

11213



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO MEDICO EN MACROPROLACTINOMAS.

TESIS DE POSGRADO QUE PARA OBTENER EL TITULO DE MEDICO ESPECIALISTA EN NUTRICION Y ENDOCRINOLOGIA PRESENTA: DR. MARIO GUILLERMO LOPEZ HERNANDEZ

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO



DIRECCION DE ENSEÑANZA

JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D. ASESOR DE TESIS: DRA. SARA ARELLANO MONTAÑO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN NUTRICION Y ENDOCRINOLOGIA ASESOR DE TESIS: DRA. EULALIA VALDES LIAZ



MEXICO, D. F.

AGOSTO 2005

0348042



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

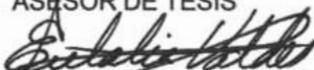
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

DR. FRANCISCO J. HIGUERA RAMIREZ
DIRECTOR GENERAL
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O. D.

DR EDUARDO DE ANDA BECERRIL
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O. D.

DRA SARA ARELLANO MONTAÑO
JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O. D.
ASESOR DE TESIS



DRA EULALIA VALDES LIAZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO
DE ESPECIALIZACION EN NUTRICION Y ENDOCRINOLOGIA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O. D.
ASESOR DE TESIS



DR. MARIO GUILLERMO LOPEZ HERNANDEZ
AUTOR. MEDICO RESIDENTE DE ENDOCRINOLOGIA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O. D.



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

SERVICIO DE
ENDOCRINOLOGIA

★ AGO. 30 2005 ★

HOSPITAL GENERAL
DE MEXICO

Para ser un buen médico, son dos las claves; saber estudiar y amar la profesión. quién ejerce la medicina sin ciencia la degenera en oficio y, quién la practica sin amor se frustra.

Dr. Alberto P. Ramírez Galván, Médico Endocrinólogo.

Frontispicio de la Facultad de Medicina y Cirugía de la Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca. Oaxaca de Juárez; Oax. México.

AGRADECIMIENTOS.

Al Hospital General de México. Centenaria Institución. Donde me continuo formando.

A todo el personal del Servicio de Endocrinología del Hospital General de México. Por todo su apoyo y confianza durante estos dos años de mi formación profesional.

A todos los pacientes del Hospital General de México. Por permitirme aprender el trato del paciente a través de ellos.

A todo el personal de la Residencia Médica Central. Gracias; por todo el trabajo que hemos realizado.

Al Maestro en Derecho Fiscal Víctor Juárez López. Gracias por tú amistad y, por toda tu ayuda para poder terminar nuestro trabajo.

A todos Ustedes; gracias. Esperando haber logrado el objetivo final. Que este trabajo; sea de utilidad a todos aquellos quienes lo lean.

DEDICATORIA.

C*on todo mi amor:*

Especialmente a mi familia.

A mis padres y hermanos quienes me han enseñado el trabajo diario, la constancia y la gratitud.

A Teresa Beatriz Camacho Ortega. Mi amada esposa. Por todo el sacrificio realizado.
A Regina Ximena López Camacho. Mi querida hija. Esperando recuperar los momentos felices. Junto con todos mis familiares, quienes ahora la cuidan.

A mis maestros y profesores a lo largo de mi formación profesional. Por todas sus enseñanzas.

A todos mis amigos y compañeros. Por su tolerancia y comprensión.

Gracias a todos Ustedes.

Con toda mi gratitud por todo el apoyo recibido. Dentro y fuera de la residencia médica...

Al C. Dr. Francisco J. Higuera Ramírez. Director General del Hospital General de México, O. D.

CONTENIDO

PRÓLOGO.....	1
RESUMEN.....	2
INTRODUCCIÓN	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
JUSTIFICACIÓN.....	11
HIPÓTESIS.....	12
OBJETIVOS	13
METODOLOGÍA DEL ESTUDIO.....	14
PRESENTACIÓN DE RESULTADOS Y ANÁLISIS.....	19
DISCUSIÓN	28
CONCLUSIONES.....	29
SUGERENCIAS.....	30
GRÁFICAS Y CUADROS	31
BIBLIOGRAFÍA.....	38

PRÓLOGO

El campo apasionante de la Neuroendocrinología, mediado por la retroalimentación de la secreción endocrina constituye el prototipo de la homeostasis regulada por el ritmo endocrino. Se trata de explicar lo anterior; a través de un acelerado y cambiante estudio de la Unidad Hipotálamo-Hipofisiaria. Aunado a esto, se encuentra el amplio rango de desarrollo biológico en términos de producción hormonal y crecimiento tumoral en el caso de los adenomas hipofisarios. Principalmente de los prolactinomas, los tumores hipofisarios más comunes. Las variadas manifestaciones clínicas y la controversia surgida acerca de su tratamiento inicial; ha sido recientemente motivo de varios estudios pero; sin llegar actualmente a guías o consensos de expertos.

El presente trabajo de tesis, realizado en la Unidad de Endocrinología del Hospital General de México OD. Ha sido motivado, por la experiencia acumulada en la clínica de Hipotálamo-Hipófisis a cargo de la Dra. Eulalia Valdes Láz. En él, a través del gran trabajo de un equipo multidisciplinario; se pone de manifiesto la evolución clínica y los resultados del tratamiento médico obtenidos en un grupo de pacientes con macroprolactinomas. Así mismo; deja abierto varias líneas de investigación dentro del amplio e intrigante tema de los adenomas hipofisarios.

RESUMEN

Resultados del Tratamiento Médico en Macroprolactinomas. López Hernández MG¹, Valdes Liaz E², Arellano Montaña Sara³ Hospital General de México O. D., México D. F. Servicio de Endocrinología, Unidad 404b. Clínica de Hipotálamo-Hipófisis. ¹Médico Residente de Endocrinología HGM O. D. ²Profesor Titular del Curso Universitario de Posgrado en Endocrinología HMG O. D. ³Jefe del Servicio de Endocrinología HGM O. D. Ex-presidente de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología de México.

Introducción. En macroprolactinomas (MP); el tratamiento se basa sobre el tamaño del tumor, la presencia o ausencia de disfunción gonadal y, la decisión del paciente con respecto a la fertilidad. La terapia primaria para todos los prolactinomas es un agonista dopaminérgico (AD). Los AD más utilizados para el tratamiento de la hiperprolactinemia, son bromocriptina y cabergolide.

Objetivo. Determinar los resultados obtenidos con el tratamiento médico en un grupo de pacientes con MP.

Material y métodos. Investigación de tipo transversal, descriptiva y observacional. Se incluyen 20 pacientes tratados por MP, fueron revisados retrospectivamente para determinar la eficacia del tratamiento con AD. La valoración clínica, radiológica y neuro-oftalmológica así como las determinaciones hormonales se realizaron antes y durante el periodo del tratamiento. La evaluación radiológica fue con Resonancia Magnética Nuclear (RMN) simple y contrastada de Hipófisis. El perfil hormonal determinado por radioinmunoanálisis y por quimioluminiscencia fue PRL, LH, FSH, ACTH, TSH, GH, cortisol sérico y libre urinario T3L, T4L, E2, P4, Testosterona libre y Testosterona total. Una vez iniciado el AD, se confrontaron y se compararon los distintos hallazgos pre y postratamiento en el grupo de estudio.

Resultados. Se incluyeron 15 mujeres y 5 hombres. La edad de presentación en mujeres fue 24 ± 6 años y en hombres de 25 a 35 años. El síntoma inicial en mujeres fue amenorrea/galactorrea en 48% y 22% hiperprolactinemia sin galactorrea. En los hombres el síntoma inicial fue disfunción eréctil y hemianopsia temporal; en ambos 29%. La sintomatología presentada durante la evolución en ambos sexos fue cefalalgia 85%, 45% amenorrea/galactorrea y, 35% infertilidad. Todos los síntomas disminuyeron casi en su totalidad con el tratamiento médico. La PRL de base promedio fue de 1,051.84 ng/ml y disminuyó con pergolide 99.78%, cabergolide 99.57% y bromocriptina 87.19% entre la 20 y 24 semana de tratamiento. Mejor resultado en aquellos pacientes nativos. Los pacientes no requirieron dosis altas de AD. El resto de las hormonas incrementaron lenta pero significativamente de los valores basales bajos. 70% de los pacientes tuvieron macroadenomas invasores con diámetro máximo promedio del tumor de 3.5 cm. De los 20 pacientes tratados: 11 presentan disminución del tumor con diámetros máximos de 4 a 6 mm. 3 pacientes han sido reclasificados como MP grado 2; pero disminuyendo su tamaño a más del 70%. En un paciente femenino después de 1 año de tratamiento, el control de la RMN es normal y, en 5 pacientes; actualmente el control de la RMN reporta aracnoidocele. El tiempo promedio de tratamiento es 2.3 años y no se han presentado efectos secundarios severos por el uso de AD.

Conclusiones: La respuesta clínica completa a los AD se logró en más del 90% de estos pacientes. Lo que indica que el tratamiento médico continuo con AD es de elección primaria en aquellos pacientes con MP bien seleccionados que no presenten reacciones adversas severas a estos medicamentos.

INTRODUCCIÓN

Los tumores hipofisarios (adenomas), son neoplasias no productoras de metástasis, compuestas de células adenohipofisarias. Localizadas en su mayoría en la silla turca. Constituyen la causa más frecuente de síndromes de hipersecreción hormonal en adultos y constituyen el 10% de todas las neoplasias intracraneales. Los microadenomas hipofisarios silentes se detectan aproximadamente en 11% a 25% de todas las autopsias de acuerdo al autor. Pero, los tumores hipofisarios asintomáticos, raramente se detectan clínicamente. Se ha estimado una incidencia anual media de 0.5 a 7.4 por 100 000 personas dependiendo de la edad y sexo, con una incidencia elevada en mujeres de 15 a 44 años ⁽¹⁾.

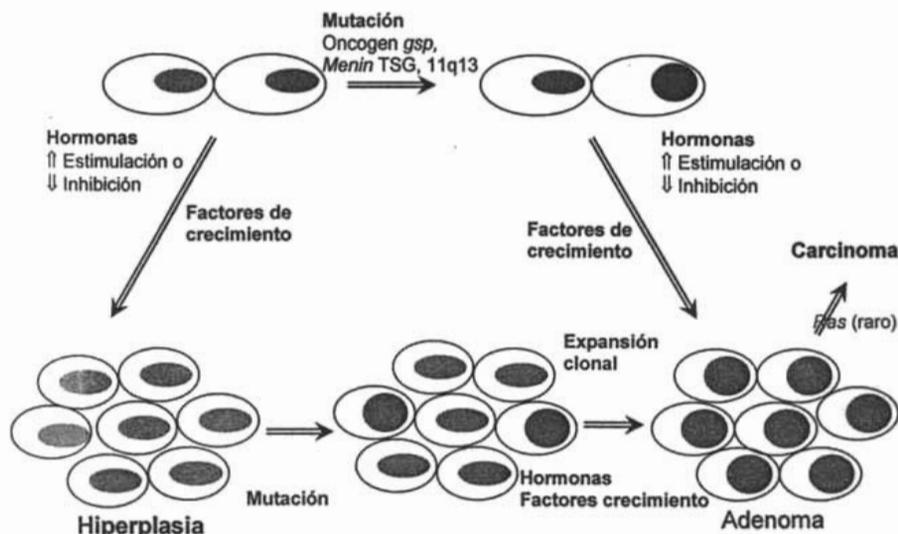
Los tumores hipofisarios frecuentemente son de crecimiento lento, benignos, neoplasias monoclonales y, siempre se asocian con morbilidad significativa y mortalidad prematura (fig.1). Los adenomas hipofisarios son neoplasias comunes que exhiben un amplio rango de desarrollo biológico en términos de producción hormonal y crecimiento del tumor. Su actividad hormonal se refleja frecuentemente en su citodiferenciación. Por muchos años han sido controversiales las bases de la tumorigénesis hipofisaria; las teorías propuestas pueden aplicarse a las bases de la carcinogénesis, dependiente de hormonas hipofisiotróficas y estimuladas por factores de crecimiento (fig 2).

Los adenomas hipofisarios merecen una especial atención debido a su efecto de masa, resultando en daño de las estructuras locales con las manifestaciones clínicas específicas. La complicación más frecuente es la compresión de la vía visual, produciendo clásicamente la pérdida de la visión temporal, aunque la pérdida visual puede ser marcadamente asimétrica en un tercio de los pacientes. En una variedad de tumores puede ocurrir efecto de masa por extensión sellar. Raramente, los macroadenomas metastatizan en el Sistema Nervioso Central o fuera de él. Los tipos de tumores que producen síndromes clínicos específicos son los macroprolactinomas o los llamados tumores clínicamente no funcionales (TsCNF). Los tumores hipofisarios, también pueden manifestarse con exceso o deficiencia de la hormona hipofisaria específica ⁽¹⁻⁷⁾.

Estos tumores se clasifican de acuerdo al tipo celular de origen. Cada tipo de célula secreta productos hormonales específicos bajo regulación hipotalámica y control periférico. Los tumores funcionales pueden hipersecretar una o más de las hormonas incluyendo prolactina (PRL), GH, ACTH y, raramente, FSH, LH o TSH. Los tumores hipofisarios sin síndrome de hipersecreción clínica identificable son llamados TsCNF, porque la mayoría de esos tumores son, en efecto, de origen celular gonadotrofo y, expresan aunque ineficientemente, FSH, LH o sus subunidades libres.

Comparadas con otras neoplasias, los adenomas hipofisarios tienden a ocurrir en pacientes jóvenes. La meta del tratamiento requiere la normalización del exceso o deficiencia hormonal, descompresión de las estructuras vitales y prevención de la recurrencia tumoral; frecuentemente requiere tratamiento y seguimiento de por vida. La incidencia anual relativamente baja de adenomas hipofisarios diagnosticados y la larga historia natural de estos tumores han limitado los esfuerzos para evaluar la evolución clínica en un significativo número de pacientes. Sin embargo; los distintos tipos de tumores deben ser evaluados separadamente porque cada uno tiene distinta frecuencia, patología, régimen terapéutico y distinto resultado a largo plazo ⁽¹⁻⁷⁾.

Figura 1.
Modelo Propuesto de la Tumorigénesis Hipofisiaria.



Modificado: ⁽⁷⁾ Asa LS and Ezzat S. *Endocr Rev* 1998.

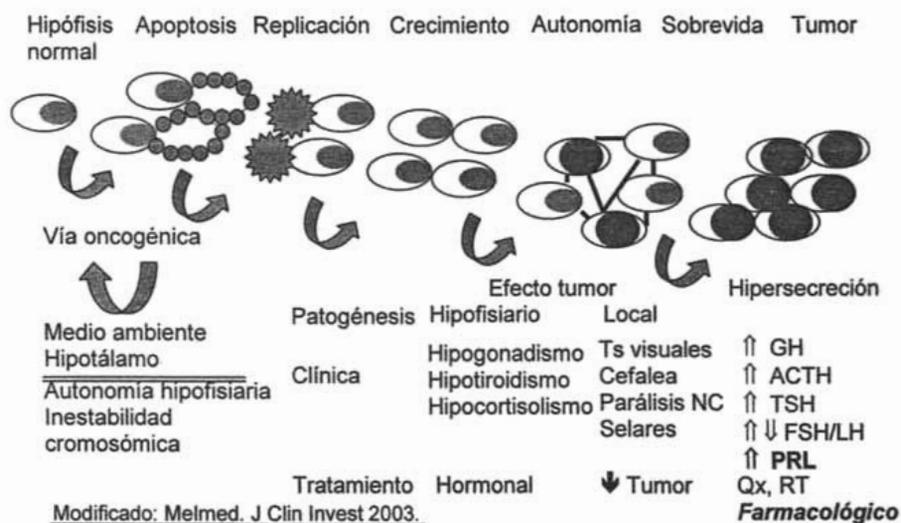
Los tumores secretores de prolactina ocurren en 40% de todos los adenomas hipofisarios. Más del 90% son pequeños tumores intraselares que raramente incrementan en su tamaño. La acción primaria de la PRL es estimular la lactación, pero es el efecto de PRL sobre la función gonadal que mantiene la atención clínica. La hipersecreción de PRL produce infertilidad y disfunción gonadal por interrupción de la secreción de hormona liberadora-de gonadotropina (GNRH), inhibiendo la liberación de LH y FSH y, afectando la esteroidogénesis gonadal ⁽⁷⁻¹⁵⁾.

Los síntomas más comunes de hiperprolactinemia en una mujer premenopáusia son amenorrea e infertilidad. La galactorrea se presenta en 80% de todas las mujeres y algunas mujeres con prolactinoma tienen oligomenorrea o menstruaciones regulares. La mayoría de los prolactinomas en mujeres son pequeños al momento del diagnóstico; la cefalea y los trastornos neurológicos son raros. En contraste, los prolactinomas en el hombre típicamente, tienden a ser grandes en el momento del diagnóstico y pueden causar disfunción de nervios craneales, hemianopsia e hipopituitarismo. En el hombre, la hiperprolactinemia sigue a impotencia, infertilidad y disminución de la libido pero, raramente son los síntomas iniciales; galactorrea y ginecomastia son infrecuentes ^(9,15). En ambos sexos, la hiperprolactinemia crónica causa disminución de la densidad mineral ósea.

La secreción y liberación de PRL es mediada por dopamina (como veremos más adelante), y cualquier proceso que altere la secreción de dopamina o interfiera con la liberación de dopamina en las vesículas portales puede causar hiperprolactinemia ^(2-7,15). Los niveles normales de PRL en la mujer y en el hombre son menores de 25 µg/L y 20 µg/L, respectivamente. Cuando otras causas de hiperprolactinemia se han descartado, el diagnóstico de prolactinoma se confirma por Imagen por Resonancia Magnética contrastada

con gadolinio (IRM). La Tomografía Computada contrastada es una alternativa, pero IRM es más efectiva en detectar microadenomas así como la extensión de macroadenomas. Los prolactinomas son clasificados como microadenomas si son menores de 10 mm. de diámetro y como macroadenomas si tienen 10 mm. o más de diámetro. Para facilitar la comparación de los resultados del tratamiento entre varios centros; recientemente Delgrange E and Donckier EJ, proponen una clasificación (Tabla I), basados en las siguientes evidencias: los microprolactinomas tienen un curso benigno y raramente progresan en el tamaño, la invasión al seno cavernoso puede ser determinado por criterios radiológicos y se asocia a alta actividad proliferativa; los prolactinomas resistentes a los Agonistas Dopaminérgico (AD) han demostrado un curso clínico severo y, la combinación de resistencia-AD e invasividad frecuentemente nunca normalizan niveles de PRL. La clasificación propuesta por estos autores puede ayudar al clínico a planear el tratamiento e informar acerca del pronóstico.

Figura 2.
Tumores de la hipófisis. Evolución natural.



En general, los niveles séricos de PRL se relacionan estrechamente con el tamaño del tumor. Los macroprolactinomas típicamente se asocian con niveles arriba de 250 µg/L y, en algunos casos los niveles exceden 1 000 µg/L. Debe de tenerse precaución en la interpretación de elevaciones moderadas de niveles de PRL (<100 µg/L) en la presencia de un macroadenoma⁽¹⁵⁾.

La decisión del tratamiento se basa sobre el tamaño de tumor, la presencia o ausencia de disfunción gonadal y la decisión del paciente con respecto a la fertilidad. La terapia primaria para todos los prolactinomas es un AD. La cirugía trans-esfenoidal no sigue realmente a una cura total a largo plazo y, la recurrencia de hiperprolactinemia es común.⁽¹⁵⁻²⁰⁾

Tabla I. Clasificación de prolactinomas de acuerdo a su nivel invasor. ⁽²⁹⁾ Modificado. * Agonista Dopaminérgico.

1. Microprolactinoma (tumor hipofisario < 10 mm. de diámetro asociado con síntomas de hiperprolactinemia)
2. Macroprolactinoma (tumor hipofisario de más de 10 mm. de diámetro asociado a niveles de PRL frecuentemente mayores de 200 µg/L)
3. Prolactinoma invasor (restringido a la invasión del seno cavernoso)
4. Prolactinoma agresivo (definido como invasor y resistente a AD*)
5. Prolactinoma metastático

La dopamina es una molécula relativamente simple y pequeña que cumple diversas funciones. Existen dos sistemas dopaminérgicos hipotalámicos principales que regulan la secreción de PRL hipofisaria: el tracto dopaminérgico tuberoinfundibular (TIDA) y el tracto dopaminérgico tuberohipofisial (THDA). Importantes avances en la clonación y caracterización de enzimas biosintéticas, transportadores y receptores han incrementado nuestros conocimientos con respecto al metabolismo, liberación y mecanismo de acción de la dopamina. La dopamina alcanza la hipófisis vía sanguínea portal hipofisaria, a través de varios tractos nerviosos hipotalámicos que son regulados por prolactina (PRL), estrógenos y varios neuropéptidos y neurotransmisores. La dopamina se une a los receptores de dopamina tipo-2 que están funcionalmente ligados a los canales de membrana y proteínas G y suprimen de manera importante la actividad secretora intrínseca de los lactotrofos hipofisarios. Además de la inhibición de la liberación de PRL por control del flujo del calcio, la dopamina activa varias vías de señalización intracelulares y suprime la expresión génica de PRL y la proliferación de lactotrofos. Como la homeostasis de PRL, debe visualizarse en el contexto del fino balance entre la acción de la dopamina como un inhibidor y el hipotálamo, factores locales y sistémicos actuando como estimuladores; ninguno de los cuales hasta hoy emergen como un factor liberador de PRL. La generación de animales trans-génicos con sobre-expresión de genes mutantes aumenta nuestros conocimientos de las interacciones dopamina-PRL y las consecuencias fisiológicas de sus alteraciones. La liberación de PRL en los seres humanos, difiere en muchos aspectos de los animales de laboratorio y, es afectada por varios medicamentos utilizados en la práctica clínica. La hiperprolactinemia es un trastorno neuroendocrino que causa alteraciones reproductivas tanto en mujeres como en hombres. Actualmente; el tratamiento de la hiperprolactinemia se ha visto beneficiado por la aparición de medicamentos dopaminérgicos más selectivos y efectivos ^(3-8, 16, 17, 21-24).

Los AD que más se citan en la literatura para tratamiento de la hiperprolactinemia, son bromocriptina y cabergolide, aunque como citamos en la **Tabla II**, existen varios AD. La Bromocriptina es un derivado de la ergotamina utilizada desde hace dos décadas. Cabergolide es un agonista no ergotaminérgico con una alta afinidad para los receptores lactotrofos de dopamina ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

La bromocriptina y cabergolide disminuyen la secreción de PRL y disminuyen el tamaño del tumor pero, sobre la base de la seguridad en el embarazo, bromocriptina es el tratamiento de elección cuando la restauración de la fertilidad es la meta del paciente. La bromocriptina normaliza la secreción de de PRL en 82% de mujeres con microprolactinomas y regulariza la menstruación y fertilidad en más del 90%. La terapia es iniciada a dosis de 0.625 mg administrados al acostarse, aumentando semanalmente hasta dosis máximas de 5.0 a 75 mg; dosis frecuentemente requeridas para normalizar los niveles de PRL. Los efectos secundarios, incluyendo náusea, hipotensión ortostática y depresión son minimizados si se inicia por la

noche. Bromocriptina no ha sido asociada con un incremento en la incidencia de abortos espontáneos, embarazo ectópico o malformaciones congénitas en cambio; mientras no exista más información, cabergolide no debe usarse como terapia para la infertilidad. De preferencia, la bromocriptina no debe indicarse durante la lactación. La cirugía trans-esfenoidal es una opción en un paciente infértil quien no tolera la bromocriptina o en quien la bromocriptina es inefectiva⁽¹⁵⁾. Sin embargo, existen varios estudios que demuestran la respuesta del paciente a otros AD en quienes la bromocriptina no fue efectiva⁽²⁵⁻³⁶⁾. La bromocriptina es cara y requiere de dos o más dosis al día; aproximadamente 5% de los pacientes no toleran la bromocriptina y, en el 10% esta no es efectiva. Cabergolide parece ser más efectiva en disminuir la secreción de PRL y restaurar los ciclos ovulatorios, esta es efectiva en 70% de los pacientes que no responden a la bromocriptina y se asocia con menos efectos secundarios. Cabergolide se inicia dosis de 0.25 mg administradas dos veces por semana y, la dosis se incrementa mensualmente mientras la secreción de PRL se normaliza, hasta un máximo de 1 mg. dos veces por semana, rangos de 0.25 a 0.5 mg dos veces por semana son suficientes para normalizar los niveles de PRL^(15, 36-39).

El uso de un AD debe de continuarse a menos que exista embarazo y los niveles de PRL deben determinarse anualmente. En algunos pacientes, el medicamento puede discontinuarse. En aproximadamente el 25% de mujeres tratadas con bromocriptina por al menos 24 meses, los niveles de PRL retornaron a lo normal después de suspender el tratamiento. Si los niveles de PRL no retornan a lo normal con la terapia, o si el paciente nunca toleró el primer AD, el cambio a otro medicamento puede ser efectivo⁽⁴⁰⁻⁴²⁾.

IRM debe de ser repetida si aparecen signos clínicos de expansión tumoral o si los niveles de PRL exceden 250 µg/L⁽⁴³⁾.

Por el gran potencial de crecimiento, un macroadenoma es indicación absoluta para tratamiento. El tratamiento debe ser iniciado con un AD y debe ser vigilado por un Endocrinólogo. Todos los AD actualmente disponibles proveen terapia efectiva para macroadenomas (15-17). Un macroadenoma que es confinado a la silla turca, no causa serias complicaciones durante el embarazo y, un paciente con macroadenoma intrasellar quien desea el embarazo debe ser vigilado al igual que el microadenoma, con riesgo de 15-35 % de que aumente. Cuando la fertilidad no es un problema, la meta de tratamiento es la restauración de la función gonadal y la disminución del tamaño del tumor. Cabergolide ha demostrado ser más efectivo para tumores resistentes a bromocriptina como lo comparan varios estudios⁽³⁹⁻⁴²⁾. Los pacientes con macroadenomas generalmente requieren dosis altas de bromocriptina (7.5 a 10.0 mg diariamente) o cabergoline (0.5 a 1.5 mg dos veces a la semana). Con estas dosis, los cambios ocurren dos a tres semanas después del tratamiento. El estudio del campo visual debe repetirse un mes de iniciada la terapia y, la IRM después de seis meses de tratamiento y los niveles de PRL anualmente.

Cuando los niveles de PRL se normalizan por dos años y el tamaño del tumor disminuye por más del 50%, la dosis del AD puede disminuirse gradualmente. Debiéndose realizar con extrema precaución en caso de macroprolactinomas⁽³⁵⁻⁴⁰⁾.

Existe una limitada información acerca de la evolución cuando se suspende la terapia en prolactinomas. 6 a 37% de los pacientes evolucionan satisfactoriamente después de suspender la terapia con bromocriptina. Colao et al reportan que los niveles de PRL resultan normales en más del 60% de los pacientes después de suspender cabergolide⁽³⁵⁻⁴⁰⁾. Aunque, actualmente no existen criterios precisos para predecir esta evolución.

Tabla II.
Agonistas Dopaminérgicos utilizados en el tratamiento de la hiperprolactinemia⁽¹⁶⁻¹⁷⁾. Modificado.

Medicamento	Dosis recomendada	Acción	Efectos secundarios
Parlodel	2.5-10mg/d divididos	8-12 h	Crisis, cefalea, síncope, hipotensión.
Parlodel SRO (Sandoz)	2.5-15 mg qd	24 h	Similar.
Parlodel LA (IM) y LAR	50-100 mg q mes	28 d aprox	Similar. Moderado o transitorio.
Cabergolide (Carlo E)	0.25-1 mg q-b semana	7-14 d	Similar. Hipotensión más común.
Quinagolida (Norprolac)	0.075-0.15 mg qd	24 h	Similar. Moderado, transitorio. Infrec.
Pergolide	0.025-0.1 mg qd	24-48 h	Similar. Fiebre. Común hipotensión.
Hydergine	6-12 mg/d divididos	< 24 h	No reportados.
Lisuride (Dopergin SAG)	0.2-0.5 mg/d divididos	8-12 h	Similar. Náusea. Común parestesias.
Mesulergine	0.25-2 mg/d divididos	10 h aprox	Similar. Más prevalente.
Dihidroergocriptina	20-30 mg/d divididos	< 12 h	Similar. Menos fc, menos severo.
Teguride	0.25-1.5 mg/d divididos-	< 24 h	Similar, Transitorio. SNC más fc.

Otros AD⁽¹⁶⁻¹⁷⁾:

Bromocriptina-LA, Bromocriptina-SRO: Una forma inyectable de duración prolongada y, u na forma oral de liberación lenta de bromocriptina (respectivamente), e stán disponible en EEUU. La preparación oral de larga acción es conocida como SRO, es lentamente absorbida en el sistema gastrointestinal. Su acción dura 24 horas. La forma inyectable de bromocriptina suprime los niveles de PRL hasta por tres meses. Las principales desventajas son las debidas a su larga acción en las mujeres que se embarazan después del tratamiento.

Quinagolida: (CV205-502) es un AD no ergotaminérgico con una estructura química similar a la apomorfina. Su vida media de 22 horas, es intermedia a la bromocriptina y cabergolide y es administrada diariamente a dosis de 75 a 150 ug/d. Aun no esta disponible en EEUU. En Europa se utiliza ampliamente. Es más efectiva en disminuir el tamaño del tumor comparado con bromocriptina. No se ha visto gran diferencia cuando se le compara con cabergoline. La mejoría se observa después de 24 meses de tratamiento. Los efectos secundarios son menos comunes hasta en el 75%.

Pergolide: Mesilato de pergolide (Permax) es otro AD derivado de la ergotamina aprobado por la FDA para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. No ha sido bien aprobada para el tratamiento de la hiperprolactinemia, aunque, es utilizada fuera de EEUU. Pergolide requiere de una sola dosis diariamente y es de 10 a 100 veces más efectiva que la bromocriptina. Se ha encontrado que es seguro, poco costoso y bien tolerado en pacientes en quienes no se desea el embarazo. Se ha reportado fiebre, vasodilatación en mujeres que reciben pergolide a dosis de 0.025 a 0.1 mg día.

Hydergine: Mesilato de ergaloid es una mezcla de alcaloide de ergotamina que aumenta la función cognitiva. Se ha utilizado en el tratamiento de la hiperprolactinemia en algunos pacientes a dosis de 6-12 mg día.

Pramipexole: (Mirapex) y Ropinirole (Requip) son dos AD no ergotaminérgicos utilizados en la enfermedad de Parkinson. Disminuyen los niveles de PRL a dosis dependiente. Los efectos secundarios son similares a otros AD.

La resistencia al tratamiento a AD ^(16, 17, 40-42) (RAD) pueden ser debido a la reducción en el número de receptores de dopamina en la superficie celular, alteraciones en el proceso post-traslación de receptores o trastornos intracelulares en las vías de señalización. La heterogenicidad de los lactotrofos, definida por la diferencia en la respuesta a la dopamina por diferentes grupos celulares de lactotrofos, puede explicar este fenómeno. La completa falta de respuesta es rara, con una respuesta parcial pueden presentarse reacciones. En este caso, el incremento de las concentraciones de AD puede proveer efectividad en un gran número de pacientes capaces de tolerar el medicamento. Frecuentemente, la pobre tolerancia del paciente puede aparentar resistencia.

Los criterios utilizados para definir RAD en el tratamiento de pacientes con hiperprolactinemia con o sin adenomas hipofisarios han sido propuestos, pero no existe un consenso. Se ha propuesto, la ausencia de normalización de los niveles de PRL después de tres meses de tratamiento utilizando bromocriptina con dosis totales de 15 µg/día. Además, se ha utilizado para definir RAD, menos del 50% de la disminución de los niveles séricos de PRL a pesar del tratamiento con bromocriptina a dosis total de 15 µg/día.

La tolerabilidad cruzada a AD es impredecible. 97% de pacientes intolerantes a la bromocriptina toleran bien cabergolide. Esta proporción, no es diferente de la población general.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Son satisfactorios los resultados obtenidos del tratamiento médico en este grupo de pacientes con macroprolactinomas?

Delimitación del problema.

. **Delimitación teórica:** Se revisará y estudiará la evolución clínica, radiológica y neuro-oftalmológica; así como las determinaciones hormonales presentadas antes y durante el período del tratamiento con AD. Esto, para determinar su eficacia.

. **Delimitación temporal:** Se incluye en el estudio todos aquellos pacientes que cumplan con los criterios clínicos, radiológicos y neuro-oftalmológicos que señalen o indiquen macroadenoma hipofisiario en alguna de las clasificaciones antes mencionadas, para su ulterior revisión a través de la historia clínica y examen físico con orientación al aparato neuroendocrínológico, en un período de tiempo no limitado, que hallan sido internados en el Hospital General de México.

. **Delimitación espacial:** Se incluyen en el grupo de estudio los pacientes con las características ya mencionadas, que se encontraron hospitalizados en el Servicio de Endocrinología del Hospital General de México.

JUSTIFICACIÓN

En caso de macroprolactinomas, la decisión del tratamiento se basa sobre el tamaño de tumor, la presencia o ausencia de disfunción gonadal y, la decisión del paciente con respecto a la fertilidad. La terapia primaria para todos los prolactinomas es un AD. La cirugía transfenoidal no logra realmente una cura total a largo plazo y, la recurrencia de hiperprolactinemia es común.

Los AD que más se citan en la literatura para tratamiento de la hiperprolactinemia, son bromocriptina y cabergolide. El fenómeno de resistencia al tratamiento a AD (RAD), aun es causa de estudio. La completa falta de respuesta es rara y, frecuentemente, la pobre tolerancia del paciente puede aparentar resistencia.

Los criterios utilizados para definir RAD en el tratamiento de pacientes con hiperprolactinemia con o sin adenomas hipofisarios han sido propuestos, pero no existe una aprobación por parte de expertos. La tolerabilidad cruzada a AD es impredecible. 97% de pacientes intolerantes a la bromocriptina toleran bien cabergoline. Esta proporción, no es diferente de la población general.

Bajo este contexto, el presente estudio persigue como objetivo fundamental valorar los resultados del tratamiento médico en este grupo de pacientes con macroprolactinomas así como su tolerancia y seguridad.

HIPÓTESIS

El tratamiento inicial en todos los prolactinomas es un AD. Por el gran potencial de crecimiento, un macroadenoma es indicación absoluta para tratamiento. El tratamiento debe ser iniciado con un AD y debe ser vigilado por un Endocrinólogo. Todos los AD actualmente disponibles proveen terapia efectiva para macroadenomas. Pero, los estudios existentes se han realizado utilizando en general, bromocriptina y cabergolide. Estos, normalizan la secreción de PRL hasta en un 80% y disminuyen la sintomatología en 90%. Los pacientes con macroadenomas generalmente requieren dosis altas de AD. La tolerabilidad es hasta en un 90%. Cabergolide parece ser más efectiva en cuanto a la adherencia al tratamiento por su frecuencia en la administración y su efectividad.

Existe una limitada información acerca de la evolución cuando se suspende la terapia en prolactinomas. 6 a 37% de los pacientes evolucionan satisfactoriamente después de suspender la terapia con bromocriptina. Se ha reportado que los niveles de PRL resultan normales en más del 60% de los pacientes después de suspender cabergolide. Aunque, actualmente no existen criterios precisos para predecir esta evolución

OBJETIVOS

General:

Determinar los resultados obtenidos con el tratamiento médico en un grupo de pacientes con macroprolactinomas.

Específicos:

- a) Identificar y correlacionar las alteraciones fisiopatológicas de los macroprolactinomas y su expresión en las diferentes manifestaciones clínicas y datos recabados de la historia clínica.
- b) Demostrar la correlación clínico-bioquímico-radiográfica con base a los criterios clínicos, bioquímicos, radiográficos en los pacientes que participarán del estudio.
- c) Evaluar la tolerabilidad, efectividad y seguridad en los AD utilizados.

METODOLOGÍA DEL ESTUDIO

Tipo de investigación.

El presente estudio es una investigación de tipo transversal, descriptiva y observacional.

. **Transversal:** Busca identificar y describir la evolución en la población de pacientes seleccionados en un momento determinado de un período de estudio, pero sin seguimiento a largo plazo de los mismos.

. **Descriptivo:** Su objetivo estriba en la evaluación de los resultados obtenidos del tratamiento médico con AD en la población estudiada.

. **Observacional.** Ya que el ordenamiento e interpretación de los diferentes datos clínicos no son resultado de procedimientos experimentales aleatorizados.

Material y métodos.

Se incluyeron 20 pacientes tratados por Macroprolactinomas quienes fueron revisados retrospectivamente para determinar la eficacia del tratamiento médico. La valoración clínica, radiológica y neuro-oftalmológica así como las determinaciones hormonales se realizaron antes y durante el período del tratamiento. La evaluación radiológica se realizó con Resonancia Magnética Nuclear (RMN) Simple y Contrastada de Hipófisis. El perfil hormonal determinado fue Prolactina (PRL), Hormona Luteinizante (LH), Hormona Folículo Estimulante (FSH), Hormona adrenocorticotropica ACTH, Tirotrófina u Hormona Estimulante de Tiroides (TSH), Hormona de Crecimiento (GH), Cortisol sérico y Libre Urinario de 24 hrs. Triyodotironina Libre (T3L), Tiroxina Libre (T4L), Estradiol (E2), Progesterona (P4), Testosterona Libre (TL) y Testosterona total (TT).

Criterios de inclusión y exclusión

Los siguientes criterios de clasificación de macroprolactinomas son convenidos y aceptados actualmente para facilitar la evaluación de los resultados del tratamiento en prolactinomas así como, su pronóstico. Además los parámetros clínicos, la valoración neuro-oftalmológica y los valores hormonales de referencia son los más accesibles en su disponibilidad en el Hospital General de México y de mejor definición conceptual para el diagnóstico de macroadenoma hipofisiario.

. Criterios de Inclusión:

* Generales:

- Mayores de 15 años.
- Ambos sexos.
- Sintomatología neuro-endocrina sugestiva de macroprolactinoma aun con una segunda afección glándular.
- Valoración neuro-oftalmológica: por campimetría de prueba completa de puntos ciegos
- Tratamiento médico con AD, aún postoperado de macroprolactinoma.

* Clasificación radiológica y/o por RMN (1 criterio, una clasificación).

1. Microprolactinoma (tumor hipofisiario < 10 mm de diámetro asociado con síntomas de hiperprolactinemia)
2. Macroprolactinoma (tumor hipofisiario de más de 10 mm de diámetro asociado a niveles de PRL frecuentemente mayores de 200 µg/L)
3. Prolactinoma invasor (restringido a la invasión del seno cavernoso)
4. Prolactinoma agresivo (definido como invasor y resistente a AD*)
5. Prolactinoma metastático

* Parámetros Bioquímicos Hormonales. (todas las determinaciones). Quimioluminiscencia (QL), Radioinmunoanálisis (RIA)

Hormonales: **PRL (RIA):** Mujeres: 1.9-25.0, folicular: 4.5-33.0, ciclo medio: 6.3-46.0, lutea: 4.9-40.0. Hombres: 2.5-17.0 (ng/ml). **LH (QL):** (Folicular 1.1-11.6, lutea: ND-14.7, ciclo medio: 17-77) hombre: 0.8-7.6 mUI/ml, **FSH (QL):** (Folicular: 2.8-11.3, lutea: 1.2-9.0 ciclo medio: 5.8-21.0) hombre: 0.7-11.1 mUI/ml, **ACTH (QL):** ND-46.0 pg/ml, **TSH (QL):** 0.4-4.0 uUI/ml, **GH (RIA):** 0.06-5.0 ng/ml, **T3L (QL):** 1.8-4.2 pg/ml, **T4L (QL):** 0.8-1.9 ng/dl, **Cortisol (RIA): matutino:** 50-250, **vespertino:** 25-125 mg/ml, **Urinario (RIA):** 20-90 ug/24 hrs, **E2 (QL):** mujer: Folicular: ND-160, lutea: 27-246, hombre: ND-56 pg/ml, **P4 (QL):** mujer: Folicular: ND-1.13, ciclo medio: 0.48-1.72, lutea: 0.95-21.0), hombre: ND-0.75 ng/ml, **Testosterona libre (RIA):** hombre: 1.24-4.0, mujer: 0.0-0.39 ng/ml. **Testosterona total (RIA):** hombres: 2.0-8.1, mujer: ND-1.18 ng/ml.

. Criterios de exclusión:

- Pacientes < de 15 años.
- Pacientes que no cumplan con dos o más criterios en cada uno de los apartados de criterios de inclusión.

Evidencia de otra lesión tumoral hipofisiaria clínica, radiológica y/o bioquímica diferente a macroprolactinoma que alteren los niveles de prolactina de manera secundaria.

. Operatividad de las variables:

Dentro de la organización y conceptualización del estudio se contemplan dos variables, una variable independiente, determinada por la presencia de pacientes con macroprolactinomas fundamentada por criterios clínicos, bioquímicos y/o radiográficos por RMN; y otra variable dependiente representada por los datos recabados de la historia clínica y examen físico de tales pacientes, en donde tales hallazgos dependerán del grado invasor de la lesión y de la historia natural de la enfermedad. Así como del tratamiento médico farmacológico utilizado

Los indicadores conceptuales de la variable independiente son: existencia de dos o más criterios de inclusión.

Los indicadores de la variable dependiente son: datos encontrados en la historia clínica y examen físico. Así como la evolución una vez inició el tratamiento médico farmacológico. Evaluando la tolerancia o tolerabilidad, resistencia o recaída al AD utilizado.

. Técnicas de instrumentos de investigación:

- En la primera etapa del estudio se seleccionarán aquellos pacientes con patología neuroendócrina que cumplan con los criterios de inclusión señalados en el diseño de estudio, cuyos datos provendrán de sus expedientes clínicos.
- Posteriormente cada uno de los pacientes seleccionados se explorará de su adenohipofisis, mediante un examen clínico y sistematizado de un grupo multidisciplinario de médicos a la par con lo anterior, consignando los resultados de la exploración en la historia clínica de Hipotálamo-Hipófisis. Prolactinoma. Modificada para el estudio. (ver adelante).
- En una tercera etapa se determina el AD utilizado, la dosis y la evolución.
- Por último; se confrontan y se comparan los distintos hallazgos pre y post tratamiento en el grupo de estudio.

Debido al diseño del estudio, los métodos de recuento y clasificación de los datos serán por medio:

- d) Historia clínica de Hipotálamo-Hipófisis. Prolactinoma. Modificada para el estudio. Con un rubro de observaciones en el que se anotará cualquier situación o incidente que trascendiera en la interpretación a análisis de los resultados.
- e) Para la presentación de los datos, éstos se dispondrán gráficamente por medio de histogramas circulares y gráficas de barras, atendiendo a la distribución de frecuencias y similitud de resultados.
- f) Se empleara el área de fotografía de la residencia central. Pabellón 309 para revisar y fotografiar las imágenes de RMN.
- g) También para ordenar y clasificar el material bibliográfico, recopilado para la estructuración de la introducción y/o conceptual del tema en estudio se emplearan fichas de trabajo.

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO. UNIDAD DE ENDOCRINOLOGÍA
CLÍNICA DE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS
HISTORIA CLÍNICA: PROLACTINOMA. MODIFICADA PARA RESULTADOS DEL
TRATAMIENTO MEDICO EN MACROPROLACTINOMAS.

Nombre:

Primer apellido Segundo Apellido Nombre (s)
Edad: años al momento del dx Sexo: H M

Expediente

Domicilio:

Referido por:

Motivo de la consulta:

Padecimiento actual:

Inicio:

Años de evolución:

Galactorrea (S, N) y evolución.

Síntomas en orden de aparición y evolución cronológica

	Tiempo		Activo	
Amenorrea	S	N	S	N
Oligomenorrea	S	N	S	N
Cefalalgia	S	N	S	N
Trastornos visuales	S	N	S	N
Ginecomastia	S	N	S	N
Disminución de la libido	S	N	S	N
Disfunción eréctil	S	N	S	N
Infertilidad	S	N	S	N
Otro	S	N	S	N

Antecedentes

Familiares

DM	S	N	Quién
HAS	S	N	Quién
OB	S	N	Quién
Otro			

Personales

Tabaquismo	S	N	Tiempo	Cantidad (día)
Alcoholismo	S	N	Tiempo	Cantidad (semana) Cuál
Alérgicos	S	N		
Transfusión	S	N	Cuál	
Quirúrgicos				
DM	S	N	Tiempo	Tratamiento
HAS	S	N	Tiempo	Tratamiento
Otro				

Gineco-Obstétricos:

Tratamiento médico utilizado: Tiempo Dosis

Estudios de laboratorio:

Básicos: Hb: g/dl, leucos: $\times 10^3$, plaquetas: $\times 10^3$, glucosa: mg/dl,
 urea: mg/dl, creatinina: mg/dl, Calcio mg/dl, Fosforo: mg/dl,
 TGO: mg/dl, TGP: mg/dl, EGO:

Otros básicos:

Hormonales: **LH:** (Folicular 1.1-11.6, lutea: ND-14.7, ciclo medio: 17-77) hombre: 0.8-7.6 mUI/ml, **FSH:** (Folicular: 2.8-11.3, lutea: 1.2-9.0 ciclo medio: 5.8-21.0) hombre: 0.7-11.1 mUI/ml, **ACTH:** ND-46.0 pg/ml, **TSH:** 0.4-4.0 uUI/ml, **GH:** 0.06-5.0 ng/ml, **T3L:** 1.8-4.2 pg/ml, **T4L:** 0.8-1.9 ng/dl, **Cortisol: matutino:** 50-250, **vespertino:** 25-125 mg/ml, **Urinario:** 20-90 ug/24 hrs, **E2:** mujer: Folicular: ND-160, lutea: 27-246, hombre: ND-56 pg/ml, **P4:** mujer: Folicular: ND-1.13, ciclo medio: 0.48-1.72, lutea: 0.95-21.0), hombre: ND-0.75 ng/ml, **Testosterona libre :** hombre: 1.24-4.0, mujer: 0.0-0.39 ng/ml. **Testosterona total:** hombres: 2.0-8.1, mujer: ND-1.18 ng/ml.

Prueba de bromocriptina: S N Suprime No suprime
 ECG:

Campimetría:

Amaurosis:

Síndrome quiasmático:

Otro:

Estudios de gabinete de hipófisis:

TAC (fecha):

IRMN (fecha):

Clasificación:

2	3	4	5		
			Dosis inicial	Dosis promedio	Dosis sostén

AD utilizado: Bromocriptina(BC)
 Cabergoline (CB)
 Pergolide (PG)

Tiempo

Se ha suspendido S N

Tiempo

Definitivamente S N

Tolerancia S N Síntomas:

Cambio

Recaída y/o resistencia S N

Se ha indicado nuevamente S N

Otros medicamentos:

PRL Mujeres: 1.9-25.0, folicular: 4.5-33.0, ciclo medio: 6.3-46.0, lutea: 4.9-40.0. Hombres: 2.5-17.0 (ng/ml).

Observaciones:

PRESENTACIÓN DE RESULTADOS Y ANÁLISIS

Se incluyen 15 mujeres y 5 hombres (gráfica 1)..

El cuadro 1, muestra los datos clínicos generales de los pacientes estudiados y el tipo de AD utilizado. En la gráfica 2; destaca los intervalos de las edades al diagnóstico por sexos. Con un pico inicial entre los 15 y 18 años y otro a los 27 y 30 años de edad en el sexo femenino (24 ± 6 años). La gráfica muestra la presentación de la enfermedad en el sexo femenino hasta los 45 años de edad. En el sexo masculino la edad de diagnóstico se encuentra entre los 25 y 35 años de edad.

La gráfica 3 y 4, presentan el síntoma inicial por el cual se sugirió o se realizó el diagnóstico en este grupo de pacientes. Destaca en primer lugar en mujeres, amenorrea/galactorrea en un 48% y 22% solo presentaron hiperprolactinemia sin galactorrea. Y 7% presentaron tanto galactorrea como hiperprolactinemia. El mismo porcentaje manifestó infertilidad. Las manifestaciones iniciales en los hombres son en igual porcentaje (29%) disfunción eréctil y hemianopsia temporal. Cefalalgia, galactorrea, e hiperprolactinemia resultó como síntoma inicial en el hombre en un 14% respectivamente.

Sin embargo; la sintomatología presentada a lo largo de la evolución es demostrada en el cuadro 2 y la gráfica 5. En el cuadro se presenta como síntoma predominante hasta en un 85% la cefalalgia, posteriormente en 45% amenorrea/galactorrea y hemianopsia bitemporal, 35% hemianopsia unitemporal e infertilidad. No hubo diferencias en cuanto a porcentajes; en ambos sexos, a lo largo de la presentación de los síntomas. Como se demuestra, todos los síntomas disminuyeron casi en su totalidad con el tratamiento médico.

Los cuadros 3, 4 y 5 presentan la respuesta de los pacientes tratados con los AD utilizados. La gráfica 6, demuestra el uso generalizado del pergolide en cualesquiera de los pacientes; mujer y hombre, a todas las edades y en todos los síntomas iniciales en este grupo de pacientes. Excepto en pacientes en la que se utilizó cabergolide.

La PRL de base vario dentro de rangos amplios desde 92.81 ng/ml hasta 6, 112 ng/ml, con valor promedio de 1,051.84 ng/ml y, disminuyo con pergolide hasta en 99.78%, cabergolide 99.57% y bromocriptina 87.19% (gráfica 7). Mejor resultado en aquellos pacientes que no habían recibido tratamientos previos. (nativos). Los pacientes con macroadenomas no requirieron dosis altas de AD. Y, con estas dosis, los cambios ocurrieron de la 20 a la 24 semana después del tratamiento. El resto de las hormonas incrementaron lenta pero significativamente de los valores basales bajos (no se reporta).

70% de los pacientes tuvieron macroadenomas invasores con diámetro máximo promedio del tumor de 3.5 cm. (gráfica 8). Posterior al tratamiento; (cuadros 3, 4 y 5) de los 20 pacientes tratados:11 de estos, presentan disminución del tumor con diámetros máximos entre 4 y 6 mm (ilustración 2 y 4, -pacientes 8,13-). 3 pacientes han sido reclasificados como macroprolactinomas grado 2 (previo 3); disminuyendo aun de tamaño a más del 70% (ilustración 1, -paciente 5-). En un paciente femenino después de 1 año de tratamiento, el control de la RMN es normal (ilustración 8, -paciente 20-) y, en 5 pacientes; actualmente el control de la RMN reporta aracnoidocele sin presencia de tumoración (ilustración 3,5, 6 y 7 -pacientes 11,14,17 y 18-).

El tiempo promedio de tratamiento es 3.2 años y no ha habido efectos secundarios se veros. En resumen; la respuesta clínica completa a los AD se ha logrado en más del 90% de los pacientes.

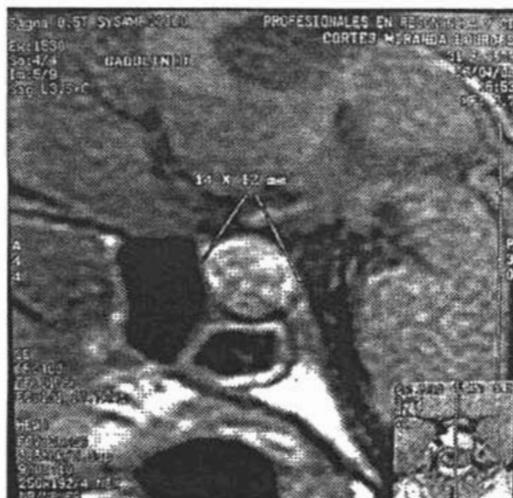
Ilustración 1. RMN Paciente 5.



**Paciente 5
RMN corte sagital pretratamiento.**



**Paciente 5
RMN coronal Pretratamiento.**



**Paciente 5
RMN sagital Postratamiento.**



**Paciente 5
RMN coronal Postratamiento.**

Ilustración 2. RMN Paciente 8.



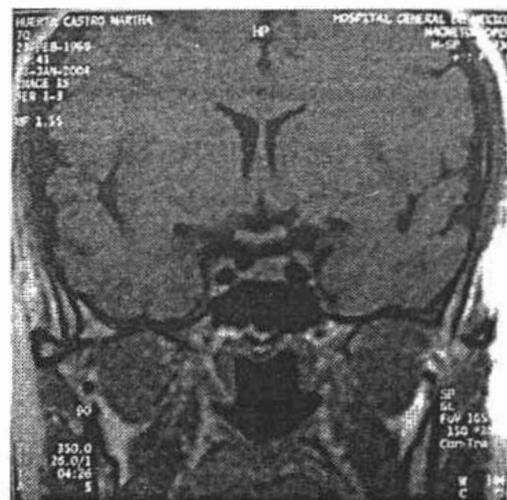
**Paciente 8
RMN sagital Pretratamiento.**



**Paciente 8
RMN coronal Pretratamiento.**



**Paciente 8
RMN sagital Postratamiento.**



**Paciente 8
RMN coronal Postratamiento.**

Ilustración 3. RMN Paciente 11.



Paciente 11
RMN sagital Pretratamiento.



Paciente 11
RMN coronal Pretratamiento.



Paciente 11
RMN sagital Postratamiento.

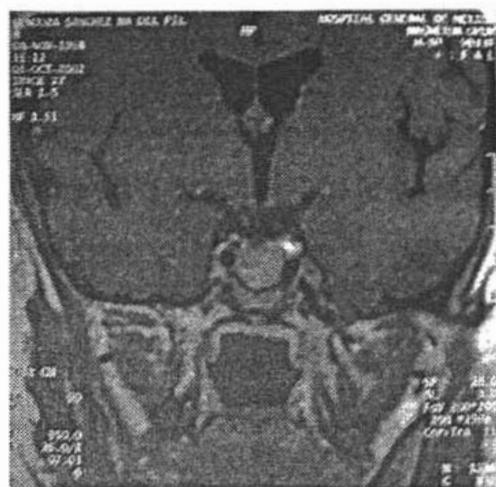


Paciente 11: RMN coronal Postratamiento.

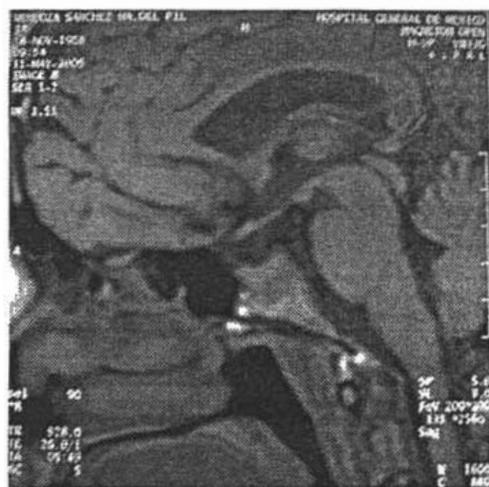
Ilustración 4. RMN Paciente 13.



Paciente 13
RMN sagital Pretratamiento
Pre-embarazo



Paciente 13
RMN coronal Pretratamiento.
Pre-embarazo.

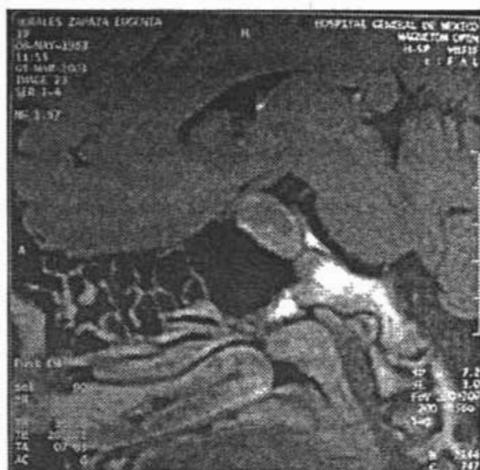


Paciente 13
RMN sagital Posttratamiento.
Post-embarazo.

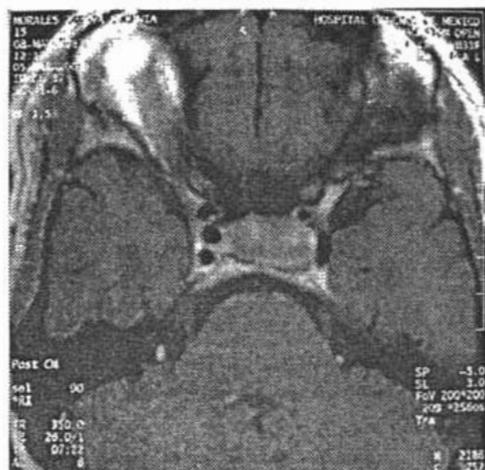


Paciente 13
RMN coronal Posttratamiento.
Post-embarazo.

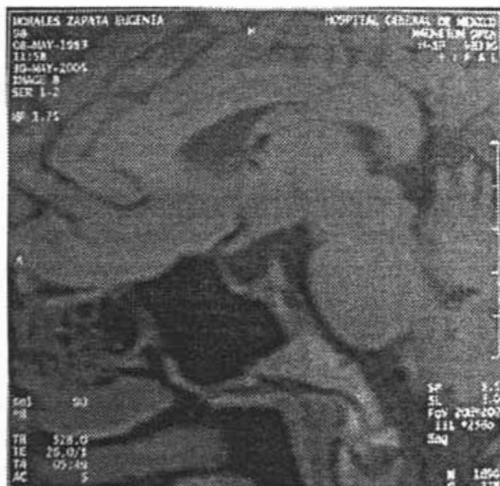
Ilustración 5. RMN Paciente 14.



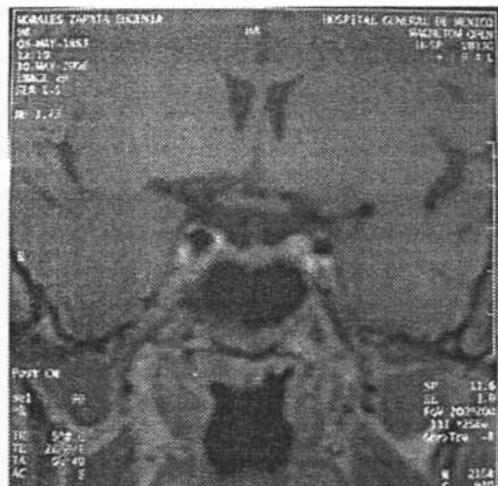
**Paciente 14
RMN sagital Pretratamiento.**



**Paciente 14
RMN coronal Pretratamiento.**



**Paciente 14
RMN sagital Posttratamiento.**



**Paciente 14
RMN coronal Posttratamiento.**

DISCUSIÓN

Hemos demostrado de acuerdo a los datos presentados, que los macroadenomas hipofisarios tienden a ocurrir en pacientes jóvenes. Debido al resultado satisfactorio y a la recuperación del paciente que se obtiene con AD; se debe de valorar bien el tratamiento en los tumores hipofisarios y no seguir una línea directa aunque exista en ello controversia.

Los síntomas iniciales presentados en el grupo de mujeres son similares a los reportados en la literatura pero; no en los hombres en donde la hiperprolactinemia como síntoma inicial (14%) produce disfunción eréctil en 29% de los casos, síntoma poco usual para los autores como dato inicial en estos pacientes. La ginecomastia como síntoma diagnóstico, si fue infrecuente^(9,15) (**gráfica 4**). Destaca como síntoma a lo largo de la evolución en estos pacientes la cefalalgia en el 85% y la presentación de hemianopsia unitemporal en el 45%. Estudios recientes^(21-24,35-40), sugieren que cabergolide, indicado una vez a la semana, puede ser mucho más eficaz y mejor tolerado tanto en mujeres y hombres con prolactinomas. En relación a lo anterior, no se tiene mucha experiencia ni se encuentran muchos estudios en la literatura con pergolide en estos casos; sobre todo cuando se busca la fertilidad. Recientes revisiones⁽³⁹⁾ parecidas a el presente estudio han encontrado respuestas satisfactorias, que apoyan la utilización de pergolide en el tratamiento de macroprolactinomas sobre todo para disminuir el tamaño del tumor.

Cabergolide parece ser más efectiva en disminuir la secreción de PRL y restaurar los ciclos ovulatorios, esta es efectiva en 70% de los pacientes que no responden a la bromocriptina y se asocia con menos efectos secundarios. En nuestro caso 9 de 20 pacientes tratados con pergolide tuvieron disminución hasta en 99.78% de la PRL basal comparados con 87.19 de los pacientes tratados con bromocriptina y 99.57 de los tratados con cabergolide. En los tres casos los pacientes tenían datos similares (**gráficas 3, 4 y 5**). La dosis promedio de los AD utilizados no son elevadas en relación a los autores revisados, los cuales mencionan hasta 1.5 gr. de cabergoline a la semana o bromocriptina de 7.5 a 10.0 mg diarios. Contrasta con los niveles normales logrados en tres a cuatro semanas, en estos casos estudiados se logró la normalización entre la semana 20 a 24 del tratamiento pero, disminuyen los niveles de PRL por debajo del 50% entre la tercera y cuarta semanas de tratamiento. El promedio de tiempo de tratamiento es de 2.3 años, habrá que continuar vigilado estrechamente su retiro gradual como se esta haciendo. En una paciente (**ilustración 5, paciente 13**) se suspendió el AD junto con el embarazo, hubo ligera recaída la cual remitió al continuarse. No existió efecto alguno en su hijo al ser tratada con pergolide. Ninguno de los pacientes presentó efectos secundarios adversos severos por AD, solo nauseas ligeras y vómito ocasional y mareos sin hipotensión por lo que no hubo necesidad de suspender el medicamento. No existió en ningún caso resistencia a AD. Con respecto a la disminución del tamaño del tumor, en el 100% de los pacientes disminuyó. De estos, en 5 se observa en la RMN de control aracnoidocele. 1 tratado con cabergoline (**paciente 14**) y el resto con pergolide (**cuadro 5**), solo en el primero se tiene el antecedente de resección transesfenoidal, los otros son secundarios al tratamiento con pergolide, en ninguno de ellos se observo sintomatología por herniación quismática.

CONCLUSIONES

Los resultados -de acuerdo al objetivo general planteado- indican que el tratamiento médico continuo con AD es de elección en aquellos pacientes con macroprolactinomas bien seleccionados y que no presenten resistencia o reacciones adversas severas a estos medicamentos.

Respecto a la hipótesis, por la integración fisiopatológica y los datos recabados de la historia clínica y los diferentes estudios bioquímicos y radiográficos. Se concluye el gran potencial de crecimiento y de lesión de esta entidad; por lo cual el tratamiento inicial es inmediato. Los resultados presentados, apoyan el inicio de la terapia con los tres AD, estudiados. Pergolide, cabergolide y bromocriptina. Terapia que debe ser vigilada por un médico Endocrinólogo.

No se observó en este grupo de pacientes, intolerancia a los AD utilizados.

No se observó en este grupo de pacientes, síndrome de resistencia a los AD utilizados.

La respuesta clínica completa a los AD se ha logrado en más del 90% de estos pacientes.

SUGERENCIAS

Debido a la alta incidencia de macroprolactinomas (el 10% de todos los prolactinomas), la edad de presentación y la recuperación que se puede obtener con AD continuo como lo hemos presentado. Sugerimos que el médico de primer contacto, el Urólogo, Gineco-Obstetra, Neurocirujano, Neurólogo, Medico Internista, Otorrinolaringólogo, Oncólogo y todos aquellos médicos especialistas o no especialistas; que tengan contacto con este tipo de pacientes deben de integrarse a la Clínica de Hipotálamo-Hipófisis o bien conocer de ella debido a que más del 65% de los pacientes que hemos presentado: 1) ya habían recibido más de un medicamento sintomático, hormonal o AD mal indicado y 2) no venían referidos por ellos. (datos no reportados en los resultados pero, que si se recabaron).

Con el presente estudio; se han abierto a varias líneas de investigación, que pudiesen continuarse las cuales dejan abiertas varias interrogantes dentro del conocimiento de la Neuro-Endocrinología; a saber:

- a) ¿Cual es el mejor método de estudio para valorar la actividad del macroprolactinoma.
- b) ¿Cuál es el mejor momento para suspender el tratamiento con AD?
- c) ¿ Existe en verdad fisiopatológicamente la recaída al suspender el AD?
- d) ¿Se llega a presentar la resistencia a AD o es realmente una tolerabilidad cruzada?
- e) ¿Qué sucede realmente con el tratamiento en caso de embarazo?
- f) ¿Todos los pacientes que se someten a resección de macroprolactinomas deben de recibir tratamiento postquirúrgico con AD?
- g) ¿En verdad el tratamiento inicial con Cabergolide o Pergolide previo a haber utilizado bromocriptina, cabergolide o pergolide es mejor?
- h) ¿Influye en la evolución natural de la enfermedad la edad de diagnóstico?

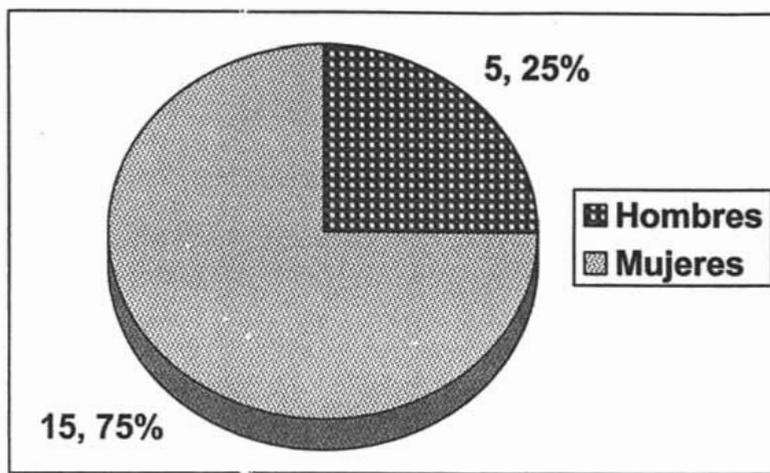
GRÁFICAS Y CUADROS

Cuadro 1. Datos clínicos en los pacientes con macroprolactinomas tratados con AD.

Px	Sexo	Edad al Dx	Síntoma inicial (principal)	PRL basal (ng/ml)	RMN basal.	Diámetro máximo de tumor (cm)	AD utilizado	Actualmente con AD	Observaciones
1	H	58	Disfunción eréctil	92.81	2	2.5	PG	Sí	
2	M	31	A/G	470	3	2.3	PG	Sí	Qx*, sobrepeso
3	M	24	G	131.6	3	3.8	PG	Sí	
4	M	15	HiperPRL	95.4	2	2.0	CB	Sí	Sobrepeso
5	M	30	HiperPRL	379	3	1.7	CB	Sí	Embarazo
6	M	47	A/G	52.40	2	1.1	BC	Sí	
7	H	26	HiperPRL	4785	3	4.12	CB	Sí	Qx, sobrepeso
8	M	26	A/G	116.9	3	2.2	PG	Sí	Previo BC
9	M	22	HiperPRL	179.7	3	2.4	CB	Sí	Previo BC
10	M	15	HiperPRL	6112	3	6.0	CB	Sí	Qx
11	H	32	Disfunción eréctil	205.8	3	4.1	PG	Sí	Previo QG
12	H	27	Galactorrea	1619	3	3.0	CB	Sí	Sobrepeso
13	M	33	A/G, infertilidad	548	2	2.5	PG	Sí	Embarazo, mastalgia
14	M	15	A/G	470	3	2.2	CB	Sí	Qx
15	M	32	A/G	1569	2	2.0	CB	Sí	
16	M	30	A/G	810	3	2.3	BC	Sí	
17	H	35	Cefalalgia	1462	3	3.3	PG	Sí	Sobrepeso
18	M	34	HiperPRL, infertilidad	45.10	3	1.6	PG	Sí	Diabetes mellitus
19	M	25	A/G	482	3	2.3	CB	Sí	
20	M	18	Amenorrea Cefalalgia	1403	2	1.7	PG	Sí	Control RMN normal

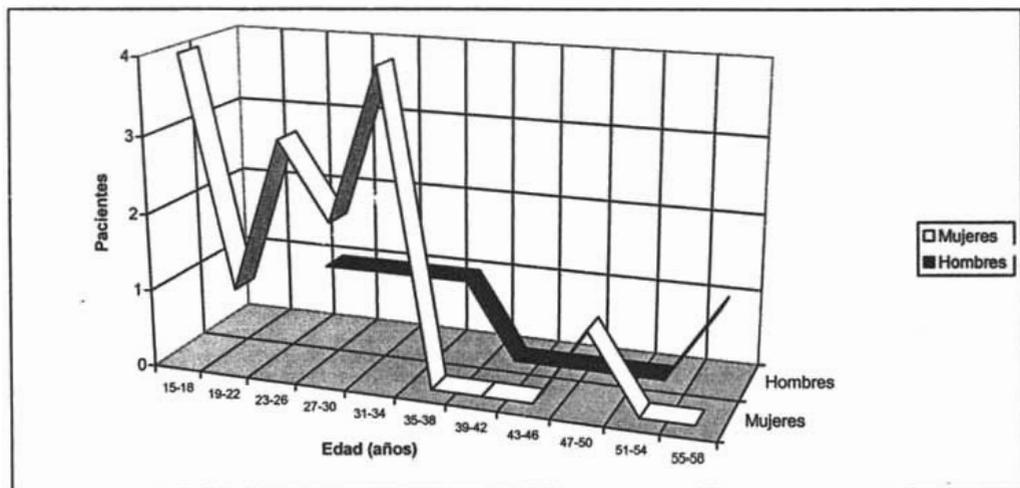
ABREVIATURAS		
RMN resonancia magnética nuclear	Px: Paciente	Dx: diagnóstico
PG: pergolide	AD: agonista dopaminérgico	PRL: prolactina
A/G: amenorrea/galactorrea	BC: bromocriptina	CB: Cabergolide
Qx: quirúrgico	HiperPRL: hiperprolactinemia	H hombre, M mujer
	QG: quinagolida (norprolac)	*: tumor con componente quístico

Gráfica 1.
Porcentaje y número de pacientes clasificados por sexo.

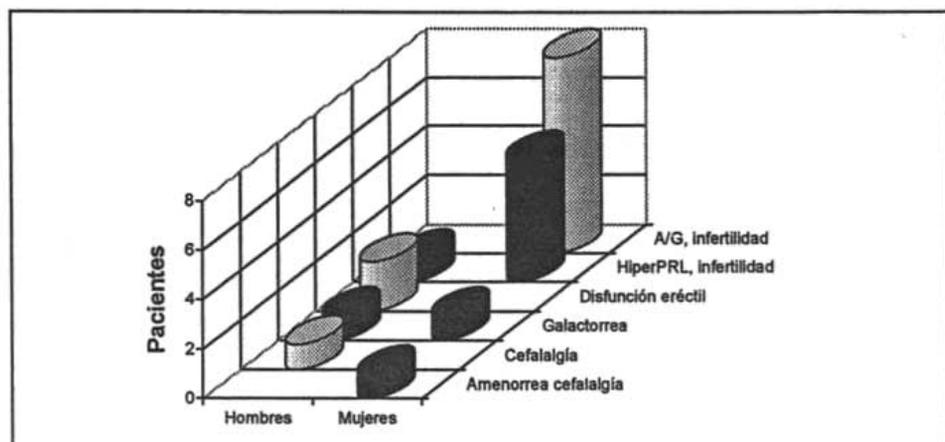


20 pacientes en total

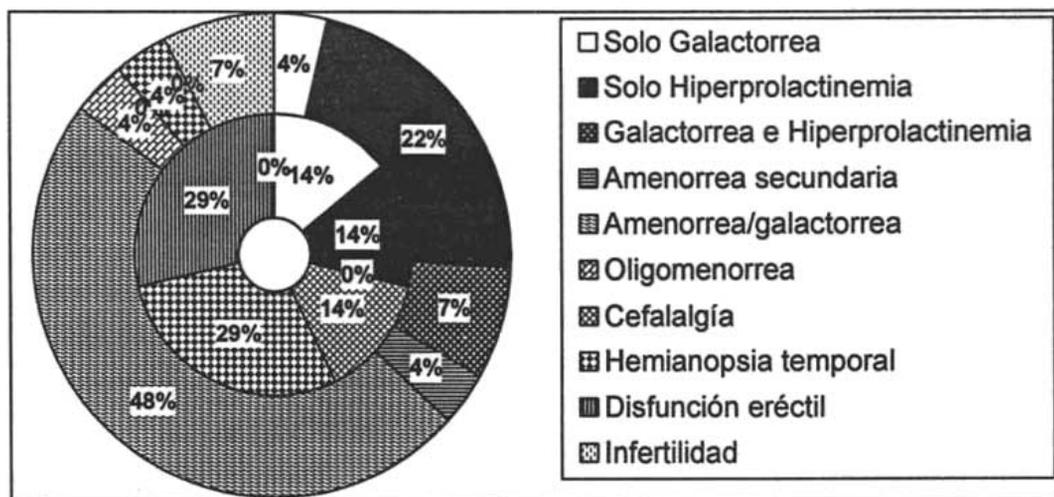
Gráfica 2.
Número de pacientes identificados en intervalos de edades al diagnóstico, clasificados por sexo.



Gráfica 3.
Número de pacientes y su síntoma inicial (principal),
clasificados por sexo.



Gráfica 4.
Porcentaje y frecuencia del síntoma inicial en los pacientes,
clasificados por sexo.

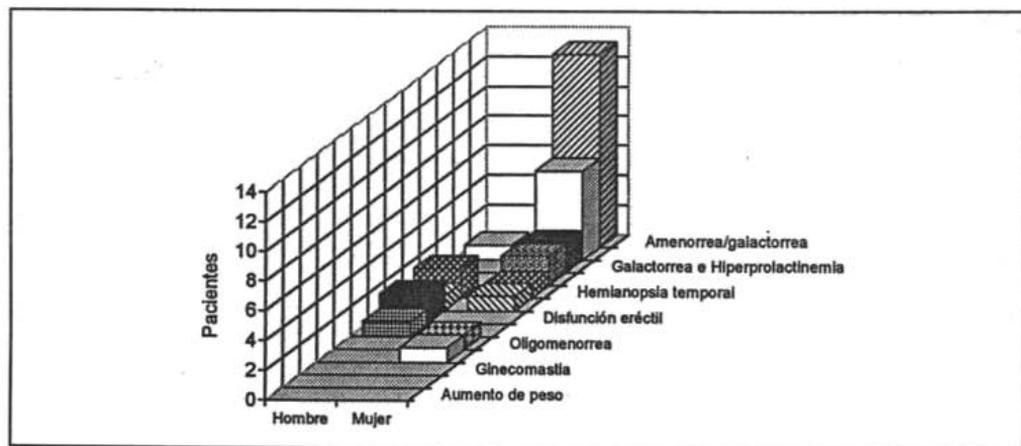


Gráfica externa Mujeres; Gráfica interna Hombres.

Cuadro 2. Sintomatología, frecuencia y actividad actual en los pacientes con macroprolactinomas.

Síntomas	Núm. de pacientes	Frecuencia (%)	Actualmente activo	
			Sí	No
Galactorrea	6	30%	2	4
Hiperprolactinemia	7	35%	1	6
Amenorrea secundaria	7	35%	1	6
Amenorrea/galactorrea	9	45%	3	6
Oligomenorrea	2	10%	-	2
Cefalalgia	17	85%	5	12
Ginecomastia	1	5%	1	-
Hemianopsia unitemporal	9	45%	1	8
Hemianopsia bitemporal	7	35%	3	4
Disminución de la libido	6	30%	2	4
Disfunción eréctil	5	25%	2	3
Infertilidad	7	35%	2	5
Aumento de peso	5	25%	2	-

Gráfica 5.
Número de pacientes que presentaron algún síntoma, clasificados por sexo.



Cuadro 3. Respuesta en los pacientes tratados con Bromocriptina

Px	PRL basal (ng/ml)	PRL Mínima (ng/ml)	Disminución de PRL %	Semana de Tx	RMN basal	RMN control	Tx previo	Dosis con PRL nl. (mg/d)	Años de tx. con BC
6	52.40	35.30	32.63	28	2	1	No	0.25	
16	810	103.7	87.19	12	3	1	No	2.5	2

Px: paciente, PRL: prolactina, RMN resonancia magnética nuclear, Tx: tratamiento, BC: bromocriptina

Cuadro 4. Respuesta en los pacientes tratados con Cabergolide

Px	PRL basal (ng/ml)	PRL Mínima (ng/ml)	Disminución de PRL %	Semana de Tx	RMN basal	RMN control	Tx previo	Dosis* con PRL nl.	Años de tx. con CB
4	95.4	8.8	90.77	28	2	1	No	0.5	2
5	379	48.4	87.22	12	3	2	No	0.5	1
7	4 785	2 278.0	52.39	24	3	1	Qx	0.5	1
9	179.7	23.3	87.03	24	3	1	Sí, BC	1.0	3
10	6 112	120.1	98.03	28	3	2	Sí, Qx, BC LAR, PG	0.25	06 meses
12	1 619	251.9	84.44	28	3	1	No	0.5	3
14	470	2.0	99.57	12	3	Aracnoidocele	Sí, Qx, CB	0.5	4
15	1 569	15.2	99.03	20	2	1	Sí, BC, PG	0.25	08 meses
19	482	124	74.27	20	3	2	Sí, BC	0.25	1

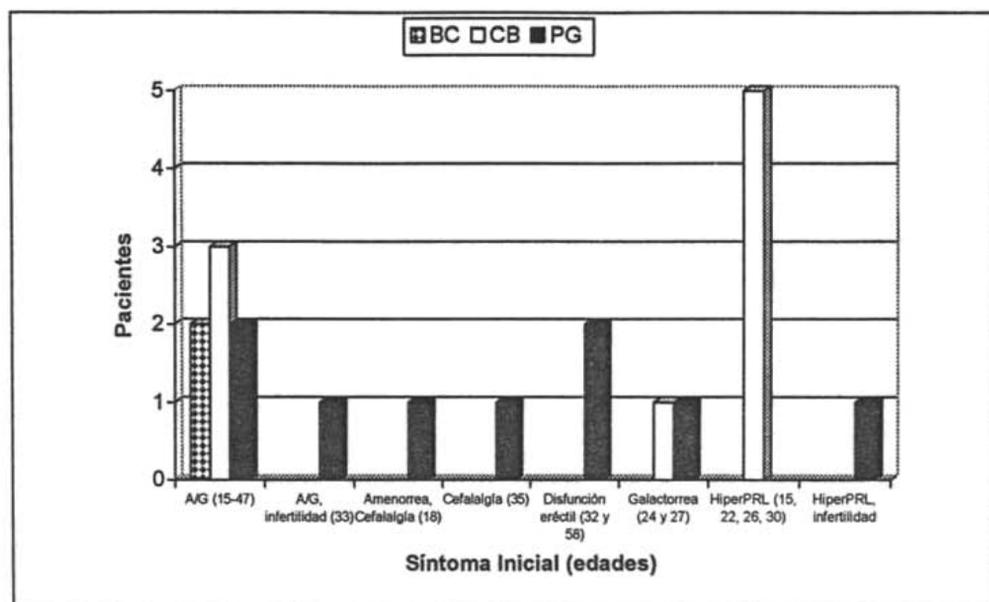
Px: paciente, PRL: prolactina, RMN resonancia magnética nuclear, Tx: tratamiento, * Dosis: mg/semanales, CB: cabergoline, Qx: quirúrgico, BC: bromocriptina, BC LAR: acción prolongada, PG: pergolide

Cuadro 2. Respuesta en los pacientes tratados con Pergolide

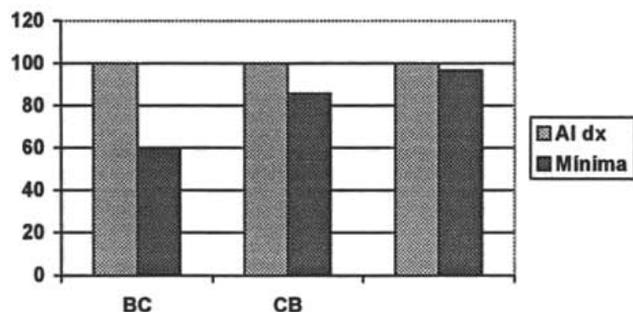
Px	PRL basal (ng/ml)	PRL Mínima (ng/ml)	Disminución de PRL %	Semana de Tx	RMN basal	RMN control	Tx previo	Dosis con PRL (mg/d)	Años de tx. con PG
1	92.81	< 1	99.78	40	2	Aracnoidocele	No	0.25	3
2	470	32.50	93.08	32	3	1	No	0.25	3
3	139.6	4.4	96.84	28	3	1	Sí, Qx*	0.125	4
8	116.99	2.1	98.20	8	3	1	Sí, BC	0.125	9
11	205.8	1.1	99.46	28	3	Aracnoidocele	Sí BC LAR, QG	0.25	9
13	548	3.9	99.28	8	2	1	No	0.25	3
17	1 462	12.20	99.16	24	3	Aracnoidocele	Sí, BC	0.375	5
18	45.10	2.0	95.56	20	3	Aracnoidocele	Sí, BC, LAR y vo	0.125	5
20	1 403	15.3	98.90	8	2	Normal	No	0.25	1

Px: paciente, PRL: prolactina, RMN resonancia magnética nuclear, Tx: tratamiento, PG: Pergolide, Qx: quirúrgico *Tumor con componente quístico, BC: bromocriptina, BC LAR: acción prolongada, vo: vía oral, QG: quinagolida (norprolac),

Gráfica 6.
Número de pacientes en quienes se utilizó un AD,
clasificados por síntoma inicial y edad al diagnóstico.

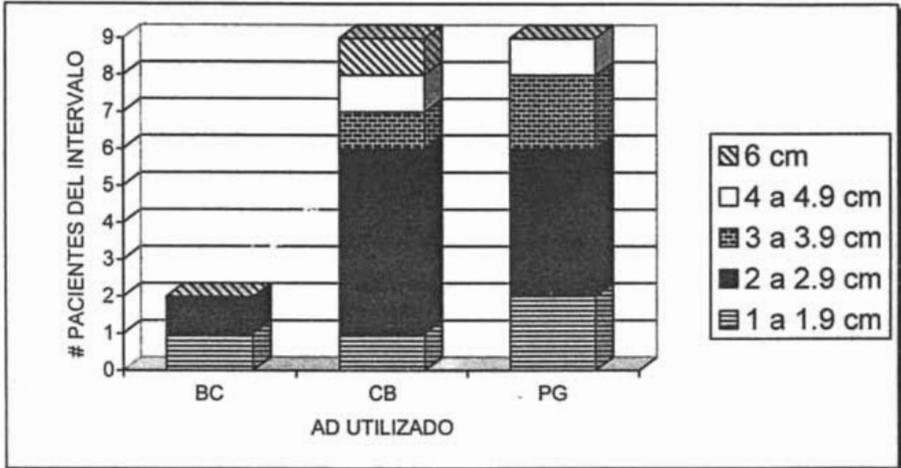


Gráfica 7.
Porcentaje de efectividad del AD utilizado, con base en la respuesta de la prolactina.



Gráfica 8.

Número de pacientes en quienes se utilizó un AD, clasificados por el diámetro máximo del tumor en intervalos de 10 mm.



AD: Agonista Dopaminérgico

PG: pergolide BC: bromocriptina CB: cabergolide

BIBLIOGRAFÍA

1. Drange RM, Fram RN, Herman-Bonert, et al. Pituitary Tumor Registry: A novel Clinical Resource. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(1):168-74.
2. Bevan JS, Webster J, Burke CW et al. Dopamine Agonists and Pituitary Tumor Shrinkage. *Endocr Rev* 1992;13(2):220-40.
3. Ben-Jonathan N and Hnasko R. Dopamine as a Prolactin (PRL) Inhibidor. *Endocr Rev* 2001;22(6):724-63.
4. De La Escalera MG and Weiner IR. Dissociation of Dopamine from Its Receptor as a Signal in the Pleiotropic Hypothalamic Regulation of Prolactin Secretion. *Endocr Rev* 1992,13(2):241-55.
5. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, et als. Prolactin: Structure, Function, and Regulation of Secretion. *Physiol Rev* 2000;80(4):1523-1631.
6. Sinha NY. Structural Variants of Prolactin: Ocurrence and Physiological Significance. *Endocr Rev* 1995;16(3):354-69.
7. Asa LS and Ezzat S. The Cytogenesis and Pathogenesis of Pituitary Adenomas. *Endocr Rev* 1998;19(6):798-827.
8. Sarkar KD, Chaturvedi K, Oomizu S. et als. TGF- β 1 Mediates Dopamine Action on Lactotropes. *Endocrinology* 2005.
9. Kandeel RF, Koussa TKV and Swerdloff SR. Male Sexual Function and Its Disorders: Physiology, Pathophysiology, Clinical Investigation, and Treatment. *Endocr Rev* 2001;22(3):342-88.
10. Schwartz J. Intercellular Communication in the Anterior Pituitary. *Endocr Rev* 2000;21(5):488-513.
11. Japón AM, Urbano GA, Sáez C, et als. Glial-Derived Neurotropic Factor and RET Gene Expression in Normal Human Anterior Pituitary Cell Types and in Pituitary Tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(4):1879-84.
12. Jaquet P, Ouafik L, Saveanu A, et als. Quantitative and Functional Expression of Somatostatin Receptor Subtypes in Human Prolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(9):3268-76.
13. Hattori N, Ikekubo K, Nakaya Y, et als. Immunoglobulin G Subclasses and Prolactin (PRL) Isoforms in Macroprolactinemia Due Anti-PRL Autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(5):3036-44.
14. Pivonello R, Ferone D, De Herder WW, et als. Dopamine Receptor Expression and Function in Corticotroph Pituitary Tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(5):2452-62.
15. Schlechte AJ. Prolactinoma. *N Engl J Med* 2003;349(21):2035-41.
16. Bankowski JB and Zacur AH. Dopamine Agonist Therapy for Hyperprolactinemia. *Clin Obstet Gynecol* 2003;46(2):349-62.
17. Serri O, Chik LC, Ur E, et als. Diagnosis and Management of Hyperprolactinemia. *CMAJ* 2003;169(6):575-81.
18. Korner J, Lo J, Freda UP, et als. Treatment with Cabergolide Is Associated with Weight Loss in Patients with Hyperprolactinemia. *Obes Res* 2003;11(2):311-12.
19. Webster J, Piscitelli G, Polli A, et als. A Comparison of Cabergolide and Bromocriptine in the Treatment of Hyperprolactinemic Amenorrhea. Cabergolide Comparative Study Group. *N Engl J Med* 1994;331(14):904-9.

20. Shimon I and Melmed S. Management of Pituitary Tumors. *Ann Intern Med* 1998;129(6):472-83.
21. Levy A and Lightman LS. Fortnightly Review: Diagnosis and Management of Pituitary Tumours. *BMJ* 1994;308:1087-91.
22. Molitch EM, Thorner OM and Wilson C. Management of Prolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(4):996-1000.
23. Smith PT, Suliman MA, Farie-Wilson NM, et al. Gross Variability in the Detection of Prolactin in Sera Containing Big Big Prolactin (Macroprolactin) by Commercial Immunoassays. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(12):5410-15.
24. Pinzone JJ; Katznelson L, Danila CD, et als. Primary Medical Therapy of Micro – and Macroprolactinomas in Men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(9):3053-7.
25. Colao A, Di Sarno A, Sarnacchiaro F, et als. Prolactinomas Resistant to Standard Dopamine Agonists Respond to Chronic Cabergolide Treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(3):876-83.
26. Delgrange E, Trouillas J, Maiter D, et als. Sex-Related Difference in the Growth of Prolactinomas: A Clinical and Proliferation Marker Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(7):2102-7.
27. Bezerin M, Shimon I and Hadani M. Prolactinoma in 53 Men: Clinical Characteristics and Modes of Treatment (Male Prolactinomas). *J Endocrinol Invest* 1995;18(6):436-41.
28. Vallette-Kasic S, Morange-Ramos I, Selim A, et als. Macroprolactinemia Revisited: A Study on 106 Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(2):581-88.
29. Delgrange E and Donckier EJ. Practical Classification of Prolactinomas for Clinical Use. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(4):1838.
30. Klibanski A and Laurence K. Medical Therapy of Prolactinomas in Men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(4):1838-9.
31. Colao A, Vitale G, Cappabianca P, et als. Outcome of Cabergolide Treatment in Men with Prolactinoma: Effects of a 24-Month Treatment on Prolactin Levels, Tumor Mass, Recovery of Pituitary Function, and Semen Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(4):1704-11.
32. Verhelst J, ABS R, Maiter D, et als. Cabergolide in the Treatment of Hyperprolactinemia: A Study in 455 Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(7):2518-22.
33. Bevan SJ. Management of Pituitary Tumours. Importance of Multidisciplinary Teams in Regional Centres. *BMJ* 1999;318:1226-7.
34. Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P, et als. Withdrawal of Long-Term Cabergolide Therapy for Tumoral and Nontumoral Hyperprolactinemia. *N Engl J Med* 2003;349(21):2023-33.
35. Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P, et als. Gender Differences in the Prevalence, Clinical Features and Response to Cabergolide in Hyperprolactinemia. *Eur J Endocrin* 2003;148:325-31.
36. van Uum MHS, vs Alfen N, Wesseling P, et als. Massive Reduction of Tumor Load and Normalisation of Hyperprolactinemia after High Dose Cabergolide in Metastasied Prolactinoma Causing Thoracic Syringomyelia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1489-91.
37. Di Somma C, Colao A, Di Sarno, et als. Bone Marker and Bone Density Responses to Dopamine Agonists Therapy in Hyperprolactinemic Males. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(3):807-13.
38. Passos QV, Souza SJS, Musolino CRN, et als. Long-Term Follow-Up of Prolactinomas: Normoprolactinemia after Bromocriptine Withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3578-82.

39. Freda UP, Andreadis IC, Khandji GA, et als. Long-Term Treatment of Prolactin-Secreting Macroadenomas with Pergolide. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(1):8-13.
40. Biller KMB, Molitch EM, Vance LM, et als. Treatment of Prolactin-Secreting Macroadenomas with the Once-Weekly Dopamine Agonist Cabergolide. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(6):2338-43.
41. Colao A, Di Sarno A, Landi ML, Macroprolactinoma Shrinkage during Cabergolide Treatment Is Greater in Naive Patients Than in Patients Pretreated with Other Dopamine Agonists: A Prospective Study in 110 Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(6):2247-52.
42. Di Sarno A, Landi ML, Cappabianca P, et als. Resistance to Cabergolide as Compared with Bromocriptine in Hyperprolactinemia: Prevalence, Clinical Definition, and Therapeutic Strategy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(11):5256-61.
43. Bayrak A, Saadat P, Mor E, et als. Pituitary imaging is indicated for the evaluation of hyperprolactinemia. *Fertil Steril* 2005;84(1):181-5.

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Porcentaje y número de pacientes clasificados por sexo.	32
Gráfica 2. Número de pacientes identificados en intervalos de edades al diagnóstico, clasificados por sexo.	32
Gráfica 3. Número de pacientes y su síntoma inicial (principal), clasificados por sexo.	33
Gráfica 4. Porcentaje y frecuencia del síntoma inicial en pacientes, clasificados por sexo.	37
Gráfica 5. Número de pacientes que presentaron algún síntoma, clasificados por sexo.	37
Gráfica 6. Número de pacientes en quienes se utilizó un AD, clasificados por síntoma inicial y edad al diagnóstico.	36
Gráfica 7. Porcentaje de efectividad del AD utilizado, con base en la respuesta de la prolactina.	33
Gráfica 8. Número de pacientes en quienes se utilizó un AD, clasificados por el diámetro máximo del tumor en intervalos de 10 mm.	34

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Modelo Propuesto de la tumorigénesis Hipofisiaria.	4
Figura 2. Tumores de la hipófisis. Evolución natural.	5

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1. RMN Paciente 5.	20
Ilustración 2. RMN Paciente 8.	21
Ilustración 3. RMN Paciente 11.	22
Ilustración 4. RMN Paciente 13.	23
Ilustración 5. RMN Paciente 14.	24
Ilustración 6. RMN Paciente 17.	25

Ilustración 7. RMN Paciente 18.....	26
Ilustración 8. RMN Paciente 20.....	27

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla I. Clasificación de prolactinomas de acuerdo a su nivel invasor. ⁽²⁹⁾ Modificado. * Agonista Dopaminérgico.	6
Tabla II. Agonistas Dopaminérgicos utilizados en el tratamiento de la hiperprolactinemia ⁽¹⁶⁻¹⁷⁾ . Modificado.	8

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1. Datos clínicos en los pacientes con macroprolactinomas tratados con AD.....	31
Cuadro 2. Sintomatología, frecuencia y actividad actual en los pacientes con macroprolactinomas... ..	34
Cuadro 3. Respuesta en los pacientes tratados con Bromocriptina	35
Cuadro 4. Respuesta en los pacientes tratados con Cabergolide.....	35
Cuadro 5. Respuesta en los pacientes tratados con Pergolide	34