

Documentos de los grupos de trabajo

Guía clínica del manejo del prolactinoma y otros estados de hiperprolactinemia

B. MORENO, G. OBIOLS, C. PÁRAMO Y A. ZUGASTI*

*En nombre del Grupo de Trabajo de Neuroendocrinología de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición.

INTRODUCCIÓN

La hiperprolactinemia es un hallazgo frecuente en la práctica clínica diaria tanto en el campo de la endocrinología como en el de la medicina general y otras especialidades. El estudio, el diagnóstico, el tratamiento y el control de los estados de hiperprolactinemia corresponde al ámbito del endocrinólogo. El médico general y otros especialistas deben conocer la indicación de la solicitud de la determinación de prolactina sérica para, una vez detectada la hiperprolactinemia, derivar al paciente al endocrinólogo para una correcta valoración.

ETIOLOGÍA DE LA HIPERPROLACTINEMIA

La prolactina es secretada por las células lactotropas de la hipófisis anterior y se halla sujeta al efecto inhibitorio de la dopamina del hipotálamo. Cualquier causa que interfiera con su síntesis, el transporte a la glándula hipofisaria o la acción sobre los receptores de dopamina produce hiperprolactinemia.

La causa más importante de hiperprolactinemia es el adenoma hipofisario secretor de prolactina. No obstante, la causa más frecuente son los fármacos y, siempre que sea posible, la determinación de prolactina sérica debe hacerse una vez se han suspendido éstos. En la tabla 1 se exponen las causas de hiperprolactinemia.

Causas fisiológicas

Embarazo

La prolactina sérica aumenta de forma progresiva durante la gestación, aunque de modo variable¹. A término, el valor medio es de alrededor de 200 ng/ml, pero el rango es de 35-600. Aproximadamente a las 6 semanas del parto se restablece la normoprolactinemia.

TABLA 1. Causas de hiperprolactinemia

Fisiológicas
Embarazo y lactancia
Estimulación del pezón
Estrés
Enfermedades hipotalámicas
Craneofaringioma
Meningiomas
Disgerminomas
Sarcoidosis
Granuloma eosinófilo
Irradiación
Causas vasculares
Sección del tallo hipofisario
Enfermedades hipofisarias
Prolactinoma
Acromegalía
Adenomas hipofisarios no secretores
Silla turca vacía
Hipofisitis linfocítica
Enfermedad de Cushing
Fármacos
Estrógenos
Neurolepticos: fenotiacinas (clorpromazina, perfenazina, flufenacina, torazina, promazina, fluoperazina, trifluoperazina, etc.), haloperidol, butirofenonas
Otros bloqueadores dopamínergicos: metoclopramida, sulpiride, domperidona, risperidona, cisapride
Antidepresivos: inhibidores de la monoaminooxidasa (imipramina, etc.), amoxapina, antidepresivos tricíclicos
Antihipertensivos: reserpina, metildopa
Verapamilo
Fluoxetina
Inhibidores de las proteasas
Opiáceos: cocaína, morfina, heroína
Benzodiazepinas
Cimetidina (i.v.)
Betaendorfinas; GABA
Serotonina
Noradrenalina
TRH
Antagonistas de los receptores adrenérgicos (medroxalol)
Causas neurogénicas
Lesiones de la pared torácica
Lesiones de la médula espinal
Estimulación mamaria
Otras
Hipotiroidismo primario
Insuficiencia renal crónica
Cirrosis hepática
Insuficiencia suprarrenal
Síndrome de ovario poliquístico
Convulsiones
Macroprolactinemia idiopática

GABA: ácido gammaaminobutírico; TRH: terapia de reemplazo hormonal; i.v.: intravenosa.

Manuscrito recibido el 18-10-2004; aceptado para su publicación el 25-10-2004.

Estimulación del pezón

La succión del pezón, probablemente por vía neural, durante la lactancia, aumenta los valores séricos de prolactina sobre todo en las primeras semanas posparto en relación directa con el grado de hipertrofia lactotropa por el estímulo estrogénico del embarazo¹.

Estrés

Cualquier tipo de estrés, tanto físico como psíquico, puede producir hiperprolactinemia, que suele ser leve, raramente superior a los 40 ng/ml.

Causas patológicas

La hiperprolactinemia patológica puede estar causada por: hiperplasia lactotropa, adenoma de células lactotropas (prolactinoma) y miscelánea.

Hiperplasia lactotropa

La hiperplasia lactotropa deriva en la mayoría de los casos de la disminución del tono inhibitorio de la dopamina sobre las células lactotropas. Las lesiones hipotalámicas y del tallo hipofisario ocasionan hiperprolactinemia leve o moderada, generalmente menor de 150 ng/ml^{1,2}.

La causa más común de hiperprolactinemia son fármacos o drogas. Cualquier sustancia que actúe sobre el sistema nervioso central puede, potencialmente, alterar los valores séricos de prolactina. Generalmente, la concentración sérica de prolactina aumenta a las pocas horas o días de la administración del fármaco y se normaliza de 2 a 4 días después de su suspensión. El grado de hiperprolactinemia depende del fármaco; por ejemplo, el haloperidol produce elevaciones menores de 20 ng/ml, pero la risperidona puede elevarla por encima de 100 ng/ml².

Los estrógenos aumentan la secreción de prolactina y explican la mayor respuesta de la prolactina en mujeres ante los diferentes estímulos fisiológicos. Además, hasta en un 30% de las pacientes con síndrome del ovario poliquístico aparece una hiperprolactinemia leve, y el tratamiento con agonistas dopaminergicos puede, en algunos casos, normalizar los ciclos menstruales.

El hipotiroidismo primario se asocia con un leve incremento de las concentraciones séricas de prolactina en el 40% de los pacientes, pero valores superiores a 25 ng/ml aparecen en menos del 10%².

Adenoma de células lactotropas: prolactinoma

Es el tumor hipofisario secretor más frecuente y representa un 60% de los funcionantes. El 90% de los prolactinomas son microadenomas (< 10 mm), intraselares. En las mujeres, más del 90% son microadenomas, sobre todo entre los 20 y los 40 años^{1,2}. En los varones el 60% son macroadenomas ya sea por la escasa sintomatología, el retraso en la consulta por disfunción eréctil o una mayor tasa de crecimiento^{1,2}.

El prolactinoma, al igual que otras neoplasias hipofisarias, deriva de la expansión monoclonal de una célula que ha experimentado una mutación^{1,2}. Suele ser esporádico y benigno, y raramente es maligno y metastatizante. En ocasiones, forma parte de la neoplasia endocrina múltiple (NEM) tipo 1. Es el único tumor hipofisario con tratamiento médico efectivo.

La historia natural del prolactinoma indica que más del 90% de los microadenomas no crecen y no progresan a macroadenomas, lo que sugiere que estos últimos tienen un comportamiento biológico diferente del de los microadenomas³⁻⁶. La mayoría de las veces sólo se afectan las células lactotropas pero hasta en un 10% pueden alterarse además las somatotropas o las mamotropas, y se produce una cosecreción de prolactina y hormona de crecimiento (GH)^{1,2}. El prolactinoma puede dar lugar a:

- Interrupción de la secreción pulsátil de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) con inhibición de la producción de esteroides gonadales y puede provocar infertilidad e hipogonadismo.
- Compresión sobre estructuras vecinas.
- Efectos deletéreos sobre el organismo, en concreto el esqueleto.

La secreción de prolactina por el prolactinoma se caracteriza por:

1. Su eficiencia: incluso tumores pequeños, menores de 1 cm, pueden producir hiperprolactinemia significativa.

2. Su proporcionalidad: por regla general, la concentración sérica de prolactina aumenta en relación directa con el tamaño del adenoma:

- < 1 cm se asocian con valores de prolactina sérica por debajo de 200 ng/ml.
- Entre 1 y 2 cm suelen dar lugar a valores de entre 200 y 1.000 ng/ml.
- > 2 cm cursan con prolactinemia superior a 1.000 ng/ml.

Con frecuencia, hay discrepancias:

1. Tumores grandes con hiperprolactinemia leve: suelen ser prolactinomas atípicos, peor diferenciados y, por tanto, menos sensibles a la terapia con agonistas dopaminergicos y más susceptibles de tratamiento quirúrgico.

2. Efecto gancho: niveles muy elevados de prolactina secretadas por el macroadenoma saturan los ensayos y dan una cifra aparentemente baja (entre 20 y 200 ng/ml), que podría confundir el macroprolactinoma con un macroadenoma no productor. Se produce por interferencia con el ensayo inmunoradiométrico para la prolactina y se solventa por dilución del suero a 1:100, que evidenciará los verdaderos valores séricos de prolactina secretados por el tumor^{7,8}.

Miscelánea

Disminución del aclaramiento de prolactina:

1. Insuficiencia renal crónica (IRC). La hiperprolactinemia aparece en la mayoría de los pacientes con

IRC y en dializados. Cuando estos pacientes toman medicación que altera la regulación hipotalámica de la prolactina, ésta puede llegar a valores séricos superiores a 2.000 ng/ml. Se produce por un descenso del filtrado glomerular, aunque no se descarta un defecto hipofisario primario asociado al fallo renal.

2. Macroprolactinemia. En determinados pacientes con hiperprolactinemia sin causa detectable o idiopática, puede deberse a un exceso de macromoléculas de prolactina, conocidas como macroprolactina o *big prolactina*. La macroprolactina es un complejo de prolactina unida a un anticuerpo IgG con poca bioactividad pero con mayor vida media que la prolactina habitual, de 23 kDa, lo que condiciona su menor aclaramiento y la consiguiente acumulación de altas concentraciones séricas. Para distinguirla de otras causas, deben precipitarse muestras de suero con polietienglicol⁹. Esta variante de prolactina puede estar presente en más del 10% de los pacientes con hiperprolactinemia, y su presencia debe sospecharse en toda hiperprolactinemia sin etiología definida, con escasa o nula sintomatología, a pesar de las concentraciones séricas elevadas de prolactina y con escasa o nula respuesta a la terapia habitual con agonistas dopamínergicos⁷⁻¹⁰. Esta situación puede desembocar en diagnósticos y en tratamientos inapropiados en pacientes con hiperprolactinemia, pero habitualmente sin trascendencia clínica. Todos los estudios de hiperprolactinemia deberían considerar la posible presencia de macroprolactinemia¹⁰.

Cuando no se encuentra la causa y las pruebas de imagen son negativas, la hiperprolactinemia se define como idiopática. En la mayoría de los casos, se trata de pequeños microadenomas. Un 10% de ellos serán visibles entre 2 y 6 años. En otros casos se trata de un trastorno transitorio y autolimitado que se resuelve espontáneamente¹¹.

EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO DE LA HIPERPROLACTINEMIA

Dado que la secreción de la prolactina es pulsátil, es aconsejable determinar la prolactina sérica en, al menos, 2 ocasiones o más. Para la mayoría de los laboratorios clínicos, las concentraciones séricas normales son menores de 25 ng/ml en mujeres y de 20 ng/ml en varones. (Nota: factor conversión: mU/l × 0,0472 = ng/ml; ng/ml × 21,2 = mU/l.)

La determinación deberá practicarse, idealmente, en situación basal, en reposo, tras haber suprimido cualquier medicación que interfiera en su cuantificación.

La historia clínica es determinante en el tratamiento de la hiperprolactinemia:

- La recogida de datos sobre todo en lo que se refiere a fármacos debe ser minuciosa.
- Hay que descartar otras causas no hipofisarias: embarazo, disfunción tiroidea, renal, hepática y adrenal.

– Es necesario investigar la existencia de sintomatología compresiva en forma de cefalea, síndrome quiasmático, licuorrea y datos de disfunción hipofisaria en relación con la presencia de tumor hipofisario.

Los valores de prolactina sérica pueden orientar al diagnóstico:

– Concentraciones séricas ligeramente elevadas (20-40 ng/ml) requieren confirmación antes de catalogar el estado de hiperprolactinemia.

– Valores séricos de prolactina entre 20 y 200 ng/ml pueden aparecer en la hiperprolactinemia iatrogénica o extrahipofisaria.

– Los valores séricos entre 40 y 100 ng/ml aparecen en causas secundarias, idiopáticas y con menos frecuencia también en algunos microprolactinomas.

– Concentraciones séricas entre 100 y 200 ng/ml, descartado el embarazo, son característicos de prolactinoma.

– Valores superiores a 200 ng/ml aparecen en macroprolactinomas.

Conviene insistir en la importancia de diferenciar los grandes macroadenomas hipofisarios no secretores, que comprimen el tallo hipofisario y pueden cursar con valores séricos no demasiado elevados de prolactina, generalmente por debajo de 200 ng/ml (seudoprolpactinomas) de los verdaderos macroprolactinomas, que suelen presentar concentraciones séricas de prolactina superiores a 200 ng/ml. Los primeros son susceptibles de tratamiento quirúrgico, mientras que los prolactinomas son tratados mayoritariamente de forma médica. De igual forma, concentraciones séricas de prolactina poco elevadas pueden coexistir con tumores descubiertos de forma incidental, de pequeño tamaño, que pueden dar lugar a falsos diagnósticos de microprolactinoma^{12,13}. No obstante, valores entre 20 y 200 ng/ml, en presencia de una macrolesión selar, obligan a reevaluar las muestras usando una dilución de 1:100 para descartar el efecto *hook* descrito previamente según el cual valores muy elevados de prolactina sérica saturan los ensayos y dan una cifra aparentemente baja, que podría confundir el macroprolactinoma con un macroadenoma no productor¹¹.

Las pruebas dinámicas de supresión o estimulación de la prolactina (TRH, L-dopa, etc.) ofrecen resultados inconsistentes y deben desecharse². En el estudio del funcionalismo de la hipófisis, en el caso de un microadenoma, será habitualmente suficiente la determinación de hormonas hipofisarias basales. Por el contrario, la presencia de un macroadenoma hace aconsejable un estudio más completo de la hipófisis anterior.

Hiperprolactinemia en relación con psicotropos

No deberán realizarse determinaciones de prolactina sérica en individuos en tratamiento con psicotropos, salvo si existe clínica indicativa de hiperprolactinemia. No obstante, en un paciente con hiperprolactinemia en tratamiento con psicotropos, entre otros, sólo

TABLA 2. Etapas diagnósticas en la hiperprolactinemia

Determinación de prolactina sérica en 2 ocasiones en condiciones basales
Exclusión de otras causas de hiperprolactinemia (especialmente, fármacos, embarazo, hipotiroidismo primario, etc.)
Resonancia magnética hipofisaria
Evaluación de la función hipofisaria: hipopituitarismo y/o cosecreción hormonal

TABLA 3. Manifestaciones clínicas en el tratamiento de la hiperprolactinemia

Mujer	Varón
Microadenomas (> 90%)	Macroadenomas (60%)
Alteraciones menstruales: oligomenorrea y/o amenorrea	Hipogonadismo: impotencia
Galactorrea (30%)	Pérdida de la libido
Infertilidad	Infertilidad
Hipoestrogenismo, alteración de la libido, osteoporosis	Pérdida de características sexuales secundarias
Síntomas neurológicos en macroadenomas	Osteoporosis
	Síntomas neurológicos: cefaleas, alteraciones visuales, hipopituitarismo

se llevarán a cabo ulteriores estudios (hormonales y de imagen) si:

- Existe clínica derivada de la hiperprolactinemia.
- Existen concentraciones séricas de prolactina superiores a 6 veces el valor normal.

La valoración de nuevo del paciente debería realizarse idealmente 3 meses tras la supresión de la medición o, en su defecto, se debe valorar la posibilidad de sustituirla por una medicación que no produzca hiperprolactinemia, siempre bajo control psiquiátrico.

No se recomienda, en líneas generales, el empleo de agonistas dopaminérgicos de forma combinada con psicótropos o fármacos antagonistas dopaminérgicos por el incremento de los efectos indeseables.

Técnicas de imagen

Los estudios de neuroimagen deben realizarse ante cualquier grado de hiperprolactinemia no explicada, con la finalidad de descartar la enfermedad de la región hipotálamo-hipofisaria.

La resonancia magnética (RM) con gadolinio proporciona los detalles anatómicos más precisos, y permite medir el tamaño del tumor y su relación con el quiasma óptico y los senos cavernosos, por lo que actualmente es la prueba de imagen de elección¹⁴. Si la RM es normal, excluidas otras causas de hiperprolactinemia, se habla de hiperprolactinemia idiopática. En la tabla 2 se exponen las etapas en el diagnóstico de la hiperprolactinemia.

CLÍNICA DEL PROLACTINOMA

La sintomatología clínica del prolactinoma dependerá de:

1. Hiperprolactinemia.

2. Tamaño tumoral por la posible afectación de estructuras vecinas (tabla 3).

OBJETIVO DEL TRATAMIENTO

1. La supresión de la excesiva secreción hormonal con normalización de la prolactina sérica y su traducción clínica (infertilidad, disfunción sexual y osteoporosis, etc.), con restablecimiento de la función gonal.

2. Disminución del tamaño tumoral con mejoría de la afección visual.

3. Preservación de la función hipofisaria residual o restablecimiento de un déficit hormonal.

4. Prevención de la progresión o recurrencia tumoral.

OPCIONES TERAPÉUTICAS

Deberá plantearse, en primer lugar, la necesidad de tratamiento, dado que en ocasiones (microadenoma con ausencia de clínica, sin deterioro visual, estabilización) puede requerir únicamente control clínico. Sin tratamiento específico, hasta en un tercio de los pacientes se normalizan las cifras de prolactina sérica¹⁵. La monitorización, en este caso, del paciente se llevará a cabo con:

1. Determinación de prolactina sérica.
2. Control periódico con RM.
3. Control con densidad mineral ósea.

Tratamiento médico

El tratamiento de primera línea de un adenoma hipofisario productor de prolactina es el farmacológico con agonistas dopaminérgicos (tablas 4 y 5). El tratamiento prolongado con agonistas dopaminérgicos es bien tolerado y, en general, la dosis puede reducirse considerablemente. Sin embargo, si se suspende el tratamiento, el tamaño tumoral se recupera en la mayoría de los macroprolactinomas en unas 2 semanas. A largo plazo, se ha descrito que produce una fibrosis perivascular del tumor, lo que podría dificultar un tratamiento quirúrgico posterior¹⁶.

Con cualquiera de los agonistas dopaminérgicos empleados se deberá mantener la dosis más baja capaz de producir una respuesta terapéutica y mantener la normoprolactinemia. Si aparecen efectos indeseables, el fármaco elegido deberá sustituirse por otros agonistas dopaminérgicos (de preferencia, cabergolina).

Prolactinomas resistentes a los agonistas dopaminérgicos

Alrededor del 5 al 10% de los pacientes se consideran resistentes a los agonistas dopaminérgicos, como consecuencia de anomalías en el receptor D2 de la dopamina o de trastornos del postreceptor¹⁷. En situaciones de resistencia (> 15 mg/día de bromocriptina con persistencia de la clínica derivada de la hiper-

TABLA 4. Agonistas dopaminérgicos utilizados en el tratamiento de las hiperprolactinemias

Fármaco	Nombre comercial	Presentación	Dosis inicial	Dosis media	Dosis máxima
Bromocriptina	Parlodel®	Comprimidos, 2,5 mg Cápsulas, 5 mg	1,25 mg Nocturno ← 1/2 c/3 días 0,25-0,5 mg Primera semana: 0,25 Segunda semana: 0,25... 0,25... Tercera semana: 0,5... 0,5...	7-15 mg/día 3 dosis/día	40 mg
Cabergolina	Dostinex®	Comprimidos, 0,5 mg		1 mg/semana 1-2 veces/semana	4,5 mg
Quinagolida	Norprolac®	Comprimidos, 25/50/75 µg	1-3 día: 25 µg 4-6 día: 50 µg > 7.º día: 75 µg	> 7.º día: 75 µg	600 µg
Lisuride	Dopergin®	Comprimidos, 0,2 mg/1 mg	0,2 mg: 0-0-1/2 ↑ 1 cada día	1/2-1/2-1/2	2 mg

TABLA 5. Eficacia y seguridad de los agonistas dopaminérgicos

Fármaco	Eficacia			Efectos secundarios
	Clínica	Bioquímica	T. Tumoral	
Bromocriptina	80-90%	73%	> 50%: 40,2% 25-50%: 28,6%	10-25% Náuseas, vómitos, cefalea, hipotensión postural, somnolencia, vértigo, congestión nasal Abandono del tratamiento: 12%
Cabergolina	90-95% 70% resistentes a bromocriptina Responden a cabergolina	Micro: 80-100 Macro: 50-85%	< 25%: 12,5% Sin cambios: 18,7 > 50%: 52% 25-50%: 39% < 25%: 9%	Resistencia: 10-15% 5% Náuseas, vómitos, cefalea, hipotensión postural, somnolencia Abandono del tratamiento: 3% Resistencia: < 3%
Quinagolida	70-85% 70-85% resistentes a cabergolina	83% Microadenomas: 80-100 Macroadenomas: 40-85	> 50%: 48 25-50%: 20% < 25%: 20 Sin cambios: 14%	5-10% Náuseas, vómitos, cefalea, hipotensión postural, vértigo, congestión nasal Anorexia, dolor abdominal, diarrea, restreñimiento, rubor, insomnio, edemas, síncope, psicosis aguda Resistencia: < 5%

prolactinemia) se deberá sustituir por otro agonista dopaminérgico (cabergolina o quinagolida), dado que en ocasiones es efectivo el nuevo fármaco.

Cuando en un tumor que inicialmente ha respondido se observa una aparente resistencia a los agonistas dopaminérgicos, cabe sospechar la falta de cumplimiento terapéutico y se debe interrogar acerca de efectos indeseables.

Hiperprolactinemia y uso de estrógenos

Pueden aparecer concentraciones séricas elevadas de prolactina tras la supresión del tratamiento con anticonceptivos, aunque no existe relación entre su uso y el desarrollo de un prolactinoma. Existen casos en los que la deficiencia estrogénica inducida por la hiperprolactinemia tiene una relevancia clínica significativa. Si se trata de hiperprolactinemias idiopáticas o microprolactinomas en los que no se desea fertilidad, por lo que la galactorrea no es un gran problema, puede considerarse su uso. Se ha observado que no hay crecimiento del tumor a largo plazo en 2 series de pacientes, pero sí se han descrito casos esporádicos de crecimiento tumoral, por lo que estas pacientes deben seguirse cuidadosamente¹.

Agonistas dopaminérgicos y embarazo

Uno de los posibles objetivos del tratamiento de la hiperprolactinemia es, precisamente, conseguir el embarazo. Por tanto, es importante conocer los efectos del embarazo sobre el prolactinoma y los efectos de los fármacos sobre el feto.

1. *Efecto de los agonistas dopaminérgicos sobre el feto.* Existe una gran experiencia acumulada sobre el uso de la bromocriptina en el momento de la concepción. Cuando este fármaco se retira, una vez conocida la existencia de embarazo, no se han observado diferencias frente a la población general en cuanto a la incidencia de embarazo ectópico, aborto, parto prematuro, enfermedad trofoblástica o malformaciones congénitas¹⁸. En una serie corta de mujeres que recibieron bromocriptina a lo largo de toda la gestación, tampoco se registraron complicaciones. Respecto a la cabergolina y la quinagolida, la experiencia todavía es limitada, pero tampoco se han descrito efectos deletéreos del fármaco sobre el embarazo^{19,20}. Es probable que, a medida que la experiencia sea mayor, el uso de la cabergolina desplace al de la bromocriptina.

Por ello, en mujeres que desean fertilidad la bromocriptina es de elección, y la cabergolina y la quinagoli-

da, de segunda elección en estados de intolerancia o resistencia.

Aunque la actitud es controvertida se aconseja:

– Mujer con microprolactinoma + embarazo → detener el tratamiento.

– Mujer con macroprolactinoma + embarazo → continuar el tratamiento con el fin de evitar el crecimiento tumoral.

2. Efecto del embarazo sobre el tamaño tumoral. El efecto estimulador de los estrógenos puede resultar en un crecimiento del tumor. En el caso de los microadenomas, el riesgo es pequeño (alrededor del 1%), pero en los macroadenomas es considerablemente mayor (el 23,3%). En los casos en que ha sido necesario, se ha empleado la bromocriptina para reducir el volumen tumoral de forma rápida e incluso a lo largo de todo el embarazo. En ambas situaciones no se han registrado complicaciones, pero el escaso número de casos no permite asegurar tal medida²¹.

– En los microadenomas no es necesario realizar campimetria ni tampoco es de ayuda la cuantificación de prolactina en suero durante el embarazo, ya que no se corresponden con el tamaño del tumor y ocurre un incremento fisiológico a lo largo del embarazo.

– En los macroadenomas se llevará a cabo el control con campimetría y, eventualmente, una RM y no mediante determinación de prolactina.

Cuando no se desea gestación los anticonceptivos que contienen estrógenos y progesterona son otra opción de tratamiento en los microadenomas, dado que se ha demostrado que no inducen aumento del tamaño tumoral. Los valores séricos de prolactina deben revalorarse anualmente y se debe realizar RM ante signos clínicos indicativos de aumento de tamaño o valores de prolactina mayores de 200 ng/ml.

Respecto a la lactancia, ésta no se asocia a un aumento del tamaño tumoral. En el caso de los microadenomas no hay datos objetivos que la contraindiquen, y en los macroadenomas, en general, no se recomienda, aunque las evidencias en su contra no están bien establecidas. No es aconsejable en las pacientes que reciban bromocriptina.

Tratamiento a largo plazo con agonistas dopaminérgicos

Con estos fármacos, los valores de prolactina disminuyen a las 2 o 3 semanas de iniciar el tratamiento y, habitualmente, preceden a una disminución del tamaño tumoral, que puede ocurrir ya a las 6 semanas, y a la restauración de la función de la hipófisis anterior. El tiempo necesario para objetivar cambios en el tamaño tumoral oscila entre semanas y años²². Se debe realizar una campimetría al mes de iniciar el tratamiento y una RM a los 6 meses. Los valores de prolactina deben determinarse cada año.

Respecto al volumen tumoral de los microprolactinomas, puede observarse una desaparición del tumor en un tercio de los casos, otra tercera parte experimen-

ta una reducción del tamaño y en el resto no se observan cambios²³. El tiempo requerido para la disminución del tumor es muy variable y oscila entre 2 o 3 días y varios meses. La mejoría de la afección de los campos visuales y la recuperación de los ejes hormonales afectados es paralela a la disminución tumoral. Por último, esta reducción del tamaño del prolactinoma no siempre es paralela a la disminución de la concentración sérica de prolactina. Se han observado valores normales con poca disminución tumoral, y viceversa^{1,2}.

Aunque habitualmente las células del adenoma productor de prolactina son sensibles a los agonistas dopaminérgicos estos fármacos no “curan” el tumor y la supresión del tratamiento da lugar a la recurrencia de la hiperprolactinemia, así como a la reexpansión del tumor, con el correspondiente riesgo de afección visual.

Cuando los valores séricos de prolactina son normales durante 2 años y el tamaño del tumor ha disminuido un 50%, la dosis de bromocriptina o cabergolina se puede disminuir gradualmente. Tras 2 años de tratamiento ininterrumpido, incluso pequeñas dosis de agonistas dopaminérgicos disminuyen la secreción y controlan el tamaño tumoral²⁴. En pacientes con macroadenomas, la suspensión del tratamiento se asocia a un aumento del tamaño tumoral y a la recurrencia de la hiperprolactinemia. Aunque no existen factores predictivos que indiquen el éxito de suspender el tratamiento, distintos estudios sugieren que el tratamiento de por vida parece inevitable¹⁵. Sin embargo, en un porcentaje de alrededor del 10-20% de pacientes generalmente con microadenomas, la hiperprolactinemia puede llegar a resolverse consiguiendo valores de prolactina dentro de la normalidad tras la discontinuación del tratamiento, y un 70-80% muestra una reducción importante del tamaño del tumor sin reexpansión tras la supresión del tratamiento.

Retirada del tratamiento

Cuando los valores de prolactina se normalizan, se suele disminuir las dosis de agonistas dopaminérgicos, pero la retirada definitiva y el posible riesgo de recurrencia de la secreción de prolactina y del tumor siguen siendo objeto de debate. Dos estudios recientes demuestran que la retirada del tratamiento con bromocriptina y cabergolina no condiciona necesariamente la recurrencia de la hiperprolactinemia en 2-5 años de observación.

Cola et al, en un estudio a 5 años sin tratamiento, encontraron recurrencias de la hiperprolactinemia en el 24% de las idiopáticas, el 31% de los microadenomas y el 36% de los macroadenomas, y en ningún caso recrecimiento tumoral; obviamente, fueron factores predisponentes los adenomas gigantes y la persistencia de restos tumorales cuando se suspendió la terapia¹⁵.

Podrá considerarse la supresión del tratamiento si se dan las siguientes circunstancias:

1. Presencia inicial de un microadenoma (< 10 mm) sin signos de invasión.
2. Se ha conseguido la normalización de la prolactinemia durante aproximadamente 1-2 años.
3. Ha recibido tratamiento con agonistas dopamínergicos al menos durante 2 años.
4. Se halla recibiendo dosis bajas de cualquiera de los agonistas dopamínergicos.
5. Se ha comprobado la desaparición del microadenoma en la RM.

Cirugía

Indicaciones de la cirugía

1. Presencia de efectos indeseables que hace inviable el tratamiento farmacológico.
2. Rechazo o bajo cumplimiento del paciente al tratamiento médico o radioterapia.
3. Resistencia a los agonistas dopamínergicos: ausencia de reducción o incremento tumoral generalmente con presencia de traducción clínica en mayor o menor grado (pérdida visual persistente).
4. Accidentes hemorrágicos con traducción clínica (apoplejía hipofisaria).

La vía transesfenoidal puede utilizarse en microadenomas y, sobre todo, en macroadenomas. Es un abordaje muy infrecuente, cuyo resultado dependerá del tamaño del tumor y de la experiencia del neurocirujano. Los porcentajes de curación son de alrededor del 74% para los microadenomas (especialmente en los casos con valores de prolactina menores de 200 ng/ml, tumores pequeños y amenorrea de corta evolución). En los macroadenomas, la curación es de alrededor del 30%^{25,26}. Sin embargo, en un 20% de los casos se observa una recurrencia de la hiperprolactinemia, por lo que los porcentajes de curación descenden al 50 y el 25%, respectivamente. Cuando el seno esfenoidal está invadido, la curación quirúrgica es prácticamente imposible^{2,25,27}. Los resultados con el tratamiento quirúrgico son aproximadamente:

– Microprolactinoma → normalización de la prolactina → 85-90% (sobre todo si prolactina < 200 ng/ml) y amenorrea < 5 años.

Recurrencia: 15-20%.

– Macroprolactinoma → normalización: < 50%.

Recurrencia: 33%.

Radioterapia

En la actualidad es poco utilizada, a causa de los buenos resultados del tratamiento quirúrgico y, sobre todo, de los fármacos. Los resultados son pobres y la normalización de la prolactina se consigue en un 32% de los casos tratados con radioterapia sola o asociada a bromocriptina y un 11% de los casos que no respondieron a cirugía². En la actualidad, no se aconseja como tratamiento primario y únicamente queda reservada como tratamiento coadyuvante en tumores invasivos.

TABLA 6. Recomendaciones del tratamiento del prolactinoma a largo plazo

Hiperprolactinemia sin evidencia de lesión hipofisaria

Puede considerarse no tratar. En este caso:

- Determinación de la concentración sérica de prolactina anual
- Resonancia magnética si aumentan los valores de forma significativa
- Densidad mineral ósea (DMO) en situación de amenorrea o posmenopausia

Tratar si:

- Existencia de síntomas
- Deseo de embarazo
- Disminución de la DMO

Microprolactinomas

Puede considerarse no tratar si no hay síntomas

- Determinación de la concentración sérica de prolactina de forma periódica
- Prueba de imagen si los valores aumentan de forma significativa
- DMO anual

Tratar si:

- Existencia de síntomas: hipogonadismo, alteración de la función sexual y en casos de galactorrea persistente y molesta
- Deseo de embarazo
- Disminución de la DMO

Macroprolactinomas

Está indicado tratar siempre, ya que en caso contrario su crecimiento puede deteriorar las estructuras vecinas

- En general, requieren tratamiento de forma indefinida
- De primera elección: tratamiento médico, durante 3 meses
- Si persiste la afección de los campos visuales: cirugía por vía transeptoesfenoidal
- Resonancia magnética, como mínimo, anual
- Monitorizar la DMO
- Monitorizar los campos visuales
- En caso de resistencia al tratamiento, considerar la cirugía
- El tratamiento quirúrgico no es definitivo en la mayoría de los casos con frecuente recurrencia de la hiperprolactinemia

Recomendaciones

Con los tratamientos actuales es posible seguir varias recomendaciones.

Microadenomas

La cabergolina es el tratamiento de elección por su eficacia, comodidad y buena tolerancia. La dosis inicial sería 0,25-0,5 mg 1 o 2 veces por semana. Para una mujer que desea embarazo la bromocriptina podría ser una alternativa mejor o al menos más contrastada. Después de 1-3 meses de terapia se evalúa la respuesta:

1. Si la tolerancia es buena y se ha normalizado la prolactinemia se continúa con la misma dosis.

2. Si la tolerancia es buena pero no se ha normalizado la prolactinemia, se aumenta la dosis progresivamente hasta un máximo de 5 mg de cabergolina o 10-15 mg de bromocriptina.

3. Si no hay respuesta ni cumplimiento procede cambiar el fármaco.

4. Si no tolera el tratamiento con agonistas dopamínergicos se optará por el tratamiento quirúrgico y, si no desea embarazo, por tratamiento con estrógenos y progesterona.

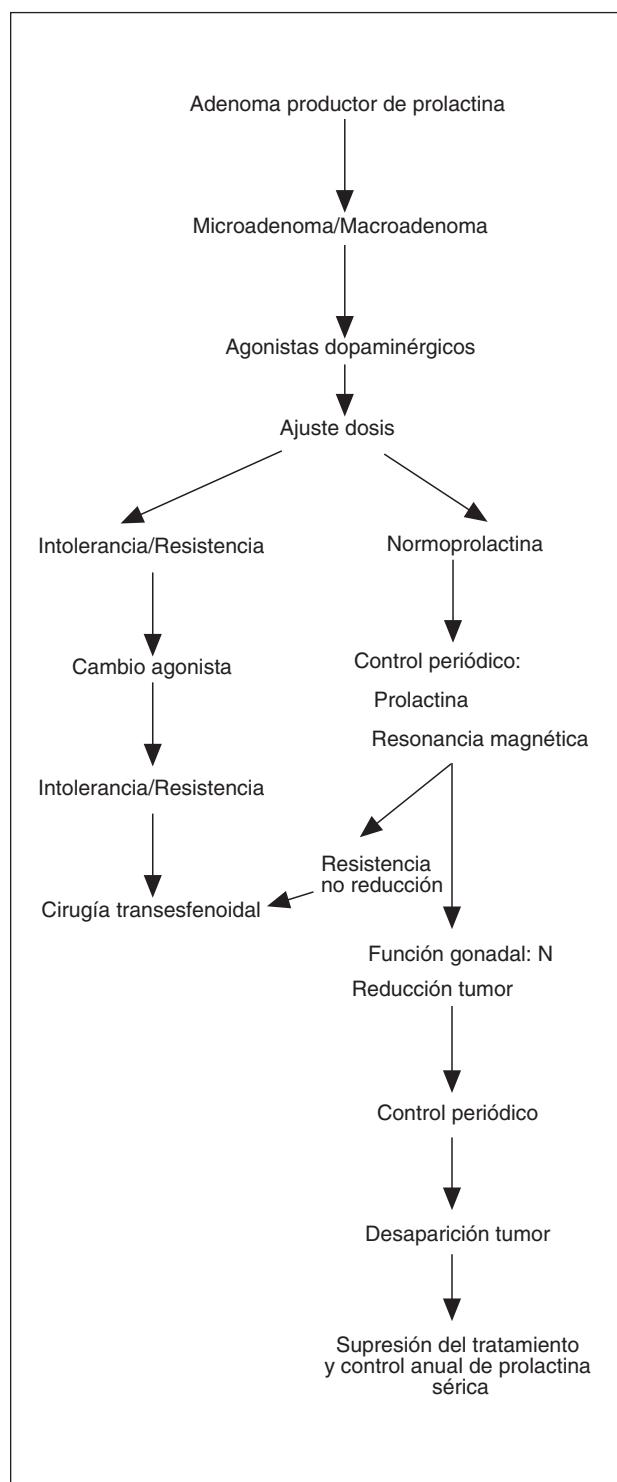


Fig. 1. Algoritmo del seguimiento de los adenomas productores de prolactina.

Si el tratamiento médico es eficaz y no existe evidencia de tumor en la RM, puede discontinuarse con seguridad tras 2 años o después de la menopausia. Se reanudará si, en controles seriados, aumentan los valores de prolactina.

TABLA 7. Recomendaciones del tratamiento del prolactinoma en el embarazo

En la planificación del embarazo programado, suspender la cabergolina y pasar a la bromocriptina
Suspender el fármaco una vez confirmado el embarazo
Al contrario del resto de pacientes, las concentraciones séricas de prolactina no se correlacionan con el tamaño tumoral. Un aumento de la prolactina puede no acompañarse de un aumento del volumen, y viceversa. No debe practicarse determinación seriada de prolactina sérica durante el embarazo
En presencia de microadenomas, no es precisa la valoración de la campimetria durante el embarazo, ya que el riesgo de crecimiento sintomático es < 1%
Es recomendable el examen periódico mensual (1-3) en macroadenomas de los campos visuales
En los macroadenomas, el riesgo de crecimiento es del 20%
En caso de macroadenoma, existen 4 opciones:
Suspender la bromocriptina una vez conseguido el embarazo y controlar estrechamente los campos visuales. Reintroducir el fármaco, si existe crecimiento tumoral. Cirugía si no existe respuesta al fármaco
Continuar el tratamiento médico a lo largo de la gestación. Si el tumor crece, el tratamiento con bromocriptina tiene menor riesgo para la madre y el feto que una intervención quirúrgica
Realizar una intervención quirúrgica descompresiva, reduciendo la masa tumoral
Descompresión quirúrgica antes del embarazo

Macroprolactinomas

El tratamiento de elección es también el médico con agonistas dopaminérgicos, con independencia del tamaño del tumor, siguiendo las mismas normas descritas en el tratamiento del microadenoma. El estudio RM hipofisario no debería repetirse hasta pasados 6 meses, ya que la reducción tumoral suele ocurrir meses después de la normalización de la prolactina y puede seguir disminuyendo durante años.

Si no hay tolerancia ni respuesta al tratamiento médico, el siguiente paso sería la cirugía transesfenoidal con radioterapia posterior si existe evidencia de restos tumorales significativos.

La interrupción del tratamiento en los macroadenomas es más controvertida. Se puede considerar sólo en tumores entre 1-1,5 cm con normoprolactinemia mantenida al menos durante 2 años y sin evidencia de tumor durante el tratamiento. En el resto de los macroadenomas se debe mantener la terapia de forma permanente incluso después de la menopausia, ya que existe alto riesgo de recurrencia de la hiperprolactinemia y de recrecimiento tumoral.

En la figura 1 se exponen el algoritmo del seguimiento de los adenomas productores de prolactina; en la tabla 6, las recomendaciones del tratamiento del prolactinoma a largo plazo, y en la tabla 7, las recomendaciones del tratamiento del prolactinoma en el embarazo.

BIBLIOGRAFÍA

- Molitch ME. Disorders of prolactin secretion. Endocrinol Metab Clin North Am. 2001;30:585-610.
- Molitch ME. Prolactinomas. En: Melmed S, editor. The pituitary. 2nd ed. Cambridge: Blackwell; 2002. p. 455-95.

3. Schlechte J, Sherman B, Halmi N, Van Gilde J, Chapler F, Dolan K, et al. Prolactin-secreting pituitary tumors in amenorrheic women: a comprehensive study. *Endocr Rev.* 1980;1:295-308.
4. Schlechte J, Dolan K, Sherman B, Chapler F, Luciano A. The natural history of untreated hyperprolactinemia: a prospective analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;68:412-8.
5. Sisam D, Sheehan JP, Sheehan LR. The natural history of untreated macroprolactomas. *Fertil Steril.* 1987;48:67-71.
6. March C, Kletzky O, Davajan V, Teal J, Wersh M, Apuzzo MH, et al. Longitudinal evaluation of patients with untreated prolactin-secreting pituitary adenomas. *Am J Obstet Gynecol.* 1981;139:835-44.
7. De Schepper J, Schietecatte J, Velkeniers B, Blumenfeld Z, Shtenberg M, Devroey P, et al. Clinical and biological characterization of macroprolactinemia with and without prolactin-IgG complexes. *Eur J Endocrinol.* 2003;149:201-7.
8. Casamitjana R. Macroprolactinemia: interpretación diagnóstica. *Endocrinol Nutr.* 2003;50:313-6.
9. Amadori P, Dilberis C, Marcolla A, Pinamonti M, Menapace P, Dal Bosco F. Macroprolactinemia: predictability on clinical basis and detection by PEG precipitation with two different immunometric methods. *J Endocrinol Invest.* 2003;26:148-56.
10. Amadori P, Dilberis C, Marcolla A. All the studies on hyperprolactinemia should not forget the possible presence of macroprolactinemia. *Eur J Endocrinol.* 2004;150:93-4.
11. Lucas T. Problemas en el diagnóstico diferencial de las hiperprolactinemias. *Endocrinol Nutr.* 2004;51:241-4.
12. Torres Y, Acebes JJ, Soler J. Incidentaloma hipofisario: evaluación y abordaje terapéutico en la actualidad. *Endocrinol Nutr.* 2003;50:153-5.
13. Páramo C. Incidentalomas hipofisarios. *Endocrinol Nutr.* En prensa.
14. Naidich MJ, Russell EJ. Current approaches to imaging of the sellar region and pituitary. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999;28:45-79.
15. Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P, Di Somma C, Pivonello R, Lombardi G. Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. *N Engl J Med.* 2003;349:2021-31.
16. Bevan JS, Webster J, Burke CW, Scanlon MF. Dopamine agonists and pituitary tumor shrinkage. *Endocr Rev.* 1992;13:220-40.
17. Pellegrini I, Rasolonjanahary R, Gunz G, Morarge I, Dewarly D, Brownell J, et al. Resistance to bromocriptine in prolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;69:500-9.
18. Molitch M. Pregnancy and the hyperprolactinemic women. *N Engl J Med.* 1985;23:1364-70.
19. Robert E, Musatti L, Piscitelli G, Ferrari CI. Pregnancy outcome after treatment with ergot derivative, cabergoline. *Reprod Toxicol.* 1996;10:333-7.
20. Ricci E, Parazzini F, Motta T, Ferrari CI, Colao A, Clavenna A, et al. Pregnancy outcome after cabergoline treatment in early weeks of gestation. *Reprod Toxicol.* 2002;16:791-3.
21. Molitch ME. Management of prolactinomas during pregnancy. *J Reprod Med.* 1999;44 Suppl:1121-6.
22. Liuzzi A, Dallabonzana D, Oppizzi G, Verde GG, Cozzi R, Chiodini P, et al. Low doses of dopamine agonists in the long-term treatment of macroprolactinomas. *N Engl J Med.* 1985;313:656-9.
23. Demura R, Kubo O, Demura H, Shizume K, Kitamura K, et al. Changes in computed tomographic findings in macroprolactinomas before and after bromocriptine. *Acta Endocrinol.* 1985;110:308-12.
24. Schlechte JA. Prolactinoma. *N Engl J Med.* 2003;349:2035-41.
25. Losa M, Mortini P, Barzaghi R, Gioia L, Giovanelli M. Surgical treatment of prolactin-secreting pituitary adenomas: early results and long-term outcome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:3180-6.
26. Serri O, Rasio E, Beauregard H, Hardy J, Somma M. Recurrence of hyperprolactinemia after selective transphenoidal adenectomy in women with prolactinoma. *N Engl J Med.* 1983;309:280-3.
27. Schlechte JA, Sherman BM, Chapler FK, VanGilder J. Long-term follow-up of women with surgically treated prolactin-secreting pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;62:1296-301.