

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
UNIDAD DE PEDIATRIA

PROLACTINOMA EN LA ETAPA
PEDIATRICA

0351910

TESINA DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO EN LA

ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA MEDICA

P R E S E N T A

DR. NEYL CORDOVA LARA



MEXICO, D. F.

2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Dayi Cordova Lara

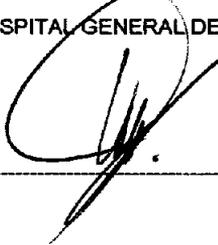
FECHA: 28-09-05

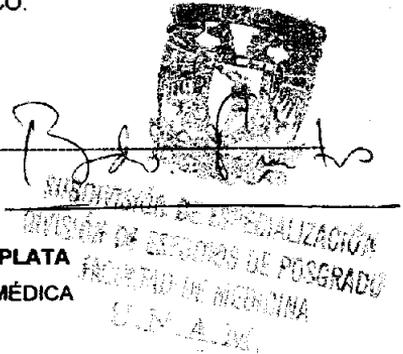
FIRMA: 

DR. LINO EDUARDO CARDIEL MARMOLEJO
JEFE DE LA UNIDAD DE PEDIATRIA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO



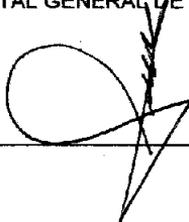
DR. FRANCISCO MEJIA COVARRUBIAS.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRIA MEDICA
UNIVERSIDAD NACIONAL-AUTONOMA DE MEXICO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO.



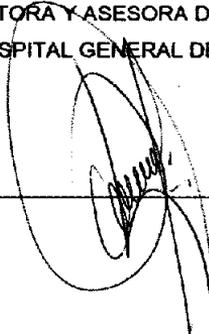


SUBDIRECCIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE SERVICIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

DRA. SILVIA URIEGA GONZALEZ - PLATA
COORDINADORA DE ENSEÑANZA MÉDICA
UNIDAD DE PEDIATRIA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO.



DRA CLAUDIA ALEJANDRA SAINOS RAMIREZ
TUTORA Y-ASESORA DE TESINA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO



DEDICATORIA

A Dios quien me ha dado la fuerza para lograr mis objetivos y cuida mis pasos.

A mis Padres a quienes debo todo lo que soy y de quienes tengo la fortuna de disfrutar de su amor.

A mis hermanos quienes festejan amorosamente mis triunfos y me acompañan en momentos difíciles.

A mis sobrinos, Aldo, Carlos y Maria Fernanda quienes constituyen gran parte de la alegría de mi vida.

A la Dra. Claudia Alejandra Sainos Ramirez, por su apoyo paciencia y comprensión, quien es grande como profesionista pero lo es aun más como ser humano.

A mis compañeros residentes quienes formaron parte de esta experiencia y contribuyeron a mi formación.

A los niños que pese a su dolor, me permitieron aprender y disfrutar cuando fue el caso de su alegría por vivir.

A mis amigos de toda la vida quienes han estado conmigo a pesar de distancias y compromisos y que siempre han esperado lo mejor para mí y lo mejor de mí.

Al Hospital General de México y su gente por la oportunidad de formar parte de la gran institución que es.

Por todo esto gracias.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
PROLACTINA E HIPERPROLACTINEMIA.....	2
QUIMICA Y METABOLISMO DE LA PROLACTINA.....	2
ESTRUCTURA	4
REGULACION DE LA SECRECION, SINTESIS Y LIBERACION.....	5
CONTROL DE LA SECRECION DDE PROLACTINA.....	6
ACCIONES DE LA PROLACTINA.....	8
PATOGENESIS Y GENETICA DE LOS TUMORES HIPOFISIARIOS.....	10
FISIOPATOLOGIA DE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS	13
SINTOMAS Y SIGNOS.....	13
PROLACTINOMAS.....	16
PREVALENCIA.....	16
EVOLUCION NATURAL.....	16
ETIOLOGIA.....	17
PATOLOGIA.....	19
ASPECTOS CLINICOS DE LA HIPERPROLACTINEMIA Y EL PROLACTINOMA	21
SINTOMAS POR COMPRESION.....	21
ENFOQUE DE LA HIPERPROLACTINEMIA.....	22
ESTUDIOS RADIOLOGICOS.....	23
TRATAMIENTO.....	26
BIBLIOGRAFIA	45

RESUMEN

El microprolactinoma pertenece al grupo de los adenomas hipofisarios, con gran frecuencia en mujeres jóvenes y causa principal de galactorrea, antes del advenimiento de la imagen por resonancia magnética el diagnóstico se retrasaba por mucho hasta la aparición de la galactorrea, la cual generaba la sospecha que llevaba al diagnóstico. Actualmente gracias a nuevos métodos de estudio se sabe que algunos datos que genera este tipo de tumores pueden hacer que se lleve a cabo el diagnóstico en forma temprana. Tal es el caso de las manifestaciones oftalmológicas que originan alteraciones en la campimetria y así mismo el registro de casos de epilepsia que precede a la aparición del microadenoma, hasta los cambios hormonales generados al inicio de la pubertad

El manejo quirúrgico a través del abordaje transesfenoidal a mejorado las expectativas de recuperación rápida y en lo que se refiere al manejo médico, la bromocriptina continua siendo la mejor opción aun cuando existe otros manejos en estudio que prometen mucho al respecto tal es el caso de agonistas de la dopamina los cuales muestran mayor afinidad por los receptores de dopamina y menores efectos indeseables. Sin embargo la bromocriptina es el agente más efectivo hasta el momento aunque con efectos indeseables importantes.

INTRODUCCION:

El sistema neuroendocrino incluye la hipófisis que regula la función de determinados órganos viscerales como el útero, la mama y los riñones, regula el crecimiento y el soporte trófico así como, a través de las funciones de órganos diana específicos, las funciones de la glándula tiroides, las suprarrenales y las gónadas, asegurando el crecimiento y desarrollo, el mantenimiento del medio interno, la regulación del metabolismo y la reproducción. (1)

La hipófisis está localizada en una cavidad ósea de la base del cráneo llamada silla turca. Sus estructuras anatómica, embriológica y funcional se separan en 2 porciones, el lóbulo anterior o adenohipófisis (también conocida como pars distalis) que abarca las 2/3 partes del peso total de la glándula del adulto normal y el lóbulo posterior o neurohipófisis. (1)

Embriológicamente, la neurohipófisis junto con el hipotálamo deriva del diencefalo y la adenohipófisis de origen no neurogénico es una evaginación de la orofaringe primitiva, de origen ectodérmico, conocida como bolsa de Rathke desarrollándose ésta dorsalmente y encontrándose hacia abajo con una extensión del diencefalo, el infundíbulo que forma el tallo y la hipófisis posterior. La luz de la bolsa es eventualmente reemplazada por células proliferativas. (1)

La madurez de la hipófisis se alcanza a las 20 semanas de gestación. La hipófisis está asociada íntimamente al hipotálamo gracias a ricas terminaciones neuronales y vasculares que viajan dentro del tallo o infundíbulo (1).

Desde el punto de vista endocrinológico, la adenohipófisis secreta:

Tirotropina u hormona estimulante del tiroides (TSH); corticotropina (ACTH); hormona de crecimiento (GH); prolactina (PRL); hormona luteinizante (LH);

folículo estimulante (FSH); hormona estimulante de los melanocitos (MSH) y las beta endorfinas. (1)

Existen también terminaciones dopaminérgicas que terminan en células glandulares.

La neurohipófisis sólo contiene axones (no células nerviosas) que terminan en el espacio perivascular y no existe barrera hemato - encefálica. Los tractos nerviosos de los núcleos supraóptico y paraventricular hipotalámicos terminan en la neurohipófisis tras atravesar el infundíbulo (eminencia media) secretando la Arginina vasopresina (AVP) u hormona antidiurética (ADH) y la oxitocina. (1)

PROLACTINA E HIPERPROLACTINEMIA:

La Prolactina (PRL) 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 menstrual como 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. (2)

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 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 tumorales. (2)

Las células productoras de PRL son fácilmente distinguibles por inmunohistoquímica y microscopía electrónica, son alargadas y con gránulos densos.

La PRL se halla en la sangre, líquido amniótico, leche, líquido cefalorraquídeo, el folicular ovárico y 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 la 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 de 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, retomando 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. (2)

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. 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 radioinmunoensayo (RIE), 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. (2)

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 RIE: < = 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. (2)

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 concentrado de depósito como pools de PRL neosintetizada.

Los lactotropos 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 verapamil.

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. (2)

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 y autocrino. En esta compleja interacción participan diversos neurotransmisores, hormonas peptídicas y hormonas esteroides. El sistema de control endocrino es el que se comprende mejor. (1)

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 adenilciclasa.
2. GABA: Tiene actividad de factor inhibidor de PRL (PIF). Parece que sólo niveles por arriba de los fisiológicos inhiben la PRL.
3. El péptido asociado a la hormona liberadora de gonadotrofinas (GAP) es un polipéptido de 56 aminoácidos, tiene actividad inhibidora de la PRL, así como estimuladora de las gonadotrofinas, y se halla en el hipotálamo y en la placenta. (2)

B. Liberadores de la PRL

Existen sustancias que pueden actuar directamente sobre la hipófisis 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 hipoglicemia. 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 hipotalámica 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 tirotrópina (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 y control por retroalimentación de asa corta (autorregulación).

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. (2)

La acción de la histamina a través de los receptores H_1 puede estimular la secreción de PRL, mientras que su acción a través de los receptores H_2 puede inhibir la secreción de PRL, lo cual puede explicar la mayor secreción de PRL observada con el uso de fármacos antagonistas H_2 .

ACCIONES DE LA PROLACTINA:

Se han descrito numerosas funciones. Se tendrán en cuenta aquellas que tienen importancia en reproducción.(2)

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 lactoalbúmina, 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. (2)

TRASTORNOS DE LA SECRECIÓN DE PRL:

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. (2)

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. (2)

Hiperprolactinemia crónica: En ausencia de embarazo o de lactancia post-parto, es patológica.

A continuación se enumerarán las causas principales de hiperprolactinemia:

Fisiológica: Embarazo y lactancia.

Farmacológica: Psicotrópicas, antihipertensivos, antagonistas de la dopamina gastrointestinal, contraceptivos orales: Estrógenos en altas dosis, anestésicos, abuso de cocaína, narcóticos, agentes bloqueadores de los receptores y bloqueadores de la recaptación de la dopamina, agentes que depletan la dopamina del SNC, inhibición del recambio de la dopamina, estimulantes del sistema serotoninérgico y antagonistas de los receptores H2 de la histamina.

Trastornos supraselares: Infiltrado, masas tumorales, irradiación previa del cráneo y epilepsia del lóbulo temporal.

Hipofisaria: Prolactinomas: micro-macroadenomas; adenomas no lactotrópicos (acromegalia); masa intraselar (pseudoprolactinoma) y otros tumores hipofisarios.

Enfermedades endocrinas: Hipotiroidismo primario, síndrome de Ovario androgénico, enfermedad de Cushing.

Enfermedades sistémicas: Insuficiencia renal crónica, cirrosis, encefalopatía hepática, secreción ectópica (CA broncogénico).

Neurogénicos: Quemaduras, toracotomía, herpes zoster, cicatrices torácicas.

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 son causa importante de hiperprolactinemia, los que producen secreción de PRL pueden corresponder a más del 70% de todos los tumores hipofisarios. (2)

PATOGENESIS Y GENETICA DE LOS TUMORES HIPOFISIARIOS:

En décadas pasadas prevalecieron dos teorías para el origen de tumores hipofisarios. La más comúnmente aceptada fue que estos tumores representaban anomalías intrínsecas de la glándula. La otra teoría favorece una causa hipotalámica para la mayoría de los adenomas pero no para todos. Se propone que los tumores hipofisarios son el resultado de la estimulación continua de la hormona hipotalámica o factor. La mayoría de los autores parecen estar de acuerdo que los tumores primarios de hipófisis son el resultado de anomalías intrínsecas de la glándula.

Los avances recientes en biología molecular han facilitado el estudio de estos tumores. Se ha demostrado un origen monoclonal por métodos de inactivación del alelo X. Se describe una mutación celular seguida de expansión clonal. Sin embargo a partir de una sola mutación seguida de expansión monoclonal la neoplasia hipofisaria es un proceso de múltiples pasos que incluye alteraciones del crecimiento o proliferación celular, diferenciación y producción hormonal. Esto puede iniciarse como resultado de activación de la función oncogénica o después de la inactivación de un gen supresor de tumor o de ambos. (3)

Tabla 1. Clasificación de Tumores Hipofisarios.

NOMBRE	PREVALENCIA	MARCADOR HORMONAL	MANIFESTACION CLINICA
Prolactinomas	40-45	prolactina	Signos de hiperprolactinemia
Somatotropina (GH-secretado)	20	GH+ - prolactina	Acromegalia
Adenomas corticotrópicos (ACTH - secretado)	10-12	ACTH+ - otros	Hipercortisolismo
Adenomas gonadotrópicos	15	FSH, LH, aSU, bSU	Síntomas mecánicos de hipopituitarismo
Adenomas de células nulas	5-10	Ninguna	Síntomas mecánicos de hipopituitarismo.
Adenomas Tirotrópicos (TSH - secretado)	1-2	TSH, aSU, +- GH	Hipertiroidismo, hipopituitarismo

(4)

Tabla 2.- CLASIFICACION FUNCIONAL DE LOS ADENOMAS HIPOFISIARIOS:

1. Adenomas que causan hiperfunción endocrinológica
1.1. productor de GH : gigantismo/acromegalia
1.2. productor de PRL : prolactinomas, hiperprolactinemias secundarias a otro tumor.
1.3. productor de ACTH : enfermedad de cushing
1.4. productor de TSH : Hipertiroidismo secundario
1.5. productor de LH/FSH con o sin SU alfa.
1.6. de multiples hormonas
2.- Adenomas clinicamente no funcionantes.
3.- Adenomas con un estado funcional no determinado
4.- Cuadros de hiperfuncion endocrina de origen ectópico
4.1. por secrecion ectópica de GHRH : gigantismo/acromegalia
4.2. por secreción ectópica de CRH : síndrome de cushing

(5, 6).

FISIOPATOLOGIA DE LAS MANIFESTACIONES CLINICAS:

Pacientes con tumores hipofisarios presentan una gran variedad de síntomas y signos que pueden dividirse dentro de algunas de las siguientes categorías:

1. Síntomas y signos relacionados con y / o causados por excesiva producción hormonal: Por ejemplo: Síntomas y signos de hipercortisolismo en pacientes con adenomas secretores de ACTH o signos de acromegalia en pacientes con adenomas secretores de GH.
2. Síntomas y signos relacionados con efecto mecánico por expansión del tumor en la silla turca. Algunos de los síntomas incluyen cefalea, alteraciones visuales y de nervios craneales.
3. Síntomas y signos de función hipofisaria normal incompleta: Por ejemplo: Parcial o panhipopituitarismo (macroadenomas), la mayor excepción es cuando la función hipofisaria incompleta es funcional en la naturaleza, resultando en la secreción excesiva de hormonas. Un ejemplo común de lo anterior es el hallazgo del hipogonadismo en pacientes con adenomas secretores de prolactina. (3)

SINTOMAS Y SIGNOS:

La sintomatología depende también del efecto masa, que causan alteraciones neurológicas, y de la alteración en la secreción hormonal, ya sea por exceso o por defecto predominando en los tumores hipotalámicos y los macroadenomas lo primero y en los microadenomas, lo segundo. (8, 9, 10).

La falta de uniformidad para definir la edad pediátrica es una dificultad sobreañadida por lo que no existe acuerdo en si los adenomas que se presentan a estas edades tienen un comportamiento más agresivo, ya que el predominio de los adenomas extraselares e invasores no es confirmado por todos los autores.

Los tumores hipofisarios pueden presentarse clínicamente como un cuadro de hiperfunción condicionado por exceso de secreción de una hormona determinada, o por un cuadro de hipofunción generalmente debido a la destrucción glandular por la compresión que provoca el crecimiento tumoral.

De esta forma un macroadenoma secretor puede presentar un cuadro mixto; por ejemplo, un gran macroadenoma secretor de GH causa gigantismo o acromegalia por su hipersecreción, pero si la compresión afecta la función corticotrópica y tirotrópica, también puede presentar datos de insuficiencia suprarrenal e hipotiroidismo.

En el caso de los tumores no secretores la ausencia de secreción hormonal eficaz hace que predominen los síntomas neurológicos acompañados de diversos grados de hipofunción del eje adenohipofisario.

La hipofunción hormonal también puede ser motivada por el efecto fisiológico inhibitorio que algunas hormonas tienen sobre la secreción de otras. El síntoma de hipofunción más frecuente en la infancia es el retraso de crecimiento, presente en todos los adenomas salvo en el hipersecretor de GH y la alteración del desarrollo puberal por hipogonadismo.

El compromiso de las estructuras vecinas provoca síntomas característicos como diabetes insípida secundaria a craneofaringioma o macroadenoma con expansión supraselar. La vecindad del quiasma óptico determina su posible compresión por la expansión supraselar del tumor.

La presión selectiva sobre un nervio óptico provocará pérdida de visión del ojo afectado y la compresión sobre el quiasma causará cuadrantopsia bitemporal, que si progresa, puede transformarse en hemianopsia bitemporal. En algunas ocasiones, la expansión rápida del tumor puede provocar la aparición de escotomas centrales, por esta razón, la campimetría ya sea por confrontación o

asistida es una prueba necesaria teniendo como inconveniente la necesidad de colaboración por parte del paciente.

La invasión del seno cavernoso por el adenoma puede causar afección de pares craneales III, IV y VI, cursando con ptosis palpebral, midriasis, oftalmoplejia y diplopía. También se ha descrito la presencia de hidrocefalia por bloqueo del agujero de Monroe y de rinoorraquia si se perfora el suelo de la silla turca.

Un cuadro raro es el de un niño de 12 años con apoplejía hipofisiaria causada por expansión aguda del adenoma por infarto hemorrágico intratumoral y que se manifiesta con cefalea intensa y súbita, pérdida de visión y alteración del estado de alerta que llegó al estado de coma. Es un cuadro con alto riesgo de pérdida definitiva de la visión; incluso muerte y exige una actitud terapéutica inmediata y encaminada a la descompresión del área. (8, 9, 10).

Estudios realizados después de la llegada de la Tomografía axial computada (TAC) y la IRM revelaron que aproximadamente 50% de los tumores intracraneanos presentan como primera manifestación clínica crisis epilépticas, además la incidencia de las mismas depende de la localización y del tipo histológico del proceso tumoral, así se estableció que los tumores de crecimiento lento seguido de los meningiomas y los gliomas son más epileptógenos. Se reportan dentro de estos estudios los adenomas hipofisarios. (12).

PROLACTINOMAS:

El prolactinoma, adenoma secretor de prolactina, es la neoplasia benigna que ocupa el 80% de todos los tumores hipofisarios. Es la anomalía hipofisaria primaria más comúnmente observada en la práctica clínica. Se halla hiperprolactinemia (HPRL) en el 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 hipofisarios más comunes en humanos (representan el 40% de todos los adenomas). Los niveles de PRL generalmente se encuentran por encima de 100 ng / ml.

Seudoprolactinomas: Corresponden a una masa no secretante de PRL, asociada a hiperprolactinemia leve. Usualmente bloquea los axones tuberoinfundibulares dopaminérgicos que controlan la secreción de PRL. (2)

PREVALENCIA:

Se presentan 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.

La gran mayoría de los microprolactinomas son asintomáticos, clínicamente diagnosticados son mucho más comunes en las mujeres, y rara vez están asociados con hipopituitarismo o disfunción del SNC. (2).

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 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 en estas pacientes una situación de riesgo.

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

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 y en aproximadamente el 30% se producirá la normalización de los síntomas y de los niveles séricos de PRL con tratamiento o sin él. (2).

ETIOLOGÍA:

Cuando se evalúan en forma masiva mujeres con cambios menstruales se observa en el 15 al 30% hiperprolactinemia, muy probablemente por un microadenoma. Por tanto, la mayoría de las mujeres hiperprolactinémicas tienen una silla turca normal o evidencias de microadenoma. No se conoce su verdadera etiología. Se han propuesto diferentes mecanismos. (2).

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. Además se ha demostrado que no hay mayor riesgo de prolactinoma con el uso de anticonceptivos orales y en las mujeres que tienen prolactinoma no se asocia ningún deterioro del estado clínico o evidencia de crecimiento tumoral. Esto también es válido en el caso de reposición de estrógenos. (2)

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. (2)

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 las arteriogenesis en la producción primaria de los prolactinomas humanos continúa siendo especulativo. (2).

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. 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. (2)

CLASIFICACION INMUNOHISTOQUIMICA DE LOS ADENOMAS

	Principal	secundaria
A	GH	PRL/SU α /TSH/FSH/LH
B	PRL	Su α .
C	GH/PRL	SU α /TSH
D	ACTH	LH/Su α
E	FSH/LH/Su α	PRL/GH/ACTH
F	TSH	Su α /GH/PRL
G	Combinaciones hormonales raras	
H	Inmunonegativos	

Kovacs (6)

ASPECTOS CLÍNICOS DE LA HIPERPROLACTINEMIA Y EL PROLACTINOMA:

Ocurre más frecuentemente en las mujeres en edad reproductiva, las manifestaciones clínicas corresponden a las ocasionadas por la hiperprolactinemia más las resultantes del efecto de masa.

Se acompaña de alguna forma de disfunción menstrual y en general, cuanto mayor es el grado de hiperprolactinemia, mayor es la cantidad de anomalías 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 que es el signo o síntoma sugestivo 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 asocia con un tumor hipofisario. 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. (2).

SÍNTOMAS POR COMPRESIÓN: (EFECTO DE MASA)

Se presenta cefalea que en general son frontales, retroculares y se refieren 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 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.

Pueden producirse diversos síntomas psicológicos como mayor incidencia de depresión, hostilidad y ansiedad. (7), (8), (9), (10).

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 o hipotiroidismo.

Niveles de PRL mayores de 50 ng / ml, son considerados de alto riesgo, con relación a la posible presencia de adenomas. En estos casos el TAC o la IRM pueden demostrar prolactinoma. (2)

DIAGNÓSTICO:

Historia clínica y examen físico: Deben descartarse inicialmente las causas fisiológicas 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 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 TAC. Sin embargo, los niveles séricos normales de PRL no descartan la presencia de prolactinoma. Estos prolactinomas son asintomáticos y parecen no tener ningún significado clínico.

Los niveles de PRL sérica de 50 ng / ml indican microadenoma secretor de PRL subyacente en el 25% de los pacientes; niveles de 100 ng / ml se asocian con microadenoma en el 50% de los casos, y de más de 200 ng / ml corresponde a 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: Determinaciones de FSH y LH, TSH y T4 (hipotiroidismo primario) y solo estudios extensos de la función hipofisiaria si están clínicamente indicados. (1, 2, 3).

ESTUDIOS RADIOLÓGICOS:

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.

La radiografía de cráneo normal puede ser suficiente para descartar macroadenoma hipofisiario y puede no estar indicada la realización de más estudios radiológicos a menos que se esté considerando llevar a cabo cirugía.

Aproximadamente el 75% de los pacientes con microadenomas demostrados en cirugía tienen silla turca normal.

La tomografía axial computarizada (TAC) coronal directa con incremento por medio de la infusión rápida de una sustancia de contraste es el método más sensible para detectar 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 pequeña o 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 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.

Los adenomas 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 encuentran sólo en el 2% de los prolactinomas en el TAC.

Puede descubrirse falta de homogeneidad, por medio de un TAC, compatible con adenoma en el 40 al 50% de las mujeres con hiperprolactinemia. Por este motivo, también el TAC debe interpretarse con sumo cuidado.

El papel de la **Imagen por Resonancia Magnética** no está claro. Todavía no se ha determinado si la IRM puede ser superior a la 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 IRM 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 IRM permite detectar un agrandamiento mínimo de la hipófisis. Debido a la falta de radiación, la IRM puede ser una técnica superior para el seguimiento prolongado de un adenoma conocido por medio de exámenes seriados, con tratamiento o sin él. (1,2, 9, 11).

Tabla 4.- CLASIFICACION RADIOLOGICA E INTRAOPERATORIA DE LOS
ADENOMAS HIPOFISIARIOS

(CLASIFICACION DE HARDY Y WILSON MODIFICADA DE ABOSCH)

Grado

- I. silla normal o expansión, o expansión focal, microadenoma.
- II. Silla agrandada, macroadenoma.
- III. Perforacion localizada del suelo de la silla.
- IV. Destruccion difusa del suelo selar
- V. Diseminación a través del LCR o hemática

Estadio

0. No existe.
- A. Ocupacion de cisternas
- B. Oblitera el receso del tercer ventriculo
- C. Produce desplazamiento importante del tercer ventriculo
- D. Intracraneal intradural
- E. Intracraneal extradural

(13).

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 anomalía clásica es la hemianopsia bitemporal. Debe realizarse examen de campos visuales a todos los pacientes con macroadenoma, porque puede producirse compresión quiasmática con prolongación supraselar y puede no ser apreciada por medio del TAC o la IRM. Si se detecta alguna anomalía, es necesario efectuar exámenes seriados para evaluar la respuesta al tratamiento. (2).

TRATAMIENTO:

Antes de emprender el manejo del paciente, debemos determinar si se trata de pseudoprolactinoma o prolactinoma; en el primer caso el tratamiento se orienta hacia la cirugía y en el segundo a tratamiento medicamentoso.

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.

Para encauzar el manejo de las lesiones hipofisarias productoras de PRL se deben incluir: observación, tratamiento médico, cirugía o radioterapia. Analizaremos en detalle cada una de estas opciones. (1, 2).

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. 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. (2).

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. (1, 2),

Agonistas de la dopamina:

Derivados del cornezuelo de centeno.

Derivados del ácido lisérgico: bromocriptina, metergolina.

Derivados de la clavina: pergolida. 8 – a – amino - ergolina: Lisurida, tergurida, CU 32085, CQP 201 - 403, cabergolina

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

Antagonista de la serotonina. (metergolina)

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

Agonista de la dopamina no oral.

Bromocriptina de acción prolongada por vía intramuscular.

Bromocriptina intravaginal.

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

BROMOCRIPTINA:

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

Se fija en los receptores de la dopamina en los lactotropos 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. (1, 2, 7, 9, 11, 14).

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. (1), (2).

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. (1, 2),

Dosis: la dosis máxima empleada en humanos en estudios clínicos controlados basados en área de superficie corporal es de 100mg al día.

Los efectos colaterales incluyen:

Náuseas. En el 50% de los pacientes y vómitos en aproximadamente el 5%.

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.

Congestión nasal (5%). Dos horas después de la administración, puede durar hasta 6 horas, los antihistamínicos no son útiles, pero puede emplearse pseudoefedrina. Otros síntomas. Cefalea, fatiga, calambres abdominales, constipación, somnolencia, visión borrosa, vasoespasmo digital y pesadillas.

Edema: Raramente reportado posiblemente por efectos sobre receptores D_1 o α_1 adrenérgico, con pobre respuesta a diuréticos.

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 lactotropos 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. (2, 3,15).

Vías de administración: 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. (2).

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. (2).

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:

- Mayor afinidad por receptores D₂.
- Mejor tolerancia.
- 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. (2,15).

PERGOLIDA

Es otro potente agonista dopaminérgico con resultados similares al anterior. (2), (15).

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. (2).

NEUROCIRUGÍA HIPOFISIARIA:

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

Transcraneal: Cirugía mayor con alta morbi - mortalidad.

Transectenoidal: Transeptal sublabial - transeptal intranasal.

Los tumores que no responden a manejo médico pueden 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 perihipofisarios los cuales obstruyen el flujo de dopamina en la glándula.

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 transectenoidal. 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 hipofisario 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%. (2), (15), (16).

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. (2, 15, 16).

Los pseudoprolactinomas, usualmente asociados con niveles de PRL de 100 ng / ml son causados por un tumor perihipofisario que obstruye el flujo hipotálamo - hipofisaria 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 hipofisaria 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 hipofisarios. 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.

La 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. (2), (6), (8), (14), (15), (16)

Podríamos establecer que los resultados tempranos después de cirugía transfenoidal 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:

- En pseudoprolactinomas: cirugía transesfenoidal.
- En microadenomas: tratamiento médico con agonistas dopaminérgicos.
- 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. (2, 6, 8, 14, 15, 16).

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 perihipofisarias 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 gonadotropinas, 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. (1, 2, 17).

Figura 1



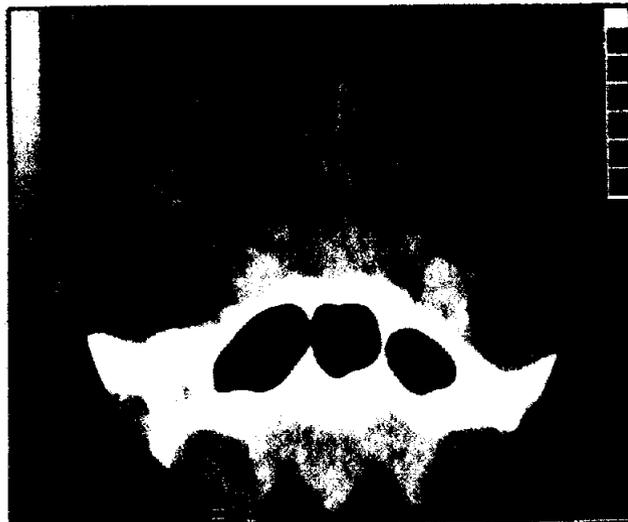
Radiografía lateral de cráneo normal donde se aprecia la silla turca y su piso.

Figura 2



Acercamiento de radiografía lateral de cráneo, obsérvese la silla turca.

Figura 3



Tomografía computada de silla turca con presencia de prolactinoma, en una paciente de 12 años del H.G.M.

Figura 4



Tomografía computada de silla turca, obsérvese el microprolactinoma

BIBLIOGRAFIA

1. - Modern imaging of the pituitary", *Radiol* 187:1-14, 1993
- 2.- Ginecología endócrina Prolactina y prolactinomas. Una visión global
Gustavo Gómez T.*; Guadalupe Posada E.**; Carlos Mario Martínez***
*Profesor Titular, Departamento de Obstetricia y Ginecología. Universidad del Valle. Unidad de Medicina Reproductiva, CMI E-mail:
gusgomez@mafalda.univalle.edu.co
** Residente rotante. Servicio de Endocrinología e Infertilidad, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín
*** Residente rotante. Servicio de Endocrinología Ginecológica e Infertilidad, Universidad del Cauca, Popayán.
- 3.- Castro MG, Davis JR, Xiong W & Lowenstein PR 1999 Recent developments in gene therapy: applications for the treatment of pituitary tumours [review]. *Best Practice and Research. Clinical Endocrinology and Metabolism* 13 431–449.
- 4.- Aaberg TM, Kay M & Sternau L 1995 Metastatic tumors to the pituitary. *American Journal of Ophthalmology* 119 779–785.
Endocrine-Related Cancer (2001) 8 287–305.
- 5.- Casa nueva FF. Enfermedades del sistema hipotalamo-hipofisiario. *Medicina interna* 14.a ed. Rozman C (ed) Madrid, Mosby-Doyma; en prensa.
- 6.- Kovacs K, Scheithauer BW, Horvath G et al. The world health organization classification of adenohypophysial neoplasms. A proposed five – tier scheme. *Cancer*, 1996; 78:502-510.

- 7.- Abe T, Tara LA, Ludecke DK. Growth-secreting pituitary adenomas in childhood and adolescence: features and results of transnasal surgery. *Neurosurgery*, 1999 45(1):1-10.
- 8.- Haddad SF, Van Gilder JC, Menezes AH, pediatric pituitary tumors. *Neurosurgery*, 1991; 29(4):509-514.
- 9.- Lafferty AR, Chrousos GP. Pituitary tumors in children and adolescents. *J clin Endocrinol Metab* 1999; 84:4317-4323.
- 10.-Mindermann T, Wilson CB. Pituitary adenomas in childhood and adolescence. *J pediatr Endocrinol Metab*, 1995; 8 (2):79-83.
- 11.-Freda PU, Wardlaw SL. Diagnosis and treatment of pituitary tumors. *J clin Endocrinol Metab*. 1999; 84:3859-3866.
- 12.-Epilepsia y tumor cerebral, M. Kawasaki, O.J. Hernández-fustes, S. Machado, L.R. Aguilar, F. Mattar, C.B. Panfilio, O. Hernández-Cossío. 1999;1047-9.
- 13.-Abosch A, Blake JB, Lamborn KR et al. Transsphenoidal microsurgery for growth hormone secreting pituitary adenomas: initial outcome and long-term results. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998; 83:3411-3418.
- 14.-colao A, loche S, Cappa M et al prolactinomas in children and adolescents. Clinical presentation and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998; 83(8):2777-2780.
- 15.- Besser M 1993 Criteria for medical as opposed to surgical treatment of prolactinomas. *Acta Endocrinologica* 129 (Suppl 1) 27-30.
- 16.- Arafah BM, Kailani S, Neki KE, Gold RS & Selman WR 1994

Immediate recovery of pituitary function after transsphenoidal resection of pituitary macroadenomas. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 79 348–354.

- 17.- Plowman PN 1995 Radiotherapy for pituitary tumors. *Clinical Endocrinology and Metabolism* 9 407–420.