

HIPERPROLACTINEMIA

La hiperprolactinemia es la causa más frecuente de anovulación crónica hipofisaria. De acuerdo a su severidad, puede causar defectos de la fase lútea, oligoovulación, anovulación y amenorrea. Puede ser causa de anovulación o asociarse a la anovulación de otras causas.

Se presenta en el 1,2% de las mujeres y en el 0,17% de los hombres.

El cuadro clínico incluye galactorrea, trastornos menstruales infertilidad y síntomas de hipoestrinismo. En las pacientes con amenorrea, independientemente de su etiología, un 15-20% presentan hiperprolactinemia. La incidencia de ésta aumenta al 60-70% cuando existe galactorrea, sobre todo espontánea. Cuando la galactorrea se asocia a amenorrea, la incidencia de hiperprolactinemia es severa y la de prolactinoma es alta.

FISIOLOGIA DE LA SECRECION DE PRL.

La PRL está constituida por un monómero de 22.000 Dalton, secretada en forma pulsátil por la hipófisis anterior, con un ritmo de pulsos cada 8 ó 10 minutos, de tipo circadiano.

La PRL tiene una gran similitud estructural con la hormona del crecimiento (HGH) y el lactógeno placentario (hPL) Se cree que el gen que la codifica se encuentra localizado en el cromosoma 6 del ser humano.

Hay una variación diurna, dependiente del sueño, que disminuye al despertar.

La secreción de PRL está bajo la inhibición tónica de la Dopamina hipotalámica. Esta es transportada a la hipófisis a través de los vasos del sistema porta-hipofisario.

La hormona liberadora de tirotrófina (TRH) del hipotálamo, estimula la síntesis de PRL y su liberación. Se ha demostrado que otros neuropéptidos estimulan la secreción de PRL; sin embargo, su significado en la hiperprolactinemia es desconocido.

La forma en la que la PRL influye en el ciclo ovárico se produce en tres niveles:

1. Interfiere en la retroalimentación negativa de estradiol para la liberación de LH.
2. Bloquea la secreción cíclica de GnRH.
3. Interfiere la acción de las gonadotrofinas hipofisarias a nivel ovárico.

CAUSAS DE HIPERPROLACTINEMIA.

La hiperprolactinemia es la alteración hipotálamo-hipofisaria más frecuente en la clínica endocrinológica. Existen múltiples causas que la provocan, siendo las más frecuentes el adenoma hipofisario que segrega prolactina o prolactinoma, que es el tumor hipofisario más frecuente (considerado micro o macroprolactinoma según su tamaño sea inferior o superior a 1 cm., respectivamente) y las idiopáticas.

1. Condiciones Fisiológicas que causan hiperprolactinemia.

- a) Embarazo. Aumento de la PRL hasta 10 veces al final del mismo.
- b) Puerperio. Aumento en las primeras 3-4 semanas.
- c) Estrés físico y emocional.
- d) Sueño con ritmo circadiano.
- e) Alimentación con alimentos ricos en proteínas, especialmente al mediodía.
- f) Ciclo menstrual. Al final de la fase folicular y en la fase lútea.
- g) Ejercicio. Mecanismo desconocido.
- h) Estimulación del pezón.
- i) Coito.

2. Causas Farmacológicas que elevan la secreción de PRL.

Existen muchos agentes farmacológicos que pueden causar hiperprolactinemia:

- a) Hormonas: Hormona liberadora de tirotrófina (TRH), Estrógenos, Danazol, Tirosina, Anticonceptivos orales en dosis de 50 mcg de estrógenos.
- b) Antidepresivos: Amoxapina, Imipramina, Amitriptilina.
- c) Neurolépticos y ansiolíticos: Fenotiazinas, Benzodiazepinas, Barbitúricos, Perfenazina, Flufenazina, Toracina, Promazina, Trifluoperazina, Haloperidol, Clorpromazina.
- d) Opiáceos.
- e) Bloqueadores de los receptores dopaminérgicos: Metoclopramida, Sulpiride, Domperidona, Primocide.
- f) Estimulantes serotoninérgicos: Anfetaminas, Alucinógenos, Serotonina.
- g) Antihistamínicos: Meclicina, Tripelenamina.
- h) Antihipertensivos: Alfa-metildopa, Reserpina, Verapamilo.
- i) Antagonistas de receptores de H₂ de histamina: Cimetidina (intravenosa).
- j) Otros: Isoniacida, Arginina, Hipoglicemiantes.

3. Condiciones patológicas que causan hiperprolactinemia.

a) Trastornos hipotalámicos.

- Funcionales: Estrés, Pseudociesis.
- Tumores: Craneofaringioma, Quiste del tercer ventrículo, Glioma, Hamartoma, Metástasis.
- Enfermedades infiltrativas: Sarcoidosis, Granuloma de células gigantes, Tuberculosis, Granuloma eosinófilo.
- Pseudotumor cerebri.
- Radiación craneal.

b) Trastornos hipofisarios.

- Acromegalia.
- Enfermedad de Cushing.
- Tumores productores de glucoproteínas: LH, FSH, TSH, subunidad alfa.
- Otros tumores: Metástasis, Germinoma intrasellar, Meningioma, Tumor hipofisario no secretor.
- Sección del tallo hipofisario (trauma).
- Silla turca vacía.
- Enfermedades infiltrativas: Hipofisitis linfocítica, Granuloma de células gigantes, Sarcoidosis.

c) Neurogénicas.

- Lesiones de la pared torácica.
- Lesiones abdominales.
- Lesiones de la médula espinal.
- Herpes zóster.
- Estimulación mamaria.

d) Endocrinológicas.

- Hipotiroidismo primario.
- Síndrome de ovarios poliquísticos.
- Producción ectópica: Carcinoma broncogénico, Hipernefroma, etc.

e) Metabólicas.

- Insuficiencia renal crónica.
- Cirrosis.
- Porfiria.

4. Hiperprolactinemia Idiopática.

Este diagnóstico es por exclusión, existiendo dos teorías para explicar este origen:

- Pequeño prolactinomas no detectables por examen radiológico.
- Disfunción reguladora hipotálamo-hipofisaria.

En el seguimiento de estas pacientes, en el 30% los niveles de PRL se normalizan, aumentan en el 17% y permanecen sin variación en el 53%.

Muchas variables fisiológicas pueden elevar los valores de PRL. Durante el embarazo la elevación de la PRL es estimulada por los altos niveles de estrógenos y de progesterona circulantes, que tienen un efecto inhibitorio sobre la producción de leche a nivel de las mamas. Después del parto, al caer los niveles de estrógenos y progesterona, ocurre la lactancia.

Los aminoácidos en una comida proteica pueden estimular la liberación de PRL; también la estimulación mamaria, el estrés, venipunturas, cirugía y traumas torácicos pueden tener el mismo efecto.

Es por eso que el mejor tiempo para medir la hormona es al final de la mañana ó al principio del mediodía, 1-2 horas después de una comida ó de un examen de mamas. Esto es importante si los niveles iniciales de PRL muestran una ligera elevación y se va a realizar una nueva determinación.

En pacientes con hipotiroidismo primario la TRH está elevada por la retroalimentación negativa ejercida por un nivel bajo de tirotrófina. La TRH elevada puede estimular la secreción de PRL, teniendo como resultado una galactorrea (40% de los pacientes).

Otro mecanismo de una prolactinemia elevada es una disminución del aclaramiento renal.

El nivel de PRL rara vez es mayor de 100 ng/mL en pacientes con hipotiroidismo. La elevación de la TRH puede causar tanto hipertrofia como hiperplasia de la glándula pituitaria.

Esto puede llevar a interpretar incorrectamente un nivel de PRL elevado y a considerar una glándula pituitaria agrandada como un tumor hipofisario. Por tanto, es importante medir la TSH en toda paciente con hiperprolactinemia para descartar un hipotiroidismo como causa subyacente.

Los tumores de la hipófisis representan aproximadamente el 10% de los tumores del cerebro. La hiperprolactinemia asociada a tumores hipofisarios puede ser debida a un factor mecánico, al impedirse la acción de la Dopamina hipotalámica sobre la hipófisis o bien a una hipersecreción de PRL por el prolactinoma.

Los prolactinomas representan del 60-70% de los tumores hipofisarios y se clasifican en:

- Microadenomas (< 10 mm de diámetro).
- Macroadenomas (> 10 mm de diámetro).

Los niveles de PRL se relacionan con el tamaño del tumor; muchos microadenomas dejados sin tratar permanecen estables o pueden regresar. Es por esa razón que no se requiere terapia supresiva; sin embargo, es recomendable el seguimiento de estas pacientes por la posibilidad, aunque rara, de que se produzca un crecimiento del tumor.

Los macroadenomas tienen una tendencia inherente a crecer. El tumor puede causar síntomas como cefalea y trastornos visuales (disminución de la agudeza visual, déficit de los campos visuales, visión borrosa y oftalmoplejia), siendo la hemianopsia bitemporal secundaria a compresión del quiasma óptico la alteración visual más común. Los niveles de PRL son generalmente mayores de 250 ng/mL. Estos tumores tienden a responder bien a la terapéutica médica lo que da como resultado disminución del tamaño del tumor y de los niveles de PRL.

Existen otros tumores hipofisarios secretores de hormonas, poco frecuentes, que pueden también secretar PRL (Síndrome de Cushing, Síndrome de Nelson y la Acromegalia).

La prevalencia de hiperprolactinemia en el síndrome de ovarios poliquísticos se ha reportado hasta un 17%. La causa no es bien conocida. Los niveles de PRL tienden a estar por debajo de 50 ng/mL. Existen controversias respecto a si el tratamiento de la hiperprolactinemia puede mejorar la ovulación.

Lesiones del hipotálamo como los tumores, la sarcoidosis, silla turca vacía, hipofisitis linfocítica, pueden causar depleción de Dopamina, interrumpiendo su paso a la hipófisis. La depleción de Dopamina resultará en la pérdida de la inhibición tónica de secreción de PRL con la hiperprolactinemia subsiguiente. Los niveles de PRL pueden estar ligeramente elevados a pesar de una enfermedad cerebral importante; es por esta razón que se debe indicar el estudio radiológico del cráneo cuando no puede ser hallada una causa patológica de hiperprolactinemia en la anamnesis, el examen físico y por las pruebas de laboratorio.

La insuficiencia renal crónica causa hiperprolactinemia en el 50-90% de las pacientes, ocurriendo como resultado de una prolongación del aclaramiento renal de la PRL, lo que se corrige después del trasplante renal.

Otras causas, aunque raras, de hiperprolactinemia incluyen lesiones de la pared torácica y de la médula cervical; los niveles de PRL se elevan a través de la estimulación del arco reflejo neural aferente.

También puede existir producción ectópica de PRL en el carcinoma de células renales, teratoma ovárico, carcinoma broncogénico e hipernefroma.

CUADRO CLINICO.

La hiperprolactinemia se presenta, con frecuencia, con trastornos del ciclo menstrual e infertilidad relacionados con la supresión de GnRH. A cualquier paciente con trastornos menstruales se le deben indicar determinaciones de PRL, TSH y Beta-HCG.

Un 30% de las pacientes con hiperprolactinemia se presentan con galactorrea. Este bajo porcentaje está dado, bien por sensibilidad individual a la PRL, por hipoestrinismo o por respuesta diferente de la mama, dado el polimorfismo molecular de la PRL, en que moléculas de PRL inmunorreactivas son biológicamente inactivas (llamadas *big-PRL* y *big-big PRL*). Estos raros casos de hiperprolactinemia incluso elevada y mantenida con función ovárica normal y comprobada fertilidad, que son debidas a moléculas de PRL de elevado peso molecular y disminución de la actividad biológica. Estas formas de PRL de elevado peso molecular se encuentran tanto en las hiperprolactinemias idiopáticas como en los prolactinomas, y su implicación clínica es todavía incierta.

La disfunción gonadal es consecuencia de la hiperprolactinemia. Las mujeres en edad reproductora suelen presentar alteraciones menstruales, como amenorrea, oligomenorrea, e infertilidad. La galactorrea está presente en el 30%-80% de casos y puede estar relacionada con la duración de la disfunción gonadal; las mujeres con mayor duración de la amenorrea presentan probablemente menos galactorrea lo que refleja la deficiencia prolongada de estrógenos pues el hipoestrinismo secundario a un hipogonadismo crónico causado por una hiperprolactinemia puede producir una desaparición paradójica de la galactorrea.

Se observa hiperprolactinemia en un 20%-30% de casos de ovarios poliquísticos.

En las mujeres, la hiperprolactinemia también puede presentarse asociada a una fase luteal insuficiente, que consiste en "ciclos regulares" y ovulatorios, pero con producción insuficiente de progesterona, lo que origina infertilidad.

También la hiperprolactinemia transitoria o intermitente, que corresponde a moderadas elevaciones de PRL de forma transitoria, generalmente periovulatorias o al final del ciclo, que no son suficientes para interferir con la maduración folicular, ovulación o función del cuerpo lúteo, pero sí impiden la fertilización y/o implantación.

La hiperprolactinemia puede causar también retraso o detención de la pubertad y, más raramente, pubertad precoz.

La hiperprolactinemia puede causar hipoestrinismo, debido a la supresión de GnRH, manifestado por: sequedad y atrofia vaginal, disminución del tamaño de las mamas, inestabilidad vasomotora y osteoporosis. Algunas pacientes no experimentan estos últimos síntomas, lo que quizás esté relacionado con niveles variables de estrógenos o niveles bajos de GnRH.

No es rara la presencia de hirsutismo asociado a la hiperprolactinemia. En estos casos, aunque la testosterona y la androsterona generalmente tienen niveles bajos, la dehidroepiandrosterona y su sulfato frecuentemente se hallan elevados, invocándose una acción directa sobre los receptores por la PRL en las suprarrenales.

RESUMEN DEL CUADRO CLINICO DE LA HIPERPROLACTINEMIA

1. Infertilidad.
2. Trastornos menstruales:
 - Polimenorrea.
 - Oligomenorrea.
 - Amenorrea.
3. Galactorrea.
Unilateral o bilateral, continua o intermitente, espontánea o hallada mediante la expresión del pezón.
4. Hipogonadismo.
5. Disminución de la libido.
6. Hirsutismo.
7. Manifestaciones de hipoestrinismo, dentro de ellas la osteoporosis.

DIAGNOSTICO.

La PRL es secretada de forma pulsátil y responde a muchos estímulos fisiológicos, por lo que una determinación de PRL, aunque sea ligeramente elevada, debe ser repetida al final de la mañana o al principio del mediodía.

El diagnóstico de hiperprolactinemia se basa en la anamnesis, el examen físico y las pruebas de laboratorio, debiéndose descartar siempre una causa hipotálamo-hipofisiaria de la misma.

Un nivel dado de PRL es generalmente predictivo del tipo de tumor hipofisario. La incidencia se comporta de la siguiente manera:

Incidencia	Niveles de PRL
25%	50 mg/mL
50%	100 mg/mL
100%	> 200 mg/mL

Aunque se han visto causas de tumores hipofisarios e hipotalámicos con valores < 50 ng/mL. Los niveles de PRL, a título orientativo, nos pueden informar sobre el origen de la hiperprolactinemia, así:

1. Niveles de PRL inferiores a 50 ng/mL:

Suelen producir oligomenorrea, fase luteal insuficiente, o ciclos regulares con hiperprolactinemia transitoria o intermitente. Infertilidad en la mayoría de casos. Suelen deberse a alteraciones funcionales.

2. Niveles de PRL superiores a 50 ng/mL, pero con "ciclos regulares":

Son muy raros. Suelen deberse a formas de PRL de alto peso molecular, con escasa actividad biológica. Pueden producir infertilidad, con hiperprolactinemia idiopática.

3. Niveles de PRL entre 50-150 ng/mL:

Producen amenorrea e infertilidad. Los valores más altos pueden ser producidos por un microprolactinoma. De desear la mujer fertilidad, es conveniente efectuar una valoración morfológica de la región de la silla turca mediante resonancia magnética nuclear (RMN) o tomografía axial computarizada (TAC).

4. Niveles de PRL superior a 150 ng/mL:

Suelen ser tumorales y más de 200 ng/mL, altamente sospechosos de macroprolactinoma. No obstante, hay estudios que sugieren que con niveles de PRL de unos 50 ng/mL existe una incidencia de tumores del 25%; con niveles de unos 100 ng/mL un 50% de incidencia tumoral y con valores de 200 o más ng/mL casi siempre se encuentra un tumor hipofisario.

Cuando existan manifestaciones clínicas y/o bioquímicas sugestivas de patología hipotálamo-hipofisaria, debe efectuarse una exploración morfológica de la región hipofisaria para determinar la existencia de un tumor o lesión infiltrativa. Se sugiere efectuar exploración morfológica con niveles de PRL de 100 ng/mL o más, aunque otros lo hacen con niveles de 50 ng/mL, y se recomienda siempre que la paciente desee fertilidad.

En la actualidad, el método más exacto de definir la anatomía hipofisaria es la RMN con contraste (gadolinio) y en su defecto la TAC. La TAC es usada generalmente con contraste para diagnosticar aquellos tumores que generalmente están más vascularizados que los tejidos que lo rodean, pudiéndose diagnosticar tumores pequeños (de ± 2 cm) aunque su resolución está limitada a planos coronales. Otras de las ventajas de la TAC son: identificación de erosiones del suelo de la silla turca, ser menos costosa y más accesible que la RMN.

La resonancia magnética es superior ya que permite planos sagitales y axiales, pudiéndose delimitar los márgenes laterales de la hipófisis, requisito importante para establecer el tamaño del tumor; además, al no utilizar radiaciones no ionizantes, puede emplearse en el embarazo.

En un estudio de microadenomas hipofisarios, comprobados quirúrgicamente, la RMN identificó correctamente la lesión y su localización en el 100% de los casos, mientras que la TAC identificó con exactitud el 50%. No obstante, la RMN no identifica todas las pequeñas lesiones hipofisarias, como se demuestra en la enfermedad de Cushing y sólo se visualizan el 83% de los tumores comprobados por cirugía.

En los macroprolactinomas y una vez efectuado el diagnóstico de microadenoma, se debe efectuar un examen oftalmoscópico con valoración de los campos visuales mediante campimetría, para excluir la compresión o no del nervio óptico por el tumor.

El conocimiento de la historia natural de la hiperprolactinemia es esencial para efectuar una terapéutica adecuada y el seguimiento a largo plazo de estas pacientes.

Si utilizamos la PRL como marcador de actividad de la enfermedad, la mayoría de las pacientes no muestran cambios o incluso disminución de la PRL. La concentración inicial de PRL es de importancia pronóstica:

1. Valores inferiores a 50-60 ng/mL:

Suele normalizarse la PRL en muchos casos y desaparece la alteración menstrual.

2. Valores superiores a 50-60 ng/mL:

Suelen permanecer estables o disminuir, pero sin normalizarse, ni corregirse la amenorrea. Los microprolactinomas generalmente siguen un curso benigno y es muy raro que progresen a macroprolactinomas; no obstante, hay algún caso descrito, en el curso de un embarazo o tras el tratamiento con estrógenos. Las escasas pacientes que muestran evidencia morfológica de crecimiento tumoral, suelen partir de niveles de PRL de 150 ng/mL o más.

Otra complicación potencial es el efecto sobre la densidad ósea (osteopenia). Sobre ésta actúan tanto la disminución de estrógenos como la hiperprolactinemia por sí misma.

INVESTIGACIONES A REALIZAR ANTE UNA HIPERPROLACTINEMIA

1. Anamnesis.
2. Examen clínico.
 - Examen general.
 - Campo visual.
 - Examen de las mamas y ginecológico.
3. Laboratorio.
 - Determinaciones de PRL, TSH, Beta-HCG.
4. Otras pruebas que requieran los síntomas y signos de la paciente.
5. Radiología.
 - Rx de silla turca.
 - TAC.
 - RMN.

TRATAMIENTO.

Debe ir encaminado a tratar la causa que produce la hiperprolactinemia y a las necesidades de la paciente. Con ello, se deben normalizar los niveles de PRL, restaurar la función gonadal y detener la progresión de la osteopenia y, posiblemente, revertir el proceso.

Existen dos indicaciones absolutas para el tratamiento, que son: a) El deseo de restaurar la fertilidad, y b) La presencia de un macroadenoma.

En los casos de hiperprolactinemia secundaria se debe eliminar la causa desencadenante (como sucede con los medicamentos antidopaminérgicos y el hipotiroidismo).

Los medicamentos que pudieran ser los causantes de la hiperprolactinemia deben ser suspendidos o sustituidos por otros. De no ser esto posible, a pesar de los valores de PRL deben administrarse estrógenos a cualquiera de estas pacientes si están hipoestrínicas.

De diagnosticarse un hipotiroidismo se administrará terapia de reemplazo con levotirosina, con lo que se aliviarán los síntomas del mismo y se normalizarán los niveles de PRL.

En las pacientes con hipogonadismo asociado, el tratamiento puede instituirse con agonistas de la Dopamina o con regímenes de estrógenos-progestágenos, evitando el efecto de los niveles bajos de estrógenos sobre el metabolismo óseo.

La hiperprolactinemia que causa hipogonadismo puede presentarse como una infertilidad. La Bromocriptina y la pergolida resultan efectivas, normalizando los niveles de PRL y produciendo la ovulación por este mecanismo.

El tratamiento de inducción de la ovulación puede ser de dos maneras:

Se administrará el medicamento en la fase folicular del ciclo menstrual suspendiendo el medicamento si la ovulación se produce. Esta forma de tratamiento evita la administración del medicamento de producirse un embarazo. Alternativamente, la droga puede ser

administrada hasta la primera falta del período menstrual y luego suprimirla, aunque no se han reportado efectos teratogénicos con estas drogas.

Las pacientes que no pueden tolerar el tratamiento con agonistas de la Dopamina pueden ser tratadas con agonistas de los factores de la liberación (GnRH).

En general los microadenomas no incrementan su tamaño. La indicación del tratamiento en microadenomas y en la hiperprolactinemia idiopática vienen dados por la necesidad de producir alivio de los síntomas de la misma.

Es discutible el tratamiento en pacientes que no desean reproducción o en mujeres que ya no están en edad fértil.

La mayor parte de los estudios y análisis retrospectivos, de seguimiento de pacientes con hiperprolactinemia no tratada, muestran que la mayoría de los prolactinomas tienen un curso clínicamente benigno. De la información disponible, el riesgo de crecimiento de un tumor identificado, parece ser muy pequeño, del orden del 3% al 7%.

La hiperprolactinemia funcional que no está asociada a trastornos del ciclo ni a infertilidad, no requiere tratamiento. Si la utilización de progestágenos en forma cíclica corrige los problemas del ciclo asociados a hiperprolactinemia no es necesario proponer otro esquema.

La terapéutica con los agonistas de la Dopamina normaliza los niveles de PRL.

En mujeres con períodos menstruales regulares y galactorrea tolerable no hay indicación de tratamiento médico. En estos casos los niveles de estrógenos son normales no constituyendo un riesgo de osteoporosis.

En pacientes con síntomas de hipoestrinismo que no pueden tolerar la terapéutica con agonista de la Dopamina la terapéutica con estrógenos es la de elección.

Debe realizarse un seguimiento radiológico anual durante 2 años para confirmar que no ha ocurrido crecimiento tumoral. Posteriormente, se realizan determinaciones de PRL una vez por año.

Es improbable que una prolactinemia crezca sin el incremento de los niveles de PRL.

El tratamiento puede ser temporalmente suspendido cada 2 años y la paciente ser reevaluada pues puede ocurrir la curación.

Los macroadenomas demuestran una tendencia a crecer, por lo que deben ser tratados.

La terapia de primera elección para restaurar la fertilidad en la hiperprolactinemia es el tratamiento médico. En los casos de tumores hipofisarios (micro y macro prolactinomas), existen terapias alternativas o concomitantes, como radioterapia y cirugía.

I. TRATAMIENTO MEDICO.

Desde la introducción en 1971 de los agonistas dopaminérgicos, es el tratamiento inicial de elección, tanto en la hiperprolactinemia funcional como en los prolactinomas. La terapia con agonistas dopaminérgicos debe ser considerada como un tratamiento de "sustitución" por déficit funcional de Dopamina.

A. Agonistas de la Dopamina.

1. Bromocriptina.

Es el fármaco prototipo. La Bromocriptina es un alcaloide ergotamínico que estimula los receptores de membrana dopaminérgicos de las células hipofisarias y neuronales. La inhibición de la secreción de PRL por la Bromocriptina actúa favorablemente sobre la síntesis de GnRH, lo que conduce a la normalización del ciclo ovárico y, por tanto, del ciclo menstrual.

Se administra por vía oral, en dosis de 2,5-7,5 mg/día. Las dosis terapéuticas oscilan entre 5-10 mg/día. Debe comenzarse con dosis mínimas, que se van incrementando paulatinamente hasta obtener el efecto deseado.

Otra indicación de la Bromocriptina es la supresión de la lactancia en el postparto, en dosis de 5 a 7,5 mg/día durante 14 días.

La Bromocriptina debe ser ingerida después de alimentos; se propone que la mayor dosis sea tomada en la noche para disminuir los efectos secundarios y atacar el pico matutino de la PRL. La dosis inicial es de 1,25 mg, con incrementos progresivos semanales hasta alcanzar la dosis de sostén. Los controles de PRL pueden realizarse a partir de la administración de una tableta de 2,5 mg/día de Bromocriptina y repetirlos después de cada incremento en la dosis del medicamento, que será de 1,25 mg/día. El control posterior a la normalización de la concentración de PRL puede hacerse cada 6 meses.

La Bromocriptina puede causar efectos secundarios como náuseas, vómitos, mareos, hipotensión ortostática, vasoespasmo, cefaleas, congestión nasal, alucinaciones, letargia, sedación, somnolencia (ésto se debe a una hipotensión transitoria); la administración del medicamento al acostarse tiende a aliviar este último síntoma. El alcohol puede disminuir estos efectos, así como la aplicación intravaginal de las tabletas.

También puede administrarse por vía vaginal, consiguiendo los mismos efectos con menos dosis, y con muchos menos efectos secundarios. La administración vaginal no altera la motilidad espermática ni la fertilización.

La Bromocriptina produce un rápido descenso de los niveles de PRL. Restaura el ciclo menstrual, la ovulación y la fertilidad, en el 85-90% de mujeres con microprolactinoma.

Las pacientes con macroadenomas necesitarán de terapia continua. En éstos se consiguen los mismos efectos con una mayor duración del tratamiento y se reduce el tamaño tumoral a la mitad aproximadamente en el 50-75% de las pacientes.

La suspensión del tratamiento produce un rápido retorno de la PRL a los niveles previos al tratamiento y recrecimiento del tumor en la mayoría de los casos. Se logran conseguir descensos permanentes de la PRL en menos del 20% de las pacientes y en muchas se puede disminuir la dosis a largo plazo.

Desafortunadamente, el tratamiento de la hiperprolactinemia es frecuentemente paliativo y largos períodos de terapia son necesarios: en los casos de microprolactinoma (tumor menor de 10 mm), se puede esperar la normalización de la concentración de PRL en un 80% de casos, después de seis meses de tratamiento. Para obtener este mismo resultado en los casos de macroprolactinoma, se requieren entre 30 y 88 meses de tratamiento.

Se puede esperar una reducción del tamaño del tumor en períodos relativamente cortos (6 semanas), pero se necesitan al menos 2 años de terapia para aspirar a reducir el riesgo de re-expansión del tumor. Si hay compromiso visual por compresión del quiasma óptico, la mejoría se puede dar en pocos días.

Es importante aclarar que no todos los casos de hiperprolactinemia asociados a alteraciones radiográficas de la silla turca corresponden a macroprolactinomas. Las lesiones no funcionales en esta región pueden producir un efecto semejante al de la sección del tallo hipofisario y aumentar los niveles de PRL, a causa de la liberación del control ejercido por la Dopamina. Los tumores de este tipo más conocido son los craneofaringiomas. Debido a que en ambos casos la Bromocriptina puede disminuir los niveles de PRL, es difícil a veces hacer el diagnóstico. Los macroadenomas hipofisarios producen en general niveles más altos de PRL (más de 180 ng/mL) y responden a concentraciones más bajas del medicamento.

Si se piensa en cirugía, la fibrosis del tumor producida por la Bromocriptina puede dificultar el procedimiento; sin embargo, se puede hacer terapia de corta duración en algunos macroprolactinomas, para permitir la cirugía transesfenoidal.

Contraindican el empleo de Bromocriptina la presencia de HTA, hepatopatías, nefropatías, etc.

Existen otros fármacos de características similares. De no responder la paciente a la Bromocriptina se puede emplear otro agonista de la Dopamina. Están disponibles otros dopaminérgicos derivados del Ergot, como la Lisurida, cuyos efectos son muy semejantes al de la Bromocriptina. Se cuenta ya con un agonista de la Dopamina no derivado del Ergot, la Quinagolida, que causa menos efectos secundarios.

Un estudio comparativo entre la Bromocriptina por vía oral y estos preparados de acción duradera, incluso de nueva formulación como la Quinagolida, la cual se une selectivamente a los receptores D2, muestra que todos consiguen una rápida normalización de la PRL y disminución del tamaño tumoral en los macroprolactinomas en grandes series de pacientes.

Estos nuevos fármacos son mejor tolerados y presentan menos efectos secundarios:

2. Bromocriptina LA.

Presentación de liberación lenta diaria en cápsulas de 5 mg o bien en forma de inyección mensual de depósito, que es una preparación Depot inyectable, de larga acción. Suprime los niveles de PRL hasta 28 días y presenta los mismos efectos.

3. Lisurida.

Alcaloide ergotamínico, agonista dopaminérgico. Tiene los mismos efectos que la Bromocriptina. La dosis de 0,2 mg es equivalente a 2,5 mg de Bromocriptina.

4. Pergolida.

Alcaloide ergotamínico. Agonista dopaminérgico. Tiene los mismos efectos que la Bromocriptina. Acción más duradera. Es de 10 a 1.000 veces más potente y la dosis es de 0,25 mg/día, mejor repartida en tres tomas.

Ventajas:

- Larga vida media.
- Potencia 100 veces mayor.

Esto permite una dosis diaria con efectos secundarios reducidos y mayor aceptación por parte de la paciente.

La administración de este medicamento por vía vaginal puede alcanzar niveles terapéuticos disminuyendo, con ésto, los efectos secundarios.

5. Carbergolina.

Es un nuevo derivado ergótico, de efectos similares a la Bromocriptina, pero con una potente actividad dopaminérgica tras su administración por vía oral. La estimulación directa de los receptores de Dopamina D2 le confiere una de sus características más importantes, la larga duración de su efecto de reducción de la PRL, que permite una pauta de administración muy sencilla.

Se administran 0,25-2 mg/día en 1 ó 2 tomas semanales, aumentando así la tolerancia, eficacia y cumplimiento del tratamiento tanto en pacientes normales como hiperprolactinémicas.

También puede administrarse por vía vaginal, siendo éste un método efectivo frente a un hipotético caso de efecto adverso a la administración oral.

Se ha visto que pacientes con intolerancia a la Bromocriptina no tuvieron efectos secundarios con la Cabergolina.

6. Quinagolida.

Es un compuesto no ergotamínico, agonista de la Dopamina, que estimula los receptores dopaminérgicos D2. Es mucho más potente que la Bromocriptina y presenta un 30% de menos efectos secundarios. Se administra una sola vez al día en dosis de 75-300 mcg. Puede utilizarse en casos de resistencia a los anteriores agonistas dopaminérgicos.

Estudios recientes muestran su eficacia y tolerabilidad en pacientes hiperprolactinémicas, tanto tumorales como no tumorales, que son resistentes o intolerantes a la Bromocriptina.

B. Estrógenos sintéticos.

Dado que los estrógenos sintéticos pueden inducir hiperplasia e hipertrofia de los lactotropos, la seguridad de los anovulatorios orales a largo plazo no ha sido aclarada; sin embargo, no existe una contraindicación absoluta para su utilización, en los casos en que la relación riesgo-beneficio lo requiera. La Bromocriptina permitirá la recuperación de los ciclos ovulatorios en las pacientes con infertilidad asociada pero, con alguna frecuencia, se hace necesaria la utilización de inductores de la ovulación.

II. CIRUGIA.

La cirugía debe reservarse para pacientes que no responden o que son intolerantes al tratamiento y en quienes es importante disminuir el tamaño del tumor.

Si el tratamiento médico es inefectivo o no tolerado se debe acudir a la cirugía. En el período postoperatorio las pacientes deben ser controladas por si se produce el síndrome de inapropiada secreción hormonal de adrenocorticotrofina.

Las complicaciones quirúrgicas son infrecuentes pero importantes. El riesgo postoperatorio a largo plazo es el panhipopituitarismo, siendo dependiente de la extensión de la cirugía. La recurrencia postoperatoria de la hiperprolactinemia es común en el primer año por incremento de volumen del tumor.

La reaparición de hiperprolactinemia después de cirugía oscila entre 50 y 80% en pacientes con seguimiento durante más de 5 años. La Bromocriptina puede ser un coadyuvante valioso como terapia postoperatoria porque parece disminuir la incidencia de recidivas.

La cirugía transesfenoidal tiene un lugar en el tratamiento de los prolactinomas, dependiendo del tamaño tumoral y de la experiencia del neurocirujano.

En los microprolactinomas, normaliza la PRL y restaura la fertilidad en un 60-80% de casos. Existe un porcentaje de mortalidad y morbilidad que depende de la experiencia de los grupos neuroquirúrgicos. Hay recidivas en el 25-50% de las pacientes, a los 2-5 años.

En los macroprolactinomas normaliza la PRL hasta en un 40% de casos, siendo mayor el porcentaje de complicaciones; recidivan el 40-80% de casos, entre 1 y 4 años. Existe buena correlación entre los niveles basales de PRL, el tamaño tumoral y la tasa de curación operatoria.

En resumen, la cirugía puede ser utilizada en:

1. Macroprolactinomas y tumores mixtos, para reseca masa tumoral y evitar compresiones sobre estructuras vecinas (quiasma óptico, etc.) y en casos agudos de hemorragia intratumoral.
2. Microprolactinomas que no respondan al tratamiento médico y en pacientes que no lo toleren o que no quieran seguir el mismo a largo plazo.

Complicaciones de la cirugía.

- Recidiva del tumor (80% para los macroadenomas y 40% para los microadenomas, a los 3 años de la cirugía).
- Hemorragia.
- Panhipopituitarismo.
- Fuga de líquido cefalorraquídeo.
- Meningitis.
- Diabetes insípida.

III. RADIOTERAPIA.

La radioterapia es la forma final del tratamiento cuando han fallado tanto el tratamiento médico como el quirúrgico. Tiene un bajo porcentaje de curación. En la mayoría de los casos, reduce los niveles de PRL sin normalizarlos a largo plazo, siendo su mayor riesgo la producción de panhipopituitarismo. En combinación con tratamiento médico, puede prevenir la progresión de la enfermedad y restaurar la fertilidad inicialmente, debido a la terapia médica concomitante. Puede ser utilizada en pacientes con enfermedad residual tras la cirugía.

TRATAMIENTO. RESUMEN:
<ol style="list-style-type: none">1. Tratar la causa.2. Suprimir los medicamentos.3. Si existe hipotiroidismo, tratamiento específico.4. Hipogonadismo asociado.5. Microadenoma hipofisario.<ul style="list-style-type: none">– No requiere tratamiento.– Bromocriptina.– Pergolida.– Terapia de reemplazo con estrógenos.6. Macroadenoma hipofisario.<ul style="list-style-type: none">– Bromocriptina.– Pergolida.7. Idiopática.<ul style="list-style-type: none">– No requiere tratamiento.– Bromocriptina.– Pergolida.– Terapia de reemplazo con estrógenos (THR).

TERAPIA Y SEGUIMIENTO EN EL EMBARAZO.

El embarazo en las mujeres con hiperprolactinemia no representa un riesgo particularmente importante. La mayoría de las pacientes con microadenomas y algunas con macroadenomas pueden ser simplemente vigiladas clínicamente o por campimetría.

Los estudios de mujeres embarazadas que recibieron tratamiento médico durante la gestación demuestran el mismo número de complicaciones que en la población general (abortos 11,1%, gestación múltiple 1,2%; prematuridad 10,1%; anomalías congénitas 2,5%).

La Bromocriptina puede ser utilizada con seguridad durante el embarazo, pero se recomienda suspenderla tan pronto sea posible.

Se ha informado de remisiones importantes de estados de hiperprolactinemia, incluidos algunos macroadenomas, después de un embarazo, observándose remisiones espontáneas

después del parto, sobre todo en mujeres con microprolactinomas y niveles de PRL inferiores a 100 ng/mL, lo que permite especular que, en algunos casos, el embarazo puede ser beneficioso más que perjudicial.

Conseguido el embarazo, se plantean una serie de cuestiones, como cuándo interrumpir el tratamiento en la hiperprolactinemia funcional o tumoral (microprolactinomas y macroprolactinomas) y en éstos qué seguimiento efectuar, con campimetría, con RMN o determinando PRL. En el embarazo, si se produce el crecimiento del tumor con manifestaciones clínicas se debe instituir la terapéutica de manera inmediata. De no producirse respuesta al tratamiento con empeoramiento de los síntomas viscerales, se debe recurrir a la cirugía o al parto (si éste es viable). Se ha comprobado que los niveles de PRL no predicen el crecimiento tumoral.

1. Microprolactinomas.

La posibilidad de crecimiento es de un 1-2% y no se recomienda campimetría o RMN, salvo aparición de sintomatología. Si aparecen síntomas y se detecta crecimiento tumoral debe instaurarse tratamiento inmediato con Bromocriptina y, si no hay una rápida respuesta clínica, añadir glucocorticoides. Si fallan ambos, debe plantearse la cirugía hipofisaria.

2. Macroprolactinomas.

La posibilidad de crecimiento es mayor del 15-25%, sin tratamiento previo de radioterapia o cirugía y del 4% en mujeres tratadas antes de la concepción. Debe efectuarse control campimétrico mensual y RMN si aparece sintomatología. Ante la sospecha de crecimiento tumoral, ha de seguirse la misma pauta de tratamiento expuesta anteriormente. Muchos recomiendan la administración de Bromocriptina durante todo el embarazo en los macroprolactinomas.

La lactancia no está contraindicada en mujeres con prolactinomas. Asimismo, la lactancia puede ser permitida en la mayoría de los casos de hiperprolactinemia.