



Guía 6

ESTUDIO Y TRATAMIENTO DE LAS AMENORREAS HIOPÁLAMO-HIPOFISARIAS

Autores: Fulvia Mancini , Francisca Martínez y Rosa Tur

Centro: Servicio de Medicina de la Reproducción.
Departamento de Obstetricia, Ginecología y Reproducción.
Hospital Universitario Quirón Dexeus

DEFINICIÓN

La amenorrea secundaria se define como la ausencia de regla durante tres meses consecutivos y se presenta en el 3-5% de las mujeres en edad reproductiva. Más del 50% de las amenorreas son debidas a una alteración del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS) que acaba inhibiendo el eje hipotálamo-hipófisis-gónadas (HHG).

La amenorrea hipotálamo-hipofisaria puede ser de origen funcional, orgánica o iatrogénica (Tabla 1).

Tabla 1: Causas neuroendocrinológicas

FISIOLOGICAS	PATOLOGICAS	IATROGENICAS
1. Amenorrea funcional hipotalámica	1. Hiperprolactinemia	1. Farmacológica
2. Hiperprolactinemia	- adenoma hipofisario	- inhibidores de la GnRH
- embarazo	- stalk disruption	• opioides
- lactancia	- hipotiroidismo primario	• glucocorticoides
	- insuficiencia renal crónica	- hiperprolactinemia
	- lesiones torácicas	• fármacos psicotrópicos
	2. Lesión/masa silla turca	• promotores de la motilidad gastrointestinal
	3. Procesos infiltrantes/infecciosos	• antihipertensivos (verapamil, metildopa)
	4. Síndrome de Sheehan	- hipofisitis (anticuerpos CTLA-4)
	5. Trauma cerebral	2. Cirugía hipofisaria
	6. Tumores adrenérgicos	3. Radioterapia
	7. Causas genéticas	
	- hipogonadismo hipogonadotropo idiopático	
	- mutaciones genéticas	
	- hiperplasia suprarrenal congénita	

ETIOLOGÍA

Causas funcionales:

- Amenorrea Hipotalámica Funcional (AHF)

La AHF se clasifica como hipogonadismo hipogonadotropo y es debida a la alteración de la pulsatilidad de la GnRH. El 20-30% de las amenorreas secundarias y el 3% de las primarias son debidas a la AHF. Se asocia a malnutrición, ejercicio físico intenso, estrés emocional severo y patologías crónicas. La AHF es una respuesta fisiológica del organismo frente a factores ambientales o físicos de estrés, para redistribuir recursos metabólicos para su propia supervivencia en lugar que para la reproducción.

El abanico de las alteraciones hormonales hipotálamo-hipofisarias en la AHF es muy amplio: la pulsatilidad de la LH puede ser disminuida, ausente, normal o aumentada. En todos los casos se observa un hipoestrogenismo y otras anomalías endocrinológicas que conllevan alteraciones en la entera homeostasis del organismo.

Hormonas mediadoras de AHF:

Durante periodos de estrés emocional, físico o nutricional, el eje HHS se activa y inhibe el eje Hipotálamo-Hipófisis-Gónadas (HHG) a múltiples niveles. El aumento de la secreción de Corticotropin Releasing Hormone (CRH) resulta en un aumento de la ACTH por parte de la hipófisis y del cortisol por la suprarrenal. Este fenómeno inhibe la secreción de la GnRH y favorece la secreción de beta-endorfinas en las amenorreas debidas al ejercicio y al estrés. El aumento de los niveles de cortisol suprime la función reproductiva a nivel

hipotalámico, hipofisario y uterino. Por lo tanto, la interacción entre el eje HHS y el HHG permite el desarrollo de la amenorrea como adaptación funcional al estrés.

En las pacientes con AHF también se observan alteraciones en el eje Hipotálamo-Hipófisis-Tiroides (HHT) con niveles normales de tirotropina, aumento de la tri-iodotironina inversa y disminución de la tri-iodotironina.

Otras anomalías endocrinológicas en pacientes con AHF son niveles más bajos de prolactina, leptina, andrógenos, insulina y factor de crecimiento de la insulina (IGF-1), y aumento de la sensibilidad a la insulina.

La consecuencia final de la alteración en la secreción de gonadotropinas es un estado de hipoestrogenismo que repercute con efectos negativos en la salud de las pacientes. Además, los trastornos hormonales se acompañan a alteraciones metabólicas como un balance energético negativo y el estrés. El resultado es que estas pacientes desarrollan una disminución en la masa ósea con aumento del riesgo de fractura, osteopenia y osteoporosis. Las complicaciones cardiovasculares incluyen anomalías endoteliales y cambios en el perfil lipídico. Las pacientes con AHF presentan más tendencia a la depresión y problemas sexuales.

Las pacientes que sufren de AHF durante la pubertad tienen una menarquia tardía, pubertad discrónica, caracteres sexuales secundarios y terciarios subdesarrollados. En las mujeres adultas la misma enfermedad puede conllevar atrofia urogenital y de la musculatura uterina. Sin embargo, las paciente con AHF que consiguen embarazarse, tienen un riesgo obstétrico más alto debido al aumento del riesgo de aborto y de parto prematuro. Además las pacientes con AHF presentan más complicaciones obstétricas como retraso de crecimiento intrauterino o aumento de peso excesivo.

Causas orgánicas: (Tabla 2)

Tabla 2. Causas orgánicas

Masas tumorales	Quistes	Lesiones vasculares	Procesos infiltrantes
Adenoma hipofisarios	Quiste de Rathke	Aneurisma	Absceso
Craniofaringioma	Quiste aracnoide	Fistula arteriovenosa de los senos cavernosos	Hipofisitis
Cordoma	Dermoide		Sarcoidosis
Metástasis	Epidermoide		Displasia fibrosa
Meningioma	Suprasellar		Hemocromatosis
Tumor de células germinales	Mucocele		Histiocitosis de Langerhans
Ependimoma			Hiperplasia hipofisaria
Hemangioma			Sinusitis esenoide
Linfoma primario			Tuberculosis
Sarcoma			Cisticercosis
Carcinoma sinusal			
Pituicitoma			
Papiloma			
Schwannoma			

- Adenomas no-lactotrofos y masas de la silla turca

Cualquier masa o lesión de la silla turca puede causar una amenorrea:

- *Enfermedad de Cushing:* en las mujeres con adenomas ACTH secretantes (Cushing), la amenorrea se presenta en un 33% de las pacientes y se asocia a niveles más altos de cortisol sérico y niveles más bajos de estradiol y de SHBG. No obstante los niveles de andrógenos suprarrenales serán más altos, la amenorrea no se asocia a un índice androgénico libre aumentado, por lo tanto la amenorrea en la enfermedad de Cushing es más probable que sea debida a la supresión de la GnRH mediada por el cortisol.
- *Acromegalia:* la amenorrea y la infertilidad son frecuentes en las pacientes con adenomas GH secretantes. La amenorrea se presenta en un 67% de las pacientes y se asocia a un aumento de la GH con niveles disminuidos de LH y de estradiol.
- *Adenoma productor de TSH:* los adenomas productores de TSH pueden provocar amenorrea u oligomenorrea, y el hipertiroidismo puede ser un factor determinante. Las mujeres con hipertiroidismo tienen niveles más altos de SHBG, FSH, LH y estradiol, sin embargo no tienen el pico de LH, indicando que la amenorrea es el resultado de la anovulación debida a la incapacidad de los estrógenos de estimular la LH.

- Procesos infiltrantes

Cualquier proceso infiltrante o infeccioso puede infiltrar la hipófisis y originar un hipogonadismo hipogonadotrofo.

- *Hipofisitis*: un infiltrado inflamatorio de la hipófisis genera hipopituitarismo por la destrucción de las células de la hipófisis anterior. Los dos tipos de hipofisitis inflamatoria más comunes son la linfocítica y la granulomatosa. La linfocítica es más frecuente en las mujeres y se manifiesta durante el embarazo o en el post partum. La hipofisitis granulomatosa puede aparecer conjuntamente a enfermedades sistémicas como la granulomatosis de Wegner.
- *Patología granulomatosa*: en la sarcoidosis el hipogonadismo hipogonadotrofo es debido a la infiltración granulomatosa del hipotálamo. En la tuberculosis se han descrito tuberculomas intrasellares y meningitis tuberculosa, ambas asociadas a amenorrea.
- *Hemocromatosis*: aunque la hemocromatosis sea una causa importante de hipogonadismo en los varones, es muy raro que se asocie a amenorrea en las mujeres ya que la menstruación impide el depósito de hierro en la hipófisis.
- *Histiocitosis de Langerhans*: se caracteriza por la proliferación y la infiltración de células dendríticas en varias regiones del cuerpo, incluido el eje hipotálamo-hipófisis.

- Síndrome de Sheehan.

Durante el embarazo el tamaño hipofisario crece por efecto de los estrógenos sobre las células lactotropas. Este aumento del tejido puede comprimir la arteria hipofisaria superior que aporta sangre a la hipófisis anterior. En las mujeres con sangrado intra-partum importante, se puede desarrollar una necrosis isquémica hipofisaria que resulta en el hipopituitarismo conocido como síndrome de Sheehan.

Causas genéticas

- Hipogonadismo hipogonadotrofo idiopático (HHI).

El HHI es un grupo heterogéneo de trastornos en los cuales los individuos presentan un desarrollo puberal retrasado o ausente debido a una deficiencia de GnRH o a una mutación de los receptores para la GnRH. El HHI es más frecuente en los varones, sin embargo en las mujeres se manifiesta como amenorrea primaria.

Hay varios fenotipos asociados al HHI, el más común es la anosmia (síndrome de Kallman). Sin embargo, mutaciones genéticas en la secreción de la GnRH también se han identificado en pacientes con HHI y normosmia.

- Hiperplasia suprarrenal congénita (HSC).

Es un grupo de trastornos hereditarios caracterizados por un defecto en la producción del cortisol. Esto conlleva un aumento en la producción del ACTH por un feedback negativo, y consecuentemente una proliferación de la suprarrenal. La forma de HSC es la asociada a una mutación recesiva del gen que codifica para la 21 hidroxilasa (21OH), esto resulta en un desvío de todos los precursores esteroideos hacia la síntesis androgénica. Según la gravedad de la mutación, las manifestaciones fenotípicas pueden cambiar. La HSC no clásica se presenta con signos de hiperandrogenismo (acné, alopecia, hirsutismo) y es uno de los trastornos autosómico recesivo más frecuente (1.2-13.8% de las mujeres con hiperandrogenismo). La oligomenorrea en las pacientes con déficit de 21OH es debida al aumento de la progesterona y de los andrógenos que se asocian a una disminución de los pulsos de LH. El diagnóstico de esta forma se hace con un test de estimulación de ACTH en que se miden los niveles de 17 OH-progesterona. Las pacientes con la forma no clásica de HSC tendrán niveles intermedios entre los controles normales y las pacientes con la forma clásica.

Causas yatrogénicas:

- Causas farmacológicas.

Algunos fármacos, como la leuprolide y los anticonceptivos hormonales, interfieren directamente con la hipófisis o el hipotálamo. En otras medicaciones la amenorrea es un efecto secundario. Estos fármacos actúan a) inhibiendo la liberación de GnRH, b) induciendo hiperprolactinemia, c) provocando una hipofisitis.

- *Inhibidores de la GnRH:* los opioides son una causa de hipogonadismo, pero el hipogonadismo hipogonadotrofo que generan es más frecuente en varones que en las mujeres.
- *Hiperprolactinemia farmacológica:* existen numerosos fármacos que inhiben la actividad dopaminérgica a nivel del hipotálamo y actúan como antagonistas dopaminérgicos, induciendo un incremento de los niveles de PRL. (Ver apartado de hiperprolactinemia)
- *Hipofisitis farmacológica:* el ipilimumab y el tremelimumab son anticuerpos monoclonales frente al antígeno citotóxico de los linfocitos T (CTLA-4). El ipilimumab es un inmunoestimulante que sirve para tratar el melanoma, por lo tanto uno de sus efectos secundarios son las respuestas autoinmunes, entre ellas la hipofisitis.

- Radioterapia.

Es una de las causas más frecuentes de hipopituitarismo. En las pacientes que reciben radioterapia por tumores no hipofisarios, existe también un riesgo importante de desarrollar hipogonadismo que es proporcional a la dosis de radiaciones recibida.

DIAGNÓSTICO

Se debe realizar una anamnesis minuciosa dirigida a la historia familiar, historia personal y del momento actual. Es importante que sea lo más detallada posible siendo que en la mayoría de casos puede ya orientar a un posible diagnóstico:

Historia familiar:

- Edad menarquía de la madre y las hermanas (retraso constitucional)
- Antecedentes de menopausia precoz
- Antecedentes de anomalías genéticas
- Enfermedades autoinmunes (diabetes, patología tiroidea, vitíligo, etc...).
- Uso materno de fármacos durante su embarazo (anomalías del aparato genital, agenesia gonadal etc.).

Antecedentes personales:

- Peso al nacer, evolución del crecimiento pondo-estatural y secuencia del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios.
- Edad de la menarquía.
- Antecedentes gineco/obstétricos: intervenciones quirúrgicas, partos, hemorragia post parto, abortos, legrados.
- Enfermedades crónicas (diabetes mellitus, tiroiditis, enfermedad intestinal inflamatoria crónica, hepatopatías).

Historia de traumatismos craneoencefálicos.

- Infecciones, tumores del Sistema Nervioso Central (SNC), hemorragias puerperales
- Tratamientos con quimioterapia y/o radioterapia
- Tratamientos: corticoides, psicofármacos, cremas cosméticas etc.
- Hábitos tóxicos: tabaco, alcohol y otras drogas

Historia actual:

- Edad actual
- Tipo e historia menstrual
- Historia sexual
- Métodos anticonceptivos.
- Hirsutismo, acné
- Estilo de vida, ejercicio físico y hábitos alimentarios
- Pérdidas importantes y/o fluctuaciones de peso
- Estrés emocional, situación psicológica

Valorar otras posibles disfunciones hormonales de la hipófisis: galactorrea, la cefalea, las alteraciones visuales, la disminución de la capacidad olfatoria, etc. Valorar síntomas y signos característicos de trastornos sistémicos: hipotiroidismo, hipertiroidismo, diabetes mellitus, enfermedad inflamatoria pélvica, trastornos del SNC, etc...

Exploración física

- Curva y talla de peso
- Índice de masa corporal (IMC) (peso/ talla en cm²).

- Fenotipo/ Índice cintura-cadera (ICC) (Circunferencia cintura en cm. / Circunferencia cadera en cm.).
- Examen de mamas en busca de galactorrea (secreción mamaria espontánea y bilateral)
- Piel: "lanugo", hirsutismo, atrofia, seborrea, acné
- Signos de androgenización: hirsutismo (Ferriman), hipertrichosis, acné, seborrea, alopecia, acantosis nigricans .
- Exploración ginecológica: debe comprender la valoración de genitales externos para descartar clitorimegalia, himen imperforado etc. y de genitales internos para valorar una adecuada estrogenización y descartar patología uterina u ovárica.
- Se debe completar con el estudio ecográfico transvaginal, siempre que sea posible
- Palpación abdominal e inguinal en busca de hernias.
- Evaluación de signos clínicos de patología tiroidea.
- Evaluación de signos y síntomas de patología suprarrenal (Enf. Addison, Enf. Cushing)
- Examen neurológico mínimo si procede por interrogatorio: campimetría por confrontación, valoración movimientos oculares.

Analítica

- Analítica general: pruebas de funcionalismo renal y hepático, glicemia y ionograma.
- Prueba de embarazo
- Determinaciones hormonales basales: LH, FSH, Estradiol, Progesterona, Prolactina, TSH. (Realizar en amenorrea, no realizar deprivación previa y para la determinación de prolactina debe realizarse por la mañana al menos 1,5 horas de haberse levantado).

Ecografía (transvaginal siempre que sea posible).

- Confirmar normalidad genitales internos.
- Valorar el grado de estrogenismo: medición grosor endometrial
- Reserva ovárica: Volumen ovárico y recuento del número de folículos antrales.

Tests diagnósticos

- Test de gestágenos: administración de Acetato Medroxiprogesterona (MAP) (Progevera® 5mg. 3 comprimidos diarios durante 5-7 días) o Progesterona natural micronizada (Utrogestan®/Progeffik®100 mg, 1 cada 12 horas, vía vaginal, durante 5- 7 días.
 - Positivo (presencia de hemorragia), confirma niveles estrogénicos endógenos y descarta una amenorrea central, orientando hacia una amenorrea gonadal.
 - Negativo (ausencia de hemorragia), indica una insuficiente proliferación endometrial, orienta hacia alteraciones centrales o gonadales más severas o en amenorreas genitales.

Este test presenta limitaciones ya que existen falsos positivos y negativos. Con la valoración clínica y el grosor endometrial, en ocasiones se puede prescindir de este test, ya que un endometrio <5 no va a deprivar, y al contrario, endometrios gruesos van a deprivar.

- Test de estrógenos-progesterona: permite valorar si tras la administración secuencial de estrógenos y progesterona (Progyluton®), se consigue una proliferación endometrial adecuada y con ello una hemorragia por deprivación.
 - Positivo (presencia de hemorragia), confirma la existencia de un estado hipoestrógeno gonadal (amenorrea central) y la integridad del tracto genital.
 - Negativo (ausencia de hemorragia), sospechar alteraciones en el tracto genital (amenorrea genital).
- Test de estimulación de GnRH: no se emplea en la actualidad ya que tiene un valor limitado (falsos positivos y negativos). El objetivo sería descartar una lesión hipofisaria como causa del hipogonadismo. Consiste en la administración de 100 mcg de GnRH en bolus endovenoso determinando la respuesta de LH y FSH basal a los 30' y 60'.

Exploraciones complementarias

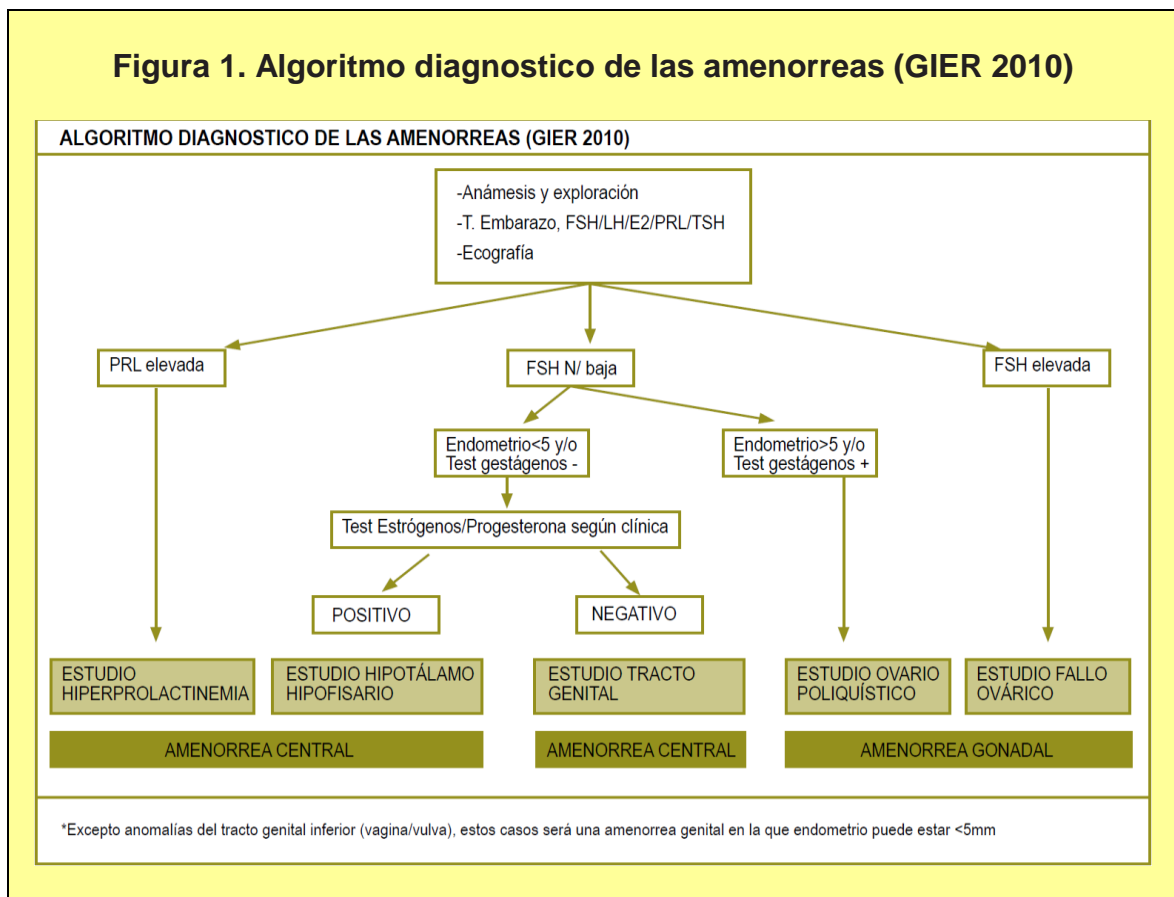
- Neuroimagen: Resonancia nuclear magnética (RNM): descartar patología orgánica en SNC, hipófisis o hipotálamo. Realizar si se sospecha de una amenorrea central, en casos que cursan con hiperprolactinemia (no funcional, ni iatrogénica) y cuando la amenorrea persiste y el estrés, el ejercicio y la pérdida de peso se han excluido como causas.
- Campimetría: deberá realizarse en casos de hiperprolactinemia no funcional, en la que pueda existir afectación de la agudeza visual por compresión de los quiasmas ópticos.
- Olfatometría: en casos de sospecha de Síndrome de Kallmann, permite detectar la presencia de bulbos olfatorios y la integridad de los surcos olfatorios.
- Histeroscopia / RNM pélvica: en casos de sospecha de anomalías uterinas.
- Ecografía renal y/o Urografía: solicitar siempre que existan malformaciones uterinas.
- Estudios genéticos: solicitar cariotipo en una amenorrea primaria.
- Densitometría ósea: en casos de amenorrea hipoestrógena superior a los 6 meses.
- Interconsulta con otros especialistas, (neurología, medicina interna, endocrinología, neurocirugía etc.) siempre que sea necesario.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las amenorreas hipotálamo-hipofisarias van diferenciadas de las otras amenorreas de origen genital y gonadal. Hay varios algoritmos que se pueden utilizar, el algoritmo propuesto por el GIER (Grupo de Interés de Endocrinología Reproductiva) (Figura 1) pretende englobar lo bueno de los otros, mejorando la

efectividad de las visitas realizadas para poder diagnosticar y tratar lo antes posible.

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de las amenorreas (GIER 2010)



TRATAMIENTO

Todas las amenorreas hipotálamo-hipofisarias están caracterizadas por el hipoestrogenismo, por lo tanto, independientemente de la causa, el tratamiento debe ser dirigido a tratar los síntomas acompañantes, frenar las consecuencias y evitar los riesgos a largo plazo como la osteoporosis, la enfermedad cardiovascular y la depresión.

El tratamiento hormonal sustitutivo (THS) puede llevarse al cabo con anticonceptivos hormonales o con el THS usado en las mujeres menopaúsicas (ej. Estradiol valerato y norgestrel). La ventaja de los anticonceptivos orales es obvia en las pacientes sexualmente activas sin deseo genésico, sin embargo, está demostrado que en las paciente que tienen pérdida de masa ósea, su recuperación es menor usando anticonceptivos respecto al THS clásico.

En las pacientes con amenorrea funcional hipotalámica el uso del THS tiene otra ventaja añadida. El tratamiento se limita a sustituir los estrógenos necesarios para mantener activos (o reactivar) los mecanismos estrógeno-dependientes que han dejado de funcionar por el hipoestrogenismo, pero no inhibe el eje hipotálamo-hipofisario tal y como actúan los anticonceptivos. En mujeres en que el mecanismo de la amenorrea es debido a una inhibición espontánea del eje reproductivo, es más recomendable no añadir una supresión más, como sería la de los anticonceptivos hormonales. En estas pacientes, además del THS, es importante dar tratamiento con calcio (1000-1500 mg/día) y vitamina D (800 U/día), corregir los hábitos alimentarios y dar soporte psicológico con terapia cognitiva conductual.

En los casos que hay que recurrir a TRA, sea inducción de la ovulación o FIV, el protocolo de estimulación deberá ser con gonadotropinas que contengan FSH y LH.

Todas las amenorreas hipotálamo-hipofisarias están caracterizadas por el hipoestrogenismo, por lo tanto, independientemente de la causa, el tratamiento debe ser dirigido a tratar los síntomas (THS o anticonceptivos), frenar las consecuencias y evitar los riesgos a largo plazo como la osteoporosis (calcio 1000-1500 mg/día y vitamina D 800 U/día), la enfermedad cardiovascular (corregir los hábitos alimentarios y estilos de vida) y la depresión (dar soporte psicológico con terapia cognitiva conductual).

ESTUDIO Y TRATAMIENTO DE LA HIPERPROLACTINEMIA

La hiperprolactinemia, la causa más común de amenorrea hipofisaria. Puede ser debida a factores fisiológicos o patológicos. El mecanismo exacto mediante el cual la hiperprolactinemia provoca el hipogonadismo hipogonadotropo no es conocido, pero en las mujeres con hiperprolactinemia la frecuencia de los pulsos de LH está disminuida así como la respuesta del LH a los estrógenos, sugiriendo que la supresión de la GnRH pueda ser un factor clave.

FISIOLOGÍA

LA PRL es un polipéptido de estructura similar a las hormonas somatotropas (GH, PRL, hPL). El gen de la PRL se localiza en el cromosoma 6.

La PRL es secretada principalmente en las células lactotropas de la adenohipófisis. La función principal de la PRL es la lactogénesis.

Su secreción está regulada por el hipotálamo, por la acción de inhibición tónica de la dopamina. La dopamina actúa sobre los receptores D2 presentes en la superficie de las células lactotropas inhibiendo la producción de PRL.

La PRL está regulada por factores inhibidores o PIF (Dopamina, GABA, GAP) y factores liberadores (TRH, Serotonina).

El aumento de PRL inhibe la pulsatilidad de la GnRH, disminuyendo la secreción de gonadotropinas por la hipófisis, dando lugar a una alteración de la función ovárica y como resultado hipoestrogenismo y anovulación.

ETIOLOGÍA HIPERPROLACTINEMIA:

Fisiológica:

- Embarazo
- Stress
- El sueño
- Estimulación del pezón
- Ingesta rica en proteínas y grasas
- Coito

La mayoría de estos factores son la causa de elevaciones moderadas o transitorias de los niveles de PRL.

Farmacológica:

- Los antagonistas del receptor D2 de la dopamina: metoclopramida, domperidona, sulpiride. Otros antidepresivos o ansiolíticos parece que no afectan.
- Los que interfieren la síntesis o liberación de la dopamina: reserpina, alfa metildopa (antihipertensivos)
- Hormonas: estrógenos, antiandrógenos
- Opiáceos, cocaína.
- Verapamil (antihipertensivo)
- Ranitidina

Etiología hipotalámica:

- Tumoral: craneofaringiomas, meningiomas, disgerminoma y otros.
- Granulomas: sarcoidosis, granuloma eosinófilo
- Vascular: aneurismas.
- Sección del tallo hipofisario.
- Postradiación craneal.

Etiología hipofisaria:

- Prolactinomas: micro (<10mm) y macro (>10mm).
- Otros adenomas hipofisarios secretores: acromegalia, Cushing.
- Adenomas hipofisarios no secretores
- Silla turca vacía.
- Hipófisis autoinmune.

Neurógena:

- Traumatismos de la pared torácica, cirugía, herpes zoster.

Otras:

- Hipotiroidismo primario
- Pseudociosis
- Síndrome del ovario poliquístico
- Insuficiencia renal crónica
- Cirrosis hepática
- Insuficiencia suprarrenal

Idiopática.

CLÍNICA:

- Alteraciones menstruales: Oligo-amenorrea
- Galactorrea
- Disminución de la libido
- Signos de hipoestrogenismo
- Signos de compresión: cefaleas, alteraciones visuales
- Esterilidad

DIAGNÓSTICO:

Anamnesis:

Descartar causa:

- fisiológica: embarazo, succión, estrés etc.
- farmacológica.
- neurógena.
- enfermedades generales graves.

Exploración general:

Peso, talla.

Desarrollo puberal.

Exploración ginecológica:

Caracteres sexuales secundarios.

Signos de hipoestrogenismo.

Galactorrea, citología

Exploración neurológica:

Campimetría por confrontación

Valoración movimientos oculares

Analítica:

Determinación de Prolactina

- Se debe solicitar en casos de: alteraciones menstruales (oligo-amenorrea) y/o galactorrea
- Valores de normalidad: 3-20 ng/ml o mcg./l. y 64-424 mUI/l
- En casos de valores elevados, confirmar nueva analítica en mismo laboratorio y misma técnica. Son necesarias al menos dos determinaciones para el diagnóstico de hiperprolactinemia.
- Características de la extracción:
 - o Ayunas. Preferiblemente en ayunas (evitar ingesta 1 hora previa extracción)

- Por la mañana, al menos 1.30 h. después de despertar.
- Ante sospecha de estrés se puede solicitar Prolactina en varias extracciones sanguíneas a los 0-15-40 min. para evaluar posible pulsatilidad.
- Solicitar estudio de macroprolactina, cuando valores de PRL elevados en ciclos regulares y sin clínica. Confirma hiperprolactinemia si hay una recuperación inferior al 40%.
- Efecto gancho o “efecto Hook”: cuando la concentración sérica de PRL es muy elevada, por saturación de anticuerpos puede dar lugar a resultados artificialmente bajos. Solicitar dilución de la muestra según clínica.

Analítica complementaria:

- Hemograma,
- GOT, GPT, GGT, Urea , Creatinina
- LH, FSH, Estradiol, Progesterona
- TSH, T4 libre, Anticuerpos antitiroideos

Analítica de segundo nivel:

- Cortisol e IGF-1.
- Andrógenos en caso de hirsutismo concomitante

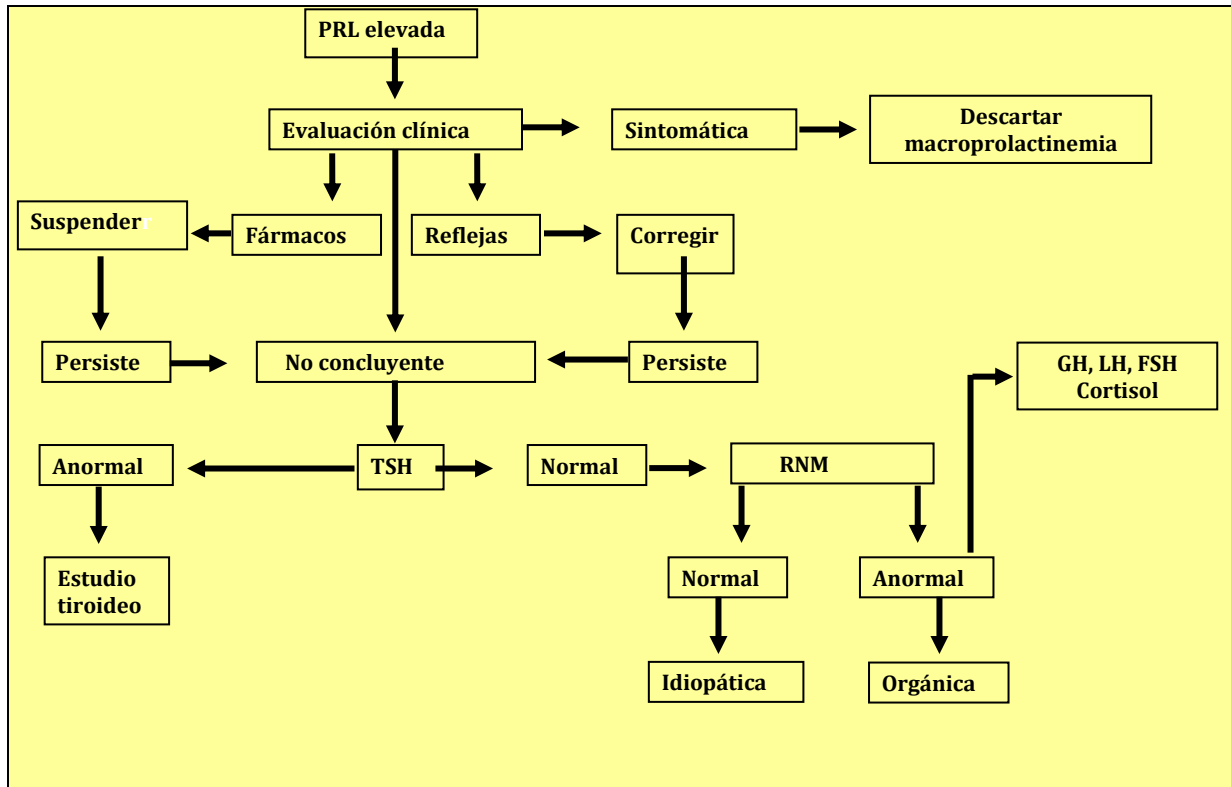
Pruebas de imagen:

- RM craneal: cuando se ha descartado causa fisiológica, farmacológica, torácica, patológica (hipotiroidismo, fallo renal, cirrosis).

Otras exploraciones:

- DOC: en casos de hipoestrogenismo asociado.
(Diagrama diagnóstico, figura 2)

FIGURA 2. Algoritmo diagnóstico de la hiperprolactinemia (JJ Espinós 2009).



Tratamiento médico:

1. HiperPRL Funcional (mínimo riesgo de desarrollar un microadenoma):
 - Sin deseo embarazo:
 - Conducta expectante y controles periódicos PRL, repetir RMN según evolución.
 - TSH y AO no contraindicados (interrumpir si incrementa PRL)
 - Deseo embarazo
 - Tratamiento médico hasta conseguir valores de normalidad.
 - Suspender el tratamiento cuando se consiga embarazo.

2. HiperPRL - Microadenoma:
 - Sin deseo embarazo:
 - Tratamiento médico
 - Si no presenta clínica, es posible una conducta expectante
 - TSH y AO no contraindicados.
 - Deseo embarazo
 - Tratamiento médico hasta conseguir valores de normalidad.
 - Suspender el tto cuando se produzca embarazo.

3. HiperPRL- macroadenoma:
 - Sin deseo embarazo:
 - Tratamiento médico.
 - Tratamiento quirúrgico si mala tolerancia al tto. médico o no disminución del tamaño tumoral.

- Deseo embarazo
- Tratamiento médico, riesgo durante el embarazo de síntomas de compresión. Valorar tratamiento quirúrgico previo.
- Control visual pre y durante el embarazo, según evolución repetir RM.

Pautas de tratamiento

- Bromocriptina (PARLODEL®)
- Quinagolida (NORPROLAC®)
- Cabergolina (DOSTINEX® 0.5mg.) Es el tratamiento de elección por su potencia y mejor tolerancia. Se han descrito casos de fibrosis valvular cardiaca en pacientes bajo tratamiento con altas dosis de cabergolina (tratamiento Parkinson). En el tratamiento hiperprolactinemia con dosis elevadas, sería recomendable realizar una ecocardiografía previa a iniciar el tratamiento y un control a los 3-6 meses después. No debería ser utilizado en aquellos pacientes con antecedentes de trastornos fibróticos.

Tratamiento quirúrgico:

Indicaciones:

- Intolerancia al tratamiento médico.
- Aumento del tamaño tumoral a pesar del tratamiento médico
- Persistente pérdida de visión o compresión del quiasma a pesar del tto médico.
- Apoplejía con signos neurológicos en los macroadenomas.
- Macroprolactinomas quísticos.

Prolactinoma y embarazo:

- Suspender tratamiento médico en el momento de diagnóstico de embarazo
- Las determinaciones séricas durante el embarazo no reflejan el aumento de tamaño de los prolactinomas. Según clínica valorar campimetría y/o RM.

HiperPRL y fertilidad:

Al normalizar niveles de PRL, recuperación rápida de la ovulación y fertilidad. Planificar embarazo cuando niveles de PRL normales y tamaño tumoral disminuido (evitar compresión quiasma óptico). Se recomienda interrumpir el uso de Bromocriptina y Cabergolina al confirmar embarazo.

Crecimiento del tumor durante la gestación:

Microprolactinomas: riesgo de expansión raro, <2%.
Macroprolactinomas: Expansión sintomática 20-30%

Lactancia:

No contraindicada.

Normas prácticas

- Excluir causas fisiológicas y farmacológicas.
- Realizar RM para excluir masas o lesiones del tallo hipofisario una vez descartado causas farmacológica o fisiológicas, hipotiroidismo etc.
- Determinar la necesidad de tratamiento médico.
- La dosis, pauta y controles del tratamiento médico deberá adecuarse a cada paciente.
- Seguimiento riguroso del tratamiento.
- Remitir a equipo especializado.

Las Guías de Práctica Clínica de la SEF y de la SEGO pretenden contribuir al buen quehacer profesional de todos los ginecólogos, especialmente de los más alejados de los grandes hospitales y clínicas universitarias. Presentan métodos y técnicas de atención clínica aceptadas, contrastadas y utilizadas por especialistas en cada tema. Estas guías no deben interpretarse de forma rígida ni excluyente, sino que deben servir para la atención individualizada a las pacientes. No agotan todas las posibilidades, ni pretenden sustituir a los protocolos ya existentes en los Departamentos y Servicios Hospitalarios.

BIBLIOGRAFIA

Agha A, Sherlock M, Brennan S, O'Connor SA, O'Sullivan E, Rogers B, Faul C, Rawluk D, Tormey W, Thompson CJ. Hypothalamic-pituitary dysfunction after irradiation of nonpituitary brain tumors in adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90 (12): 6355-60

Akande EO, Hockaday TD. Plasma concentration of gonadotrophins, oestrogens and progesterone in thyrotoxic women. *Br J Obstet Gynaecol.* 1975; 82 (7): 541-51.

Bachelot A, Chakhtoura Z, Plu-Bureau G, Coudert M, Coussieu C, Badachi Y, Dulon J, Charbit B, Touraine P; CAHLH study group. Influence of hormonal control on LH pulsatility and secretion in women with classical congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol.* 2012; 167 (4): 499-505.

Barbarino A, De Marinis L, Tofani A, Della Casa S, D'Amico C, Mancini A, Corsello SM, Sciuto R, Barini A. Corticotropin-releasing hormone inhibition of gonadotropin release and the effect of opioid blockade. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989; 68 (3): 523-8.

Becker AE, Grinspoon SK, Klibanski A, Herzog DB. Eating disorders. *N Engl J Med.* 1999; 340 (14): 1092-8.

Berga SL, Mortola JF, Girton L, Suh B, Laughlin G, Pham P, Yen SS. Neuroendocrine aberrations in women with functional hypothalamic

amenorrhea. Corticotropin-releasing hormone inhibition of gonadotropin release and the effect of opioid blockade. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989; 68 (2): 301-8.

Checa MA, Chueca A, Beguería R, Tur R. Hiperprolactinemias. En *Amenorrea central*. Editores: Tur R-Herrero J-Graña M. Editorial Médica Panamericana 2010: 83-100.

De Souza MJ, Toombs RJ, Scheid JL, O'Donnell E, West SL, Williams NI. High prevalence of subtle and severe menstrual disturbances in exercising women: confirmation using daily hormone measures. *Hum Reprod* 2009; 25: 491-503

Espinos JJ, Cornet A. Hiperprolactinemia. En *Alteraciones endocrinológicas en Medicina Reproductiva*. Editores: Garcia-Velasco JA. Cuadernos de Medicina Reproductiva. Madrid: Adalia; 2009: 79-93

Fourman LT, Fazeli PK. Neuroendocrine causes of amenorrhea-an Update. Corticotropin-releasing hormone inhibition of gonadotropin release and the effect of opioid blockade. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100 (3): 812-824.

Gordon CM. Clinical practice. Functional hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med* 2010; 363 (4): 365-71.

Kaltsas GA, Mukherjee JJ, Jenkins PJ, Satta MA, Islam N, Monson JP, Besser GM, Grossman AB. Menstrual irregularity in women with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84 (8): 2731-5.

Komninos J, Vlassopoulou V, Protopapa D, Korfiatis S, Kontogeorgos G, Sakas DE, Thalassinos NC. Tumors metastatic to the pituitary gland: case report and literature review. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (2): 574-80.

Lado-Abeal J, Rodriguez-Arnan J, Newell-Price JD, Perry LA, Grossman AB, Besser GM, Trainer PJ. Menstrual abnormalities in women with Cushing's disease are correlated with hypercortisolemia rather than raised circulating androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83 (9): 3083-8.

Master-Hunter T, Heiman DL. Amenorrhea: evaluation and treatment. *Am Fam Physician.* 2006 Apr 15; 73(8):1374-82.

Meczekalski B, Katulski K, Czyzyk A, Podfigurna-Stopa A, Maciejewska-Jeske M. Functional hypothalamic amenorrhea and its influence on women's health. *J Endocrinol Invest* 2014; 37:1049-1056

Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, Wass JA; Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96 (2): 273-88.

New MI. Extensive clinical experience: nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91 (11): 4205-14.

Thodou E, Asa SL, Kontogeorgos G, Kovacs K, Horvath E, Ezzat S. Clinical case seminar: lymphocytic hypophysitis: clinicopathological findings. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80 (8): 2302-11.

Tur R, Fontes J, Salvador C, Manzanares MA, Herrero J, Graña M, Callejo J, Bosch E, Mendoza N, Manau D, Navarro E, Checa MA. Consenso de Granada del GIER para el diagnóstico de las amenorreas. *Rev Iberoam Fert Rep Hum* 2011; 28: 35-43

Young J, Metay C, Bouligand J, Tou B, Francou B, Maione L, Tosca L, Sarfati J, Brioude F, Esteva B, Briand-Suleau A, Brisset S, Goossens M, Tachdjian G, Guiochon-Mantel A. SEMA3A deletion in a family with Kallmann syndrome validates the role of semaphorin 3A in human puberty and olfactory system development. *Hum Reprod* 2012; 27 (5): 1460-5.

Zargar AH, Singh B, Laway BA, Masoodi SR, Wani AI, Bashir MI. Epidemiologic aspects of postpartum pituitary hypofunction (Sheehan's syndrome). *Fertil Steril* 2005; 84 (2): 523-8.