

El manejo óptimo del prolactinoma

Arturo Zárate,* Renata Saucedo,* Lourdes Basurto*

Resumen

El prolactinoma es el tumor hipofisario más frecuente, es de naturaleza benigna y pequeño en 90 % de los casos. El cuadro clínico típico en la mujer se compone de trastornos menstruales, galactorrea y/o esterilidad; se acompaña de síntomas neurológicos sólo cuando se extiende por arriba de la silla turca. Niveles de prolactina superiores a 100 ng/mL son prácticamente diagnósticos de prolactinoma, siempre y cuando no existan embarazo y/o hipotiroidismo. La primera opción terapéutica del prolactinoma es la farmacológica con dopaminérgicos, lo que prácticamente ha eliminado la cirugía. Los dopaminérgicos suprimen la síntesis y secreción de prolactina con la consecuente normalización del eje hipotálamo-gonadotrópico. Los dopaminérgicos son efectivos para inducir la ovulación y favorecen la consecución de embarazo. Para cualquier dimensión del prolactinoma se usan los dopaminérgicos durante uno a dos años y generalmente después de suspenderlos se puede esperar que el tumor se reduzca de tamaño y se corrija la hiperprolactinemia. En contraste, en el hombre generalmente se encuentran macroprolactinomas, mayores de 10 milímetros con extensión extraselar acompañándose de síntomas neurológicos; sin embargo, también responden favorablemente a los dopaminérgicos.

Palabras clave: prolactinoma, hiperprolactinemia, dopaminérgicos, síndrome amenorrea-galactorrea, bromocriptina, ergolinas.

Mencionar al prolactinoma implica la existencia de hiperprolactinemia la cual es una de las causas más frecuentes de trastorno ovárico en personas jóvenes porque aproximadamente se encuentra en una de cada cinco mujeres que padecen amenorrea.¹ La hiperprolactinemia altera la secreción de ambas gonadotropinas y descompone la esteroidogénesis gonadal, lo que resulta en irregularidad menstrual y esterilidad que se acompañan de galactorrea en cerca de 80% de los casos.² Cifras elevadas de prolactina en la circulación hace obligatorio descartar la

Summary

The prolactinoma is the most frequent pituitary tumor; the clinical presentation in women is characterized by menstrual disorders, amenorrhea, galactorrhea and/or sterility; neurological symptoms are present only when the tumor exceeds the sella turcica which is exceptional. Prolactin levels over 100 ng/mL are usually diagnostic of prolactinoma, as long as there are no pregnancy and/or hypothyroidism. The first therapeutical option is dopamine agonist drugs, thus surgery has been practically eliminated. Dopaminergic drugs suppress both synthesis and prolactin secretion, which in turn restores the ovarian function and induces tumor shrinkage. In conclusion, dopamine agonists constitute the prolactinoma treatment; in addition drug withdrawal is followed by remission of prolactinoma activity. In men, the size of the prolactinoma is larger, macroprolactinoma which usually presents extrasellar extension accompanied of neurological and visual symptoms; however the prolactinoma exhibits a favorable response with dopaminergic drugs.

Key words: prolactinoma, hyperprolactinemia, galactorrhea-amenorrhea syndrome, bromocriptine, ergolines.

existencia de un prolactinoma mediante un estudio de resonancia magnética.

Prolactinoma

Es el tumor hipofisario más frecuente, cerca de 50 % del total, es benigno y en 90% de los casos es pequeño (microadenoma: menor de 10 mm); además excepcionalmente aumentan de tamaño.¹ El cuadro clínico típico se compone de trastorno

* Unidad de Investigación de Endocrinología, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social, México.
Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Arturo Zárate. Correo electrónico: zarate@att.net.mx

menstrual (generalmente amenorrea), esterilidad y galactorrea; muy raramente se acompaña de síntomas neurológicos. Los macroprolactinomas son mayores de 10 mm y es la variedad más frecuente en el hombre; por ello se extienden fuera de la silla turca y ocasionan síntomas neurológicos, así como compromiso de la visión. La magnitud de la hiperprolactinemia guarda cierta relación con el tamaño del prolactinoma.

Análisis de prolactina en sangre

Pocas mediciones hormonales tienen el significado clínico que se observa con la prolactina. La técnica está bien estandarizada y presenta bastante confiabilidad; la muestra de sangre se puede obtener a cualquier hora del día y debido a las variaciones fisiológicas (efecto del ejercicio, alimentos, irritación de la pared costal) cuando se obtiene una cifra de prolactina por arriba de lo normal, es necesario repetir el análisis. Niveles de prolactina superiores a 100 ng/mL son prácticamente diagnósticos de prolactinoma, siempre y cuando no existan embarazo y/o hipotiroidismo. Varios fármacos pueden producir una moderada elevación en los niveles de prolactina, sin alcanzar los valores que se encuentran en prolactinoma; las drogas más comunes son metoclopramida, fenotiazinas, risperidona, verapamil, metildopa, reserpina y los inhibidores de MAO.

En la clínica no tienen utilidad las pruebas dinámicas (provocativas o inhibitorias) como auxiliares diagnósticos. El examen de campos visuales solo se realiza en los casos de grandes tumores con extensión por arriba de la silla turca y sospecha de compresión del quiasma óptico. En ocasiones excepcionales se puede encontrar en forma fortuita o incidental un nivel elevado de prolactina, en personas asintomáticas, y esto puede ser debido a la presencia de moléculas grandes de prolactina que son formas biológicas inactivas ("macroprolactinas") y que generalmente no se producen en un prolactinoma.³

Tratamiento

Los dopaminérgicos han revolucionado el tratamiento del prolactinoma y virtualmente han dejado fuera a la cirugía; así independientemente del tamaño del adenoma la primera opción terapéutica es la farmacológica.¹² Con los dopaminérgicos se consigue en poco tiempo restaurar el funcionamiento ovárico y corregir la esterilidad, incluso antes de que se normalice la concentración de prolactina; asimismo se consigue reducir el tamaño del adenoma. Los dopaminérgicos actúan sobre los receptores localizados en las células mamotrópicas de la hipófisis anterior y suprimen la síntesis y secreción de prolactina con la consecuente normalización del eje hipotálamo-

gonadotropico-ovárico. La acción dopaminérgica puede ocasionar efectos colaterales indeseables como náusea, hipotensión arterial, constipación nasal, mareo y estreñimiento, los cuales no necesariamente corresponden con la dosis utilizada, pero sí se relacionan con el tipo de dopaminérgico. Está ampliamente documentada la superioridad de la farmacoterapia para el tratamiento de los prolactinomas; además la cirugía es raramente curativa, incluso en el caso de microadenoma.^{4,5}

Dopaminérgicos

Los fármacos derivados de la ergocriptina son los mejor conocidos porque se cuenta con una amplia experiencia, entre ellos el Mesilato de bromocriptina en forma de tabletas (2.5 y 5.0 mg) que se administran una o dos veces al día. La Lisurida tiene un efecto semejante y se presenta en tabletas de 0.2 mg. Otros agentes como la Cabergolina y Quinagolida, tienen un efecto selectivo sobre los receptores dopaminérgicos del tipo 2 y por ello se produce una mayor acción inhibitoria sobre la secreción de prolactina y producen menos efectos indeseables. La efectividad en cuanto a la restauración del funcionamiento gonadal y la reducción de la masa tumoral parece ser semejante entre los dos grupos de dopaminérgicos, de tal manera que la selección terapéutica se hace con base en la tolerancia, la adherencia a largo plazo y el costo del medicamento (Cuadro I). La Cabergolina, que es un derivado de las ergolinas y posee un efecto prolongado, se presenta en tabletas de 0.5 mg que se pueden administrar una o dos veces por semana. La Quinagolida que no es derivada del ergot se presenta en tabletas de 25, 50 y 75 mg para administrarse una vez al día.⁶

Es importante tomar en cuenta el objetivo del tratamiento para decidir la forma de la administración de dopaminérgicos y un esquema práctico es el siguiente:

- a) corrección de la esterilidad. En tiempo relativamente corto se induce la ovulación y se favorece la consecución de embarazo, incluso antes de que se normalice la concentración de prolactina. Una vez que se comprueba el embarazo, se suspende el dopaminérgico y no hay necesidad de hacer determinaciones seriadas de prolactina ni estudios de imagenología y/o campimetría visual durante el resto de la gestación. De manera excepcional se presenta crecimiento del adenoma, pero cuando esto ocurre se reanudan los dopaminérgicos y esto mantiene controlado al tumor; además se ha demostrado que estos medicamentos están desprovistos de daño al feto.⁷ La lactancia no afecta al prolactinoma y no se reanuda el uso de dopaminérgicos hasta que se vuelva a valorar el caso.

- b) reducción de la masa tumoral. El tratamiento se debe mantener por más de un año y la suspensión del dopaminérgico depende del efecto obtenido sobre la hiperprolactinemia y el grado de reducción del adenoma medido con la resonancia magnética. Una revisión clínica anual y la estimación de los niveles de prolactina son suficientes para el periodo de observación y generalmente no hay necesidad de repetir la resonancia magnética. Si no existe deseo de embarazo se puede utilizar cualquier método anticonceptivo, preferentemente hormonal por vía oral, porque este no afecta al prolactinoma. En un poco más de la mitad de los casos los dopaminérgicos consiguen ya sea la reducción en el tamaño del prolactinoma como su desvanecimiento; en el resto de los casos el adenoma se mantiene sin cambios.⁸
- c) trastorno menstrual. Para inducir ciclos menstruales regulares se usa un compuesto estrógeno-progestina que tiene un costo menor que los dopaminérgicos; además si no hay interés en embarazo se prescribe un anticonceptivo hormonal oral. La sola presencia de hiperprolactinemia sin galactorrea y menstruaciones regulares no requiere tratamiento, solo una valoración anual a menos que durante esta aparezcan síntomas. Ante la presencia de hiperprolactinemia asintomática se debe descartar la posibilidad de iatrogenia, hipotiroidismo y la presencia excepcional de las formas macromoleculares de prolactina.

Cuadro I. Agentes dopaminérgicos que se usan como tratamiento de la hiperprolactinemia y el prolactinoma.

Genérico	Comercial	Dosis (mg)
Bromocriptina	Parlodel	2.5-5 diaria
Lisurida	Dopergin	0.2 diaria
Quinagolida	Norprolac	25-50 diaria
Cabergolina	Dostinex	0.5 c/4 días

Prolactinoma en el hombre

Se presenta generalmente después de los 50 años y en la mayor parte de los casos es un macroprolactinoma acompañado con síntomas neurológicos que son habitualmente la causa fundamental de la consulta. También pueden referirse impotencia sexual y oligospermia. Los dopaminérgicos son efectivos para reducir el tamaño del adenoma y así se puede evitar la cirugía.

Conclusión

A partir de los años 70 se consiguió un adelanto impresionante en el conocimiento del prolactinoma y por consiguiente en su manejo, todo ello gracias a: 1) el desarrollo de la técnica para estimar la concentración de prolactina, 2) la aparición de fármacos con actividad dopaminérgica, 3) la introducción de imagenología intracraneal de gran resolución y 4) el avance de las técnicas de microcirugía hipofisaria y su valoración de los resultados. Con todo lo anterior se ha logrado un manejo óptimo y consensual del prolactinoma así como la manera de enfocar la hiperprolactinemia.

Agradecimientos. Los autores desean reconocer el apoyo financiero proporcionado por el Fondo de Investigación del IMSS (FOFOI) y por el CONACYT. Los autores han recibido estímulos por parte del Sistema Nacional de Investigadores.

Referencias

- Schlechte JA. Prolactinoma. *N Engl J Med* 2003;349:2035-2041.
- Zárate A, Canales ES, Jacobs LS, Soria J, Daughaday WH. Restoration of ovarian function in patients with the amenorrhea-galactorrhea syndrome after long-term therapy with L-Dopa. *Fertil Steril* 1973;24:340.
- Tyson JE, Carter JN, Andreassen B, Huth J, Smith B. Nursing mediated prolactin and luteinizing hormone secretion during puerperal lactation. *Fertil Steril* 1978;30:154.
- 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.
- 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;87:3180-3186.
- Zárate A, Canales ES, Cano C, Pilonieta CJ. Follow-up of patients with prolactinomas after discontinuation of long-term therapy with bromocriptine. *Acta Endocrinol* 1983;104:139-42.
- Zárate A, Canales ES, Alger M. The effect of pregnancy and lactation on pituitary prolactin secreting tumors. *Acta Endocrinol* 1979;92:407-11.
- Bevan JS, Webster J, Hburke J, Scanlon MF. Dopamine agonists and pituitary tumor shrinkage. *Endocr Rev* 1992;13:220-240.