

112424



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
I.S.S.S.T.E.**

MEDICINA MATERNO FETAL

**ASOCIACIÓN ENTRE ADENOMA HIPOFISIARIO Y
DIABETES GESTACIONAL**

**TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN
MEDICINA MATERNO FETAL
P R E S E N T A :
DR. DAVID BLANCO CHÁVEZ**



**ASESOR:
DRA. MARGARITA CAMACHO DÍAZ**

MÉXICO, D.F., OCTUBRE 2004



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.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**



Dr. Mauricio DiSilvio López.
Subdirector de Enseñanza e Investigación
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre"

Dr. Fernando Escobedo Aguirre.
Profesor Titular del Curso

Dra. Margarita Camacho Díaz
Asesor de Tesis

Dr. David Blanco Chávez
Autor de Tesis

SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.

INDICE

INTRODUCCIÓN	4
CAMBIOS HORMONALES DEL EMBARAZO.....	5
DIABETES GESTACIONAL.....	8
EFFECTOS PERINATALES DE LA DIABETES	12
GLANDULA HIPOFISIS	15
PROLACTINA	20
NIVELES DE PROLACTINA EN EL EMBARAZO.....	24
HIPERPROLACTINEMIA.....	31
ADENOMA HIPOFISIARIO.....	43
EXPRESION CLINICA.....	47
TRATAMIENTO DURANTE EL EMBARAZO.....	55
DESCRIPCION DEL ESTUDIO.....	60
RESULTADOS.....	61
CONCLUSIONES.....	68
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	69

INTRODUCCIÓN

Los tumores secretores de prolactina (PRL) son neoplasias benignas representan hasta el 40% de todos los tumores de la hipófisis, 90 % de ellos se presentan como microadenomas y rara vez aumentan su tamaño; 80-90 % de pacientes con microadenoma son mujeres en la 3ra. y 4a. década de la vida y el motivo principal de consulta es la disfunción gonadal manifestado por amenorrea e infertilidad, la galactorrea se presenta en el 80% de los casos.

La función principal de la PRL es estimular la lactancia, la hipersecreción ó hiperprolactinemia además de alterar directa ó indirectamente la producción y liberación de otras hormonas (ver capítulo fisiopatología) disminuye la densidad ósea en ambos sexos.⁽¹⁾

Durante el embarazo la masa hipofisaria aumenta hasta un 70% por estímulo estrogénico, los niveles de PRL se incrementan 8-10 veces su nivel fisiológico, y la secreción en respuesta a otros estímulos como comida, ejercicio y estrés no se modifican.⁽²²⁾

Un segundo sitio de producción de PRL es la decidua, específicamente en el sincitiotrofoblasto siendo idéntica a la hipofisaria; los niveles se incrementan conforme avanza la gestación y son directamente proporcionales al peso de la placenta; además se producen otras hormonas como el lactógeno placentario humano (hPL). Esta hormona muestra una homología estructural del 92% con la Hormona de Crecimiento (HG); sus acciones están mediadas por somatomedinas (IGF-1) que producen un efecto antagonista de insulina.

Se ha sugerido que la hPL tiene un significativo efecto sobre la glucosa materna con el fin de proveer de adecuado y continuo sustrato para el desarrollo del feto^(28,29); se ha propuesto que produce efectos metabólicos similares a los de HG incluyendo estimulación de la lipólisis, incremento en la liberación de ácidos grasos y la inhibición de la captación de glucosa en la madre; esto último traduciendo hiperinsulinemia materna y produciendo resistencia a la insulina.

Con la premisa anterior se ha considerado que toda paciente con enfermedad endocrina tiene un alto riesgo de desarrollar trastornos metabólicos, por lo que el embarazo es una condición de riesgo incrementado.

CAMBIOS HORMONALES DURANTE EL EMBARAZO

En los humanos como en todos los mamíferos la placenta involucra un sistema complejo de nutrición al feto, producción de numerosas hormonas proteicas y esteroideas, así como la remoción de metabolitos desde el feto al compartimento materno.

Durante el embarazo el organismo está expuesto diariamente a 100 mg. de estrógeno, 250 mgs de progesterona y grandes cantidades de mineralo y glucocorticoides, además en cantidad variable Lactógeno Placentario Humano (hPL), gonadotropina coriónica humana (hGC), prolactina, relaxina y prostaglandinas; proopiomelanocortina (POMC), péptidos derivados de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y endorfinas, y en menor cantidad hormona estimulante del tiroides (TSH), somatostatina y otras hormonas.

Existe una regulación compleja entre éstas sustancias, a continuación se enumeran las principales:

PROGESTERONA:

Su principal fuente durante el embarazo es la placenta; hasta la 6 a 8 semana gestacional el cuerpo lúteo la secreta en cantidad mayor; posteriormente el trofoblasto se convierte en el productor primario, con pico máximo a la semana 32 hacia el término la placenta produce hasta 250 mgs de progesterona diariamente, los niveles maternos de la hormona oscilan en 150 ng/dl, cuando en el primer trimestre se encuentran alrededor de 40 ng/ml. El 90 % de la hormona ingresa al compartimento materno^(3,4).

El papel fisiológico de la gran cantidad de progesterona incluye: unión a receptores en el músculo liso uterino, inhibe la contractilidad y regula la producción de prostaglandinas con función crítica en inicio del trabajo de parto; inhibe la respuesta inmune celular mediada por linfocitos T creando la "tolerancia inmunológica del embarazo"⁽⁹⁾.

La progesterona tiene propiedades **antiinsulínicas** por lo que se implica como factor determinante en la diabetes gestacional.⁽²⁷⁾

ESTROGENOS

Durante la gestación humana la producción estrogénica aumenta marcadamente, y los niveles de estriol urinario se incrementan hasta 1000 veces; casi todo el estrógeno es producido por la placenta, participando escasamente el tejido periférico; así como la progesterona 90% del 17-B estradiol y estriol es secretado al compartimento materno, y la estrona lo es hacia el feto^(27,28).

El aspecto fisiológico de los estrógenos no está completamente entendida; puede regular ó afinar los eventos que desencadenan el parto, - se ha visto que en embarazos prolongados los niveles séricos y urinarios maternos son bajos- estimulan la síntesis de fosfolípidos por aumento en la incorporación ácido araquidónico a éstas moléculas; incrementan el flujo sanguíneo uterino y aumentan el número de lisosomas en el endometrio.

GONADOTROPINA CORIONICA HUMANA (hGC)

Glucoproteína secretada por el sincitiotrofoblasto con un peso molecular de 38 000 daltons que consiste de dos unidades alfa y beta unidas por un enlace no covalente, y es liberada hacia ambos compartimentos: feto y circulación materna.

Puede ser detectada en el suero tan temprano como 6-8 días posteriores a la ovulación; en condiciones normales los niveles séricos aumentan hasta 2 veces su valor previo cada 48 hrs con secreción máxima a los 60-90 días de gestación; a partir de entonces declina y se mantiene una meseta hasta el parto. En condiciones fisiológicas los niveles son más elevados en embarazos múltiples, asociados a Isoinmunización Rh y mujeres diabéticas.

Existen evidencias que la secreción de hGC es regulada por mecanismos parácrinos que involucran a la GnRH del citotrofoblasto; las concentraciones fetales pico se alcanzan entre la semana 11 y 14.

La teoría fisiológica más aceptada acerca de su papel en el embarazo es el mantenimiento del cuerpo lúteo, para asegurar la continuidad de la progesterona; entre otras funciones demostradas promueve la esteroidogénesis por el trofoblasto, el crecimiento temprano fetal y la secreción de andrógenos por la glándula adrenal; contribuye a la tolerancia inmunológica y por último influye en la TRH (hormona liberadora de tirotrópina) desarrollando hipertiroidismo.

LACTOGENO PLACENTARIO HUMANO.(hPL)

Es una cadena polipeptídica de 191 aminoácidos con peso de 22 000 daltons; ésta hormona presenta actividad similar con la hormona de crecimiento, por lo que es conocida como somatomamotropina, sin embargo hPL exhibe actividad lactógena principalmente.

Secretada por el sincitiotrofoblasto y detectada desde la tercer semana de ovulación; su concentración es directamente proporcional con el crecimiento placentario, su vida media es la más corta de todas las hormonas producidas por la placenta, ya que no se detecta a las 24 hrs postparto.

Su secreción no se limita al sincitiotrofoblasto, ya que ha sido detectada a partir de tumores de ovario y otros tumores malignos incluyendo linfomas, hepatomas y carcinomas.

Se ha sugerido que tiene un efecto metabólico similar a la HG incluyendo estímulo para lipólisis incrementando los ácidos grasos libres disponibles, inhibe la recaptura de glucosa por la madre y desarrolla resistencia a la insulina.

VARIANTE A LA HORMONA DE CRECIMIENTO HUMANA

Una "verdadera" HG ha sido demostrada, producida en el sincitiotrofoblasto y secretada paralelamente con hPL; ahora conocida como HG-V difiere de la GH en 13 aminoácidos, sus acciones han sido comparadas con los factores de crecimiento insulínico (IGF-1) sugiriéndose control de sus niveles en sangre materna.

OTROS PEPTIDOS PLACENTARIOS

Además de la hGC y hPL muchas hormonas placentarias son similares o estrechamente relacionadas al hipotálamo, hipófisis u otras hormonas en su actividad biológica e inmunológica POMC, FSH, somatostatina, gastrina y péptido intestinal radioactivo etc. Su regulación está pobremente entendida ya que no parecen tener el clásico control por regulación negativa.

DIABETES GESTACIONAL

Se denomina a cualquier grado de intolerancia a los carbohidratos que ocasiona alteración en el metabolismo energético y que se detecta por primera vez en el embarazo, independientemente de que se requiera o no insulina y que persista después del parto ^(27,28).

La incidencia a nivel mundial oscila entre 1-14% , sin embargo es más elevada en población seleccionada; por ejemplo se estima que en México dadas las características génicas y condiciones alimenticias varía en 2 a 12 %; en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre en una revisión de 2 años de morbilidad materno fetal se reportó una incidencia del 30-40% de sus pacientes, siendo la primera causa de hospitalización. ⁽²⁹⁾

El 90 % de los embarazos complicados con diabetes cursan con diabetes gestacional; se estima que el 50-60% de mujeres padecerá diabetes mellitus a los 5 años posteriores al diagnóstico de diabetes gestacional ⁽²⁷⁾

De acuerdo con el Comité de Expertos en Diagnóstico y Clasificación de Diabetes Mellitus, que en el año 1997 publicaron una clasificación tomando en cuenta factores etiológicos de la enfermedad se incluye a la diabetes gestacional como rubro independiente y se evidencian dos aspectos: primero que la diabetes constituye un síndrome clínico con diversas causas, y segundo que existen formas primarias como secundarias; las primeras son resultado de la susceptibilidad individual determinada genéticamente (diabetes tipo 1 y 2).

Fisiopatología

Durante las primeras semanas de gestación por influencia hormonal principalmente de estradiol y progesterona, se estimulan las células B del páncreas materno, de forma tal que existe hipertrofia de las mismas con niveles altos de insulina y disminución en la producción de glucosa hepática; así la hiperinsulinemia fisiológica interactúa con demás hormonas para incrementar el depósito de grasas , disminuir el gasto energético y retrasar la depuración de glucosa incrementando las hormonas gluconeogénicas maternas.

Conforme la gestación avanza se incrementan los niveles de hormonas diabetogénicas como el lactógeno placentario humano (somatomatotropina coriónica) principal efector contrainsulínico; el cortisol con pico máximo a la semana 26 y gran efecto diabético; y la progesterona con nivel máximo a la semana 32. Estas hormonas junto con la prolactina (incremento desde la semana 9 gestacional) inician una etapa de resistencia a la insulina con tendencia a la lipólisis y dificultad para utilizar la glucosa postprandial a pesar de los niveles crecientes de insulina.

Por lo tanto tenemos que la resistencia a la insulina es una característica del embarazo, comprobado por diversos estudios que han determinado que la mujer embarazada secreta mayor cantidad de insulina como respuesta a una carga de glucosa oral y menor tolerancia a los carbohidratos en comparación con la mujer no embarazada, lo que traduce una disminución en la sensibilidad a insulina.

Con lo anterior se cataloga a la diabetes gestacional como la incapacidad progresiva del páncreas para producir insulina, en respuesta a una carga de glucosa y una reducción en la eficiencia de tal hormona, evidenciado por la acción antiinsulínica de las hormonas gestacionales. ^(27,28,29)

Prueba de Tamiz

De suma importancia es el reconocer a aquellas pacientes con un mayor riesgo de presentar la patología; desde mediados del siglo pasado ha sido preocupación del personal de salud identificar la diabetes en la embarazada no sólo para su atención inmediata y la vigilancia del feto sino por el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tiempo después.

Los factores de riesgo investigados mediante la historia clínica son el eje primario para la aplicación de pruebas de escrutinio y diagnóstico del padecimiento; actualmente se reconoce en nuestro medio la realización de la prueba de tamiz a toda mujer embarazada, considerando la carga génica y los hábitos alimenticios de la población mexicana.

Se han descrito diversas pruebas de tamiz, sin embargo la mejor reconocida es la realizada con 50 grs de glucosa anhidra con determinación de glucemia central a la hora postcarga ⁽²⁷⁾

Para una mayor sensibilidad del tamizaje, se recomienda su realización entre la semana 24-28 de la gestación, promedio de pico máximo de secreción de hormonas antiinsulínicas.

Su interpretación se basa en los criterios de Carpenter y Coustan de 130 mg/dl a la hora postcarga con ayuno de 95 mg/dl con una sensibilidad del 90%, en el trabajo original de O'Sullivan y Cols determinaron un umbral de 140mg/dl (sensibilidad del 80%). ⁽²⁸⁾

Diagnóstico

La prueba de tolerancia a la glucosa tiene como finalidad establecer la respuesta insulínica a una carga de glucosa y la capacidad para aumentar su captación por los tejidos.

Se realiza con una carga de dextrosa anhidra de 100 grs, previa preparación con una dieta de 150 grs de carbohidratos 72 hrs previas al estudio.

Se obtiene sangre venosa en ayuno, 60, 120 y 180 minutos posterior a la carga ; las muestras se procesan por método enzimático.

Indicación :

Tamiz metabólico anormal

Antecedente de diabetes gestacional en embarazos previos

Interpretación

Desde 1998 en la Conferencia sobre Diabetes Gestacional del Fourth International Workshop se recomendó el uso de los criterios de Carpenter y Coustan

Ayuno 95 mg/dl, 60 minutos 180 mg/dl, 120 min. 155 mg/dl y a los 180 min. 140 mg/dl.

Estas cifras difieren de los publicados originalmente por O'Sullivan que fueron determinados en plasma (105, 190, 165 y 145 respectivamente); Carpenter y Coustan en cambio utilizaron la técnica de métodos enzimáticos y determinaron valores más bajos mejorando la sensibilidad de la prueba.

Para integrar el diagnóstico de diabetes gestacional se requieren 2 ó más valores alterados; una sola cifra anormal establece diagnóstico de intolerancia a carbohidratos; existe controversia entre autores ya que algunos sugieren la repetición de la prueba en 4-6 semanas cuando se presenta el segundo caso; sin embargo reportes indican que las pacientes con una cifra alterada presentan un comportamiento metabólico semejante a aquellas con los 2 valores de la curva anormales; por lo que el manejo se recomienda igual que en la diabetes gestacional.

Manejo^(29,30)

El principal objetivo del tratamiento de la paciente con diabetes y embarazo es mantener los niveles de glucosa normales las 24 hrs para disminuir las complicaciones materna y fetales.

El nivel de glucosa materna no debe sobrepasar los 120 mgs/dl ya que la persistencia elevada es suficiente para causar daño al feto y/o recién nacido; evitar ayunos prolongados disminuir las hipoglucemias que desencadenan vías metabólicas alternas para producción de energía y cetogénesis que resulta neurotóxica al feto^(27,28).

Dieta:

Un adecuado cálculo dietético se requiere para cubrir las necesidades básicas de nutrición y crecimiento fetales, sin producir consumo energético a la madre; se toma en cuenta el Índice de Masa Corporal (IMC) que resulta dividir el peso real/talla², de acuerdo al índice bajo, medio ó alto se indican 35, 35 y 25 calorías por kg de peso ideal (talla cm-105), fraccionando en quintos con 2 colaciones que representan el 20% de las calorías totales; se reparten 2/5 desayuno, 1/5 comida y 2/5 cena; las colaciones tiene como finalidad evitar ayuno prolongado y facilitar el ajuste horario ó calórico.

Se recomienda aumentar 300 calorías por cada trimestre a partir del segundo; esto de acuerdo a estudios calorimétricos del gasto energético del embarazo.

Insulina:

Existen múltiples regímenes de tratamiento sin embargo no existe uno ideal; de acuerdo a diferentes criterios se recomienda:

- Simular la secreción fisiológica de insulina ante el estímulo de ingesta de alimentos
- Mantener la euglucemia las 24 hrs
- utilizar insulinas de menor potencial antigénico preferentemente la humana
- Esquema combinando insulina rápida con NPH
- Iniciar con dosis de 0.1-0,6 UI x kg de peso; de la dosis total fraccionar en dosis matutina y vespertina
- ajustarse de acuerdo a una monitorización de glucometrias pre y posprandiales
- los valores de referencia son ayuno de 95 y 120 mg/dl postprandiales
- los ajustes se realizan a las 72 hrs de vigilancia con glucometrias y cetonurias

Acerca del uso de insulina a requerimientos se reporta aplicación de insulina rápida a partir de 150 mg/dl; sin embargo se ha visto que los niveles por arriba de 120 mg/dl son suficientes para afectar al embrión, feto ó recién nacido, por lo que en el Servicio se utiliza a partir de 120 mg/dl con buenos resultados.

La vigilancia prenatal requiere que se a minuciosa, de forma integral con la patología de base y los factores de riesgo asociados, monitoreo metabólico, instrucción dietética, así como la monitorización biofísica fetal.

EFFECTOS PERINATALES DE LA DIABETES ^(27,28,29)

En condiciones normales la glucosa es el principal sustrato que se transfiere al feto; en caso de acción insuficiente de insulina materna, el transporte de nutrientes hacia el feto en forma de glucosa excede los requerimientos para la producción de energía y crecimiento, de tal forma que ésta glucosa excedente es almacenada como glucógeno y triglicéridos⁽²⁷⁾.

Se tiene la hipótesis que durante el embarazo, tal vez antes del diagnóstico ó cuando existe descontrol metabólico, la madre cursa con hiperglucemias; ésta produce hiperglucemia fetal que conduce a mayor síntesis de factores de crecimiento similar a insulina 1 (IGF-1) y leptina, que estimulan el crecimiento fetoplacentario^(29,30).

El nivel de transporte incrementado de ciertos sustratos conduce a otras alteraciones de importancia en patogenia de la macrosómia fetal además de la hiperglucemia, tal caso de los aminoácidos que podrían actuar sinérgicamente con la glucosa sobre las células beta del páncreas con ello la hiperinsulinemia fetal observada⁽³⁰⁾. Hallazgos confirmados por Buse y Cols. que concluyeron la impermeabilidad de la placenta a la insulina materna y, la hiperplasia e hipertrofia del páncreas fetal.

EFFECTOS PRENATALES

La diabetes representa una de las patologías maternas que mayor riesgo tiene de provocar malformaciones congénitas; una paciente afectada tiene 2-3 veces mayor riesgo que la población general de malformaciones mayores (incidencia del 6-10%).

Se han postulado diversas teorías acerca de la embriopatía asociada a hiperglucemia, sin embargo no se ha dilucidado por completo el mecanismo preciso; el período de mayor riesgo es entre la semana 7 y 9 de gestación; una de las teorías con mayor peso es con relación a una alteración en las señales intracelulares por efectos derivados del inositol y el ácido araquínódico.⁽²⁹⁾

Entre las malformaciones asociadas destacan las del Sistema Nervioso Central: anencefalia, meningocele, mielomeningocele, holoprosencéfalia y encefalocele; las anomalías Cardiovasculares como: CIV, transposición de los grandes vasos, coartación aórtica, persistencia del conducto arterioso y otras con incidencia hasta del 4%.

Demás alteraciones con menor índice están el síndrome de regresión caudal (0.2 %) que se caracteriza por hipoplasia y agenesia del sacro, hipoplasia femoral y luxación de cadera; anomalías gastrointestinales: atresia ano-rectal, atresia duodenal y fístula traqueoesofágica; alteraciones renales, arteria umbilical única, polidactilia y un largo etc.

EFFECTOS NEONATALES

Al momento de nacer existe una depleción del aporte energético en forma de glucosa, y el feto parece incapaz de producir combustibles alternos, lo que ocasiona una rápida reducción de la glucemia; lo anterior denota una mayor acción insulínica y una contra-regulación hormonal insuficiente manifestado por una respuesta menor al glucagón y catecolaminas que lleva a una producción hepática de glucosa reducida y una captación mayor de la misma a nivel periférico, con movilización escasa de depósitos en tejido adiposo para necesidades energéticas. ^(29,30)

La hipoglucemia resultante, definida como niveles de glucosa menores a 35 mg/dl en las primeras 12 hrs. de vida, tiene una incidencia de 35-40% de los hijos de madre diabética.

Existe la opinión generalizada que el efecto de mayor preocupación es la hipoglucemia neonatal, sin embargo es necesario destacar otras condiciones que afectan al neonato y que, causan probablemente una morbilidad mayor; a continuación describiremos brevemente las más importantes.

Macrosomía: Productos con peso igual ó mayor a 4000 grs. ; ó por arriba del percentil 90 para la edad gestacional al momento de nacer, complica hasta el 50% de los embarazos afectados por diabetes gestacional. La organomegalia es causa de morbilidad con mayor frecuencia debido al depósito de glucógeno y grasa, en páncreas, hígado, corazón y suprarrenales.

Policitemia: un efecto secundario al aumento de la eritropoyetina en respuesta a la hipoxia fetal relativa, que aunque existe de manera fisiológica, se exagera por el hiperinsulinismo y el mayor consumo de oxígeno resultante.

Hiperbilirrubinemia: Complica hasta el 20% de hijos de madre diabética, se establece con niveles mayores de 13mg/dl y son resultado de un sistema inmaduro de conjugación de bilirrubina.

Polihidramnios : Afecta el 18% de embarazos complicados con diabetes y puede deberse a un desequilibrio osmótico materno-fetal, que lleva al aumento de líquido, otra teoría describe una mayor producción de orina fetal.

Síndrome de Microatelectasias múltiples:

Mención aparte requiere el Síndrome de Microatelectasias múltiples, entidad de mayor frecuencia en el producto de madre diabética que la población general; clínicamente se manifiesta por taquipnea, retracciones, hipoventilación, hipoxia, placas radiográficas con broncogramas aéreos y densidades granulares finas. Ocurre primariamente por deficiencia de tensioactivo pulmonar con 3 hechos importantes:

Atelectasias alveolares; vasoconstricción y edema pulmonar; las teorías acerca de la etiología de este retraso incluye: la hiperinsulinemia inhibe la acción inductora de enzimas del cortisol en los pulmones fetales, que a la vez inhibe la producción de lecitina por los neumocitos tipo II; se ha encontrado aumento del contenido de glucógeno pulmonar y disminución de la actividad de fosfolintransferasa .

En la literatura se comenta casi de forma generalizada que la paciente con adecuado control metabólico no presentará retraso en la madurez pulmonar ni sus complicaciones sin embargo en un estudio realizado en el Servicio de Medicina Materno-fetal del Centro Medico Nacional 20 de Noviembre se determinó que el 60.5 % de las pacientes con diabetes gestacional presentaron retraso en la madurez pulmonar fetal a la semana 36; y el 50% a la semana 38. ⁽²⁷⁾

Todo lo anterior expone una amplia gama de complicaciones, prenatales y neonatales; la anticipación oportuna sobre padecimientos maternos que aumentan el riesgo perinatal, en específico la diabetes gestacional es vital para que la morbi-mortalidad generada no impacte severamente los recursos disponibles para la atención de productos afectados ya que, las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales en nuestro medio se encuentran muy limitadas.

GLANDULA HIPÓFISIS

En 1886, el neurólogo Frances Pierre Marie propuso que la glandula hipófisis jugaba un papel fundamental en el desarrollo de acromegalia. Desde entonces el entendimiento de la anatomía hipofisaria, bioquímica y regulación hormonal tanto producción como liberación ha sido de capital importancia para el conocimiento de las anomalías y las manifestaciones clínicas en estados anormales.

A continuación se describe la morfología hipofisaria tanto sana como en estados anormales; ya que el hipotálamo se encuentra estrechamente relacionado se describen aspectos de regulación.

EMBRIOLOGÍA: ⁽²⁾

La hipófisis deriva de 2 fuentes:

Una parte epitelial que incluye la parte anterior, media y tuberosa que se desarrollan a partir del ectodermo del estomodeo (cavidad bucal primitiva) llamada bolsa de Ratke y que forman la **adenhipófisis**.

Otra parte neural que origina la eminencia media, tallo infundibular (infundíbulo) y la parte nerviosa (*pars nervosa*) y derivan del piso del diencéfalo; estas estructuras forman la **neurohipófisis**.

La bolsa de Ratke se proyecta en forma dorsal desde el techo del estomodeo durante la tercera semana; ésta se alarga y se pone en contacto con el infundíbulo (crecimiento ventral hacia abajo del diencéfalo) hacia la quinta semana; al final de la sexta semana desaparece la conexión de la bolsa de Ratke con la cavidad bucal.

Las células de la pared anterior de la bolsa proliferan activamente y originan la parte distal (*pars distalis*); la extensión lateral de la misma forma la parte tuberal (*pars tuberalis*) y las células de la pared posterior de la bolsa que no proliferan originan la parte intermedia (*pars intermedia*).

Hacia el final del tercer mes de vida intrauterina existe ya una glándula claramente reconocible; el infundíbulo comienza a elongar y la hipófisis descansa en la silla turca. La neurohipófisis se diferencia en la eminencia media y el lóbulo posterior distal, los cuales son conectados por el tallo hipofisario.

La síntesis hormonal aparece tempranamente en la vida embrionaria, la hormona de crecimiento (GH) y la adrenocorticotrófica (ACTH) se han demostrado por inmunocitología y radioinmunoensayo aproximadamente a la 9ª semana de gestación. Rápidamente son seguidas por la aparición de hormonas glucoproteicas: TSH, FSH y LH; la **prolactina** es la última hormona adenohipofisaria en ser producida y se detecta hasta la semana 20 de vida intrauterina. Vasopresina y oxitocina aparecen a la 10ª semana de gestación.

ANATOMIA ⁽¹⁾

La Hipófisis se encuentra dentro de la Silla Turca ó fosa hipofisaria en la base del cerebro, rodeada por el hueso esfenoides; su forma es oval simétrica con diámetros: transverso de 13 mm, 9 mm anteroposterior y 6 mm vertical.

El peso promedio es de 0.6 gms. (0.4-0.8) en adultos y de 0.1 gms al nacimiento. Su peso incrementa durante el embarazo y lactancia y disminuye con la edad avanzada.

La hipófisis está cubierta por dura madre, una densa capa de tejido conectivo que limita a la Silla Turca; la parte superior o techo llamado diafragma sellar tiene una apertura de 5 mm por donde penetra el tallo hipofisario.

La glándula se encuentra relacionada con estructuras intracraneales importantes: hacia las paredes laterales colinda con los senos cavernosos, la arteria carótida interna y sistema oculomotor; en el frente y abajo el seno esfenoidal el cuál se separa de la Silla por una delgada capa de hueso. Encima y delante del diafragma sellar se encuentra el quiasma óptico y encima del piso de la silla el hipotálamo y 3er ventrículo cerebral.

De las diferentes partes que se divide la pars distalis es la más grande de la adenohipófisis, y es el principal sitio de síntesis y descarga hipofisaria. En humanos la pars intermedia es rudimentaria y su función es desconocida. La pars tuberalis, rodea ambos lados del tallo hipofisario y consiste de células gonadotropas y tirotropas. La pars nervosa está conectada al hipotálamo por el tallo hipofisario.

El flujo sanguíneo está dado por las arterias hipofisarias superior e inferior que derivan directamente de la arteria carótida interna. La arteria hipofisaria superior penetra el infundíbulo y termina en una red capilar; las hormonas hipotalámicas son producidas y transportadas a través de fibras nerviosas hasta ésta red capilar. Las venas paralelas largas que derivan de éstos capilares son el **vaso portal largo** que se extiende a través del tallo infundibular hasta la adenohipófisis.

Los **vasos porta cortos** se originan en la parte distal del tallo y el lóbulo posterior, y también corren hasta la adenohipófisis, 70-90% del aporte sanguíneo es dado por los vaso porta largos y 10-30% por los vaso porta cortos.

La arteria hipofisaria inferior supe sangre a la neurohipófisis; la sangre venosa es transportada por senos venosos vecinos hasta la vena yugular

INERVACION

A pesar de su proximidad al sistema nervioso, la adenohipófisis no tiene inervación directa excepto por unas cuantas fibras simpáticas que penetran el lóbulo anterior a través de los vasos; éstas fibras pueden influir sobre el flujo sanguíneo pero no tienen un papel importante en la regulación de secreción hormonal.

La regulación hipotalámica es **neurohormonal** por medio de hormonas estimulantes ó inhibitorias transportadas por los **vasos porta** a la adenohipófisis. El lóbulo posterior es ricamente inervado a través del tallo hipofisario por el tracto supraóptico y tuberohipofisario.

HISTOLOGIA

La microscopía electrónica y la inmunocitología ha permitido a los investigadores definir varios tipo celulares y, a desarrollar una clasificación histológica que correlaciona los hallazgos estructurales con la producción hormonal y actividad endocrina.

Se ha aceptado durante mucho tiempo la noción que la adenohipófisis está compuesta por 3 líneas celulares: células acidófilas, basófilas y cromóforas; por

su simplicidad y por el peso de la tradición esta nomenclatura ha influido en la terminología especialmente la relacionada a la patología.

Basados en la inmunocitología y hallazgos ultraestructurales se ha desarrollado una **nomenclatura funcional** que está ganando aceptación.

Esta nomenclatura reconoce 5 tipos celulares que producen las 6 hormonas adenohipofisarias conocidas. De éstos 5 tipos, dos – células productoras de prolactina (**lactotropas**) y células productoras de GH (**somatotropas**)- pertenecen a las acidófilas y las otras 3 que pertenecen a la serie basófila producen ACTH(**corticotropas**), TSH (**tirotropas**), FSH Y LH.(**gonadotropas**).

Células somatotropas : Representan el 50% de las células adenohipofisarias y se localizan principalmente en las alas laterales; contienen un bien desarrollado retículo endoplásmico rugoso, aparato de Golgi prominente y gránulos secretores de 300 a 600 nm.

Células lactotropas: Constituyen 15-20% de la adenohipofisis, su tinción puede ser acidófila ó cromófoba , se distribuyen aleatoriamente en la glándula sin embargo predominan en la región posterolateral cerca del lóbulo neural. A la microscopía electrónica contienen gránulos secretorios grandes arriba de 700 nm.y otros más pequeños con retículo endoplásmico rugoso prominente de forma oval de 150-300 nm. Una característica de los gránulos es su exocitosis ó extrusión desde la célula a la superficie lateral distante de los capilares.

El número de células lactotropas puede variar en ciertas condiciones; éstas pueden aparecer en la glándula fetal por efecto de estrógenos maternos; así mismo incrementan espectacularmente durante el embarazo y lactancia, esto es una verdadera hiperplasia y explica el mayor peso hipofisario en la mujer múltipara.

Células Corticotropas: Son productoras de ACTH y representan el 15-20 % de las células adenohipofisarias, se tiñen positivamente con tinción PAS . además producen otros fragmentos de pro-opiomelanocortina como B-lipotropina y endorfinas.

En el hipocortisolismo los corticotropos pueden aumentar en número y tamaño; en pacientes con tumores productores de hormona liberadora de corticotropina (CRH) los corticotropos se hipertrofian y presentan hiperplasia.

Células Tirotropas: Son productoras de TSH y constituyen el 5% de la glándula siendo las menos numerosas; son basofílicas y se tiñen con PAS; se localizan en la porción anteromedial de la pars distalis. Incrementan su número y tamaño en pacientes con hipotiroidismo primario.

Células gonadotropas: Productoras de FSH-LH constituyen cerca de 10% de las células adenohipofisarias ; también se encuentran de forma aleatoria en las alas laterales, a veces cerca de las células lactotropas .son basófilas PAS positivas, aunque producen ambas hormonas puede haber lactotopos productores sólo de FSH o sólo LH . Incrementa su tamaño posterior a la extirpación gonadal sin embargo el efecto de esteroides gonadales no ha sido suficientemente documentado.

REGULACIÓN HIPOFISARIA ^(1,2)

La secreción de hormonas por neuronas hipofisiotrópicas es regulada por neurotransmisores desde neuronas intermediarias, y por retroalimentación negativa ó positiva hormonal, ésta puede ser mediada directamente ó a través de la secreción de catecolaminas, indoleaminas y otros neuropéptidos. En el humano las vías exactas son inciertas y, en particular el papel de otros neurotransmisores no es clara.

Una gran cantidad de péptidos se distribuyen ampliamente en el hipotálamo y el resto del sistema nervioso central (SNC) y, denotan una función neurotransmisora, tal el caso de la TRH, somatostatina, encefalinas , endorfinas, sustancia P, calcitonina y angiotensina; otros péptidos identificados originalmente a nivel intestinal también se encuentran en SNC e incluye: Insulina, glucagon, gastrina, colecistoquinina, péptido intestinal vasoactivo, secretina y motilina; su función no es del todo clara, pero su presencia en ambos niveles sugiere un "axis" intestino-cerebro que puede estar involucrado en la función metabólica y nutricional. ⁽¹⁾ La interacción de este complejo sistema se describirá con la regulación de prolactina.

PROLACTINA

Pro lactina es la hormona adenohipofisaria que estimula la secreción láctea, según definición de Riddle y col.(1933). Fue descubierta en 1928 en la hipófisis de vaca, y es considerada, filogenéticamente, la hormona más antigua del reino animal. Ha sido detectada en insectos, anfibios, peces y mamíferos. Su actividad luteotrófica se estableció hasta 1945, también se le conocía como hormona lactotrófica.

En un principio fue difícil su aislamiento pues su estructura es semejante (en un 16%) a la hormona de crecimiento (GH) y ambas se localizan en la hipófisis, solamente que la GH en mayor concentración. Su existencia como una entidad química, distinta de la hormona del crecimiento, se estableció a través de una serie de estudios realizados entre 1965 y 1971, conociendo también como se lleva a cabo su secreción, donde interactúan diversos factores fisiológicos con componentes neurohormonales hipotalámicos positivos y negativos.

SINTESIS

PRL consiste de 198 aminoácidos cuya secuencia completa no ha sido conocida y tiene un peso molecular de 21,500 kDa; de los primeros 50 aminoácidos más del 80% son idénticos a la prolactina bovina, su homología con GH y el lactógeno placentario humano (hPL), reflejan su asociación con un gene precursor común GH-PRL-hPL situado en el cromosoma 6. PRL es sintetizada por células lactotropas que comprenden el 20% de las células de la hipófisis anterior. Lactotropos y somatotropos son derivados de un precursor celular común que puede originar un tumor secretor de ambas PRL y GH.

Esta es la secuencia de los primeros 23 residuos aminoácidos correspondientes al extremo N-terminal

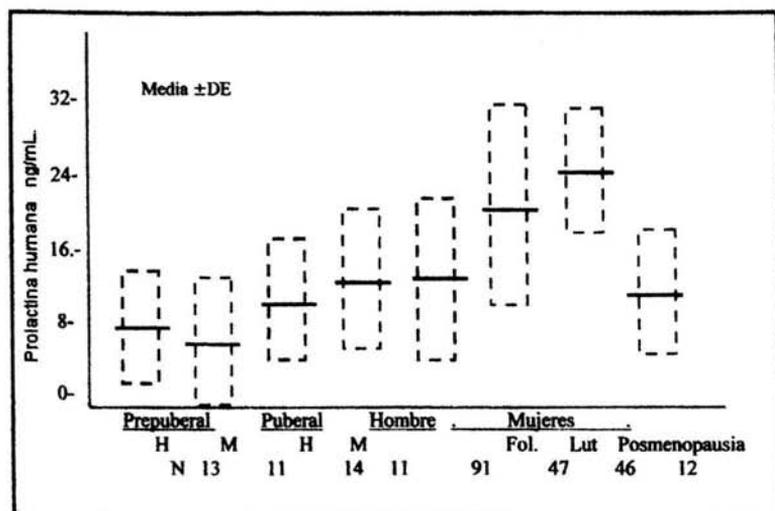
NH₂-leu-pro-ile-cys-pro-gly-ala-ala-arg-cys-gln-val-thr-leu-arg-asp-leu-phe-asp-arg-ala-v

Pro lactina (PRL) Se presenta en 3 formas moleculares little-PRL, big-PRL y macroprolactina o big big-Prolactin siendo la hormona adenohipofisaria que interviene en la lactancia, por medio de eventos fisiológicos y bioquímicos.

En un sujeto normal el 80 al 90% consiste en la forma pequeña pero funcional l-PRL (little Prolactin) constituida por 199 monómeros de aminoácidos también llamada nativa; la forma hormonal de mayor peso molecular 40,000-50,000 daltons (big-PRL) se presupone es una forma de depósito, que pocas veces es

detectada en el suero y su actividad biológica es casi nula, sin embargo se le detecta en los padecimientos de hiperprolactinemia sin manifestaciones clínicas patológicas, al vez segregada directamente por la hipófisis o representa una forma de agregados poliméricos.

La forma dimérica de la big-PRL que quizás tenga unida una inmunoglobulina IgG, es la llamada macroprolactina (big big-Prolactin) con un peso molecular superior a los 100,000 daltons y sin actividad biológica.



VARIACIONES DIARIAS Y CIRCADIANAS ⁽⁴⁾

Los niveles séricos de prolactina tiene variaciones diarias y circadianas, su secreción es pulsátil, como lo describió Sassin y col. midiendo los niveles sanguíneos cada 20 minutos, y con aumentos de hasta 50%.

Tiene un ritmo circadiano con aumentos o picos secretorios durante la etapa de sueño, iniciando entre los 60 y 90 minutos de iniciado el sueño y alcanzando los valores mas altos principalmente en las etapas mas profundas (fase REM). Dichos valores no descienden sino hasta dos horas después de haber despertado y poco a poco disminuyen hacia el final de la tarde, sin una tendencia a repetirse en el mismo sujeto en días posteriores, una vez en circulación la vida de la prolactina media se estima en 14 minutos. El rango de niveles basales en promedio es de 1.39 a 24.2 ng/mL en mujeres; para hombres 1.61 a 18.77 ng/mL.

Al parecer las variaciones por horario y durante el sueño se deben a que el estímulo dopaminérgico del hipotálamo se va modificando, la fluctuación circadiana no se ve afectada por la administración de anticonceptivos

VARIACION CICLICA DIURNA Y MENSTRUAL ⁽⁴⁾

Prolactina es secretada en ondas pulsátiles de 4-14 por día (60% durante el sueño)²⁵ la amplitud de los pulsos varía grandemente entre cada individuo; en algunos estudios se sugiere que los niveles de prolactina varían durante el ciclo menstrual sin embargo la naturaleza precisa de esta relación permanece inelucida; múltiples investigadores han demostrado niveles de prolactina significativamente más elevados durante la ovulación y la fase lútea.⁽²⁷⁾ Estos niveles en la fase media del ciclo pueden ser resultado del incremento en el estradiol circulante de la etapa periovulatoria

COMIDA

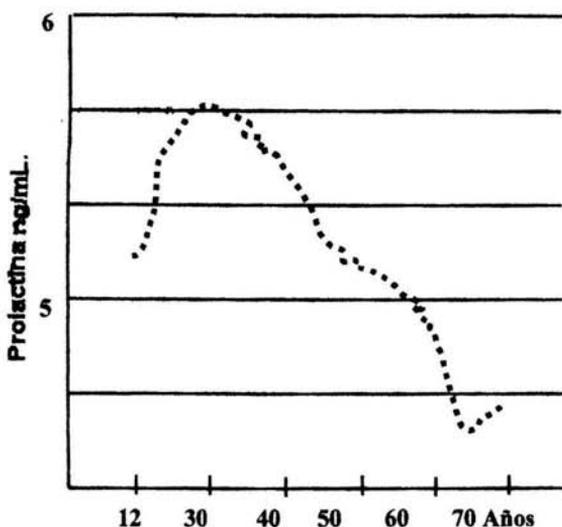
Abruptos picos secretorios ocurren dentro de la primera hora de una comida tanto en individuos normales como en pacientes embarazadas con hiperprolactinemia, sin alcanzar los niveles de los pacientes con prolactinomas. Al parecer los aminoácidos metabolizados de los componentes de los alimentos mantienen el estímulo para la secreción de prolactina.²⁶

STRESS

La presencia de diferentes estímulos inespecíficos, como pueden ser el coito, el ejercicio, cirugía, curso de hipoglucemia insulínica, etc. provocan variaciones en la secreción de prolactina, pudiendo ser algunas de naturaleza adaptativa como la ocurrida en hipoglucemia; la naturaleza y el significado de estos cambios no está claramente definida; en mujeres la estimulación del pezón, el trauma de pared torácica y la infección por herpes Zoster de la mama puede resultar en aumentos en la secreción de prolactina, en parte, a través de vías neurales aferentes²⁹ en contraste tal estímulo no causa aumento de la hormona en hombres.

EDAD

Los niveles de prolactina promedio son levemente más altos en mujeres premenopáusicas que en hombres, probablemente debido a un efecto directo del estrógeno sobre la hipófisis ó, a las alteraciones mediadas por los mismos en el tono dopaminérgico³⁰. Algunos estudios sugieren que los niveles de prolactina en mujeres declinan con la edad, particularmente después de la menopausia³¹ la respuesta de la prolactina a agentes farmacológicos (vr.gr. TRH) disminuye con la edad en mujeres tal vez por la deficiencia estrogénica postmenopáusica.



ESTADO FISIOLÓGICO

Se ha establecido el papel único de la prolactina en iniciar y mantener la lactancia; con el embarazo los niveles de prolactina aumentan progresivamente, los estrógenos juegan un papel mayor en el estímulo para su secreción. Durante las 4-6 semanas después del parto la prolactina aumenta en la circulación 60 veces más que la basal, principalmente por el reflejo de succión; la respuesta al estímulo del pezón por sí misma disminuye secretando menor cantidad de prolactina aún cuando la lactancia se mantiene, la naturaleza de éste fenómeno es incierta.

En específico en la glándula mamaria la prolactina estimula las células secretoras alveolares induciendo la síntesis y secreción de leche, pero también se requiere de insulina e hidrocortisona para que las hormonas corticoesteroides trabajen sinérgicamente estimulando el sistema lactosa-sintetasa. Las cinasas proteicas dependientes del AMP cíclico inducen la síntesis de caseína por producción de RNA mensajero específico.

NIVELES DE PROLACTINA DURANTE EL EMBARAZO ⁽³⁾

Durante la gestación las concentraciones de prolactina aumentan gradualmente a partir de la implantación y siguen en ascenso casi lineal hasta el parto. Preparando a la glándula mamaria para la lactancia. Las células lactotrofas se ven aumentadas en número y tamaño considerablemente, durante los últimos 2 trimestres tal vez inducidas por el aumento de estrógenos hasta 10 veces más que en la etapa pregestacional. El mayor estímulo para su producción refleja es la succión y estimulación del pezón, efectuada por las vías neurales desde la mama hasta los centros cerebrales.

Durante la gestación normal en el primer, segundo y tercer trimestre los niveles están alrededor de 75, 116 y 216 ng/mL. respectivamente según reportan Tyson y col. El nivel máximo lo alcanza en la semana 25 y empieza a disminuir hacia la 38ª semana. El ritmo circadiano y su secreción por pulsos se mantiene durante todo el embarazo.

Durante la gestación los niveles de prolactina en el líquido amniótico llegan hasta 1000 ng/mL., la mayor concentración que en cualquier otro fluido orgánico, esto sucede entre la 15ª y 20ª semana de gestación y desciende poco a poco hasta el final del embarazo a 450 ng/mL. Se presupone que es producida por la hipófisis fetal y la materna, con una posible función de osmorregulación del feto, para la supervivencia en el medio acuático intrauterino, contribuyendo así a la maduración pulmonar con aumento en el contenido de fosfolípidos y cambios en la relación lecitina-esfingomielina

Tabla 1.- Niveles de prolactina durante el embarazo.

(Fuente: Tyson y col. Am. J. Obstet. Gynecol 113:14, 1972)

PRL ng/mL. En plasma			
	No. Muestras	Media	Límites
Primer trimestre	54	75	22.5-150.7
Segundo	33	116.1	52.3-211.5
Tercer	36	216.3	98.7-558.4
Día 0-4 después del parto, comenzada la lactancia.	15	381.3	191.8-621.5
Sangre del cordón	2	445	No aplica

Los niveles reportados en la tabla 1 pueden variar de acuerdo a los autores y la población estudiada, el reporte de los niveles en cordón umbilical no se determinaron en el estudio referido.

En observaciones en animales se ha detectado secreción láctea en los alvéolos mamarios durante el embarazo, cuando la prolactina aún no ha alcanzado sus máximos niveles, asumiendo el efecto lactogénico a hormonas placentarias. Ahora en contraparte cuando una mujer en el tercer trimestre de embarazo tiene la prolactina elevada no está secretando realmente leche, lo que sucede es que hay un bloqueo de la lactancia por acción inhibitoria periférica de los esteroides sexuales, actuando sobre el epitelio mamario mas que inhibiendo la secreción de prolactina, como pueden ser los andrógenos, que compiten por los receptores de prolactina del epitelio alveolar. En el trabajo de parto, sus niveles descienden un poco para volver a elevarse inmediatamente después del nacimiento. La lactancia se inicia de 1 a 5 días después del parto, y continúa durante el puerperio a pesar de que la prolactina vuelve a niveles basales considerados normales durante las 3 a 6 semanas del posparto, la succión provocará aumento en la secreción de prolactina que puede ser de 6 a 20 veces el valor basal entre la segunda y sexta semana, aproximadamente como a la doceava semana no se percibe elevación durante la succión del pezón, aunque la lactancia continúe, la galactopoyesis se mantiene por el efecto succión-vaciamiento de la glándula mamaria.

La secreción continua de la prolactina pos-parto depende por completo del estímulo de succión en los pezones, la enervación de éstos conduce el estímulo a la médula espinal y al tallo cerebral hasta llegar al hipotálamo, donde se inhibe la liberación en la eminencia media del Factor Inhibidor de la Prolactina (PIF).

SECRECIÓN DE PROLACTINA, MECANISMOS DE REGULACIÓN E INHIBICIÓN

Diversos factores farmacológicos y fisiológicos interaccionan con elementos neurohormonales hipotalámicos, llevando a cabo una regulación de la actividad de la prolactina.

Existe la probabilidad de una retroalimentación negativa (feedback) en lo que podríamos llamar un circuito cerrado hipofiso-hipotalámico, a través de la misma hormona, llegando al hipotálamo por conexiones vasculares o por flujo axonal retrógrado, inhibiendo así su propia secreción.

El sistema nervioso central es el que regula la secreción de prolactina mediante un mecanismo de inhibición, vía conexiones hipotálamo-hipófisis. El hipotálamo ejerce una función importante inhibitoria para establecer el nivel normal de secreción de prolactina, a través de un factor no identificado llamado factor PIF (Prolactin Inhibitor Factor) su efecto tónico inhibitorio es predominante, y cuando se presenta una desconexión hipotálamo-adenohipofisaria por sección del tallo hipotalámico o por lesiones destructivas hipotalámicas lleva consigo una hipersecreción de prolactina.

Al obtener extractos hipotalámicos de cerdo purificados, se observó que las sustancias contenidas que actuaban como factores inhibidores de la liberación de prolactina eran algunos alcaloides como la ergolina y compuestos similares, iones metálicos divalentes como el cobre, níquel o zinc.

La L-Dopa es el precursor de la formación en grandes cantidades de dopamina, a esta última se le atribuye ser el verdadero factor PIF fisiológico, ya que presenta un control importante inhibiendo la liberación de la prolactina, por la presencia de un tracto tuberoinfundibular-intrahipotalámico dopaminérgico, que lleva dopamina a las regiones pericapilares de la zona externa de la eminencia media.

DOPAMINA ⁽⁶⁾

La acción de la dopamina es mediada por subtipos de receptores, cada uno miembro de la superfamilia -transmembrane G protein-coupled receptor (GPCR).

Los receptores dopaminérgicos, tienen el siguiente mecanismo de acción:

Receptor	Mecanismo de Acción
D1	Aumenta el AMP Cíclico
D2	Disminuye el AMP Cíclico
D3	Disminuye el AMP Cíclico
D4	Disminuye el AMP Cíclico
D5	Aumenta el AMP Cíclico

Los receptores dopaminérgicos D1 están localizados en la zona compacta de la sustancia nigra y presinápticos en los axones estriales que vienen de las neuronas corticales y de las células dopaminérgicas de la sustancia nigra.

Los receptores D2 se localizan en la membrana postsináptica de las neuronas estriales y en la membrana presináptica de los axones en la sustancia nigra que provienen de las neuronas ubicadas en los ganglios basales.

En la hipófisis, los receptores tipo 2 (D₂) son predominantes y median la inhibición de PRL. La activación ellos inhiben la vía del AMP cíclico, causando hiperpolarización de la membrana y cierre de los canales de calcio, estos eventos bloquean la exocitosis de los gránulos secretorios por la reducción de los niveles de calcio libre intracelular. Debido a su potente efecto inhibitorio, las alteraciones fisiológicas, farmacológicas ó patológicas en la secreción de Dopamina causan elevación de los niveles de prolactina. Como se discute más adelante los agonistas dopaminérgicos juegan un papel muy importante en el manejo de los estado hiperprolactinemicos.

METABOLISMO DE LA DOPAMINA

1. La Fenilalanina es convertida en Tirosina por la enzima Fenilalanina Hidroxilasa
2. La Tirosina se convierte DOPA (Dihidroxifenilalanina) por la enzima Tirosina Hidroxilasa
3. La DOPA se convierte en Dopamina por la enzima Dopa decarboxilasa (DDC).

La Dopamina no atraviesa la barrera hematoencefálica por lo cual es necesario administrar Levodopa, la cual si es capaz de atravesar esta barrera y se convierte en dopamina por la DDC. Esta Dopamina actúa sobre los receptores D1 y puede causar arritmias por su efecto sobre esos receptores.

Si se aplica una dosis de 4 ug/kg/minuto durante 3 a 4 horas produce una clara disminución de forma rápida y sostenida, regresando a sus valores anteriores una vez que se suspende el medicamento.

Al igual que la dopamina, la apomorfina y bromoergocriptina, otras drogas agonistas que utilizan las vías dopaminérgicas, tienen control inhibitorio sobre la hormona prolactina, sin embargo no son las únicas provenientes del hipotálamo.

Por otro lado las catecolaminas y los alcaloides muestran su efecto inhibitorio tanto *in vitro* como *in vivo*, actuando directamente sobre la hipófisis por las vías catecolaminérgicas aumentando el contenido hipotalámico de PIF.

En otros reportes sobre el **factor liberador de prolactina (PRF)** que es producido por el hipotálamo, se presupone que puede ser la Hormona liberadora de tirotropina (TRH), la *Hormona liberadora de tirotropina (TRH)* estimula la síntesis y liberación de prolactina *in vivo* e *in vitro*, en tejido tanto normal como neoplásico. A pesar que la dosis farmacológica de TRH resulta en una rápida liberación de prolactina después de la administración endovenosa en humanos su papel fisiológico en la modulación de la secreción de prolactina no se ha establecido; por ejemplo, la liberación de prolactina estimulada por succión no se acompaña por una secreción significativa de TRH; en el hipotiroidismo primario se encuentra elevación de la TSH mediada por aumento de la secreción de TRH, en respuesta a la misma, se produce un incremento en los niveles de prolactina; por lo que se ha sugerido que la disminución de la dopamina hipotalámica está implicada en la hiperprolactinemia asociada a hipotiroidismo.

De igual forma se hace mención de varias sustancias que han presentado la función de PRF como el Polipéptido Intestinal Vasoactivo (VIP), presente en el hipotálamo y en la sangre del tallo hiposifario, el ácido gamma-hidroxi-butírico (metabolito del GABA, ácido gamma aminobutírico), la prostaglandina E₂, la serotonina, los estrógenos y algunos extractos de la glándula pineal.

Peptido Intestinal Vasoactivo (VIP) puede selectivamente estimular ó potenciar el efecto liberador de prolactina de la TRH; existe evidencia de receptores VIP en los lactotrofos y existe evidencia que el Péptido Intestinal Vasoactivo puede ser secretado por la hipófisis y estimular la secreción de prolactina a través de un mecanismo paracino ó autócrino, sin embargo la significación clínica de ésta regulación en humanos es desconocida.

GnRH presenta propiedades estimulatorias. La administración de GnRH induce la liberación de prolactina en mujeres normocíclicas.¹⁵ La incubación de lactotrofos en presencia de GnRH induce liberación de prolactina. Estas investigaciones sugieren que la GnRH directamente ó a través de mecanismos paracinos que involucran a los gonadotrofos puede ser de importancia en evocar la liberación de prolactina.⁽⁵⁾

Serotonina es otro factor que puede estimular su secreción.¹⁹ los agonistas serotoninérgicos parecen incrementar los niveles de prolactina a través de receptores específicos, esto explica por qué sólo ciertos antagonistas son capaces de disminuir la secreción de prolactina.²⁰

Bombesina, angiotensina II, histamina antagonistas (H₂), y opiáceos son otros factores con un papel estimulatorio.

Algunas sustancias que bloquean a los receptores dopaminérgicos aumentan la secreción de prolactina, como sucede cuando bajan las catecolaminas por efecto de medicamentos como pueden ser las fenotiazinas, reserpina, metil-Dopa, el triptofano, clorpromacina, y el sulpiride que es un anti-psicótico utilizado en esquizofrenia.

Algunos casos por efectos de medicamentos como neurolépticos, diversos esteroides, pentobarbital sódico (durante la anestesia) producen una disminución del contenido hipotalámico del factor inhibidor de prolactina (PIF) por vía serotoninérgica, estimulando la secreción de la hormona.

Durante los tratamientos con estrógenos como el 17 β -etionilestradiol, se denota una elevación notable de los niveles en el suero, sin que se presente galactorrea ni agrandamiento importante de las mamas.

PRUEBAS DE ESTIMULACIÓN DE PROLACTINA

No se ha establecido cual prueba es mas efectiva para el diagnóstico diferencial de las hiperprolactinemias, se ha utilizado a la clorpromacina intramuscular como estimulador, a dosis de 0.7 mg/kg de peso, seguidos de determinación de prolactina en sangre a los 0, 30, 60, 90 y 120 minutos, observando una elevación de 30 a 60 minutos después, y se observa su pico más alto entre los 60 y 90 minutos, esta técnica es utilizada en pacientes con síndrome de galactorrea-amenorrea. Una respuesta normal será un incremento del doble al cuádruplo en los valores basales. En pacientes con tumor no responderán al estímulo ya que su prolactina está elevada, por otra parte pacientes con lesión del lóbulo anterior de la hipófisis no presentan respuesta. Como efectos secundarios de esta prueba pueden presentarse vértigo, somnolencia e hipotensión. El fundamento de esta prueba es la actividad de la clorpromacina a nivel hipotalámico inactivando el PIF.

Otro ensayo utilizado es la administración de la Hormona liberadora de tirotropina (TRH) sintética intravenosa 500 ug. Que está basada en la actividad de la TRH estimulando a nivel hipofisiario. Utilizada para evaluar pacientes con exceso de prolactina o deficiencia de la misma. Se obtienen muestras a los 0, 15, 30, 45 y 60 minutos, observando cifras máximas a los 15-30 minutos por lo general mayores dos a cuatro veces que la basal.

En pacientes con tumor secretor de prolactina no habrá respuesta pero el valor basal estará elevado, y si existe daño en la hipófisis anterior no habrá respuesta y el valor inicial estará bajo. La respuesta será máxima si se realiza la estimulación a las 6 de la mañana y será menor si se realiza alrededor de las 18 hrs. No se reportan efectos secundarios a esta prueba.

Incluso el procedimiento de hipoglucemia inducida por insulina también se ha utilizado para estimular la secreción de prolactina, sus resultados son variables.

También se cuenta con pruebas dinámicas de reserva hipofisiaria, en uno de ellos se administra L-Dopa, pero tiene muchos efectos colaterales y tiende a desaparecer. Otro más administra 20 mg. aplicado por vía oral de Factor Liberador de Tirotropina (TRF por sus siglas en ingles) provocando un aumento de 2 a 3 veces sobre los niveles basales a la hora, pero tiene un rango de desviación muy grande con respuestas muy fluctuantes y de menor magnitud.

Por último la prueba de sulpirida 50 mg. intramuscular cuya respuesta en una mujer normal es superior a 600% de elevación a los 30 minutos dándonos un buen margen para valorar una respuesta anormal.

PRUEBAS DE SUPRESIÓN DE PROLACTINA

Se han aplicado pruebas de supresión utilizando bromocriptina vía oral, con mínimos efectos vasculares y uterotónicos, su vida media es de 4 a 8 horas, su función terapéutica se explica por su propiedad agonista dopaminérgica, con resultados de 3 a 4 horas posteriores y con duración de 20 a 30 horas.

Una sobrecarga de agua 20ml/kg ingerida en 30 minutos conlleva a hipoosmolalidad, y con ello una supresión de la secreción de PRL.

La supresión con L-Dopa actúa estimulando al PIF en producido por el hipotálamo, se administran 500 mg. vía oral, y se determina la prolactina a los 0, 30, 60, 90 y 120 minutos, provoca un descenso por lo menos del 50% con respecto al valor basal, aunque algunos tumores hipofisarios son autónomos y no responden, llevando a una supresión parcial del exceso de prolactina, por lo que esta prueba no es muy confiable.

HIPERPROLACTINEMIA ^(16,17,19,22,36)

SÍNDROME DE GALACTORREA-AMENORREA Una secreción descontrolada de prolactina o hiperprolactinemia, puede provocar anovulación y amenorrea secundaria de aparición espontánea, como en el síndrome de Forbes-Albright, causada por tumor o también el síndrome de Chiari-Frommel que cursa con galactorrea persistente después del embarazo debido a un trastorno funcional.

Haciendo una revisión histórica de este padecimiento, Greenblatt menciona a la galactorrea como síntoma principal, y ha sido reportada desde antiguas leyendas mitológicas, la Biblia en el libro de Jacob, menciona un caso de galactorrea patológica, Chiari en 1855 describió un cuadro de lactancia persistente y amenorrea del posparto y así muchos otros reportes han sido publicados.

El síndrome de galactorrea-amenorrea cuadro conocido también como de Argonz y Del Castillo es un padecimiento que se presenta en mujeres jóvenes en sus años reproductivos, en reportes de autores como son Sakiyama y Quan (Obstet.Gynecol.Surv.38:689,1983) este padecimiento sería del 40 al 50% de todas las formas de lactancia no puerperal; éste síndrome es la clásica descripción de la manifestación clínica de hiperprolactinemia, sin embargo puede verse un amplio espectro de alteraciones reproductivas, niveles elevados de prolactina son encontrados en aproximadamente 20% de pacientes con amenorrea secundaria.³⁵

Mujeres con hiperprolactinemia pueden presentar diversas anomalías en la función gonadal incluyendo oligomenorrea ó alteraciones en la fase lútea; así la galactorrea afecta sólo ~30% de pacientes con hiperprolactinemia, pero la presencia de galactorrea en una mujer con algún desorden ovulatorio incrementa la posibilidad de que la hiperprolactinemia sea causa de amenorrea. Pacientes con amenorrea primaria y pubertad retardada pueden cursar con hiperprolactinemia.

La galactorrea sin embargo, ocurre en el 25% de mujeres con niveles normales de prolactina; pero puede presentarse hiperprolactinemia intermitente en un estudio de nueve mujeres normoprolactinémicas con galactorrea 8 presentaron elevación de prolactina durante el sueño.

Hipogonadismo es frecuentemente encontrado en pacientes con hiperprolactinemia. El hipogonadismo está asociado con decremento ó inapropiados niveles de hormona luteinizante (LH) y folículo estimulante(FSH)relacionado con el estado de deficiencia estrogénica. Muchos investigadores sugieren que a puede suprimir la espontánea liberación de LH por decremento en niveles endógenos de GRH. La restauración de periodos ovulatorios con la administración exógena de GnRH pulsátil confirma la importancia de estas alteraciones como clave en el hipogonadismo de éstas mujeres.⁴¹

Prolactina puede modular la secreción androgénica a nivel suprarrenal y ovárico resultando en el incremento de dehidroepiandrosterona sulfato y testosterona.⁴² con evidencia clínica de hiperandrogenismo.

Se sospecha de tumores productores de prolactina, llamados adenomas (causa número 1 de tumores pituitarios) cuando se llegan a producir mas de 100 ng/mL. Los prolactinomas se clasifican en micro adenoma (tamaño menor a 10 mm), y macroadenoma (tamaño mayor a 10 mm), por lo que la presencia de galactorrea puede ser un signo de un proceso tumoral subyacente.

Los periodos menstruales y la fertilidad vuelven al extirpar el tumor mediante hipofisectomía transesfenoidal. Cuando se presenta recurrencia es recomendable aplicar bromocriptina incluso también para aquellas en la que la cirugía no sea viable o que la causa no sea un tumor.

De los pacientes con acromegalia activa el 20 al 40% de ellos cursan con hiperprolactinemia.

Es importante mencionar que no siempre que exista galactorrea la prolactina estará en niveles elevados, por lo que debe realizarse una investigación más cuidadosa.⁽³⁷⁾

Algunos pacientes con hiperprolactinemia idiopática (16%) presentan auto anticuerpos anti-prolactina, de ellos en el 4% se indujo la hiperprolactinemia por drogas, el 3% presentaron prolactinoma y otro 3% asociado a otras causas. Estos pacientes usualmente no tienen sintomatología como amenorrea o galactorrea y, se pueden presentar niveles de prolactina hasta de 950 ng/mL⁽²⁴⁾.

Debe quedar bien claro que galactorrea e hiperprolactinemia no son sinónimos, es probable que el inicio haya sido un aumento transitorio de la hormona dando por resultado el síntoma que se mantiene aún desaparecido el estímulo que le dio origen.

Por otro lado una deficiente secreción puede originarse por un infarto hipofisario como en el síndrome de Sheehan (insuficiencia de la hipófisis anterior), que se advierte en el período posparto, como signo precoz y valioso de hipopituitarismo que puede ser parcial o total, o bien una deficiencia de secreción de prolactina aislada sin manifestaciones clínicas.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL HIPERPROLACTINEMIA ^(15,17,18)

La hiperprolactinemia tiene múltiples causas; la determinación de prolactina debe realizarse en estado basal sin estímulos por ejemplo después de un examen clínico mamario, y en caso elevado repetirse. Los tumores hipofisarios son clínicamente los más importantes ya que la hiperprolactinemia puede ser detectada hasta en el 40% de pacientes con acromegalia y han sido reportados casos en pacientes con enfermedad de Cushing.

Elevación sustancial en la elevación de prolactina(>150 ng/mL) indica un tumor hipofisario^(22,23,24), niveles mucho más elevados tiene buena correlación con macroadenomas. Elevación moderada (25–100 ng/mL) puede estar asociado con múltiples diagnósticos, otras causas de hiperprolactinemia deben ser excluidos antes de que un tumor sea considerado, como hipotiroidismo primario, embarazo, insuficiencia renal crónica etc.

MEDICAMENTOS QUE CAUSAN HIPERSECRECIÓN DE PROLACTINA

Estos medicamentos ingeridos aumentan la secreción de prolactina mediante una inhibición dopaminérgica.

a) **Tranquilizantes:** Disminuyen el nivel de catecolaminas hipotalámicas o bien bloquean los receptores dopaminérgicos pituitarios.

Fenotiazinas: (Clorpromazina, trimeprazina, tioridazina, etc.),

Diazepóxidos:

Haloperidol

Metoclopramida

Antidepresivos tricíclicos

La morfina, heroína

Sulpirida

Domperidona

Meprobamatos

Isoniazidas

Anfetamina

b) **Antidepresivos:** la reserpina y la metildopa actúan disminuyendo el contenido hipotalámico de la hormona dopamina además de llevar a cabo estimulación serotoninérgica.

c) **Anticonceptivos hormonales:** Efecto lactótrofo pituitario, la galactorrea puede aparecer durante o una vez suspendido el medicamento.

BROMOCRIPTINA

actúa como agonista de los receptores de dopamina tanto al nivel hipotalámico como en los lactotropos hipofisarios.¹³ Se compone de un residuo de ácido lisérgico y una fracción tripeptídica, con una estructura similar a la dopamina.

Por vía oral se absorbe el 40 al 90% del fármaco y la concentración sanguínea pico ocurre en 2 a 3 horas^(14,15,18); 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 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.

Una vez comenzado el tratamiento, los niveles de PRL se normalizan y los ciclos menstruales ovulatorios se restablecen después de 6 meses de tratamiento. En pacientes con microprolactinoma, el tamaño del tumor en muchos casos disminuye después de 6 semanas de tratamiento,¹ pero si éste no se mantiene por más de 1 año, puede ocurrir una reexpansión tumoral.^{1,14} Se describen casos de grandes tumores que han desaparecido después de 2 años de tratamiento,¹⁵ aunque se ha visto un efecto "rebote" en los niveles de PRL sérica y reexpansión tumoral al suspenderlo.^{16,17}

Las mujeres que han recibido tratamiento a largo plazo con agonistas dopaminérgicos, pueden reevaluarse a los 5 años^(21,23); si la hiperprolactinemia está en remisión, el tratamiento podrá suspenderse, si el tumor ha desaparecido; en caso de reaparecer la hiperprolactinemia se reiniciará el tratamiento.¹ La bromocriptina se utiliza en ocasiones como tratamiento preoperatorio en tumores grandes, pero debe evitarse su uso prolongado por el riesgo de que ocurra una fibrosis tumoral, lo que haría más difícil y menos efectivo el acto quirúrgico, por ello se recomienda como tratamiento preoperatorio sólo por 3 meses previo a la intervención.¹

Cuando la bromocriptina se usa por vía oral se comienza con dosis de 1,25 mg/día en la noche, la primera semana, luego se aumentará en las semanas subsiguientes 1,25 mg más hasta alcanzar la dosis tolerada por el paciente y necesaria para mantener los niveles de PRL en la normalidad. Es infrecuente que las pacientes con hiperprolactinemia requieran más de 7,5 mg de bromocriptina.¹⁸ Las náuseas, vómitos, mareos, hipotensión ortostática, congestión nasal, constipación y fenómeno de Raynaud son los efectos indeseables que se presentan con mayor frecuencia durante el uso de este medicamento y que se exacerban con el consumo de alcohol.

En las pacientes con intolerancia oral, la bromocriptina puede usarse por vía vaginal en dosis similares, lo cual disminuye la frecuencia de efectos colaterales.¹⁹

La vía intramuscular también se usa actualmente a través de una forma de bromocriptina de acción prolongada conocida como parlodel-LAR (Long-acting-repeatable) y se administra en dosis de 50-200 mg cada 28 d.²⁰

Se describen pacientes con prolactinoma que no responden a la bromocriptina y se plantea que en estos casos existe un mecanismo deficiente de regulación dopaminérgico de las células adenomatosas e incluso puede existir una disminución de los receptores dopaminérgicos D₂ unido a un defecto posreceptor.²¹

Otras drogas derivadas de la ergocornina se han utilizado con éxito en el tratamiento de la hiperprolactinemia, dentro de ellas tenemos: la lisurida, pergolida, metergolina, lergotril y mesulerginas con resultados favorables, aunque con menor número de informes en la literatura.^{22,23} Nosotros evaluamos la eficacia a corto plazo del tratamiento de la hiperprolactinemia idiopática con lisurida, y resultó ser tan eficaz como la bromocriptina, con escasos efectos colaterales.²⁴

Se ha continuado la búsqueda de otros derivados ergóticos efectivos para disminuir los niveles de PRL plasmática y que sean a su vez mejor tolerados por las pacientes; así apareció un agonista dopaminérgico no derivado de la ergocornina: la quinagolida (CV 205-502), que actúa al nivel de los receptores de dopamina D₂ por lo cual los efectos dopaminérgicos indeseables son menores pues éstos dependen más de los receptores D₁. Puede emplearse en dosis de 0,075 mg-0,30 mg/día de una sola vez, por ello su uso a largo plazo es más tolerado que la bromocriptina.^{25,26} Y recientemente, apareció en el arsenal terapéutico la cabergolina, un agonista dopaminérgico con una actividad biológica prolongada, alta eficacia y tolerancia, con muy buena respuesta en los casos de intolerancia o resistencia a la bromocriptina.

En un estudio de 75 mujeres (52 con adenomas) se suspendió la bromocriptina después de 3 a 5 años. En 42 de las 75 pacientes se reinició el tratamiento con bromocriptina debido a la reaparición de los síntomas, en 33 de 75 pacientes los niveles de PRL continuaron siendo normales o aumentaron levemente sin síntomas suficientes como para que fuera necesario reiniciar el tratamiento; por tanto, la bromocriptina puede suspenderse durante 2 meses cada 1 o 2 años y reiniciarse sólo si es necesario. Un embarazo intercurrente no afecta en forma adversa esta normalización prolongada y, de hecho, parece potenciar este efecto. Todavía no se ha establecido si las denominadas "curaciones" con el tratamiento consisten simplemente en el curso natural de la enfermedad o si representan un efecto específico, como un autoinfarto, como se explicó, al principio de esta revisión.

Los estudios ultraestructurales de los prolactinomas tratados con bromocriptina muestran regresión del retículo endoplásmico rugoso e involución del aparato de Golgi (estructuras involucradas en la traducción y el empaquetamiento de las hormonas peptídicas). Esto da como resultado la disminución del volumen de las células hasta un 60% del de las células de los adenomas no tratados. No hay acumulación de lisozima, necrosis celular ni daño celular endotelial. Los efectos son reversibles y puede producirse la reexpansión de un tumor disminuido de tamaño, algunas veces en forma rápida, por tanto, debe procederse con sumo cuidado cuando se suspende el tratamiento con bromocriptina en los pacientes con prolactinomas previamente grandes con extensión extraselar. Con el tratamiento de los macroprolactinomas durante varios años la recidiva tumoral es menos común y de menor grado.

Los problemas de los agonistas de la dopamina incluyen el costo, los efectos colaterales y la resistencia. Los efectos colaterales están relacionados con la dosis y son máximos al iniciar el tratamiento.

Vías de administración:

1. 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 ⁽¹⁶⁾. La medición del volumen tumoral mediante resonancia magnética, representa una buena ayuda también para el seguimiento de estas pacientes.

3. 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.

Se han desarrollado otros compuestos derivados de los alcaloides del cornezuelo, con actividad dopaminérgica, efectivos por vía oral, pero menos complejos y, por ende, menos costosos, entre los cuales podemos citar: el lergotril, la pergolida, la metergolina y la lisurida, entre otros. ^{4,5}

OTROS AGENTES ^(16,17,18)

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 más potentes, pueden tener una duración de la acción más 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:

1. Mayor afinidad por receptores D₂.
2. Mejor tolerancia
3. Vida media biológica prolongada

CABERGOLINA ^(20,35)

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.

La cabergolina se administra por vía oral y preferentemente durante las comidas. Tratamiento de trastornos hiperprolactinémicos: la dosis inicial recomendada es 0.5 mg a la semana, administrada en 1 ó 2 días (la mitad de un comprimido de 0.5 mg, por ej.: el lunes y el jueves). La dosis semanal debe aumentarse en forma gradual y de preferencia ir aumentando 0.5 mg semanales a intervalos mensuales hasta lograr la respuesta terapéutica deseada. La dosis terapéutica es generalmente 1 mg semanal y rangos desde 0.25 mg a 2 mg por semana. En pacientes hiperprolactinémicos pueden usarse dosis hasta 4.5 mg. La dosis semanal según la tolerancia del paciente puede administrarse como dosis única o dividida entre 2 o más dosis por semana. Se aconseja dividir la dosis semanal, en regímenes con dosis mayores de 1 mg, ya que la tolerancia con dosis únicas semanales mayores que 1 mg ha sido evaluada en pocos pacientes. Es aconsejable ir evaluando al paciente durante el incremento de la dosis, de modo de lograr determinar la menor dosis requerida para lograr el efecto buscado. Se recomienda monitorear los niveles de prolactina plasmática en forma mensual, ya que una vez que se ha logrado el efecto terapéutico se produce una normalización en los niveles de prolactina sérica, al cabo de 2 a 4 semanas.

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⁽¹⁹⁾. 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.

LISURIDA

La lisurida es un 8-amino-ergoleno con importante actividad agonista de la dopamina

La lisurida (lysenil, dopergin) en dosis pequeña posee efectos antiserotonínicos, por lo que se ha utilizado ampliamente en el tratamiento de la migraña⁶⁻⁸ y en dosis mayores tiene una importante actividad dopaminérgica, con elevada afinidad, en el sistema nervioso por los receptores dopaminérgicos del cuerpo estriado y del hipotálamo, sus neuronas son responsables de la liberación de dopamina. Se fija también en los receptores dopaminérgicos de los lactotrofos de la adenohipófisis. En ese sentido tiene una actividad, cuando menos, 10 veces mayor que la bromocriptina para disminuir los niveles de prolactina.⁸

La actividad inhibitoria de la secreción de prolactina comienza a la hora de administrada una dosis única del medicamento y se mantiene por 8 a 12 horas y parece ser acumulativa con dosis repetidas. En seres humanos, una dosis única de 0,1 mg de lisurida por vía oral fue capaz de disminuir los niveles plasmáticos de prolactina, y este efecto se incrementó con la continuidad del tratamiento.⁹ En pacientes con prolactinoma, el efecto supresor de la prolactina se prolonga mucho más allá de la suspensión del fármaco, sin que se haya observado un "efecto rebote".^{4,5,10} El tratamiento con lisurida, de manera similar que con otros agonistas dopaminérgicos, reduce el volumen de los macroprolactinomas en un alto porcentaje de los casos tratados y si se decide la conducta neuroquirúrgica, el pretratamiento con lisurida resulta muy útil para mejorar los resultados de la cirugía.^{21,23}

En un ensayo clínico controlado donde compararon lisurida y bromo-criptina, se encontraron efectos clínicos similares con las dosis de 0,2 y 2,5 mg, respectivamente.⁹ También se ha informado que los efectos secundarios son menores y mejor tolerados que con bromocriptina. Por estas razones decidimos evaluar la eficacia y seguridad de la lisurida como un proceder terapéutico alternativo en el tratamiento de la hiperprolactinemia.^{22,23}

ADENOMA HIPOFISIARIO

EPIDEMIOLOGIA

Los tumores productores de prolactina neoplasias epiteliales benignas que representan cerca del 40% de todas los tumores hipofisarios y 10-15 % de todos los tumores intracraneales^(7,15)

De ellos casi el 90 % son intrasellares pequeños y rara vez incrementan su tamaño.⁽¹⁸⁾

Este tumor es el más común de todas las neoplasias intracraneales y frecuentemente no se reconoce clínicamente ; 13 % a 25% de sujetos sometidos a autopsia presentan un tumor hipofisario no diagnosticado.^(7,10,23)

Dependiendo de la población estudiada se reporta una incidencia de 1 a 7.6 por 100 000; de acuerdo a estos valores el adenoma hipofisario no sólo es la neoplasia dominante de la región sellar sino que es uno de los más frecuentes a nivel intracraneal^(7,10,12) así, la transformación neoplásica hipofisaria puede considerarse un evento común aún cuando no se manifieste clínicamente.

Ningún grupo de pacientes está exento del desarrollo de un adenoma hipofisario; existe una clara tendencia de éstas lesiones conforme avanza la edad siendo más común en la tercera a sexta década de la vida; sólo raramente son diagnosticados en pacientes prepuberales. Basados en series quirúrgicas existe preponderancia por el sexo femenino, siendo más alto riesgo en la edad reproductiva; el origen de una mayor susceptibilidad es desconocida, pero puede ser más aparente que real ya que las manifestaciones clínicas* son más aparentes en mujeres y el diagnóstico realizado precozmente. Así la incidencia de adenoma es igualmente distribuido entre ambos sexos^(10,11,12)

*La mayoría de los prolactinomas en mujeres son pequeños al momento del diagnóstico; la cefalea y déficit neurológico son raros.

En contraste en el hombre típicamente tienden a ser grandes al tiempo del diagnóstico y pueden causar disfunción neuro-craneal, pérdida visual e hipopituitarismo.⁽¹⁸⁾

PATOGENESIS Y BIOLOGIA MOLECULAR ^(11,12)

Existe evidencia que indica que el desarrollo de neoplasias hipofisarias es un proceso multicausal y multifase que, en forma abreviada consiste de una fase de iniciación tumoral irreversible seguida de una fase de promoción; se reconoce una tendencia hereditaria, además de factores endocrinos e hipotalámicos y mutaciones genómicas específicas que parecen jugar un importante papel en la fisiopatología de la iniciación ó progresión tumoral.

ORIGEN CLONAL ^(12,11)

Dos conceptos son fundamentales en el entendimiento de la génesis tumoral, uno: que la transformación neoplásica deriva de una disfunción hipotalámica que causa sobre-estimulación a la hipófisis (teoría hipotalámica); y dos: que se produce una alteración celular secundaria a una mutación intrínseca adquirida (hipótesis hipofisaria).

Se ha documentado evidencia substancial que soporta ambas teorías; sin embargo la teoría hipofisaria es la que se apega más estrechamente a lo comprobado por diversos métodos como el Análisis de inactivación de cromosoma X ** que confirma una composición monoclonal de prácticamente todos los adenomas ..9,10

FACTORES HIPOTALÁMICOS Y TUMORIGENESIS HIPOFISARIA

Mientras que la demostración del origen monoclonal de un adenoma a partir de una sola célula adenohipofisaria, no excluye la influencia hipotalámica como papel en el desarrollo tumoral hipofisario; por el contrario la participación de las hormonas hipotalámicas han ganado terreno y un renovado interés en el modelo monoclonal multifase . La clase de hormonas hipotalámicas implicadas son las llamadas hipofisiotrópicas que incluyen: GHRH, Somatostatina (SRIF), CRH, TRH, GnRH y dopamina .

La actividad trófica fisiológica de éstas hormonas se ha implicado en la progresión de una displasia cuando se torna aberrante, en forma de exceso o déficit; por ejemplo en algunos casos de tumores secretores de GHRH (tumores endocrinos pancreáticos, carcinoides, feocromocitomas etc) cuya secreción crónica deriva en hiperplasia de células somatotropas, hipersecreción de GH y acromegalia clínica⁽⁸⁾ se ha documentado que el mecanismo tumorigénico de GHRH es similar para otras hormonas modificando la susceptibilidad de una célula para que una mutación ocurra, siendo requisito indispensable para la transformación adenomatosa.

Los adenomas hipofisarios son capaces de expresar ó retener la respuesta a las hormonas hipotalámicas , esto último ha sido implicado en facilitar la proliferación de un clon transformado.

La expresión de receptores de membrana y proteínas RNAm por los mismos adenomas hipofisarios sugieren que existe una regulación autócrina ó paracrina endógena; poe ejemplo: los somatotropos expresan ambos- GHRH RNAm transcriptasa y proteínas; los adenomas corticotropicos expresan CRH-RNAm transcriptasa etc^(10,11)

FACTORES ENDOCRINOS

Un tema recurrente tanto de forma experimental como en observación clínica es lo relacionado a la predisposición, promoción ó quiza al efecto inductor de ciertos estados endocrinos sobre el desarrollo de adenomas. De particular relevancia son aquellos estados de falla de órgano blanco, donde la hipófisis no responde suficientemente al estímulo de retroalimentación negativa, ocasionando tumores de comportamiento más agresivo, en comparación con pacientes en los que el eje hipófisis-órgano blanco está intacto; esto último enfatiza la importancia de la retroalimentación negativa en la regulación modulación y progresión de éstos tumores.1

Un parámetro endócrino implicado en el desarrollo de adenoma específicamente el prolactinoma es el producido por el estrógeno, que contribuye a la transformación ó progresión neoplásica en la hipófisis. La propiedad de promoción tumoral de éste esteroide sexual es mediado por receptores específicos que una vez activados inducen la transcripción de varios genes blanco que gobiernan la proliferación celular. Los estudios realizados han sido controversiales ya que se ha descrito un aumento en el diagnóstico de prolactinomas a partir de los 70's paralelamente al uso de anticonceptivos orales, sin embargo en estudios controlados no se ha podido establecer dicha asociación. .³⁷

Estan bien documentado los cambios en la morfología y actividad secretora de las células adenohipofisarias inducidos por estrógeno.(33) lo que presupone que en el embarazo se induzca potencialmente el crecimiento de un prolactinoma en respuesta a niveles elevados de éste esteroide; sin embargo los estudios realizados en tales pacientes no muestran un incremento significativo en el tamaño tumoral ; en contraparte se describió el caso de un individuo transexual sometido a altas dosis de estrógenos y que desarrolló un prolactinoma; por lo que la asociación entre estrógenos y la formación de tumor hipofisario permanece sombría.⁽³⁴⁾

ALTERACIONES GENOMICAS: tumor-suppressor gene inactivation MEN1 Gene Tumor-Suppressor.

La predisposición genética al desarrollo de un tumor hipofisario está restringida a una condición simple y poco común, el síndrome MEN1

Esta condición Autosómica-dominante es caracterizada por el desarrollo de tumores que involucran las parótidas, páncreas e hipófisis; la mayoría de ellos son macroadenomas productores de GH ó prolactina; aproximadamente 3% de todos los adenomas ocurren en el contexto de MEN 1. La naturaleza de éste defecto genético ha sido recientemente identificado e involucra a la pérdida alélica de un gene supresor en el locus 11q13

MUTACION p53

En múltiples reportes de tumores hipofisarios que fueron estudiados inmunohistoquímicamente, han demostrado la acumulación de la proteína p 53; en uno de ellos ésta acumulación estuvo selectivamente presente en ninguno, 15% y 100 % de los adenomas no invasivos, adenomas invasivos y carcinomas hipofisarios respectivamente.

La naturaleza de la mutación p53 no ha sido dilucidada..

OTRAS ALTERACIONES GENOMICAS

Gene Protein-cinasa C.(PKC)

Otra alteración genómica identificada, se ha demostrado incremento en la PKC en múltiples tumores incluyendo a adenomas hipofisarios; en éstos últimos la expresión de PKC fue más alta en comparación con el tejido hipofisario normal.

CAMBIOS CITOGENETICOS

Quizá la evidencia más gráfica en soporte que la neoplasia representa un cúmulo de alteraciones genéticas, se deriva de los estudios citogenéticos de las células tumorales.

Las aberraciones aparecen más comúnmente en los adenomas funcionantes que en aquellos endócrinamente inactivos.

Rearreglos de los cromosomas 17 y 19 fueron los más comúnmente observados; trisomía 7 y anomalías de los cromosomas 18, 1 y 4 fueron menos comunes; de cualquier forma no se ha determinado si tales alteraciones contribuyen a la iniciación y/o a la progresión tumoral.

EXPRESION CLINICA DE LOS ADENOMAS HIPOFISARIOS

Los adenomas hipofisarios son un grupo heterogéneo desde el punto de vista clínico, patológico y biológico, por el hecho que la glándula está compuesta por 5 tipos de células, cada una de las cuales es susceptible a una transformación neoplásica^(12,15)

El adenoma resultante tiende a mantener la actividad secretora y la expresión morfológica de la célula que lo originó. 70% de los adenomas hipofisarios son hormonalmente activos y producen diversas alteraciones en el equilibrio endocrino; el resto son incapaces de secretar algún producto hormonalmente activo y se denominan no funcionantes.

Por su naturaleza es impredecible su comportamiento biológico y características de crecimiento; mientras que algunos permanecen por largo tiempo como microadenomas manteniendo márgenes bien definidos y muestran poco crecimiento, otros son marcadamente invasores y exhiben rápida proliferación a estructuras adyacentes, óseas, neurales ó vasculares.

La presentación clínica también es variable y se reconocen 3 principales patrones: El primero involucra el estado hipersecretor; prolactina, GH, ACTH, y raramente TSH produce su correspondiente fenotipo clínico, síndrome amenorrea-galactorrea acromegalia enfermedad de Cushing e hipertiroidismo secundario respectivamente^(12,13,15)

En contraste algunos producen síntomas de deficiencia hipofisaria anterior, resultante de compresión ó daño al tallo hipofisario; esto ocurre usualmente en el contexto de un adenoma no funcional; cuando la compresión persiste crónicamente se presenta compromiso de las células hipofisarias y, ya que cada una difiere en su reserva funcional la expresión clínica es muy diversa; los gonadotropos son los más vulnerables y suelen afectarse primero seguido por los tirotropos y los somatotropos; los corticotropos demuestran la reserva funcional mayor y son los últimos en afectarse.

Síntomas neurológicos: ^(7,12,21,23)

La presentación clínica de un adenoma hipofisario puede ser únicamente neurológica sin coexistir endocrinopatía; dada su localización estratégica en la base del cráneo un tumor en crecimiento produce una serie de síntomas y signos predecibles:

- Extensión suprasellar con compresión del quiasma óptico, resulta en un patrón característico de hemianopsia bitemporal.

- Penetración lateral del tumor dentro del seno cavernoso comprometiendo la porción correspondiente de la arteria carótida, ocasionando alteración de los nervios craneales que transitan por el seno.
- Transgresión de la lámina terminalis hacia el tercer ventrículo produce obstrucción del fluido cefalorraquídeo resultando en hidrocefalia.
- Algunos tumores pueden ser tan grandes como para comprometer a la fosa craneal posterior, con un amplio espectro de déficit neurológico. Los síntomas más comunes de un efecto de masa incluye: Cefalea, náusea ó vómito éste último más frecuente en niños que en adultos.

Si bien la sintomatología neurológica puede llegar a ser muy aparatosa se presenta en forma insidiosa, y poco común por lo que generalmente el diagnóstico tumoral se realiza tardíamente.

Un síntoma común a muchas neoplasias, lesiones compresivas ó infiltrativas que afectan a la región sellar y caracterizan a los adenomas funcionantes es la hiperprolactinemia ya revisada en otro capítulo; en el caso de tumores no funcionantes la hipersecreción de prolactina se explica por el llamado efecto de "sección del tallo", ya que la secreción de prolactina es suprimida por la dopamina hipofisaria, cualquier interferencia con la síntesis, descarga ó transporte adenohipofisario de dopamina incrementa la liberación de prolactina.

Como regla, la elevación por arriba de 200 ng/mL de ésta hormona indica una neoplasia secretora ya sea prolactinoma ó tumor hipofisario plurihormonal con componente lactotrópico.

PRINCIPALES CLASIFICACIONES

Desde que los adenomas fueron reconocidos sustanciales esfuerzos se han realizado para desarrollar una clasificación clara, sencilla, demostrativa, pronóstica etc.

Por lo anterior han surgido una serie de clasificaciones realizadas desde diferentes puntos de vista; por ejemplo las clasificaciones endocrinológicas enfatizan las manifestaciones clínicas de la enfermedad ó de la anormalidad endocrina dominante; la clasificación patológica se basa en los hallazgos estructurales de los adenomas ó utiliza el principio de marcadores tumorales morfológicos; técnicas más modernas son utilizadas como la inmunocitoquímica, análisis ultraestructural y la microscopía electrónica; los métodos de patología convencionales han sido

integrados a la poderosa aplicación de ciencia molecular como la hibridación in situ y el análisis Northern blot que permiten la clasificación en base a la expresión de genes específicos.

Aún con esta gama de técnicas actuales, las clasificaciones más usadas son las que permiten conclusiones basadas en comportamiento biológico, pronóstico y respuesta a varias modalidades de tratamiento. Así los adenomas hipofisarios se clasifican de acuerdo a su afinidad de tinción, tamaño, patrón de crecimiento, actividad endocrina y características histológicas.

AFINIDAD DE TINCION:

Se describen en base a la tinción del citoplasma celular como adenoma acidófilico, basofílico y cromofóbico .

- Acidofílico: se asume que causa sobreproducción de GH y por consecuencia acromegalia sin embargo se ha descrito que pudiere sintetizar otras hormonas como prolactina.
- Basofílico: algunos representan adenomas de células corticotropas silentes (que no se acompaña de exceso de ACTH) aunque otros pueden secretar ACTH y causar enfermedad de Cushing .
- Cromófobos: Pueden no asociarse con sobreproducción hormonal sin embargo casi la mitad de ellos son endocrinamente activos secretando GH, prolactina, ACTH, TSH, LH y FSH.

PATRON DE CRECIMIENTO

Basados en su tamaño los adenomas hipofisarios son clasificados en microadenomas: si la medida es de < de 10 mm en su diámetro más grande; y macroadenomas : si la medida es > de 10 mm. ^{(18,23,10).}

Esta clasificación es la más utilizada por que puede determinarse un pronóstico; los tumores grandes son difíciles de remover completamente y la recurrencia es mayor que en los tumores pequeños confinados a la silla turca.

No hay diferencias entre microadenoma y macroadenoma a la microscopía de luz. Otra forma descrita es por su expansión ó extensión como sigue: ⁽¹²⁾

- Grado 0: Microadenoma intra hipofisario, aspecto sellar normal.
- Grado 1: Microadenoma intrahipofisario, extensión focal de la pared sellar.
- Grado 2: Macroadenoma intrasellar, crecimiento difuso de la silla turca no invasión
- Grado 3: Macroadenoma, invasión sellar localizada y/ó destrucción.
- Grado 4: Macroadenoma, invasión sellar extensa y/ó destrucción.

Algunos son subclasificados según su extensión extrasellar en suprasellar ó parasellar; tumores hipofisarios con demostrada extensión metastática algunas veces son designados como Grado 5.

CLASIFICACION POR PRODUCCIÓN HORMONAL

Los tumores hipofisarios pueden ser clasificados por su producción hormonal en base a su presentación clínica, y niveles sanguíneos determinados por radioinmunoensayo.

Así tenemos adenomas funcionantes que producen: prolactina siendo el más frecuente con el 26% de prevalencia; GH: con 14%; ACTH: 15%; plurihormonal: 13%; LH y FSH: 8% y TSH: 1%.

Enfatizaremos a continuación los dos tipos más frecuentes y de mayor importancia clínica.

ADENOMAS PRODUCTORES DE PROLACTINA

Aproximadamente el 35% de los tumores hipofisarios en mujeres producen prolactina, la determinación de niveles mayores de 150 ng/dl confirman el diagnóstico de un prolactinoma ^(7,12,15,18,23)

Pueden ocurrir a cualquier edad sin embargo se diagnostican cada vez más frecuente en mujeres jóvenes; desde la introducción de la bromocriptina el número de tumores tratados quirúrgicamente ha disminuido; el tratamiento médico desaparece la amenorrea, detiene la galactorrea, incrementa la libido y mejora la fertilidad.

El tratamiento médico disminuye el tamaño tumoral, lo que indica que la regresión es resultado principalmente de reducción del volumen celular en adición a la disminución del volumen citoplasmático; los efectos tumorísticos de la bromocriptina son especialmente bien visualizados por microscopía electrónica; sin embargo estos cambios son reversibles al discontinuar el tratamiento.

El tratamiento prolongado con bromocriptina puede resultar en cambios fibróticos dentro del tumor; la necrosis celular también ha sido reportada ^(18,22,23), sin embargo se ha descrito necrosis, hemorragia y fibrosis tumoral aún sin bromocriptina.

ADENOMA PRODUCTOR DE GH

Aproximadamente 12% de las neoplasias hipofisarias en mujeres producen hormona de crecimiento (GH), ¹⁴ y un 6% adicional acompañado por prolactina. Exceso prolongado de GH produce acromegalia y en pacientes previo al cierre epifisario gigantismo. A pesar de los efectos endocrinos marcados el síndrome es raramente diagnosticado en forma temprana, en promedio el intervalo entre el inicio del padecimiento y el diagnóstico es de 8.7 años ^{14,27}.

Este adenoma es parte de la neoplasia endocrina múltiple (MEN1) y otros efectos secundarios incluyen diabetes mellitus, hipertensión, cardiopatía y disminución en la esperanza de vida; estos efectos pueden ser reversibles al normalizarse los niveles de la hormona.

A la microscopía de luz se describen como acidófilos ó cromófilos, los primeros son densamente granulados y los segundos parcialmente granulados; aún cuando no hay una correlación entre los niveles de GH y la "granularidad" celular esta subdivisión tiene importancia clínica, ya que los acidófilos tienen mejor pronóstico por una menor tasa de crecimiento, tienden a ser más fácilmente removidos y su recurrencia es menor.

El tratamiento de elección es la resección quirúrgica.

TRATAMIENTO

El tratamiento depende del diagnóstico de base, si la evaluación sugiere la presencia de microprolactinoma, se tienen 3 opciones: terapia médica con agonista dopaminérgico; seguimiento sin tratamiento y muy rara vez cirugía; ésta última se indica en todos los casos de macroadenoma.

El tratamiento médico ha sido descrito en el capítulo de hiperprolactinemia por lo que a continuación se describirá el tratamiento quirúrgico.

CIRUGÍA:

Aún cuando la cirugía no es de primera elección en el manejo de pacientes con prolactinoma, está indicada en una serie de situaciones: incluyen a aquellos con neoplasias mayores que ocasionan déficit del campo visual; que presentan apoplejía tumoral, con tumores quísticos y en quienes el tratamiento médico no es efectivo ó no es tolerado.

El abordaje Transesfenoidal es el utilizado casi exclusivamente; cuando el procedimiento es realizado por cirujanos expertos la morbilidad es casi intangible(3%); la mortalidad es menor al 0.27 % y resulta en la curación de aproximadamente 90% de microadenomas y 60 % de macroadenomas.

Una ventaja teórica de la cirugía es evitar la medicación a largo plazo sin embargo la evidencia clínica es controversial. En un estudio entre 28 pacientes con microprolactinoma 24 fueron curadas por cirugía transesfenoidal basados en la normalización de los niveles séricos de prolactina; después de aproximadamente 4 años el 50% de las inicialmente "curadas" tuvieron recurrencia de la hiperprolactinemia aún cuando ninguna tuvo evidencia radiográfica de crecimiento tumoral^(23,24) en otro estudio la recurrencia fué de 26% en un seguimiento de 9 años otro reportó recurrencia del 36% en 5 años.

En el caso de macroprolactinomas la recurrencia aún es más alta, hasta en el 80% de casos, el rango más bajo es de 26%; el seguimiento se realiza con niveles de prolactina sérico.^(21,23)

MANEJO DE MICROPROLACTINOMAS

La decisión de instituir tratamiento médico se basa sobre las consecuencias metabólicas de la hiperprolactinemia y tamaño tumoral.

Los agonistas dopaminérgicos restauran la función menstrual (la amenorrea asociada a prolactinemia tiene mayor riesgo de osteoporosis 61) y los defectos de fase lútea también son revertidos, consiguiendo tasa de ovulación hasta del 90% según diversos reportes y la inducción de embarazo en el 80% .

Pacientes con microprolactinomas y aquellos sin evidencia radiográfica de tumor pueden, algunas veces ser seguidos sin tratamiento; estudios acerca de la historia natural describen que los niveles de prolactina pueden permanecer estable o incluso normalizarse sin embargo esto depende de los niveles encontrados primariamente, en algunas series no hubo normalización de la prolactina cuando se encontró por arriba de 60 ng/dl ,

La mayoría de microprolactinomas no muestran evidencia de incremento en tamaño, en algunas series se reporta un aumento en 0% a 22% de pacientes; esto sugiere que éste incremento de tamaño es raramente acompañado de síntomas clínicos.

MANEJO DE MACROPROLACTINOMAS ⁽¹⁵⁾

La terapia con bromocriptina resulta en una significativa reducción en la masa celular en casi el 75% de pacientes; la reducción en el tamaño tumoral puede llevarse en semanas ó varios meses, el efecto se acompaña de mejoría clínica de desórdenes visuales en 64% de pacientes tratados con bromocriptina ^(17,18)

La administración de cabergolina es otra alternativa para disminuir los niveles de prolactina (73% de pacientes), reducción de tamaño tumoral (31%) y restaurar la función gonadal en pacientes con macroprolactinoma; este medicamento puede ser de elección en aquellas que no toleran la bromocriptina ⁽³⁵⁾

La heterogeneidad en la respuesta a la bromocriptina puede ser resultado de una variable expresión de receptores D2 en la membrana tumoral y , por ende la inhibición máxima de la adenilato-ciclasa.

PROLACTINOMA Y EMBARAZO

Las mujeres con adenoma hipofisario pueden desarrollar agrandamiento tumoral en el embarazo ^(25,26), 43 embarazos en 27 mujeres con hiperprolactinemia y se informó alta frecuencia de expansión tumoral durante el embarazo (19 %), aunque en ninguna paciente con hiperprolactinemia funcional se descubrió tumor en su seguimiento ^(23,24).

por ello una vez confirmado embarazo, se suspende la bromocriptina porque el riesgo de crecimiento tumoral es bajo, ^(23,24, 25)

El manejo del adenoma durante el embarazo se centra en riesgo a la madre y al feto; en la primera por el tamaño tumoral y al segundo determinado por el tratamiento empleado.

RIESGO A LA MADRE

El principal motivo de vigilancia, es el potencial crecimiento de un adenoma ya que la hiperestrogenemia del embarazo induce hiperplasia de células lactotropas ^(22,23,24) hallazgos confirmados en un estudio comparativo entre pacientes no embarazadas y embarazadas determinando por Resonancia Magnética incremento en el tamaño hipofisario en éstas últimas. ⁽²⁶⁾ siendo el volumen más del doble durante el tercer trimestre que en no embarazadas. ⁽¹³⁾

A pesar que a nivel fisiológico estos cambios ocurran, los reportes realizados no han establecido consenso en el caso de pacientes con adenoma que se embarazan; al parecer el riesgo relativo de incremento tumoral depende del tamaño del mismo antes del embarazo ⁽²³⁾

El adenoma productor de GH ,conlleva a otros riesgos maternos además de la acromegalia, **la intolerancia a carbohidratos y diabetes** son muy comunes y hasta la tercera parte de pacientes sufren de alguna cardiopatía; debido a éstos riesgos la paciente con acromegalia y/o adenoma GH requieren manejo en tercer nivel ^(22,23)

Potencial riesgo al feto:

Resulta del tratamiento con agonistas dopaminérgicos, que en forma general es discontinuado en cuanto se conoce la paciente embarazada; rara vez se indican éstos fármacos durante la gestación, a menos que se documente incremento tumoral hasta el grado de producir signos y/o síntomas neurológicos como alteraciones visuales.

Existen datos suficientes para establecer que la administración de bromocriptina durante el primer trimestre no causa alteraciones fetales ^(20,22,24); sin embargo no hay estudios durante el segundo ó tercer trimestre, ni datos suficientes acerca de cabergolina ó pergolida que concluyan su seguridad.

Se evaluaron 1410 embarazos en 1335 pacientes, que tomaron **Bromocriptina** en el primer mes, ⁽²⁰⁾ la incidencia de abortos espontáneos (11.1 %) y la de malformaciones congénitas mayores y menores (1 y 2.5%) fueron similares a la población general; resultados acerca del uso de **cabergolina** no presentaron diferencias comparados con el uso de bromocriptina ^(19,22,24). No hay datos acerca del uso de pergolida.

En un estudio multicéntrico de 64 niños cuyas madres estuvieron expuestas a la bromocriptina el desarrollo psicológico fue normal, y los niños incluso fueron precoces, con buen rendimiento escolar ⁽²⁵⁾

TRATAMIENTO DE LOS ADENOMAS EN EL EMBARAZO

Cuando el caso amerita el empleo de agonistas dopaminérgicos se recomienda bromocriptina y cabergolina, en ese orden de elección.

Microadenomas —. La mayoría de autores propone discontinuar la medicación vía oral, en cuanto se identifica el embarazo, ya que como se menciona líneas más abajo el riesgo de incremento tumoral no es alto ^(22,25,26).

Durante el embarazo las pacientes con ésta alteración deben ser vigiladas por lo menos una vez cada trimestre en relación a síntomas que indiquen probable aumento tumoral, como cefaleas ó cambios visuales; en una revisión de casos se encontraron datos clínicos significativos acerca de incremento tumoral en casi 5.5% de las pacientes con microprolactinoma ^(18,22,23)

Todas las pacientes con prolactinoma deberían tener una tomografía computarizada ó Resonancia Magnética de la Silla Turca antes del embarazo, y repetirse si hay cambios durante el embarazo; la tomografía axial computarizada puede indicarse a partir del segundo trimestre del embarazo, cuando no se cuenta con la resonancia magnética nuclear, además deben contar con pruebas de campo visual y repetirse cada trimestre.

Se ha demostrado que las determinaciones seriadas de PRL durante el embarazo no son útiles para predecir ó diagnosticar el crecimiento tumoral^(19,22,24,25, 26)

Macroadenomas — Si no hay compromiso del quiasma óptico el tratamiento con agonistas dopaminérgicos por un periodo de tiempo considerable, se disminuyen los cambios en el crecimiento tumoral inducido por el embarazo.^(23, 24)

El monitoreo es similar a lo indicado para los microadenomas y, en el caso de síntomas visuales debe referirse a neurooftalmólogo.^(18,22,24, 26)

En una serie de 1979⁽²⁴⁾ fueron revisadas las complicaciones clínicas de 46 pacientes con macroprolactinoma en 56 embarazos donde 20 (36%) presentaron síntomas de crecimiento tumoral 5 con cefalea; 14 con alteraciones visuales y una diabetes insípida; reportes posteriores describen 13% de síntomas neurológicos y 25% de alteraciones visuales^(18,22,24)

TRATAMIENTO MEDICO

Desde el punto de vista medicamentoso se recomienda el uso de bromocriptina en dosis de 5 a 7,5 mg/día, a la que puede asociarse dexametasona en dosis de 0,5-1,0 mg 2 veces al día, esta última *para reducir el edema peritumoral*^(16, 24,25, 26, 31)

Puede observarse una incidencia mucho menor de crecimiento tumoral sintomático en las pacientes pretratadas con bromocriptina porque se produce una disminución del tumor, con lo cual queda espacio para la reexpansión, bajo la influencia de los niveles en aumento de estradiol.^(17,25)

Si se trata de macroadenomas con extensión supraselar se indica el tratamiento quirúrgico para cuando el tratamiento medicamentoso falla, el crecimiento tumoral sea muy rápido u ocurra una apoplejía hipofisaria en casos extremos y de ser necesario, puede realizarse la resección transesfenoidal de un adenoma durante el segundo trimestre..^(18,24,25,26) la cirugía tiene un riesgo de 1,5 y de 5 veces mayor de pérdida fetal en primer y segundo trimestre, respectivamente.^{31,32}

En una serie se comprobó que las complicaciones relacionadas con el crecimiento del tumor eran mucho más frecuentes en portadoras de macroprolactinomas no tratados (36%)^{23,24,26}. En una revisión posterior con mayor número de casos, publicada en 1985^(26,22,25) se recopilaron 246 pacientes embarazadas con microadenomas, 45 con macroadenomas no tratados y 46 con macroadenomas tratados. Solamente el 1,6 % de las primeras presentó síntomas de crecimiento tumoral y en el 4,5 % éste se comprobó radiológicamente; en ninguna fue necesaria la cirugía.

Estos resultados confirman que el pronóstico de la hiperprolactinemia funcional o por microprolactinoma, no suele empeorar si la paciente logra un embarazo después del tratamiento preconcepcional con bromocriptina⁽¹⁾ e incluso en algunos casos puede ocurrir una remisión espontánea del cuadro clínico en el período posparto.

En fecha reciente se ha observado, la hiperprolactinemia idiopática o tumoral previa al embarazo no parece interferir con el curso normal de la gestación, parto o lactancia, y la remisión espontánea de la hiperprolactinemia e incluso desaparición de macroprolactinomas con niveles de PRL plasmática menores después del embarazo.^(16,17,24,26.)

1. Antecedentes

90 % de pacientes con adenoma hipofisario son mujeres en la 3ra. y 4a. década de la vida, siendo el microprolactinoma la primera causa.

Durante el embarazo la masa hipofisaria aumenta hasta un 70%, por estímulo estrogénico principalmente; se induce un incremento en la secreción de prolactina (las células lactotrópicas representan 10-25 % de la glándula) y la Hormona de Crecimiento (células somatotróficas representan 50% de la masa hipofisaria); esta última muestra una homología estructural del 92% con el Lactógeno Placentario Humano, que ejerce acciones mediadas por somatomedinas (IGF-1) que producen un efecto antagonista de insulina; estos cambios predisponen a la alteración del metabolismo de los carbohidratos; por otro lado existen reportes acerca de que la hiperprolactinemia idiopática ó tumoral no parece interferir con el curso normal de la gestación.

2. Problema:

Las pacientes con antecedente de adenoma Hipofisario desarrollan algún grado de intolerancia a Carbohidratos durante el embarazo ?

3. Justificación

El adenoma hipofisario representa el 60% del motivo de consulta en el servicio de Endocrinología del CMN 20 de Noviembre, el 90% de afectados son mujeres, siendo más frecuente en edad reproductiva, las pacientes que logran embarazo son referidas al Servicio de Medicina Materno Fetal.

Es conocido el efecto diabetógeno hormonal del embarazo, y las pacientes con trastornos endocrinos parecen más susceptibles de desarrollar compromiso en el metabolismo de carbohidratos; no existe casuística acerca de la relación del microadenoma hipofisario respecto al embarazo como factor determinante en el desarrollo de Intolerancia a carbohidratos; su identificación precoz mediante estudios específicos como curva de tolerancia a la glucosa permite iniciar tratamiento en forma oportuna disminuyendo la morbimortalidad perinatal, y optimizar recursos hospitalarios, disminuir costos, tiempo de hospitalización y estancia en la Unidad de Cuidados intensivos Neonatales (UCIN).

4. Objetivo(s):

General:

Establecer el grado de asociación entre el adenoma hipofisario y el trastorno en el metabolismo de los carbohidratos durante el embarazo.

Específicos:

- 1.-Determinar el número de pacientes con adenoma hipofisario que durante el embarazo desarrollaron algún grado de intolerancia a los carbohidratos.
- 2.-Conocer el tipo de adenoma más frecuente.
- 3.-Establecer tiempo de evolución del adenoma antes del embarazo
- 4.-Edad gestacional promedio al momento de identificar la Intolerancia a carbohidratos.

5. Hipótesis

Las pacientes con adenoma hipofisario presentan una gama de alteraciones endocrinas y metabólicas, incluyendo algún grado de intolerancia a los carbohidratos, siendo un factor determinante en el desarrollo de diabetes gestacional.

6. Diseño:

Observacional, Retrospectivo, Descriptivo.

6.1. Grupo problema.

Pacientes referidas al Servicio de Medicina Materno fetal con diagnóstico de adenoma hipofisario, en cualquier edad gestacional, que se les haya realizado tamiz de glucosa y /ó curva de tolerancia a la glucosa en el periodo comprendido Enero 2000-Julio 2004

6.2.. Criterios de inclusión.

Pacientes del Servicio de Medicina Materno Fetal con diagnóstico de microadenoma hipofisario con o sin tratamiento médico, que cuenten con tamiz de glucosa y/o curva de tolerancia a glucosa.

6.2.2.. Criterios de exclusión: Ninguno

6.2.2.3. Criterios de eliminación

Pacientes cuyo expediente clínico no cuente con datos suficientes.

6.3. Descripción general del estudio

Se revisaron expedientes clínicos de pacientes del servicio de Medicina Materno Fetal con el antecedente de adenoma hipofisario en el período descrito, a quienes se les realizó seguimiento y resolución del embarazo en la unidad, se incluyeron en el análisis todas las pacientes que tuvieran estudio de tamiz de glucosa, aquellas con resultado alterado y curva de tolerancia oral a la glucosa, y de acuerdo a criterios de Coustan,

Se presentan los resultados obtenidos por medio de la estadística descriptiva de las variables representadas por sus medidas de tendencia central y medidas de dispersión; y

aplicando una Prueba de Hipótesis X², se determinó la relación del adenoma hipofisario con el desarrollo de Intolerancia a carbohidratos de cualquier grado.

Recursos

7.1. Humanos

Médicos adscritos y Residentes del Servicio.

Personal de laboratorio

8. RESULTADOS

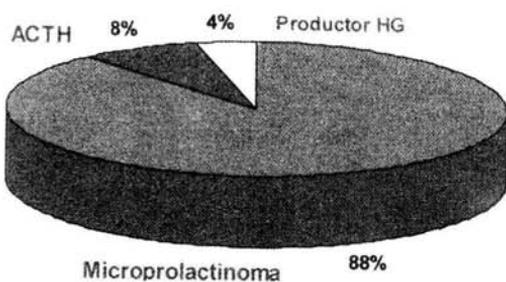
	EDAD	EVOLUC AÑOS	SDG Dx	TAMIZ 1	TAMIZ 2	PESO	SEMANAS NAC
PROMEDIO	32.2	3.9	29.0	89.4	138.9	2748.0	37.1
DES. EST.	3.6	2.6	3.6	7.0	22.5	530.7	2.4
MEDIANA	31.5	3	29.5	89.5	139	2850	38
VALOR MIN	25	1	23	73	97	1700	32
VALOR MAX	39	12	35.6	98	177	3600	40.4

Tabla 1

Se presentan los resultados obtenidos por medio de la estadística descriptiva de las variables representadas por sus medidas de tendencia central y medidas de dispersión; (tabla 1) se valoraron un total de 26 pacientes con edad promedio de 32.2 años, con rango de 25 a 39 años.

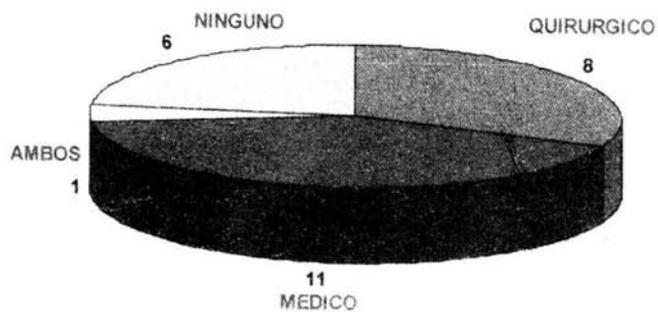
En total se presentaron 23 casos de microprolactinoma (88%); 2 adenoma productor de ACTH y 1 productor de HG (gráfica 1); el tratamiento más frecuentemente utilizado es médico siendo la bromocriptina el medicamento más utilizado, y en pequeña proporción el combinado (gráfica 2); el tiempo de evolución promedio de 3.9 años con rango desde 6 meses hasta 12 años (Gráfica3).

TIPO DE ADENOMA



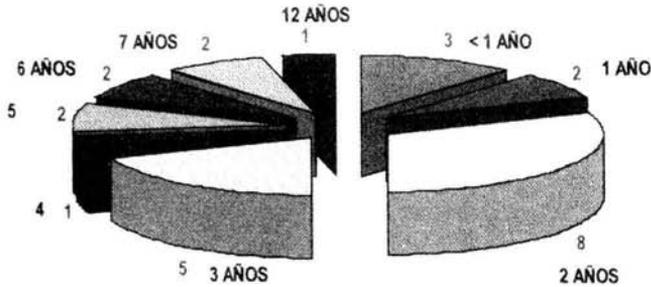
GRAFICA 1

TIPO DE TRATAMIENTO



GRAFICA 2

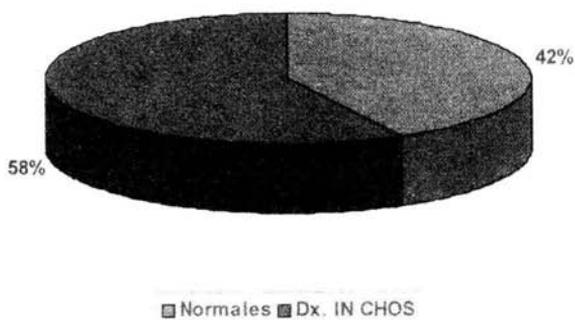
TIEMPO DE EVOLUCION



GRAFICA 3

De los 26 casos 16 pacientes presentaron tamiz de glucosa alterado; resultando 15 casos con diagnóstico de alteración en el metabolismo de carbohidratos, por valores anormales en la curva de tolerancia a la glucosa, de acuerdo a criterios de Coustan, el promedio de edad gestacional al momento del diagnóstico fue de 29 semanas.

ASOCIACION ADENOMA/ INTOLERANCIA A CHOS.



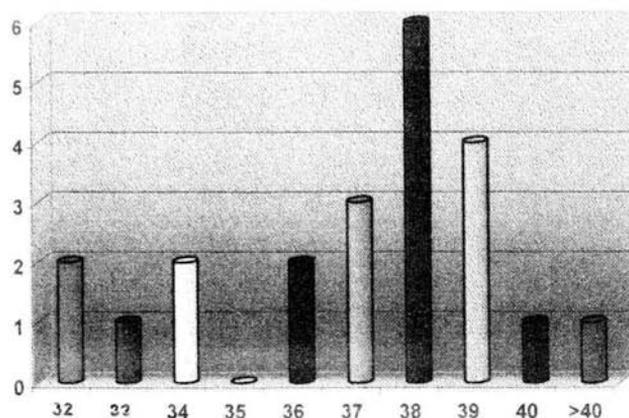
Al relacionar la presencia de ADENOMA HIPOFISIARIO con la aparición de Intolerancia a los carbohidratos o Diabetes Mellitus en pacientes embarazadas, el resultado se obtuvo aplicando una Prueba de Hipótesis X², y se observa una asociación altamente significativa, ($p < .0001$).

TIPO TUMOR	NORMALES	Dx IN CHOS + DM
MICROPROLACTINOMA	9	13
ADENOMA	2	2
$\chi^2 = 0.18242254$	$p = N. S.$	

Tabla 2

El tipo de tumor clasificado como MICROPROLACTINOMA o ADENOMA HIPOFISIARIO (otra estirpe) con la aparición de Intolerancia a los carbohidratos y Diabetes Mellitus en pacientes embarazadas, aplicando una Prueba de Hipótesis X², el resultado No mostró Significancia Estadística, ($p = N.S.$). (tabla2)

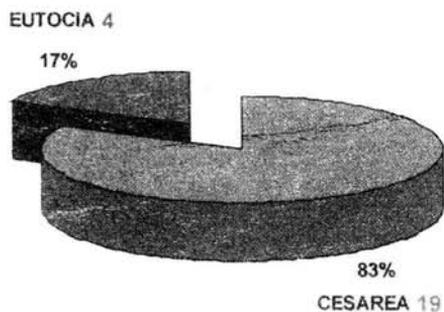
RESOLUCION DEL EMBARAZO



GRAFICA 4 SEMANAS DE GESTACION

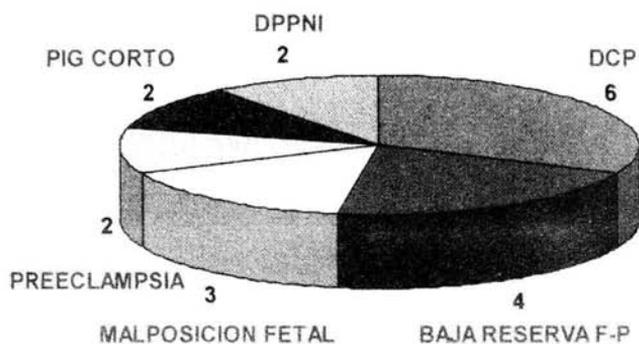
El promedio de **edad gestacional** al momento del diagnóstico de trastorno en el metabolismo de los carbohidratos fue de 29.0. semanas de gestación, en tanto que el promedio al momento de la resolución del embarazo de 37.1 semanas con rango de 32 a 40.4 semanas; mediana de 38.

VIA DE RESOLUCION



GRAFICA 5

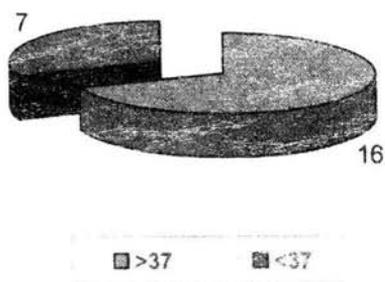
INDICACION QUIRURGICA



GRAFICA 6

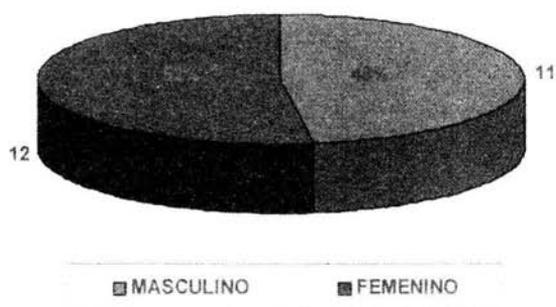
En la gráfica anterior se muestran las causas de interrupción del embarazo por vía abdominal; de los 23 casos resueltos en la unidad 16 fueron de término, sólo 7 fueron pretérmino siendo la indicación más frecuente baja reserva fetoplacentaria. (Grafica7)

SEMANAS GESTACIONALES AL NACIMIENTO



GRAFICA 7

SEXO DEL PRODUCTO

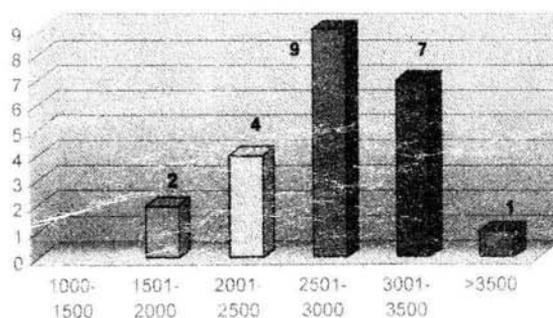


GRAFICA 8

De los recién nacidos 22 de 23 casos tuvieron peso adecuado para la edad gestacional; sólo se presentó un caso de producto macrosómico peso de 3600 grs. El peso promedio es 2748 grs. Con mediana de 2850 grs.

De los 23 productos sólo 3 requirieron manejo por UCIN por prematurez (32 semanas por capurro) y el resto tuvieron una evolución favorable.

PESO RECIEN NACIDOS



GRAFICA 9

CONCLUSIONES

- 1.- El 88 % de casos de Adenoma Hipofisiario en las pacientes estudiadas correspondió a microprolactinoma, cifra que corresponde con lo reportado en la literatura.
- 2.- Se encontró una asociación directa entre el antecedente de Adenoma Hipofisiario de cualquier estirpe con el desarrollo de Intolerancia a carbohidratos de cualquier grado; obteniendo una p significativamente estadística ($p < 0.0001$).
- 3.- El tiempo de evolución promedio del Adenoma Hipofisiario fué de 3.9 años y no es un factor determinante en el desarrollo de alteración en el metabolismo de los carbohidratos.
- 4.- El diagnóstico y tratamiento oportuno del trastorno del metabolismo de carbohidratos fue adecuado ya que no mostró incremento en la morbi-mortalidad fetal.
- 5.- La edad gestacional promedio para el diagnóstico de intolerancia a carbohidratos de cualquier grado fue de 29 semanas, coincidiendo con la etapa de mayor influencia de hormonas placentarias.
- 6.- Por los resultados obtenidos se considera necesario implementar la curva de tolerancia a la glucosa como método diagnóstico, en toda paciente embarazada con antecedente de adenoma hipofisiario y/o hiperprolactinemia.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Horvath E, Scheithauer B, Kovacs K, et al. Regional neuropathology: hypothalamus and pituitary. In: Graham D, Lantos P, eds. Greenfield's Neuropathology. London: Arnold, 1997:1007.
- 2.- Moore Persaud. Embriología clínica ed. McGraw-hill 6ª edición 1999
- 3.- Rigg LA, Lein A, Yen SS. Pattern of increase in circulating prolactin levels during human gestation. Am J Obstet Gynecol 1977; 129:454.
- 4.- Veldhuis JD, Johnson ML. Operating characteristics of the hypothalamo-pituitary-gonadal axis in men: circadian, ultradian, and pulsatile release of prolactin and its temporal coupling with luteinizing hormone. J Clin Endocrinol Metab 1988; 67:116.
- 5.- Deneff C, Andries M. Evidence for paracrine interaction between gonadotrophs and lactotrophs in pituitary cell aggregates. Endocrinology 1983; 112:813
- 6.- Nikolics K, Mason AJ, Szonyi E, et al. A prolactin-inhibiting factor within the precursor for human gonadotropin-releasing hormone. Nature 1985; 316:511.
- 7.- Ambrosi B, Faglia G. Epidemiology of pituitary tumors. In: Faglia G, Beck-Peccoz P, Ambrosi B, Travaglini P, Spada A, eds. Pituitary adenomas : new trends in basic and clinical research. Amsterdam: Excerpta Medica, 1991:159.
- 8.- Sano T, Asa SL, Kovacs K. Growth hormone-releasing hormone-producing tumors: clinical, biochemical, and morphological manifestations. Endocr Rev 1988; 9:357
- 9.- Schulte HM, Oldfield EH, Allolio B, et al. Clonal composition of pituitary adenomas in patients with Cushing's disease: determination by X chromosome inactivation analysis. J Clin Endocrinol Metab 1991; 73:1302.
- 10.- Herman V, Fagan J, Gonsky R, et al. Clonal origin of pituitary adenomas. J Clin Endocrinol Metab 1990; 71:1427.
- 11.- Thapar K, Kovacs K, Laws ER Jr. The pathology and molecular biology of pituitary adenomas. Adv Tech Stand Neurosurg 1995; 22:4.
- 12.- Thapar K, Kovacs K. Tumors of the sellar region. In: Bigner DD, McLendon RE, Bruner JM, eds. Russel and Rubinstein's pathology of tumors of the nervous system, 6th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998:561.

- 13.- Gonzalez, JG, Elizondo, G, Saldivar, D, Nanez, H. Pituitary gland growth during normal pregnancy: *Am J Med* 1988;85,217
- 14.- Peperell RJ. Prolactin and reproduction. *Fertil Steril* 1981;35:267-74.
- 15.- Janet A. Schlechte, M.D. Prolactinoma Department of Internal Medicine, University of Iowa, Iowa City. *N Engl J Med* 2003;349:2035-41.
- 16.- Kelly WF, Doyle FH, Mashiter R, Banks LM, Gordon H. Pregnancies in women with hyperprolactinemia, clinical course and obstetric complications of 43 pregnancies in 27 women. *Br J Obstet Gynaecol* 1978;86:698-702.
- 17.- Morney R, Hugues B. Remission of hyperprolactinemia after pregnancy. *N Eng J Med* 1991;324:60.
- 18.- Molitch, ME. Management of prolactinomas during pregnancy. *J Reprod Med* 1999; 44:1121.
- 19.-Yuen B. Etiology and treatment of hyperprolactinemia. *Semin Reprod Endocrinol* 1992;10: 228-35.
- 20.- Turkalj, I, Braun, P, Krupp, P. Surveillance of bromocriptine in pregnancy. *JAMA* 1982; 247: 1589.
- 21.- Kupersmith, MJ, Rosenberg, C, Kleinberg, D. Visual loss in pregnant women with pituitary adenomas. *Ann Intern Med* 1994; 121:47
- 22.- Molitch ME. Pregnancy and the hyperprolactinemic woman. *N Eng J Med* 1985;312:1365-70.
- 23.- Ahmed, M, Al-Dossary, E, Woodhouse, NJY. Macroprolactinomas with suprasellar extension: effect of bromocriptine withdrawal during one or more pregnancies. *Fertil Steril* 1992; 58:492.
- 24.- Management of lactotroph adenoma (prolactinoma) during pregnancy
Peter J Snyder, MD.Martin J Abrahamson, MD
Gemzell, C, Wang, CF. Outcome of pregnancy in women with pituitary adenoma.
Fertil Steril 1979; 31:363.
- 25.- Embarazo y Prolactinoma. Instituto Nacional de Endocrinología La Habana Mc Graw-Hill Interamericana 1996

- 26.- Pol M. Hiperprolactinemia y embarazo: aspectos clínicos, bioquímicos y radiológico Tesis de Grado. Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, 1995.]
- 27.- Mendoza Martínez T J. Morales M.M. Retraso en la Madurez Pulmonar Fetal en pacientes con embarazo complicado por diabetes gestacional. Tesis de posgrado Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE 2004.
- 28.- Catalano P. Diabetes y Embarazo Edit. Mc Graw-Hill Interamericana Philadelphia USA Clínicas Obstétricas y Ginecológicas. Vol. 1 2000.
- 29.- Hollingsworth D. Pregnancy Diabetes and Birth a management guide. Ed. Williams and Wilkins 2ª Edición 1991 28-34.
- 30.- Donald R. Coustan Gestational Diabetes. Chapter 35 Brown University School of Medicine Rhode Island.
- 31.- Freda PU, Wardlaw SL, Post KD. Long term endocrinological follow-up evaluation in 115 patients who underwent transsphenoidal surgery for acromegaly. J Neurosurg 1998; 89:353.
- 32.- Swearingen B, Barker FG II, Katznelson L, et al. Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83:3419.
- 33.- Klibanski A, Neer RM, Beitins IZ, et al. Decreased bone density in hyperprolactinemic women. N Engl J Med 1980; 303:1511.
- 34.- Kovacs K, Stefanescu L, Ezzat S, et al. Prolactin producing pituitary adenoma in a male to female transsexual patient following protracted estrogen administration: a morphologic study. Arch Pathol Lab Med 1994; 118:562.
- 35.- Webster J, Piscitelli G, Polli A. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. N Engl J Med 1994; 331:904
- 36.- Franks S, Murray MA, Jequier AM, et al. Incidence and significance of hyperprolactinaemia in women with amenorrhea. Clin Endocrinol 1975; 4:597.
- 37.- Molitch ME. Pathologic hyperprolactinemia. Endocrinol Metab Clin North Am 1992; 21:877.