normales que no pueden distinguirse de un tumor por esta técnica.

b. Tomografía axial computarizada (TAC):

El TAC coronal directo con incremento por medio de la infusión rápida de una sustancia de contraste es el método más sensible para detectar un adenoma en la hipófisis. La demostración de un prolactinoma es menos confiable en los cortes axiales. El TAC se emplea para ver una lesión focal (y así diagnosticar un microadenoma) o una masa grande y también se utiliza en forma longitudinal para el seguimiento de los pacientes o para controlar los resultados del tratamiento.

Los adenomas en general se ven como una lesión hipodensa asociada con un efecto de masa ocupante dentro de la glándula, como un agrandamiento de la glándula, lesiones óseas sobre el seno esfenoidal, como adelgazamientos o ruptura al mismo, una superficie superior convexa o un desplazamiento del infundíbulo.

No hay criterio absoluto de que el TAC sea suficiente para permitir el diagnóstico definitivo de un adenoma intra-

selar, y los hallazgos deben ser interpretados en su conjunto.

Un adenoma de menos de 5 mm puede asociarse con un piso de la silla turca normal. Un área hipodensa redondeada dentro de la glándula se relaciona con un adenoma, pero también puede producirse en el caso de quistes, áreas de necrosis y hematomas; pueden identificarse pequeñas calcificaciones tumorales, pero se hallan sólo en el 2% de los prolactinomas en el TAC.

Puede hallarse una falta de homogeneidad, por medio de un TAC, compatible con un adenoma en una tercera parte de la población adulta normal y en el 40 al 50% de las mujeres con hiperprolactinemia. Por este motivo, también el TAC debe interpretarse con sumo cuidado.

El TAC no permite identificar los microadenomas de menos de 3mm de diámetro, tienen una exactitud de aproximadamente el 50% cuando los adenomas tienen de 3 a 5 mm y es muy confiable cuando miden más de 6mm.

c. Resonancia Nuclear Magnética (RNM):

El papel de la RNM no está claro. Todavía no se ha determinado si la RNM puede ser superior al TAC, pero ambas técnicas parecen tener una sensibilidad similar. El TAC tiene una ventaja, por cuanto puede revelar la presencia de erosiones óseas y áreas focales de calcificación dentro de la lesión, mientras que la RNM es mejor para definir la diseminación extraselar. Tiene la ventaja de demostrar la interrelación del tumor con el nervio óptico y el seno cavernoso. La RNM permite detectar un agrandamiento mínimo de la hipófisis. Debido a la falta de radiación, la RNM puede ser una técnica superior para el seguimiento prolongado de un adenoma conocido por medio de exámenes seriados, con tratamiento o sin él.

5. Estudios oftalmológicos: El examen de los campos visuales se documenta en forma objetiva utilizando la perimetría de Goldmann. Debe haber una prolongación supraselar para obtener una compresión quiasmática. Si bien pueden producirse diversos cambios en los campos visuales, la anormalidad clásica es la hemianopsia bitemporal. Debe realizarse examen de campos visuales a todos los pacientes con un macroadenoma, porque puede producirse compresión quiasmática con prolongación supraselar y puede no ser apreciada por

medio del TAC o la RNM. Si se detecta alguna anormalidad, es necesario efectuar exámenes seriados para evaluar la respuesta al tratamiento.

TRATAMIENTO

Antes de emprender el manejo del paciente, debemos responder a la siguiente pregunta: ¿estamos frente a un paciente con un prolactinoma verdadero o un pseudoprolactinoma?, dependiendo de la respuesta nos orientaremos hacia un tipo

de terapéutica ya bien establecida para cada uno de estos casos, es así, como el tratamiento quirúrgico se considera como primera línea de manejo si la lesión es un pseudoprolactinoma, mientras que el tratamiento médico debe ser considerado en todos los pacientes con verdaderos prolactinomas.

Deben considerarse tanto los síntomas relacionados con la hiperprolactinemia como los relativos a la masa y sus potenciales problemas.

En la actualidad hay cierta tendencia hacia un manejo más conservador como resultado del reconocimiento de la evolución natural benigna de la hiperprolactinemia patológica.

Objetivos del tratamiento:

1. Normalizar el nivel sérico de PRL: esto puede no ser necesario en todos los casos; para lograr ciclos regulares (mejorar la fertilidad), si se requieren niveles de prolactina normales.
2. Reducir la masa tumoral: sobre todo cuando el agrandamiento tumoral produce síntomas como anomalías de los campos visuales
3. Restablecer la función gonadal: para normalizar los esteroides sexuales y/o revertir la infertilidad.
4. Evitar cualquier daño como el hipopituitarismo: es muy importante tomar en cuenta la preferencia personal de cada paciente en cuanto a la toma de decisiones.
5. Prevenir recaídas.

Todo enfoque terapéutico debe caracterizarse por tasas de morbilidad y mortalidad más bajas que las de la condición patológica benigna. Las decisiones terapéuticas dependen de objetivos médicos, cumplimiento y tolerancia por parte del paciente al cual se le deben explicar todas las formas potenciales de tratamiento.

Para enfocar el manejo de las lesiones hipofisiarias productoras de PRL se incluyen: observación, tratamiento médico, cirugía o radioterapia. Analizaremos en detalle cada una de estas opciones.

A. Observación

Partiendo de la premisa de que la evolución natural de los microprolactinomas y las hiperprolactinemias, se considera estable y benigna; en casos muy especiales y con pacientes seleccionadas se puede considerar este tipo de manejo.

Está definitivamente contraindicada en macroprolactinomas aunque las secuelas neurológicas de los microprolactinomas son inusuales, se presentan las endocrinológicas.

Esta decisión puede tomarse en casos de microprolactinomas no detectables radiológicamente (hiperplasias), con el consentimiento de la paciente y estableciendo un seguimiento clínico, hormonal y radiológico estricto. Se puede realizar en pacientes sin deseo de fertilidad. Esta alternativa de manejo se lleva a cabo en pacientes embarazadas con prolactinomas siempre y cuando se haga un seguimiento muy estricto como se verá más adelante.

B. Tratamiento médico

Muchos prolactinomas conservan sus receptores de dopamina, motivo por el cual podemos iniciar tratamiento con medicamentos agonistas de dopamina, logrando disminuir los niveles séricos de prolactina hasta un rango normal en el 80% de los casos aproximadamente.

Los objetivos planteados anteriormente pueden lograrse en su mayoría (75%) con estos medicamentos.

a. Agonistas de la dopamina

1. Derivados del cornezuelo de centeno.

- a. Derivados del ácido lisérgico: bromocriptina, metergolina.
- b. Derivados de la clavina: pergolida.
- c. 8- α -amino-ergolina: lisurida, tergurida, CU 32085, CQP 201-403, cabergolina

2. No derivados del cornezuelo de centeno: quinagolida (CV 205 502)

b. Antagonista de la serotonina (metergolina)

c. Ácido gama-aminobutírico (GABA) potenciado: valproato de sodio

d. Agonista de la dopamina no oral.

1. Bromocriptina de acción prolongada por vía intramuscular.
2. Bromocriptina intravaginal.

Muchos fármacos listados son de uso en investigación; el de mayor experiencia clínica es el agonista de la dopamina bromocriptina.

BROMOCRIPTINA

Se compone de un residuo de ácido lisérgico y una fracción tripeptídica, con una estructura similar a la dopamina.

Por vía oral se absorbe el 40 al 90% del fármaco y la concentración sanguínea pico ocurre en 2 a 3 horas; sólo el 6% de la bromocriptina llega a la circulación debido al me-

tabolismo hepático de primer paso. El nivel sérico de la PRL disminuye después de 1 hora, es mínimo en 7 horas y persiste disminuido durante 14 horas luego de la administración de una tableta del fármaco como resultado de la prolongada fijación en los receptores de la dopamina. El 90% está unido a proteínas plasmáticas. El 90% es excretado en heces. Dado que una sola dosis oral dura 14 horas, el fármaco se administra en dos o tres tomas/ día. Los efectos colaterales se deben a la activación de receptores de la dopamina en otros tejidos y son dependientes de la dosis.

Se fija en los receptores de la dopamina en los lactotrofos normales y neoplásicos, por acción sobre el AMPc intracelular, produce la disminución de la transcripción de la síntesis y la secreción de PRL.

Los niveles de PRL se normalizan en el 90% de las pacientes con microadenomas, en el 85% de las pacientes con macroadenomas y en el 75% de los macroadenomas que no han respondido a tratamiento quirúrgico.

En pocos días se restablece la pulsatilidad de la secreción de la LH y la FSH; la función gonadal se normaliza en 3 meses en el 90% de las mujeres y el 80% de los hombres; incluso puede restaurarse si no se ha normalizado totalmente el nivel de PRL.

Los fármacos que bloquean a los receptores de la dopamina antagonizan la acción de la bromocriptina. Con el tratamiento crónico se va disminuyendo la dosis.

Indicaciones: Prolactinomas verdaderos.

Se considera el tratamiento de elección para micro y macroadenomas.

Se ha encontrado que:

- Desaparece la galactorrea en 2 a 4 semanas en un 70%.
- Se reanudan las menstruaciones en 3 a 10 semanas en un 80% de las pacientes.
- Se logra ovulación en un 80% y mejoría de la insuficiencia luteal en un 90% de los casos (en más del 60% de los casos disminuye hasta en un 50% el tamaño tumoral).

Esta disminución en el tamaño del tumor no se correlaciona directamente con el descenso en los niveles séricos de PRL pero sí con la mejoría en los síntomas por compresión tumoral como las cefaleas y alteraciones visuales, los cuales en algunos casos mejoran rápidamente en semanas.

Duración del tratamiento: No se ha determinado. Ocurre recurrencia de la hiperprolactinemia y cambios en el volumen tumoral al suspender el medicamento, por lo cual debe

tenerse precaución en pacientes con lesiones grandes. Se han descrito pacientes con reducciones estables en el tamaño del adenoma y el nivel de PRL después de suspender la bromocriptina. Algunas pacientes requerirán terapia indefinida.

Se ha documentado en la literatura cambios en las isoformas séricas de la PRL de alto peso molecular (90%) en pacientes que recibieron terapia con bromocriptina por 2 años, la cual debió suspenderse debido a intolerancia gástrica. Uno de los principales inconvenientes del manejo médico es el tiempo durante el cual debe administrarse la droga, el paciente debe conocer esta situación.

Dosis: El tratamiento se inicia con 1,25 mg V.O. por la noche y a la semana se adiciona una dosis matinal (con el desayuno) de 1.25 mg. Con intervalos de 1 semana se pueden realizar incrementos hasta una dosis promedio de 5 a 7.5 mg (dividido en 2 dosis administradas con las comidas); la dosis de sostén depende de la respuesta clínica y de los niveles de PRL. La administración crónica (hasta 20 años) da como resultado una acción persistente sin taquifilaxia.

Para minimizar los efectos colaterales en general se comienza con una dosis baja, que debe ingerirse junto con algún alimento, y se aumenta lentamente hasta los niveles terapéuticos. En general se produce la taquifilaxia de estos efectos colaterales. La verdadera intolerancia es poco común, si hay efectos colaterales, debe disminuirse la dosis y luego aumentarse en forma más lenta.

En un estudio de 75 mujeres (52 con adenomas) se suspendió la bromocriptina después de 3 a 5 años. En 42 de las 75 pacientes se reinició el tratamiento con bromocriptina debido a la reaparición de los síntomas, en 33 de 75 pacientes los niveles de PRL continuaron siendo normales o aumentaron levemente sin síntomas suficientes como para que fuera necesario reiniciar el tratamiento; por tanto, la bromocriptina puede suspenderse durante 2 meses cada 1 o 2 años y reiniciarse sólo si es necesario. Un embarazo intercurrente no afecta en forma adversa esta normalización prolongada y, de hecho, parece potenciar este efecto. Todavía no se ha establecido si las denominadas "curaciones" con el tratamiento consisten simplemente en el curso natural de la enfermedad o si representan un efecto específico, como un autoinfarto, como se explicó, al principio de esta revisión.

Los estudios ultraestructurales de los prolactinomas tratados con bromocriptina muestran regresión del retículo endoplásmico rugoso e involución del aparato de Golgi (estructuras involucradas en la traducción y el empaquetamiento de las hormonas peptídicas). Esto da como resultado la disminución del volumen de las células hasta un 60% del de las células de los adenomas no tratados. No hay acumulación de lisozima, necrosis celular ni daño celular endotelial. Los efectos son reversibles y puede producirse la reexpansión de un tumor disminuido de tamaño, algunas veces en forma rápida, por tanto, debe procederse con sumo cuidado cuando

se suspende el tratamiento con bromocriptina en los pacientes con prolactinomas previamente grandes con extensión extraselar. Con el tratamiento de los macroprolactinomas durante varios años la recidiva tumoral es menos común y de menor grado.

Los problemas de los agonistas de la dopamina incluyen el costo, los efectos colaterales y la resistencia. Los efectos colaterales están relacionados con la dosis y son máximos al iniciar el tratamiento.

EFFECTOS COLATERALES

Los efectos colaterales incluyen:

1. Náuseas. En el 50% de los pacientes y vómitos en aproximadamente el 5%.
2. Mareos ortostáticos. En el 20% de los casos, durante 3 horas después de la administración, rara vez ocurren como un efecto severo de la primera dosis. Es beneficioso que las primeras dosis sean ingeridas en el momento de acostarse.
3. Congestión nasal (5%). Dos horas después de la administración, puede durar hasta 6 horas, los antihistamínicos no son útiles, pero puede emplearse pseudoefedrina.
4. Otros síntomas. Cefalea, fatiga, calambres abdominales, constipación, somnolencia, visión borrosa, vasoespasmo digital y pesadillas.
5. Edema: Raramente reportado posiblemente por efectos sobre receptores D1 o α_1 adrenérgico, con pobre respuesta a diuréticos.
6. Alucinaciones, ergotismo y sequedad de boca con altas dosis.

La náusea, el vómito y la hipotensión postural son los efectos colaterales tempranos más comunes.

Al iniciar con dosis bajas administradas junto con los alimentos y aumentándola lentamente es posible minimizar y a menudo obviar totalmente estos síntomas. Si se producen efectos colaterales, en general desaparecen en 2 semanas. Aproximadamente el 5% de los pacientes no pueden tolerar la bromocriptina en ninguna forma oral. Muchos agonistas de la dopamina se fijan en los receptores D1 y D2 de la dopamina. La hipófisis tiene sólo receptores D2 de la dopamina. Muchos de los efectos colaterales no deseados son resultado de la activación de los receptores D1 de la dopamina en otros tejidos. El uso de la presentación oral por vía vaginal es una alternativa para evitar los efectos gastrointestinales. La absorción en estos casos se ha visto, es un poco mayor que en la vía oral, con niveles sanguíneos también un poco más elevados.

Se produce verdadera resistencia al fármaco en el 5% de las pacientes, es probable que esto sea resultado de la falta de receptores de la dopamina funcionales en los lactotrofos adenomatosos y no se relaciona con el tamaño del tumor o los niveles séricos elevados de PRL.

Los efectos a largo plazo no son bien conocidos, se mencionan en la literatura 8 casos de pacientes con enfermedad de parkinson que recibían bromocriptina (20-50 mg/día) quienes desarrollaron fibrosis pulmonar, sin embargo, la relación causal no ha sido definida claramente.

La verdadera intolerancia es poco común, si hay efectos colaterales debe disminuirse la dosis y luego aumentarse en forma más lenta. Todos los efectos colaterales revierten con la suspensión de la droga, la ingestión de alcohol puede empeorar los efectos colaterales de la bromocriptina. Los efectos colaterales pueden producir incumplimiento en la toma del medicamento que puede presentarse como resistencia al fármaco.

Se debe considerar un tratamiento alternativo en casos de intolerancia, resistencia al fármaco o falta de cumplimiento por parte del paciente. En algunas ocasiones se pueden utilizar manejos con modalidades coadyuvantes (cirugía más manejo médico) para obtener mejores resultados. Los problemas del cumplimiento por parte del paciente, la intolerancia y la resistencia han llevado al desarrollo de alternativas en el manejo, algunas todavía en estadio de investigación.

Vías de administración:

1. vía oral. Tiene el inconveniente de provocar efectos gastrointestinales lo suficientemente severos que ocasionan incumplimiento en el tratamiento. Se debe emplear la bromocriptina como tratamiento primario en todas las pacientes con hiperprolactinemia sintomática independiente del tamaño tumoral; la respuesta clínica es favorable uniformemente y se mantiene con el tratamiento prolongado. Es útil suspender en forma periódica la bromocriptina, considerando el curso estable benigno del prolactinoma subyacente y que algunos pacientes pueden permanecer clínicamente normales durante un lapso prolongado después de suspender el tratamiento. La normalización de la PRL y la restauración de la menstruación rara vez requiere dosis mayores de 7.5 mg/día en mujeres con microadenomas

2. vía intramuscular. La bromocriptina de acción prolongada llega rápidamente a los niveles terapéuticos, alcanza el nivel máximo en 3 semanas y persiste durante 6 semanas; los efectos colaterales son mínimos, pero se produce una disminución sostenida del nivel de PRL y del tamaño del tumor. Luego de una sola inyección intramuscular, muchos pacientes pueden pasar a bromocriptina oral después de 1 mes sin recurrencia de los efectos colaterales GI; aproximadamente la mitad de los pacientes que no toleran la bromocriptina por vía oral pueden tolerar el fármaco por vía intramuscular.

Nuevas presentaciones de bromocriptina de larga duración (LD) inyectable han sido investigadas.

Espinos y colaboradores realizaron un estudio con 10 pacientes con diagnóstico radiológico de microadenomas que presentaron resistencia o intolerancia a la bromocriptina; estos fueron tratados con 50 a 150 mg mensuales de bromocriptina de LD durante 6 meses, obteniéndose buena respuesta clínica en el 90% de las pacientes al segundo mes, niveles de PRL normales en la mitad de pacientes al finalizar el tratamiento con efectos adversos leves o moderados principalmente en el primer mes de terapia. Se considera entonces una alternativa efectiva y bien tolerada para intervención en pacientes con microprolactinomas.

Otro estudio realizado por Pereira y colaboradores en Sevilla, España, mostró que la bromocriptina de LD en dosis de 50 - 100 mg mensuales por 6 meses, proporciona mejoría en los niveles de PRL y en el tamaño tumoral determinado por TAC de control, en pacientes con macroprolactinomas. La medición del volumen tumoral mediante resonancia magnética, representa una buena ayuda también para el seguimiento de estas pacientes.

3. vía vaginal. Se absorbe en forma rápida y puede dar como resultado niveles sanguíneos terapéuticos prolongados sin efectos colaterales gastrointestinales, aunque se mencionan: mareos, cefalea y congestión nasal. Se inserta una sola tableta diaria, en forma manual o por medio de un aplicador vaginal; dado que con esta técnica se obvia el metabolismo hepático de primer paso, la duración de la acción de una sola tableta es prolongada. Se ha encontrado poca aceptación por parte de algunas pacientes, lo mismo que alteraciones locales a nivel vaginal. Debe considerarse como una terapéutica efectiva en el enfoque terapéutico.

OTROS AGENTES

Los problemas del cumplimiento por parte del paciente, la intolerancia y la resistencia han llevado al desarrollo de otros agentes oralmente activos; muchos todavía están en estadio de investigación. Los estudios comparativos han mostrado que la bromocriptina continúa siendo el agente reductor del nivel de PRL más efectivo y que los otros fármacos, son sólo comparables.

Otras drogas agonistas de la dopamina pueden ser mas potentes, pueden tener una duración de la acción mas prolongada (pergolida, cabergolina) o producir menos efectos colaterales (el agente CV 205 502 es específico para los receptores D2 de la dopamina).

En resumen; estos nuevos agonistas presentan las siguientes características:

1. mayor afinidad por receptores D2.
2. mejor tolerancia

3. vida media biológica prolongada

CABERGOLINA

Es un agonista dopaminérgico de larga acción, derivado de la ergolina, se puede administrar 1 ó 2 veces por semana y ha demostrado mayor efectividad que la bromocriptina en la supresión de secreción de PRL en pacientes con hiperprolactinemia; es mejor tolerada (menos náusea y vómitos). Con relación a la suspensión de lactancia fisiológica es un poco menos efectiva que la bromocriptina.

Junto con la quinagolida se considera como una droga aceptable de segunda línea en pacientes con intolerancia o resistencia a la bromocriptina.

Dosis: Entre 0.2 a 3.5 mg 2 veces por semana inducen disminución del tamaño tumoral en el 96% de pacientes tratadas.

PERGOLIDA

Es otro potente agonista dopaminérgico con resultados similares al anterior.

QUINAGOLIDA (CV-205-502)

Agonista dopaminérgico de receptor D2 de larga acción, ha demostrado ser efectivo en el manejo de prolactinomas reduciendo niveles de PRL (60-91%) y tamaño tumoral (52%) de pacientes. Algunos de los efectos de los receptores D2 son mediados vía alfa-adrenoreceptores, los cuales tienen mayor influencia sobre el control del tono vascular. Se ha encontrado que la respuesta vasoconstrictora a la noradrenalina se ve incrementada en pacientes que reciben quinagolida. Ese incremento de la respuesta vasoconstrictora en pacientes con prolactinomas se sucede en los vasos hipofisarios lo que ocasionará reducción de flujo sanguíneo tumoral aún en pacientes con macroprolactinomas, los cuales han tolerado bien el medicamento y han mostrado buena respuesta clínica incluida mejoría en alteración de campos visuales.

PROLACTINOMAS Y MENOPAUSIA

Se ha demostrado que el aumento de los niveles de PRL induce deficiencia de estrógenos que repercute sobre la masa ósea; mujeres con amenorrea hiperprolactinéica tienen 20% menos masa ósea que la mujer con períodos menstruales regulares, se reportan pérdidas del 3.8% por año. Esta osteopenia ha sido considerada otra indicación para el tratamiento de la hiperprolactinemia; sin embargo no está claro si la normalización de la función gonadal con un agonista dopaminérgico puede restaurar la masa ósea. Hay algunos estudios que demuestran incrementos en la masa ósea en corto tiempo. El potencial beneficio de estrógenos sobre el esqueleto y el sistema cardiovascular puede ser una atractiva opción terapéutica para estas pacientes cuando no hay interés en fertilidad.

La incidencia de HPRL en la postmenopausia no se conoce y aunque se dice infrecuente, puede ser no reconocida. En el mayor estudio publicado en 2322 mujeres postmenopáusicas el 23% tenían más de 40 ng/ml y el 1% más de 100 ng/ml antes del inicio de TRH y aisladamente han sido reportados adenomas proláctínicos en mujeres con amenorrea considerada postmenopáusica y que han restablecido sus ciclos menstruales ante el tratamiento de la HPRL, por lo tanto se sugiere que una paciente con menopausia fisiológica con FSH normal o baja y elevación de PRL podría corresponder a ese grupo pequeño de portadoras de un prolactinoma.

La acción de los estrógenos a largo plazo no ha sido bien determinada, pero se ha visto que en el embarazo cuando los niveles estrogénicos están elevados, no hay aumento significativo del tamaño del prolactinoma, sin embargo es preciso realizar estudios controlados con estricta vigilancia radiográfica sobre el tamaño tumoral.

Por otra parte las mujeres con hiperprolactinemia tienen grados variables de disfunción gonadal debido a la disminución de la secreción pulsátil normal de GnRH. La administración en forma de pulsos de GnRH exógena da como resultado el restablecimiento de ciclos ovulatorios normales y una fertilidad normal como en las mujeres con amenorrea hipotalámica, a pesar de la persistencia de la hiperprolactinemia.

NEUROCIRUGÍA HIPOFISIARIA

El uso del microscopio y la intensificación de imágenes ha permitido la microdisección de los tumores y de los lóbulos hipofisarios. Existen dos vías de abordaje:

1. Transcraneal: Cirugía mayor con alta morbi-mortalidad.

2. Transesfenoidal: (transeptal sublabial - transeptal intranasal.)

Los tumores que no responden a manejo médico podrían manejarse con cirugía. El tratamiento quirúrgico de los microprolactinomas corrige la hiperprolactinemia, previene la recurrencia y preserva la hipófisis en un 60 a 90% de las pacientes; el éxito de la cirugía disminuye al aumentar el volumen tumoral. Los pseudoprolactinomas usualmente asociados con niveles serios de PRL 100 ng/ml son causados por tumores peripituitarios los cuales obstruyen el flujo de dopamina en la pituitaria.

El manejo médico reduce los niveles de PRL pero no disminuye el tamaño tumoral; por esto el tratamiento de elección en los pseudoprolactinomas es la cirugía transesfenoidal. Deben considerarse candidatas para este manejo las pacientes con intolerancia a agonistas dopaminérgicos, pacientes que no aceptan terapia a largo plazo y microprolactinomas con PRL alta mayor de 200 ng/ml

La principal ventaja de la cirugía es evitar la medicación por largos periodos y la principal desventaja es la recurrencia tumoral que puede alcanzar hasta el 91%, principalmente en casos de macroadenomas en donde se reportan cifras que van entre un 40 y 80 % de los casos. La tasa de curación quirúrgica es inversamente proporcional al tamaño del tumor y el nivel sérico preoperatorio de la PRL.

Los niveles de más de 200 ng/ml y los tumores de más de 1 cm de diámetro se asocian con tasas de curación marcadamente más bajas y con una mayor incidencia de cierto grado de hipopituitarismo. La tasa de éxito global en diversas series informadas ha variado del 45 al 78%. Esta variabilidad se debe en parte a la heterogeneidad de la experiencia quirúrgica y en parte a la extensión de la remoción del adenoma y del tejido hipofisiario circundante. En el caso de los macroadenomas, la tasa de curación varía del 10 al 40%, la tasa de mortalidad del 0.9% y la tasa de morbilidad severa es del 6.5%.

En el caso de los microadenomas, las tasas de curación son más elevadas, aproximándose al 78%; la de mortalidad es baja, de aproximadamente un 0.2%, con una tasa de morbilidad severa del 0.4%.

Un estudio latinoamericano importante de tratamiento quirúrgico de adenomas hipofisarios fue el publicado por Becker y realizado en el Hospital del Salvador de Santiago de Chile, con 280 pacientes con tumores de hipófisis; 89% fueron abordados por cirugía transesfenoidal y el restante 11% por vía transcraneal. Se encontraron tumores no secretorios en 169 pacientes (60.4%); prolactinomas en 75 (27.8%); secretores de hormona del crecimiento, 29 (10.4%) y basófilos productores de ACTH 7 (2.5%). Hubo extensión supraselar en 42% de los tumores en mujeres y 71% en los de hombres.

El manejo quirúrgico de prolactinomas corrigió las alteraciones endocrinas en 25 de 29 pacientes (86.2%) y las alteraciones visuales en 18 de 27 pacientes (66.6%).

La principal complicación de la vía transesfenoidal fue diabetes insípida transitoria en 6.8% de las pacientes. Aunque hubo una mortalidad del 2.3% para cirugía transesfenoidal y 5.5% para cirugía transcraneal, concluyeron los autores que la cirugía transesfenoidal es efectiva para el manejo de tumores de la glándula pituitaria.

En otros estudios se ha encontrado en microadenomas, remisión entre 54% -93% y recurrencia entre de 31 a 50%. En macroadenomas las cifras reportadas están entre el 19 a 54% y 4.3 a 91% respectivamente.

Los pseudoprolactinomas, usualmente asociados con niveles de PRL de 100 ng/ml son causados por un tumor perihipofisiario que obstruye el flujo hipotálamo-hipofisiaria de dopamina. El manejo con agonistas dopaminérgicos no produce disminución del tamaño tumoral por lo que debe

considerarse a la cirugía transesfenoidal como el tratamiento de elección.

En el enfoque del paciente con verdaderos prolactinomas caracterizados por lesión hipofisiaria y niveles de PRL aumentados (100 ng/ml) el manejo médico es la primera alternativa.

Reigenbaum hizo seguimiento a largo plazo (9.2 años en promedio) en pacientes manejados con cirugía transesfenoidal por adenomas pituitarios. Encontró recurrencia de hiperprolactinemia en 16% de pacientes con procedimiento quirúrgico simple y diagnóstico histológico de prolactinoma si los niveles de PRL eran menores de 5 ng/ml, considerándose este nivel como un buen predictor de curación si se presenta en el primer día del postoperatorio. En este estudio la morbi-mortalidad operatoria fue baja.

Massoud del hospital Notre Dame de Montreal, Canadá en 64 pacientes con microprolactinomas manejados por cirugía transesfenoidal y seguidas a largo plazo (entre 10 a 20 años) encontró: niveles de PRL normales en 90% de las pacientes en el postoperatorio que se mantuvo bajo por 3.3 años durante los cuales permanecieron asintomáticas. Posteriormente, el 43% (25) de pacientes presentaron recaída de la hiperprolactinemia (PRL > 20 ng/ml). Sin embargo, su evolución varió. 15 mujeres tenían hiperprolactinemia sintomática. El TAC mostró microadenomas recurrentes en 2 mujeres, las otras 10 pacientes tenían únicamente hiperprolactinemia la cual fue transitoria en la mitad de ellas; 33 pacientes restantes permanecieron normoprolactinélicas y asintomáticas por un período de 12 años. En conclusión: la mayoría de pacientes con recaída tardía de hiperprolactinemia tenía leve hiperprolactinemia funcional y el resto, asintomáticas sin evidencia de recurrencia tumoral.

Podríamos establecer que los resultados tempranos después de cirugía transesfenoidal en pacientes con microprolactinomas es excelente con restauración de niveles normales de PRL en aproximadamente 80% de los casos. Sin embargo, la recurrencia es un problema común, la cual ha sido considerada hasta del 40% cuando el seguimiento es a 5 años.

El manejo de macro y microadenomas debe iniciarse con agonistas dopaminérgicos, si el tamaño tumoral es considerable, debe vigilarse cuidadosamente la evolución de la cefalea y el compromiso de campos visuales y si hay mejoría debe ser un estímulo para continuar la terapia. Sin embargo, si después de 3 a 6 semanas no hay evidencia de resolución con el tratamiento médico, éste debe ser abandonado y se debe plantear la cirugía transesfenoidal.

Conviene entonces considerar: a) En pseudoprolactinomas: cirugía transesfenoidal; b) en microadenomas: tratamiento médico con agonistas dopaminérgicos; c) en macroprolactinomas: prueba de agonistas dopaminérgicos.

Las pacientes con prueba terapéutica para macroadenomas deben tener un cuidadoso seguimiento clínico y valorar niveles de PRL 2 veces a la semana. Si hay mejoría, puede hacerse control de imágenes a las seis semanas. Si no hay mejoría de síntomas, debe realizarse TAC tempranamente a las 3 semanas y si se confirma que no ha disminuido el volumen tumoral, debe pensarse en cirugía.

En verdaderos prolactinomas, la cirugía es restringida a pacientes que con manejo médico no disminuyen el tamaño tumoral ni niveles de PRL o en pacientes que presentan verdadera intolerancia a esas drogas (casos raros)

En resumen, la cirugía transesfenoidal queda reservada para pseudoprolactinomas y para pacientes quienes tienen verdaderos prolactinomas los cuales tienen resistencia a la terapia médica con agonistas dopaminérgicos o en los pocos casos en que hay verdadera intolerancia a estos medicamentos.

RADIOTERAPIA

Las técnicas de tratamiento empleadas son: radioterapia convencional, con haz de protones, partículas alfa e implantación de itrio-90 u oro radioactivo.

La radioterapia convencional se indica como coadyuvante del tratamiento quirúrgico con resección incompleta de un tumor supraselar, también en pacientes con tumores extensos para control de síntomas y en quienes la fertilidad no es prioritaria, además de tener un alto riesgo quirúrgico. La radioterapia convencional adicionada a bromocriptina representa una buena alternativa en el manejo de pacientes con macroadenomas. La terapia con agonistas dopaminérgicos debe continuarse después de la radioterapia pero progresivamente se puede reducir y eventualmente suspender cuando los niveles de PRL permanecen normales al suspender el tratamiento.

Las complicaciones de la radioterapia convencional incluyen panhipopituitarismo, lesión del nervio óptico, mayor incidencia de sarcomas y radiación de áreas corticales cerebrales.

La dosis máxima de radiación tolerada por estructuras normales perihipofisiarias es de 4.500 cGy. Se recomienda dar sesiones individuales que no excedan 180 cGy por día con un total de 25 fracciones durante 5 semanas

Con seguimiento a largo plazo se ha encontrado disminución gradual de los niveles de PRL por lo que se puede reducir progresivamente los agonistas dopaminérgicos y eventualmente suspenderlos. En el 50% de pacientes se encontró normalización de niveles de PRL suspendiendo los agonistas dopaminérgicos por 8 años.

Después de radioterapia la deficiencia hormonal aparece en un período de 2 años, sin embargo, la deficiencia de gona-

dotropinas, hormonas más comúnmente afectadas, ocurre en 23% de pacientes después de ocho años y aproximadamente en el 50% de pacientes en 10 años; la deficiencia de TSH y ACTH no es común y ocurre tardíamente (después de 10 años).

En pacientes con microadenomas, no está indicada la radioterapia y el manejo médico es suficiente.

Con la radioterapia convencional se utiliza un acelerador lineal y se aporta una dosis de 3.500 a 5.000 rads en 25 fracciones durante un lapso de 35 días. La dosis depende del volumen del tumor.

La principal desventaja de la radioterapia convencional es que los resultados pueden tardar años en ponerse de manifiesto. Aun más, sólo en aproximadamente una tercera parte de las pacientes los niveles de la prolactina se normalizan en 3 a 13 años. Se produce cierto grado de hipopituitarismo en la mayoría de las pacientes, que aumenta con cada año que pasa después de la radioterapia. Por tanto, rara vez se emplea radioterapia como tratamiento primario de los prolactinomas, pero tienen un papel adyuvante o alternativo cuando otras formas de tratamiento han fracasado o están contraindicadas.

EMBARAZO Y PROLACTINOMA

Puede producirse el crecimiento tumoral sintomático durante el embarazo y en el caso de los microadenomas ocurre en menos del 1% de los casos.

Los informes iniciales de que el 25% de las pacientes con macroadenomas tenían un crecimiento tumoral sintomático durante el embarazo fueron resultado de la inducción del embarazo con gonadotrofinas intramusculares en tanto cuando se emplea bromocriptina para inducir el embarazo, se produce el crecimiento tumoral sintomático en menos del 5% de las pacientes con macroadenomas y es más probable que ocurra en las pacientes con extensión supraselar previa al tratamiento. Puede observarse una incidencia mucho menor de crecimiento tumoral sintomático en las pacientes pretratadas con bromocriptina porque se produce una disminución del tumor, con lo cual queda espacio para la reexpansión, bajo la influencia de los niveles en aumento de estradiol.

En las pacientes con microadenomas, se suspende la bromocriptina al comienzo del embarazo porque el riesgo de crecimiento tumoral es bajo, en las pacientes con macroadenomas, en especial aquéllas con una extensión supraselar pretratamiento, puede suspenderse la bromocriptina y procederse a la observación clínica de seguimiento o puede continuarse con la bromocriptina a lo largo de todo el embarazo, en general, el embarazo no es deletéreo para la hipófisis.

Durante el embarazo, la monitorización por medio de mediciones seriadas del nivel sérico de PRL, exámenes de campos visuales, o TAC no es útil. Generalmente, si se pro-

duce el crecimiento sintomático, por lo común es rápido. Por tanto, se aconseja que las pacientes sean evaluadas clínicamente cada 2 meses o de inmediato si se producen cefaleas, visión doble o pérdida de la visión periférica de novo. La determinación macroscópica de los campos visuales en el consultorio puede ser una buena medida cuando hay síntomas que indican crecimiento hipofisiario. Si la paciente está clínicamente estable, no es necesario ningún otro control.

Si se produce crecimiento tumoral sintomático y la paciente está cerca del término, con una madurez pulmonar fetal documentada, el tratamiento de elección consiste en la inducción del parto y el parto vaginal. Si el feto está inmaduro, la reinstauración del uso de bromocriptina, invariablemente da como resultado la remisión de los síntomas, en casos extremos y de ser necesario, puede realizarse la resección transesfenoidal de un adenoma durante el segundo trimestre. Se ha descrito utilidad en el uso de dexametasona con altas dosis, en casos de crecimiento muy rápido del adenoma y la hipófisis, con altas dosis de bromocriptina.

La paciente puede amamantar a su hijo sin el temor del crecimiento tumoral. Los estudios de seguimiento han demostrado que el 10 al 20% de las mujeres tienen menstruaciones regulares y niveles de prolactina normales o levemente aumentados después de un embarazo inducido con bromocriptina.

No se ha demostrado que la bromocriptina sea teratogénica o que se asocie con problemas en el parto o con anomalías congénitas en los niños. En un estudio multicéntrico de 64 niños el desarrollo psicológico fue normal y los niños incluso fueron precoces, con buen rendimiento escolar. Por tanto el consenso global es que el embarazo es seguro en las mujeres con hiperprolactinemia, incluso en aquéllas con prolactinomas grandes. La bromocriptina es un fármaco seguro para inducir el embarazo y, es necesario para tratar o prevenir el crecimiento tumoral sintomático. No se han estudiado ampliamente los agonistas de la dopamina de generación más reciente en esta situación.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. Josimovich JB. Placental Lactogen and Pituitary Prolactin. In Fuchs F, Koppler A eds *Endocrinology of Pregnancy*. Harpes and Row Publisher 1983; 144-160.
2. Tucker HA. Lactation and its hormonal control. In Knobil E. and Neill, J (eds). *The physiology of Reproduction*. Raven Press. New York. 1994; 1065-1098.
3. Bole-Feysot c, Goffin V, Edery M et al. Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signal transduction pathways and

- phenotypes observed in PRL receptor knockout mice.
Endocrine Rev 1998; 19: 225-268.
4. Espinós G JJ, Calaf A J. Prolactina, hiperprolactinemia y prolactinoma. En Endocrinología Reproductiva e Infertilidad. Gómez G ed. Editorial Catorze. Cali 1999; 245-264.
 5. Metka M, Holtzer G, Raiman H et al. The role of prolactin in the menopause. Maturitas 1995; 20: 151-4.
 6. Katz E, Adashi EY. Prolactinemic Disorders. Clin Obstet Gynecol 1990; 33: 622-39.
 7. Yazigi RA, Quintero CH, Salameh WA. Prolactin disorders. Fertil Steril 1997; 67: 215-25.
 8. Molith ME. Pathologic Hyperprolactinemia. Endocrinol Metab Clinics North Am 1992; 21(4): 887-901.
 9. Keye TB. Hyperprolactinemia: causes, consequences and treatment options. Post graduate Medicine 1996; 99(5): 265.
 10. Blackwell RE Hyperprolactinemia: Evaluation and managment. Endocrinol and Metab Clin North Am. 1992; 21(1): 105.
 11. Hyperperprolactinemia. A review. Acta Endocrinol (Copenh) 1993; 129, supp 1: 27-33.
 12. Becker P. et al. Rev Med Chilena 1994; 122(7): 769-76.
 13. Reigembaun et al. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81(5): 1711-9.