

11217



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

Prolactinomas y embarazo.

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

Dra. Karla María Bujalil Montenegro.

PROFESOR TITULAR

Dr. Valentín Ibarra Chavarría.

TUTORES

Dr. Carlos Ortega González
Dra. Beatriz Velázquez Valassi
Dra. Sara Méndez Cabello.



México, D. F. INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

2005.



DIRECCION DE ENSEÑANZA

m. 348386



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.

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

NOMBRE: María Ma. Bucala

FECHA: 20-09-2018

FIRMA: [Firma]

Protocolo Autorizado : Prolactinomas y Embarazo



Dr. Valentín Ibarra Chavarría

Profesor Titular del Curso de Especialización de Ginecología y Obstetricia.

Director Médico del Instituto Nacional de Perinatología.



Dr. Ricardo García Cavazos

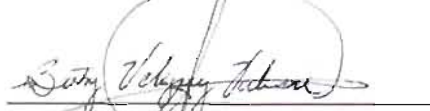
Director del Departamento de Enseñanza, Instituto Nacional de Perinatología



Dr. Carlos Ortega González.

Tutor. Médico Adscrito al Departamento de Endocrinología.

Instituto Nacional de Perinatología



Dra. Beatriz Velázquez Valassi

Tutor Metodológico del Proyecto.



Dra. Sara Méndez Cabello.

Tutor Metodológico del Proyecto.



INDICE

- I. INTRODUCCIÓN , 4
 - 1. Generalidades sobre tumores hipofisarios , 4
 - 2. Generalidades sobre prolactina , 6
 - 3. Etiología , 7
 - 4. Frecuencia y prevalencia en asociación de hiperprolactinemia tumoral y embarazo , 12
 - 5. Evolución Natural , 13
 - 6. Presentación Clínica , 14
 - 7. Diagnóstico , 16
 - 8. Patología , 19
 - 9. Tratamiento , 20
 - 10. Tratamiento durante el embarazo , 23
 - 11. Efectos e los agonistas de dopamina sobre el feto , 23
- II. JUSTIFICACION , 24
- III. OBJETIVO GENERAL , 25
- IV. HIPOTESIS , 25
- V. MATERIAL Y METODOS , 26
- VI. RESULTADOS , 29
- VII. DISCUSION , 43
- VIII. CONCLUSIONES , 46
- IX. BIBLIOGRAFIA , 47

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

I INTRODUCCIÓN.

1. Generalidades sobre tumores hipofisarios

La hiperprolactinemia es una alteración endocrina común que frecuentemente lleva a disfunción gonadal, presentándose alteraciones menstruales (amenorrea u oligomenorrea), galactorrea, dispareunia, pérdida de la libido e infertilidad. La deficiencia estrogénica, la cual también predispone a las mujeres a osteoporosis prematura es un resultado primario de la reducción en la pulsatilidad de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y consecuentemente supresión de la hormona luteinizante y foliculo estimulante, pero también parte de una inhibición directa de la producción de hormonas esteroideas por la prolactina (PRL). El tratamiento de la hiperprolactinemia restablece la ovulación en un 80 a 90%, y mejora la densidad mineral del hueso trabecular en casi más del 50% de las mujeres con amenorrea por ésta causa. Varios factores pueden causar hiperprolactinemia pero la causa patológica más frecuente es el tumor secretor de prolactina, el prolactinoma.¹

El prolactinoma es el tumor hipofisario funcional (secretor de hormonas) más común en reportes de autopsias y series quirúrgicas.

Los tumores hipofisarios son las neoplasias primarias intracraneales más comunes y que frecuentemente no dan manifestaciones clínicas. Las lesiones hipofisarias producen una variedad de síntomas que pueden clasificarse en hormonales y neurológicos. Los síntomas hormonales surgen del exceso de secreción de hormonas hipofisarias o su deficiencia debido a compresión local de la hipófisis por una lesión que ocupa un espacio en la silla turca.

Los tumores hipofisarios se clasifican según su actividad hormonal y por su tamaño. Al menos tres cuartos de los adenomas hipofisarios secretan una o más de las hormonas normalmente producidas en el lóbulo anterior de la hipófisis. Los cambios hormonales permiten un diagnóstico temprano de la mayoría de los tumores hipofisarios.

En cuanto al tamaño, los tumores se dividen en microadenomas (menor a 1 cm) y macroadenomas (mayor a 1 cm).

Cerca del 35% de los tumores hipofisarios producen prolactina, y un adicional 6% producen prolactina junto con otras hormonas hipofisarias.²

Los prolactinomas ocurren con mayor frecuencia en las mujeres y varían no solo en su tamaño sino también en su presentación clínica, crecimiento invasor y actividad secretora. La gran mayoría (95%) de los prolactinomas en la mujer son microadenomas, los cuales se presentan con las manifestaciones clínicas de hiperprolactinemia, y en raras ocasiones llevan a hipopituitarismo o disfunción neurológica. En contraste, en hombres, los prolactinomas generalmente se presentan debido a síntomas asociados por el tamaño del tumor en lugar de impotencia, pérdida de la libido o infertilidad. La investigación radiológica demuestra la presencia de macroadenoma cerca del 90% de los casos presentados en hombres. Los macroadenomas pueden ocasionar efecto de masa local, entre los cuales se asocia hipopituitarismo, cefalea, defectos de campos visuales o pueden invadir estructuras locales causando oftalmoplejia y disfunción neurológica (crisis convulsivas o hemiparesia).¹

2. Generalidades sobre prolactina.

Aunque el síndrome clínico resultante de hiperprolactinemia ha sido reconocido en mujeres desde la antigüedad, la condición bioquímica es relativamente nueva ya que la hormona prolactina humana fue purificada y verificada como distinta a la hormona del crecimiento en 1971. La prolactina humana es heterogénea en el tamaño molecular: la mayoría de la prolactina circulante es de 23 kDa, el resto corresponde a 50 kDa y otra molécula grande, de 150 kDa.

Se define hiperprolactinemia patológica cuando los niveles séricos de prolactina se encuentran consistentemente elevados cuando se ha descartado causas fisiológicas (los pacientes con hiperprolactinemia presentan una gran proporción de elevación de prolactina de 150 kDa- por lo que se conoce también como macroprolactinemia)³⁻⁵

La secreción de prolactina es controlada por un efecto predominantemente inhibitorio del hipotálamo a través de factores de inhibición de prolactina (PIF) que alcanza la vía hipofisaria de los vasos porta hipotálamo-hipofisarios. El principal PIF es la dopamina, la cual actúa en los receptores de dopamina D2 de superficie de la membrana, en células lactotropas. La disrupción del tallo hipofisario, y por lo tanto el transporte de la dopamina a los lactotropos, o el bloqueo de los receptores endógenos de dopamina por una variedad de medicamentos puede llevar a un incremento en la secreción de prolactina. La secreción de prolactina también está influida por factores de liberación de prolactina como por el péptido intestinal vasoactivo y la hormona liberadora de tiotropina, pero sus papeles fisiológicos precisos aún no han sido aclarados.⁶

Para conocer mejor la fisiología de la secreción de lactotropina, también se ha sugerido la elevación de las concentraciones séricas asociados a la regulación fotoperiódica, siendo mayor en los meses de verano hasta llegar a concentraciones máximas hasta el invierno. Inicialmente se asociaba su secreción con la melatonina, más ahora no se considera un factor importante, se considera ahora que las células lactotropas individualmente, presentan variaciones en fases

y temporales en la expresión de genes de prolactina por medio de la actividad de promotores que regulan la secreción de prolactina.⁷

3. Etiología.

La secreción y la liberación de prolactina es mediada por dopamina, y cualquier proceso que altere la secreción de dopamina o interfiera con el paso de éste a través de los vasos porta pueden causar hiperprolactinemia.⁸

Las causas de hiperprolactinemia se pueden dividir en fisiológicas, farmacológicas y patológicas. Se considera inapropiado iniciar tratamiento para hiperprolactinemia sin evaluar la presencia o ausencia de las varias posibles causas de esta alteración.

Los niveles normales de prolactina en la mujer y en el hombre es menor a 25 ng /ml y 20 ng /ml respectivamente. ***Durante el embarazo incrementan los niveles hasta 10 veces su valor normal***, así como también los niveles se elevan después del ejercicio, después de ingerir alimentos y la estimulación de la pared torácica. El estrés físico y fisiológico incrementa también la secreción de prolactina.

Medicamentos como la metoclopramida, fenotiazidas, butirofenonas, antagonizan los receptores lactotropos de dopamina, llevando a una elevación de prolactina que puede exceder 100 ng /ml. La Risperidona causa una elevación similar, los inhibidores de la monoaminoxidasa y los antidepresivos tricíclicos elevan los niveles de prolactina. Los inhibidores de la recaptura de serotonina pueden causar hiperprolactinemia, pero los niveles rara vez exceden lo niveles normales. Se asocia hiperprolactinemia con la utilización de verapamilo, pero no con otros bloqueadores de los canales de calcio.⁸

Tumores hipofisarios grandes no funcionales, craneofaringioma, acromegalia, infiltración granulomatosa del hipotálamo, trauma craneoencefálico severo pueden asociarse también a hiperprolactinemia. En pacientes con acromegalia se asocia por la secreción simultánea de hormona del crecimiento y prolactina. En algunos pacientes con hipotiroidismo primario, se desarrolla

hiperprolactinemia por el incremento en la síntesis de la hormona liberadora de tirotrópina (TRH). Se eleva en pacientes con tumores grandes no funcionales por la compresión del tallo hipofisiario que lleva a un incremento de la prolactina de 25 a 200 ng/ml. En pacientes con insuficiencia renal crónica, incrementan los niveles de prolactina por la disminución en la depuración.⁸⁻¹⁰

Cuando no se identifica la causa de hiperprolactinemia, el diagnóstico es de hiperprolactinemia idiopática. Un Prolactinoma puede estar presente pero puede ser muy pequeño para ser identificado radiográficamente.^{3,8,10,11}

Causas de Hiperprolactinemia.¹²

Causas fisiológicas

Embarazo
Lactancia
Estimulación de pezón
Actividad Sexual
Estrés (cirugía, hipoglucemia, infarto agudo a miocardio, Síncope, traumatismo, venodiseción)
Sueño
Ejercicio
Ingesta de alimentos

Causas farmacológicas

Agonistas dopaminérgicos
Antipsicóticos
Fenotiazidas
Butirofenonas
Tioxantenos
Risperidona
Sulpirida
Antieméticos
Metoclopramida
Domperidona
Agentes supresores de dopamina
Alfa metildopa
Reserpina
Antidepresivos
Antidepresivos tricíclicos
Inhibidores selectivos de receptores de serotonina
Hormonas
Estrógenos (altas dosis)
Antiandrógenos
Opiáceos
Verapamilo
Cimetidina (intravenosa)

Causas patológicas

Enfermedad hipofisaria
Prolactinomas
Adenomas mixtos (GH/PRL-ACTH/PRL)
Tumores intraselares que causan compresión del tallo (adenomas no secretores, germinoma, meningioma, glioma, metástasis).
Quiste intraselar
Quiste de Rathke
Enfermedad hipotalámica y tallo hipofisaria
Tumores (craneofaringioma, hamartoma, glioma, germinoma, metástasis)
Enfermedades granulomatosas (sarcoidosis, tuberculosis, granuloma eosinofílico)
Irritación craneal
Sección del tallo hipofisiario
Silla Turca vacía
Vascular (aneurisma, malformación arterio venosa)
Hipofisitis linfocítica
Otros
Hipotiroidismo primario
Insuficiencia renal crónica
Cirrosis
Traumatismo torácico
Crisis convulsivas
Síndrome de ovarios poliquísticos.
Secreción ectópica de PRL (carcinoma broncogénico, hipernefroma)

En caso de que la causa se asocia a medicamentos psiquiátricos, el discontinuarlos o agregar agonistas dopaminérgicos pueden precipitar estado de psicosis, la cual presenta un mayor riesgo que la hiperprolactinemia. Se debe de interactuar con el médico tratante para establecer el manejo. ¹³

3.1. Niveles de PRL esperados durante el embarazo

El diagnóstico de hiperprolactinemia se realiza cuando se encuentran niveles de prolactina en dos ocasiones separadas por arriba de los niveles normales establecidos por el laboratorio (generalmente 20 a 25 ng/mL o 400 a 500 mU/L) . Su etiología puede ser fisiológica, farmacológica o patológica.

La hiperprolactinemia generalmente es leve o moderada. Durante el embarazo normal, la prolactina sérica se eleva progresivamente hasta cerca de 200 a 500 ng/mL (4000 a 10000 mU/L), un incremento que se piensa debido a la elevación de las concentraciones de estrógeno. La hiperprolactinemia ocurre durante la estimulación del pezón, lactancia y generalmente durante la 4 o 6 semanas de puerperio, en efecto mediado vía el nervio mamario. Una variedad de estímulos por estrés incluyen hipoglucemia, infarto al miocardio, cirugía, pueden elevar la prolactina sérica. El ejercicio físico, la ingestión de alimentos, el sueño, pueden ser un estímulo potente para la liberación de prolactina. Algunos pacientes tienen aparentemente niveles de prolactina elevados sin presentar manifestaciones clínicas asociadas. Esto puede ser causado por la macroprolactina, representando dímeros, trímeros o polímeros de prolactina o complejos de prolactina –inmunoglobulina. Tales formas son fisiológicamente activas rara vez pero pueden ser registrados en ciertos ensayos de prolactina. ^{6,12,14}

La depuración de prolactina permanece sin cambios durante el embarazo, se ha concluido que el incremento de la secreción de prolactina , en el embarazo está relacionado a la estimulación estrogénica supramáxima en todo momento y que se presenta un patrón lineal de incremento como un reflejo en la hipertrofia funcional progresiva e hiperplasia de los lactotropos hipofisarios durante el curso de la gestación humana. ¹⁵

3.2. Antecedentes reportados de prolactinomas y embarazo

Durante el embarazo, la glándula hipófisis aumenta en peso y tamaño, (35% y 50 a 70%) respectivamente, predominantemente por el incremento en número y tamaño de lactotopos. El porcentaje de lactotopos en la glándula hipófisis alcanza hasta el 15 a 20% del total de células hipofisarias en la mujer nulípara (y hombres) hasta aproximadamente un 50% al final de la gestación. Cuando se observa radiológicamente, la hipófisis desarrolla una convexidad de su superficie superior principalmente como consecuencia de hiperplasia de lactotopos, con un incremento resultante en la síntesis de prolactina y en su producción. Para preparar las glándulas mamarias para la lactancia, los niveles de prolactina se elevan y pueden ser en el embarazo de término, aún hasta 6 a 10 veces por encima de los niveles previos a la concepción. En aquellas mujeres que no lactan, los niveles de prolactina caen hasta los niveles preconceptionales de la tercera a sexta semana posparto.

La hiperestrogenemia masiva del embarazo se considera responsable por este incremento en la secreción de prolactina, ya que el estrógeno es un estímulo conocido tanto de síntesis de prolactina y la secreción vía mRNA de prolactina, así como la proliferación de lactotopos.

Por lo tanto, una vez que la ovulación y la fertilidad se reestablecen, generalmente con tratamiento con agonista de dopamina, hay dos puntos importantes que surgen en la mujer con prolactinoma: primero, el efecto “estimulador” del embarazo sobre el tamaño del tumor, y en segundo lugar, los efectos del tratamiento médico, los agonistas de dopamina sobre el feto.¹

3.3. Efecto del embarazo sobre los prolactinomas.

El medio hormonal del embarazo (hiperestrogenemia), no solo tiene un efecto de estimulación sobre los lactotropos, si no también en los receptores de estrógeno en los prolactinomas, llevando a un aumento del tamaño del tumor, llegando a ser sintomático en algunos pacientes. En el embarazo, la hipófisis normal, aumenta de tamaño aproximadamente hasta un 70%, y la hiperestrogenemia incrementa de 6 a 20 veces la secreción de prolactina en el embarazo.

Las pacientes con microprolactinoma, el riesgo de aumento de tamaño significativamente sintomático durante el embarazo es de 1.3%. Las pacientes con macroadenoma tienen un riesgo considerablemente mayores para presentar aumento del tamaño asociado con sintomatología hasta cerca del 23%.⁶

Monitorización durante el embarazo.

Posterior a la concepción, las mujeres con prolactinomas deben ser monitorizadas cuidadosamente por síntomas y signos sugerentes de crecimiento tumoral. Durante el embarazo, la revisión periódica de los niveles de prolactina no tienen beneficio, ya que los niveles de prolactina no son indicadores adecuados asociados con el crecimiento tumoral. La vigilancia de la valoración en los campos visuales y estudios de neuroimagen son únicamente requeridos en mujeres con microprolactinomas si hay sintomatología que sugieren incremento en el tamaño tumoral. En mujeres con macroadenomas, se evalúan los campos visuales mensualmente. Se repiten los estudios de imagen únicamente si se presentan síntomas o signos de crecimiento tumoral o defectos de campos visuales. El crecimiento tumoral sintomático durante el embarazo se trata preferentemente con bromocriptina, y se particulariza el tratamiento quirúrgico en casos indicados por el incremento en los defectos sobre campos visuales progresivos.⁶

Puede asociarse también como complicación la apoplejía hipofisiaria, la cual puede ser subclínica, generalmente las pacientes presentan cefalea de inicio agudo, meningismo, alteraciones visuales e hipopituitarismo. Es causado por infarto hemorrágico dentro del tumor, aunque el tejido no adenomatoso puede ser involucrado, pudiendo presentarse durante el embarazo, o después de la resolución de éste, como Síndrome de Sheehan clásico. Por lo que para su prevención durante el trabajo de parto, se indica cesárea electiva a las pacientes con crecimiento tumoral sintomático.¹

Por otro lado, se ha demostrado la asociación importante de la prolactina como mediador de hiperfagia en ambos estados. Durante el embarazo existen varias vías neurales complejas involucradas en los mecanismos asociados con la prolactina para lograr homeostasis así como también en la lactancia y el incremento de peso, asociado al incremento de la expresión del gen NPY.^{9,15,16}

4. Frecuencia y prevalencia en asociación de hiperprolactinemia tumoral y embarazo.

La hiperprolactinemia ocurre generalmente en mujeres. La prevalencia de hiperprolactinemia va del 0.4% en la población adulta general hasta 9 a 17% en mujeres con alteraciones reproductivas.

Se hallan prolactinomas en el 6 al 11% de los casos de necropsia, cuando estos adenomas incidentales se identifican en forma específica por medio de pruebas inmunohistoquímicas

El hallazgo de macroadenomas en necropsias de rutina es un suceso raro. Por tanto, los macroadenomas se presentan en vida como resultado de los síntomas clínicos, mientras que la gran mayoría de los microprolactinomas son asintomáticos. Los microprolactinomas clínicamente diagnosticados son mucho más comunes en las mujeres, y rara vez están asociados con hipopituitarismo o disfunción del SNC. Los macroadenomas, cuando se presentan, son más frecuentes en los hombres y siempre causan disminución de la libido, cefalea y alteraciones en los campos visuales o

panhipopituitarismo. Frecuentemente se vuelven localmente invasivos o crecen lo suficiente para producir efecto de masa.

Los tumores secretores de prolactina son neoplasias benignas que incluyen el 40% de todos los tumores hipofisarios. Cerca del 90% son tumores pequeños, intraselares y rara vez incrementan de tamaño.^{8,13}

5. Evolución Natural

Ahora se reconoce que la gran mayoría de los microadenomas no progresan a macroprolactinomas. El hallazgo postmortem de microprolactinomas en el 6 al 10% de la población indica esta evolución natural. Las observaciones clínicas son compatibles con este hallazgo, ya que los microadenomas secretores de PRL son comunes en las mujeres jóvenes, mientras que los macroadenomas secretores de PRL son raros en las mujeres de edad avanzada. Por tanto, la transformación de un microadenoma en macroadenoma es rara y la evolución natural de los microadenomas secretores de PRL es estable y benigna. En casos raros, algunos prolactinomas aumentan de tamaño en forma progresiva; sin embargo, en la actualidad no puede identificarse a estas pacientes en una situación de riesgo.

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

Inicialmente se temía que el embarazo tuviera un efecto adverso sobre un prolactinoma subyacente. Ahora está claro que puede producirse un embarazo espontáneo en las mujeres hiperprolactinélicas, además en hasta una tercera parte de los casos pueden normalizarse los niveles séricos de la PRL sin la reaparición de los síntomas luego del embarazo. Posiblemente el crecimiento normal de la hipófisis durante la gestación, hace que la irrigación del tumor no llegue al centro del mismo y se produce necrosis de la masa.

Parece que la evolución natural de los microadenomas secretores de PRL consiste en la progresión a un tumor más grande en menos del 5% de los casos, mientras que en por lo menos el 10% de las pacientes el tumor puede remitir en forma espontánea sin ningún tratamiento. Todavía no se sabe si el tratamiento con un agonista de la dopamina mejora esta evolución natural.

De acuerdo con la evolución natural de la hiperprolactinemia, en aproximadamente el 10% de las mujeres se observará la progresión radiológica asintomática a un microadenoma, en ninguna se observará la progresión a un macroadenomas y en aproximadamente el 30% se producirá la normalización de los síntomas y de los niveles séricos de PRL con tratamiento o sin él.

La evolución natural de los macroadenomas secretores de PRL no tratados no se conoce, ya que no se ha estudiado ninguna intervención terapéutica. Hay una mala correlación entre los cambios observados en el TAC y los cambios del nivel de PRL sérica. Por tanto, no pueden usarse los niveles elevados como una indicación de agrandamiento tumoral, y la PRL sérica no puede sustituir a la evaluación radiológica.

6. Presentación Clínica.

Los síntomas más comunes de hiperprolactinemia en mujeres premenopáusicas son la amenorrea y la infertilidad. Se presenta galactorrea casi en el 80% de estas mujeres, y algunas de ellas con prolactinomas presentan alteraciones menstruales (oligomenorrea). Generalmente se detecta hiperprolactinemia al discontinuar la utilización de algún anticonceptivo hormonal oral, pero no hay relación aparente entre el uso de anticonceptivos orales y la formación de prolactinomas. La mayoría de los prolactinomas son pequeños en el momento del diagnóstico y es raro la presentación de cefalea y déficit neurológico. En contraste, en hombres, los prolactinomas son generalmente mayores en tamaño en el momento del diagnóstico y puede causar disfunción nervio-craneal, pérdida de la visión e

hipopituitarismo. En hombres, la hiperprolactinemia lleva a impotencia, infertilidad, disminución de libido, pero estos poco frecuentes como síntomas iniciales; es poco frecuente la presentación de ginecomastia y galactorrea. El hipoestrogenismo prolongado induce hiperprolactinemia y resulta en osteopenia. En ambos sexos, la hiperprolactinemia de larga duración lleva a disminución de la densidad ósea en la columna vertebral. Después de que la prolactina a regresado a niveles normales, la densidad ósea incrementa, pero esta no lleva a valores normales.^{2,8,10,17,18}

La información sobre la historia natural de los prolactinomas se ha observado en estudios de autopsia y estudios de pacientes con microadenomas con seguimiento por periodos prolongados (2.5 a 8 años) sin tratamiento. De los estudios postmortem, el riesgo de progresión de microadenoma a macroadenoma es del 3% y en los pacientes con seguimiento cuidadoso hasta en un 6.9%. En otras palabras, parece que el 93 al 97% de los microadenomas permanecen "pequeños".¹

Dentro de la presentación clínica, la presencia de un signo o síntoma específico se evalúa posterior a la cuantificación sérica de prolactina. Se verifica que el síntoma referido, se encuentra realmente presente. Por ejemplo, en el caso de galactorrea, debe de evaluarse la secreción obtenida en busca al microscopio de glóbulos grasos. De igual forma, el reporte de amenorrea u oligomenorrea debe ser sujeto a la evaluación detallada de la historia clínica antes de involucrar el inicio de una evaluación diagnóstica.¹²

Manifestaciones clínicas.

Hipogonadismo

Oligomenorrea, amenorrea.

Hirsutismo, acné

Infertilidad, aborto habitual

Disminución de la libido.

Galactorrea

Osteopenia

Efecto de masa (macroadenomas)

Cefalea

Pérdida de agudeza visual y campos visuales.

Neuropatías craneales

Hipopituitarismo

Crisis convulsivas

Rinorraquia.

7. Diagnóstico.

El diagnóstico de prolactinoma puede ser confirmado por hiperprolactinemia sostenida y con un estudio de resonancia magnética craneal. No hay nivel de prolactina que sea diagnóstica de prolactinoma, aunque los macroadenomas generalmente se asocian con elevaciones marcadas de la prolactina .¹ Se ha mencionado en estudios que niveles séricos de prolactina mayores a 200 ng/ml (8000 mU/L) es siempre debido a prolactinoma. Además, también se ha mencionado que niveles menores a 3000mU/L es resultado de un tumor no funcional, el cual interfiere con la síntesis de dopamina, liberación o pasaje a la hipófisis anterior.

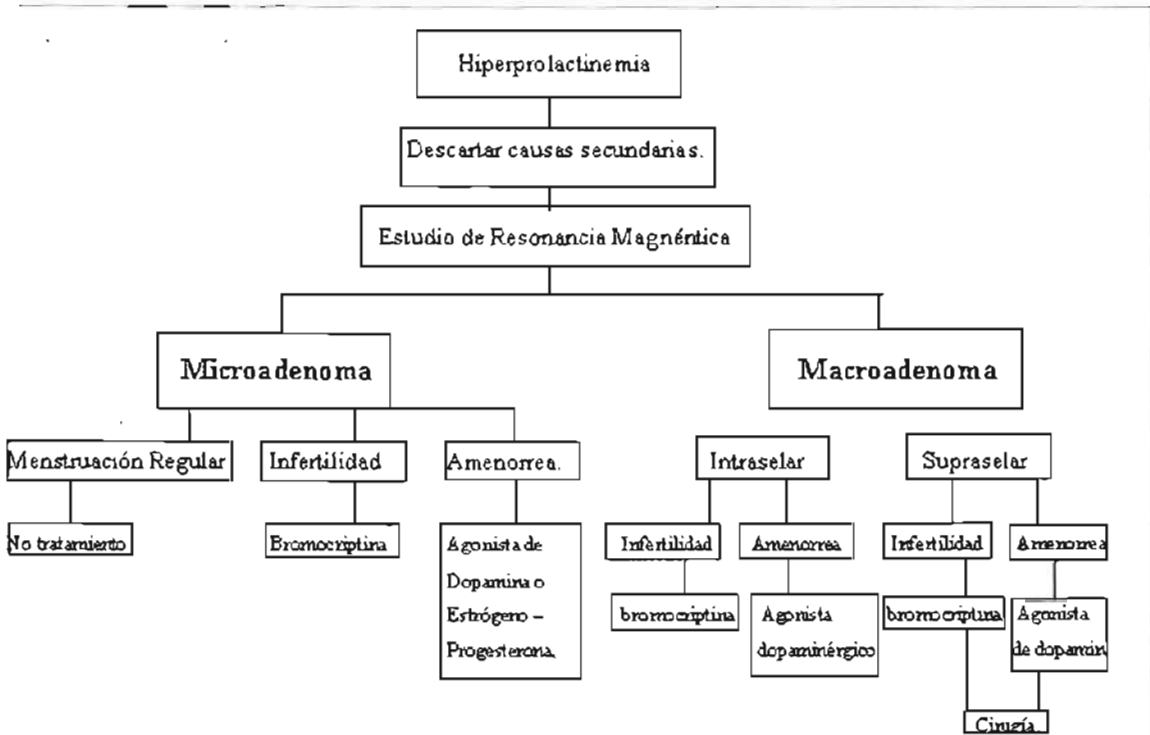
Los niveles de prolactina se pueden determinar con una sola muestra de sangre, en cualquier momento del día. Debido a la naturaleza pulsátil de la secreción de prolactina y el efecto del estrés, la prueba que muestra niveles de 25

a 40ng por litro, debe ser repetida antes de realizar el diagnóstico de hiperprolactinemia. Muchos factores pueden alterar los niveles de prolactina en el paciente, siendo diferentes de un día a otro, o bien, de una hora a otra.

Los factores a considerar para establecer la presencia de hiperprolactinemia son:

1. Realizar todas las cuantificaciones de prolactina sérica en un mismo laboratorio.
2. La toma de muestras se recomienda sea realizada por la mañana, en ayuno.
3. La correlación clínica es vital:
 - ° Un paciente asintomático con niveles séricos de prolactina elevados puede asociarse con prolactina “grande”, la cual es fisiológicamente inactiva.
 - ° Un nivel sérico de prolactina muy elevado, puede exceder la capacidad del instrumental de laboratorio y ser reportado como niveles normales en pacientes muy sintomáticos.
4. Establecer la presencia de hiperprolactinemia de manera definitiva antes de proceder con la evaluación diagnóstica y tratamiento, lo cual requerirá de al menos una repetición de cuantificación de niveles séricos de prolactina después del reporte de niveles elevados iniciales.
5. Con resultados equívocos, confusorios o limítrofes, se considera el manejo expectante o referencia al especialista, como endocrinólogo médico o de la reproducción. El inicio de tratamiento, puede disminuir la sintomatología, siendo ésta, una medida apropiada. ¹²

Manejo de Prolactinomas en Mujeres.¹³



La mayoría de las causas de hiperprolactinemia pueden ser descartadas con la historia clínica, la exploración física, una prueba de embarazo, perfil de función tiroidea y prueba de función renal.^{8,18}

Cuando se han descartado otras causas de hiperprolactinemia, el diagnóstico de Prolactinoma se confirma con un estudio de Imagen por Resonancia Magnética. (RM) Otra alternativa es la Tomografía Computarizada con contraste endovenoso, pero la RM es más efectiva para mostrar microadenomas (menores a 10 mm de diámetro) y macroadenomas (mayores de 10 mm de diámetro). Los pacientes con macroadenomas que se extienden más allá de la silla turca se valoran por oftalmología en cuanto a campos visuales y funcionamiento de la hipófisis anterior.⁸

El diagnóstico de un Prolactinoma se establece con la base a la elevación de los niveles séricos de prolactina y la evidencia radiográfica de un adenoma hipofisiario después de descartar otras causas de hiperprolactinemia.^{1,8}

En general, también se ha mencionado que los niveles de prolactina sérica se relacionan de manera paralela con el tamaño del tumor. Los macroadenomas generalmente se asocian con niveles de 250 ng/ml y en algunos casos excede hasta 1000 ng/ml. La discrepancia entre niveles poco elevados de prolactina y un macroadenoma puede asociarse a la compresión del tallo hipofisario o a un artefacto en la cuantificación inmunoradiométrica de prolactina, que puede ser eliminado con la dilución seriada de las muestras séricas.^{8,10}

8. Patología

Los prolactinomas tienen 3 patrones histológicos: papilar, difuso y en bandas de células adenomatosas separadas por tejido conectivo hialino. Se produce fibrosis, especialmente perivascular, en todas las formas. En el 12% hay calcificaciones.

La mayoría son lesiones solitarias, pero pueden producirse tumores múltiples. La invasión local de la duramadre y el hueso es común. No hay relación entre la invasión local y el tamaño del adenoma. La invasión no es indicativa de un proceso maligno. Los aspectos malignos que incluyen el pleomorfismo celular, la actividad mitótica y la atipia nuclear no se aplican a los prolactinomas. El diagnóstico de carcinoma es raro y sólo puede hacerse si hay metástasis alejadas. El prolactinoma invasor es un tipo de lesión compresiva que está bien encapsulada, si bien algunos casos se caracterizan por una extensa penetración capsular y el compromiso de la duramadre, el seno cavernoso y el tejido óseo.

9. Tratamiento

La decisión de iniciar tratamiento se basa en el tamaño del tumor o la presencia o ausencia de disfunción gonadal. Las indicaciones para iniciar tratamiento incluyen el diagnóstico de infertilidad, la presencia de macroadenoma e hipogonadismo.⁸⁻¹⁹

El tratamiento de elección son los agonistas dopaminérgicos. El principal tratamiento para todos los prolactinomas es un agonista de la dopamina. La Bromocriptina y la Cabergolina son efectivos para reducir el tamaño del tumor y reestablecer la función gonadal.⁸ Se recomienda la utilización de Bromocriptina cuando el objetivo es lograr el embarazo.

La Cabergolina es más cara que la bromocriptina, pero más fácil de administrar, generalmente bien tolerada.^{8,10,17,18}

El abordaje quirúrgico es en pocas ocasiones curativo, por lo que se debe asociar con tratamiento medicamentoso.

La suspensión del tratamiento con medicamento generalmente lleva a hiperprolactinemia recurrente, pero la dosis puede disminuirse después de dos años o más de tratamiento.^{8,17 19}

9.1 Bromocriptina

Fue el primer agonista dopaminérgico introducido a la práctica clínica. Es un ergotamínico semisintético derivado de la ergolina, un agonista del receptor D2 con propiedades antagonistas de receptores D1. Su vida media es relativamente corta y por lo tanto, se indica generalmente 2 a 3 veces al día. Es efectivo en normalizar los niveles de prolactina sérica y en reestablecer el funcionamiento gonadal en el 80-90% de los pacientes. Desafortunadamente el 12% de los pacientes no toleran la dosis terapéutica debido a efectos adversos: el más común, la náusea y vómito, hipotensión postural y mareo, cefalea. Otros incluyen vasoespasmo digital, fatiga, calambres en piernas, alucinaciones auditivas, ansiedad, paranoia, congestión nasal, depresión, insomnio, visión borrosa,

pesadillas y parestesias. Los efectos adversos pueden minimizarse al iniciar el tratamiento con muy bajas dosis(0.625 o 1.25 mg /día), ingiriendo el medicamento con los alimentos. La dosis terapéutica generalmente va de 2.5 hasta 15 mg /día.^{17,19}

9.2 Cabergolina

Es un derivado de la ergolina con gran afinidad y selectividad para los receptores D2. Tiene una vida media plasmática larga hasta de 65 horas, permitiendo la administración hasta de una a dos veces por semana. Se logran niveles normales de prolactina sérica en el 85 a 86% y reestablece la función gonadal en un 90 a 91%. Los efectos adversos son similares a los de la bromocriptina.¹⁷

9.3 Quinagolida

Es una agonista D2 no ergotamínico con una vida media de 22 horas, permitiendo la administración una vez al día. La dosis de mantenimiento es entre 75 y 150 mg/ día. Se utiliza en Inglaterra y la mayoría de los países Europeos para el tratamiento de hiperprolactinémica. Es menos tolerado que la bromocriptina por sus efectos adversos.¹⁷

Se ha definido la presencia de resistencia a agonistas dopaminérgicos con respecto a falta de éxito para normalizar los niveles de prolactina y disminuir el tamaño del tumor más del 50%. Aunque poco común, se ha reportado 24% para bromocriptina, y 11% para Cabergolina.^{10,19}

Los mecanismos potenciales para explicar la resistencia a los agonistas dopaminérgicos incluyen:

1. Disminución en la absorción del medicamento resultante de la disminución en los niveles de la concentración sérica y la que alcanza el tumor.
2. Disminución en la cantidad de receptores D2 en los tumores resistentes.
3. Disminución en la afinidad de los receptores D2 para los agonistas dopaminérgicos.
4. Señalización de transducción alterada en el tumor resistente una vez que la dopamina se une al receptor D2.

En caso de presentarse resistencia a agonistas de dopamina se sugiere cambiar a otro agonista dopaminérgico, elevar la dosis del agonista dopaminérgico más allá de las dosis convencionales, si el paciente comienza a responder, o excisión del tumor .¹⁹

La **excisión quirúrgica** es el tratamiento inicial para la mayoría de los tumores hipofisarios, excluyendo los prolactinomas; para los cuales la cirugía se indica cuando el tratamiento con medicamento no ha sido exitosa. Las complicaciones de la cirugía transesfenoidal son las complicaciones neurológicas postquirúrgicas (incluyendo hemorragia e infarto), hematoma, hemorragia intracraneal, ventilación mecánica, alteraciones hidroelectrolíticas, panhipopituitarismo iatrogénico, rinorraquia, parálisis de los pares craneales III, IV o VI, alteraciones trombóticas postquirúrgicas .^{3,10, 20}

10. Tratamiento durante el embarazo.

Los temas de importancia sobre el tratamiento de hiperprolactinemia durante el embarazo son principalmente los relacionados con los efectos de los agonistas de dopamina sobre el feto y el posible efecto estimulante de los niveles de estrógeno incrementados durante el embarazo en el tamaño tumoral.

11. Efectos del los agonistas de dopamina sobre el feto.

La exposición de bromocriptina in utero ha sido evaluada por un estudio multicéntrico por monitorización extensiva de 2587 pacientes embarazadas y 2437 mujeres expuestas a bromocriptina en parte o durante toda la gestación, con evaluaciones del recién nacido hasta los 9 años de edad. El medicamento no parece estar asociado con ningún incremento en el riesgo de aborto espontáneo, anomalías congénitas, embarazos múltiples ni efectos adversos en el desarrollo postnatal. Aún con esta evidencia, la exposición fetal a bromocriptina debe ser limitada tanto como sea posible, descontinuo su uso tan pronto como el embarazo ha sido confirmado.²¹

La información sobre el uso de cabergolina y quinagolida durante el embarazo es limitada en comparación a la relacionada con el uso de bromocriptina. Más de 300 pacientes embarazadas se han reportado con uso de cabergolina y casi 200 mujeres utilizando quinagolida, y no se han presentado efectos adversos en el embarazo o desarrollo fetal.^{1,6}

II. JUSTIFICACIÓN.

Al conocer que en el embarazo, la hipófisis normal, aumenta de tamaño aproximadamente hasta un 70%, y la hiperestrogenemia incrementa de 6 a 20 veces la secreción de prolactina en el embarazo, son afectados también los tumores secretores de prolactina.

Es necesario, siendo un problema frecuente en mujeres, como futuro profesional en la competencia de Ginecología y Obstetricia enmarcar la importancia de los factores de riesgo de las mujeres embarazadas de nuestra Institución, para conocer la evolución de prolactinomas diagnosticados con estudio de imagen, obligando a cuestionar cuantas usuarias de los servicios de salud no tienen adecuado control prenatal, predisponiendo a un riesgo mayor para presentar complicaciones asociadas al incremento del tamaño tumoral, incrementando a su vez el impacto en la morbilidad materna. De igual manera es necesario determinar si el uso de agonistas dopaminérgicos durante el embarazo es necesario así como las repercusiones sobre el binomio madre-hijo de estos fármacos.

Asi mismo, es necesario señalar los posibles patrones de cambio en los aspectos epidemiológicos sobre la relación de prolactinomas y embarazo de la reportada en la literatura internacional, comparando la frecuencia de esta asociación con estadística del Instituto, en mujeres mexicanas, ya que no se cuenta con estadística mexicana previamente reportada.

III. OBJETIVO GENERAL.

Determinar la frecuencia de la asociación de prolactinomas y embarazo, así como la presencia de complicaciones durante la evolución del embarazo en pacientes atendidas con diagnóstico de Prolactinoma realizado con estudio de imagen, en el Instituto Nacional de Perinatología de mayo del 2004 a Diciembre del 2005 en comparación con lo descrito en literatura internacional

IV. HIPÓTESIS

Hipótesis nula

Las pacientes con prolactinomas diagnosticados por estudio de imagen, no presentan cambios asociados a los niveles de prolactina sérica, aumento del tamaño tumoral y complicaciones relacionadas durante la evolución del embarazo

Hipótesis alternativa

Las pacientes con prolactinomas diagnosticados por estudio de imagen presentan cambios asociados a los niveles de prolactina sérica, aumento del tamaño tumoral y complicaciones relacionadas durante la evolución del embarazo

Hipótesis de investigación

Si existen cambios asociados a los niveles de prolactina sérica, aumento del tamaño tumoral y complicaciones relacionadas en pacientes con prolactinomas diagnosticados por estudio de imagen asociados a la evolución del embarazo atendidas en el servicio de endocrinología en el periodo comprendido del 1 de mayo al 31 de diciembre del 2005.

Hipótesis de nulidad

No existen cambios asociados a los niveles de prolactina sérica, aumento del tamaño tumoral y complicaciones relacionadas significativas asociadas a pacientes con prolactinoma diagnosticados por estudio de imagen y la evolución del embarazo habiendo sido atendidas en el servicio de endocrinología del INPer en un periodo dado.

V. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de estudio

Tipo de Investigación: Observacional

Tipo de Diseño: Estudio Transversal.

Características del Estudio

En relación al tipo de análisis: Analítico, descriptivo

En relación a la temporalidad. Prospectivo y Retrospectivo.

Lugar y duración.

Instituto Nacional de Perinatología del 1 de mayo del 2004 al 31 de Diciembre del 2005.

Universo

Pacientes del INPer con diagnóstico de Prolactinoma corroborado por estudio de imagen del 1 de Mayo del 2004 al 31 de Diciembre del 2005.

Muestra

Pacientes del INPer con diagnóstico de Prolactinoma y embarazo, imagen del 1 de Mayo del 2004 al 31 de Diciembre del 2005.

Marco Muestral

El 100% de las pacientes que presentan prolactinoma, embarazo, sin otra patología de base y diagnóstico corroborado por estudio de imagen.

Criterios de Inclusión y Exclusión.

Inclusión Pacientes embarazadas con diagnóstico de hiperprolactinemia tumoral diagnosticada mediante estudio de imagen (IRMN o TAC de silla turca) que acudan al INPer para atención de su embarazo.

Exclusión Pacientes embarazadas con diagnóstico de hiperprolactinemia pero sin estudio de imagen que demuestre o descarte el diagnóstico de prolactinoma.

Variables en el estudio

Edad: Años cumplidos al momento del embarazo.

Peso: Especificado al momento de ingreso al instituto.

Talla: Especificado al momento de ingreso al instituto.

Índice de masa corporal: Obtenido con la fórmula $\text{Peso} / \text{Talla}^2$.

Prolactinoma: Tumor hipofisario tumoral asociado a incremento en la secreción de prolactina.

Tamaño tumoral: En cuanto al tamaño, los tumores se dividen en :

microadenomas (menor a 1 cm)

macroadenomas (mayor a 1 cm).

Estudio de imagen empleado para el diagnóstico, ya sea radiografía lateral de cráneo, Tomografía axial computada, imagen por resonancia magnética.

Síntomas: Aquellos referidos por la paciente en cuanto a su presencia o ausencia.

Edad gestacional. Se calcula a partir del primer día de la fecha de última menstruación, confirmada con la evaluación obstétrica.

Vía de resolución: Tipo de vía de nacimiento ya sea por cesárea o vaginal.

Peso al nacimiento: Aquel obtenido por el pediatra en la unidad tóxico quirúrgica del recién nacido.

Tratamiento utilizado : Medicamentos administrados para el manejo de prolactinoma.

Lactancia: En cuanto a la presencia o ausencia.

Complicaciones: Ej. Alteraciones en campimetría.

Recolección de datos

Se detectaron las pacientes que presentaron diagnóstico de prolactinoma en el periodo señalado detectándose en el servicio de endocrinología, corroborado por estudio de imagen. Se realizó revisión de expedientes, recolectando datos en hojas especiales características de las pacientes como lo son la edad, peso, talla, índice de masa corporal, tratamiento médico previo.

Se verificó el tratamiento inicial administrado, considerando el efecto terapéutico asociado al incremento de tamaño del tumor hipofisario. Se constata estudio de imagen realizado para corroborar el diagnóstico de Prolactinoma, ya sea radiografía, tomografía axial computada, o imagen de resonancia magnética, determinando el caso de microadenoma o macroadenoma.

Se registró el año de ingreso al Instituto, edad gestacional al momento de ingreso al INPer, lugar de diagnóstico de Prolactinoma, la realización de valoración campimétrica y su resultado, presencia de sintomatología.

Se revisó la valoración de concentraciones séricas de prolactina por trimestre de gestación y su cuantificación posterior al embarazo, observando también los resultados perinatales (como son el peso del recién nacido y edad gestacional a la resolución del embarazo).

Se puntualizó que tratamiento médico fue indicado a las pacientes durante el embarazo.

VI. RESULTADOS.

Se revisaron un total de 60 expedientes de pacientes con diagnóstico de prolactinoma confirmado mediante estudio de imagen en el periodo 2000-2004.

Los datos demográficos de las pacientes se muestran en la tabla 1. El promedio de edad de las pacientes fue de 30 años \pm SD de 6.03 años de edad, con valor mínimo de edad de 18 años y un máximo de 47 años de edad.

Tabla 1

Características	pacientes en el estudio.
Edad Promedio, años (+/- SD)	30 (+/- 6.03)
Peso, Kg.	61 (+/- 8.33)
Talla, cm (+/- SD)	151.75 (+/- 5.94)
Índice de masa corporal	
<i>Normal 18.5 a 24.9, n (%)</i>	24 (39.3%)
<i>Sobrepeso 25.0 a 29.9, n (%)</i>	25 (47.5%)
<i>Obesidad >30, n (%)</i>	4 (6.6)
Tiempo de evolución del diagnóstico, años (\pm SD)	5.46 (+/- 3.7)
Edad gestacional al ingreso al INPer, <i>sdg</i> (\pm SD)	17.25 (+/- 7.65)

Estadística y Archivo Clínico, INPer .

En la primera consulta en el servicio de Endocrinología, se observó en las pacientes estudiadas un promedio de peso de 61 Kg \pm SD de 8.33 con un valor mínimo de 48 kg hasta un peso máximo de 97 Kg, siendo una población muy dispersa en cuanto a éste parámetro estudiado.

En relación a la talla, observamos una media de 151.75 cm \pm 5.94, con un mínimo de 141cm y máximo de 165 cm.

De 57 pacientes en cuyos expedientes se asentó tanto el peso y la talla, se pudo obtener el índice de masa corporal (IMC) en las siguientes frecuencias, tal como se señala en la tabla 1. Tal como mencionan las normas, en cuanto a peso normal, sobrepeso y obesidad, donde corresponde respectivamente 18.5 a 24.9, 25.0 a 29.9 y mayor de 30. Un total de 24 pacientes (39.3%) presenta peso

normal. Se presentan 25 pacientes correspondió al mayor porcentaje de 47.5, teniendo índice de masa corporal para sobrepeso y mayor de 30 IMC fueron 4 casos (6.6%) En tres de los casos no se obtuvieron datos.

En la búsqueda de datos, en 48 casos(81.3%); no se refirió tratamiento alguno así como en un caso no se especifica medicamento indicado previamente. Existiendo 3 casos (5.2%) que refieren tratamiento con bromoergocriptina con 2.5 mg , uno (1.7%) con 5 mg y otro (1.7%) con 7.5 mg/día; en otro caso, se menciona tratamiento con bromoergocriptina pero no especifica la dosis. Afirmaron 4 pacientes seguir tratamiento indicado con cabergolina, dos de ellas mencionaron dosis en dos ocasiones por semana y las otras dos en solo una ocasión, referido en su primera consulta, constituyendo el 6.7% de las pacientes.

Pacientes con diagnóstico de prolactinoma corroborado por estudio de imagen que ingresan al INPer por año en el periodo 2000-2004.

Observamos la **Gráfica 2 y la Tabla 2** donde se señala el número de pacientes por año de ingreso al Instituto con diagnóstico de prolactinoma corroborado por estudio de imagen, donde en el 2003 se obtienen 13 pacientes (21.3%); siguiéndole 2001 (19.7%) así como en el 2002 existen 9 casos (14.8%); siendo para 2004 un porcentaje mucho menor de 6.6% con un total de 4 pacientes en dicho año con el diagnóstico de prolactinoma corroborado con estudio de imagen. Tabla 2 y gráfica I

Tabla 2. Número de Pacientes por año.

Año de ingreso	Frecuencia	Porcentaje
1. 1996	2	3.3
2. 1997	1	1.6
3. 1998	4	6.6
4. 1999	5	8.2
5. 2000	7	11.5
6. 2001	12	19.7
7. 2002	9	14.8
8. 2003	13	21.3
9. 2004	4	6.6
Diagnóstico no al ingreso	3	5.1
Total	60	100

Estadística y Archivo Clínico, INPer .

Gráfica 1



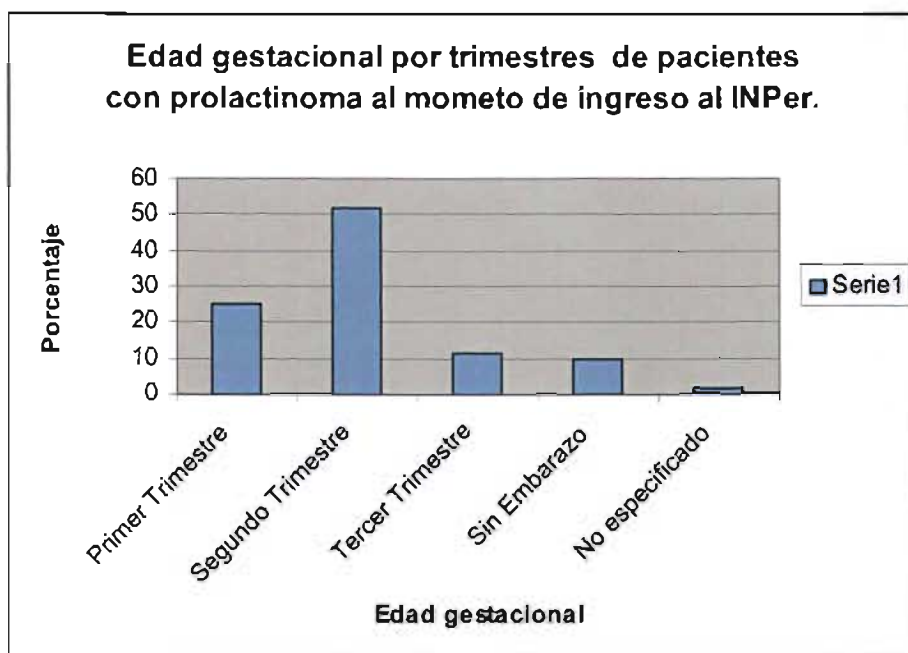
En cuanto a la edad gestacional al ingreso al Instituto, resulta un media de 17.25 \pm SD de 7.65 observándose en el **Gráfico 3** la gran variabilidad al momento del diagnóstico donde tenemos desde 5 sdg hasta pacientes de 39 sdg, ya ha término. En la **Tabla 1 y 3** observamos la edad gestacional por trimestres en el momento de su ingreso al INPer donde 31 pacientes (51.7%); 15 (25%) en el primer trimestre y 7 (11.7%) en el tercer trimestre, debiendo considerar que 4 pacientes fueron derivadas de las clínicas de esterilidad y una de ellas, de la consulta de riesgo pregestacional.

Tabla 3. Trimestre de embarazo al momento de ingreso al INPer.

	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
<i>Primer Trimestre</i>	15	25
<i>Segundo Trimestre</i>	31	51.7
<i>Tercer Trimestre</i>	7	11.7
<i>Sin Embarazo</i>	6	10
<i>Total</i>	59	98.3
<i>No especificado</i>	1	1.7
<i>TOTAL</i>	60	100

Estadística y Archivo Clínico, INPer .

Gráfico 2



El promedio de edad al que se llevó a cabo el diagnóstico de prolactinoma resultó con una media de $25.07 \pm SD 6.02$, observándose un caso diagnosticado a los 8 años y otro con valor máximo a los 40 años.

En la **Tabla 1** observamos que el rango de 20 a 24 años fue el de mayor frecuencia (17 casos-28.3%), en el que se realizó el diagnóstico de prolactinoma; siguiéndole el de 25 a 29 años con 15 (25%) existiendo un solo caso a los 8 años de edad y otro a los 40 años de edad, presentándose una distribución asimétrica para la realización del diagnóstico. (**Gráfico 5**)

A juicio del investigador consideramos pertinente eliminar un caso con 23 años de evolución, de tal cuenta, pudimos obtener un promedio de $5.46 \text{ años} \pm 3.70$, donde hubo casos en donde el diagnóstico se realizó en nuestro instituto pero existiendo un caso hasta con 18 años de evolución.

Se observa que los casos de diagnóstico al ingreso de esterilidad, se asocia con 2, 4,5 y hasta 8 años de evolución, siendo 4 años de evolución del diagnóstico de prolactinoma en un caso asociado a pérdida gestacional recurrente.

Siendo que las pacientes con mayor tiempo de evolución se presentaron al ingreso ya con diagnóstico de embarazo.

Las pacientes estudiadas se encontraron en el rango de 6 a 10 años de evolución con diagnóstico prolactinoma corroborado por estudio de imagen, siendo 21 casos (34.4%), en el rango de 1 a 5 años de evolución con 25 pacientes fue el de mayor número de pacientes (41%), cuatro casos fueron diagnosticados en el periodo de estudio en nuestro Instituto (6.6%) en donde no se puede considerar tiempo de evolución. (Tabla 1).

Aún cuando se realizó el diagnóstico por imagen solo en 14 casos se refiere al tamaño en milímetros. En algunos casos no se pudo encontrar el dato del tamaño del prolactinoma, resultando, en macroadenoma de 15 mm (1.6 %) y existiendo microadenomas desde 3 hasta 9 mm en 13 (21.6%). El total de pacientes tuvo diagnóstico por imagen. (Tabla 4)

Tabla 4. Frecuencia del tipo de prolactinoma en relación al tamaño.

	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
<i>Microadenoma</i>	52	86.7
<i>Macroadenoma</i>	8	13.3
<i>Total</i>	60	100

Estadística y Archivo Clínico. INPer

En relación a los estudio de gabinete, sólo en 15 casos (25%) se corroboró el diagnóstico de prolactinoma por medio de radiografía lateral de cráneo.

En relación a la Tomografía axial computada (TAC), se pudo corroborar en 19 .pacientes (31.6%) Así mismo, en la realización del estudio de Imagen por Resonancia Magnética (IRM), se forma la corroboración diagnóstica en 26 pacientes (43.4%) . Tabla 5.

Tabla 5 Estudio de imagen que confirmó diagnóstico de Prolactinoma.

	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
<i>Radiografía lateral de cráneo</i>	15	25
<i>Tomografía axial computada</i>	19	31.6
<i>Resonancia magnética</i>	26	43.4
<i>Total</i>	60	100

Estadística y Archivo Clínico, INPer .

Se realizó campimetría en 34 pacientes (56.6%), de las cuales obtuvimos los siguientes resultados:

Normal en 31 pacientes (51.7%)

Restricción concéntrica bilateral en 1 caso (1.7%)

Restricción nasotemporal en ambos ojos en 1 caso (1.7%)

Ceguera postquirúrgica en 1 caso (1.7%).

Tablas 6 y 7.

Tabla 6. Realización de campimetría en pacientes con prolactinoma

	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
<i>Si</i>	34	56.6
<i>No</i>	26	43.3
<i>Total</i>	60	100

Estadística y Archivo Clínico, INPer .

Tabla 7. Resultado de la campimetría en pacientes con prolactinoma corroborado por estudio de imagen.

	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
Normal	31	51.7
Restricción nasotemporal bilateral	1	1.7
Restricción concéntrica bilateral	1	1.7
Ceguera Postquirúrgica	1	1.7
Sin realización	26	43.3
Total	60	100

Estadística y Archivo Clínico, INPer .

En relación a los síntomas en pacientes estudiadas con prolactinoma, se presentaron solamente 4 casos con síntomas referidos a problemas visuales, como se ha señalado anteriormente.

En relación a las concentraciones, en el primer trimestre, observamos que los valores promedio de las concentraciones de prolactina fueron $79.51 \pm$ SD 53.21 ng/ml, lo que nos sugiere una distribución que no se comporta normalmente evidenciando también por un valor mínimo de 27.9 y un máximo de 200 ng/dl, no encontrándose una evaluación sistemática en la valoración de las concentraciones de prolactina.

En tanto en el segundo trimestre se reportaron la concentración de niveles de prolactina solo en 32 pacientes, con una media de 133 y una SD de \pm 116.46 que es resultado por que en uno de los expedientes se observó un valor de 600 en donde se señalaba "valor mayor a 200 ng/ml".

En el tercer trimestre observamos una media de 114.11 con una SD \pm 126.97 con valor mínimo de 12.30 y valor máximo 197, observando que la distribución es "anormal", observándose la gran dispersión en cada uno de los trimestres de los valores de prolactina sérica. (Tabla 8).

Tabla 8. Concentraciones séricas de prolactina por trimestres en pacientes con diagnóstico de prolactinoma

<i>Trimestre del embarazo</i>	<i>Número</i>	<i>Valor mínimo</i>	<i>Valor Máximo</i>	<i>Media</i>	<i>Desviación Estándar</i>
<i>Primer Trimestre</i>	16	27.9	200	79.525	53.2179
<i>Segundo Trimestre</i>	32	11	600	133.1281	116.462
<i>Tercer Trimestre</i>	38	12.3	797	144.1132	126.9786

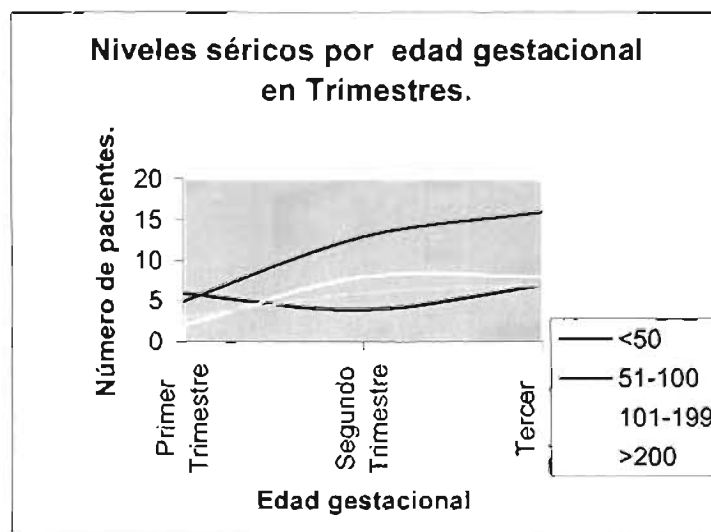
Estadística y Archivo Clínico, INPer.

Tabla 9. Niveles séricos de prolactina al ingreso al INPer, por trimestres.

<i>ng/dl</i>	<i>Primer trimestre</i>	<i>Segundo Trimestre</i>	<i>Tercer Trimestre</i>
<i>< 50</i>	6	4	7
<i>51-100</i>	5	13	16
<i>101-199</i>	2	8	8
<i>>200</i>	3	6	7

Estadística y Archivo Clínico, INPer

Gráfico 3.



Valoración de cuantificación de concentraciones de prolactina sérica posterior a la resolución del embarazo.

Se observó un valor promedio de 87.01 +/- SD de 71.35, lo que está dado por que los valores tienen gran dispersión como podemos observar con un valor mínimo de 2.40 y valor máximo de 248.50, no habiendo patrón en dichas concentraciones. (Tabla 10 y 11)

Tabla 10. Mes en que se realizó la valoración de las concentraciones séricas de prolactina posterior a la resolución del embarazo.

Mes Posterior a resolución	Frecuencia	Porcentaje
1	4	6.7
10	1	1.7
12	3	5
2	5	8.3
3	7	11.7
4	4	1.7
5	1	6.7
Sin valoración	35	58.3
Total	60	100

Estadística y Archivo Clínico, INPer

Tabla 11. Valoración de las concentraciones séricas de prolactina posterior a la resolución del embarazo (ng/dl)

	N estadístico	Mínimo	Máximo	Desviación Estándar
Prolactina sérica (ng/dl)	25	2.4	248.5	71.3551

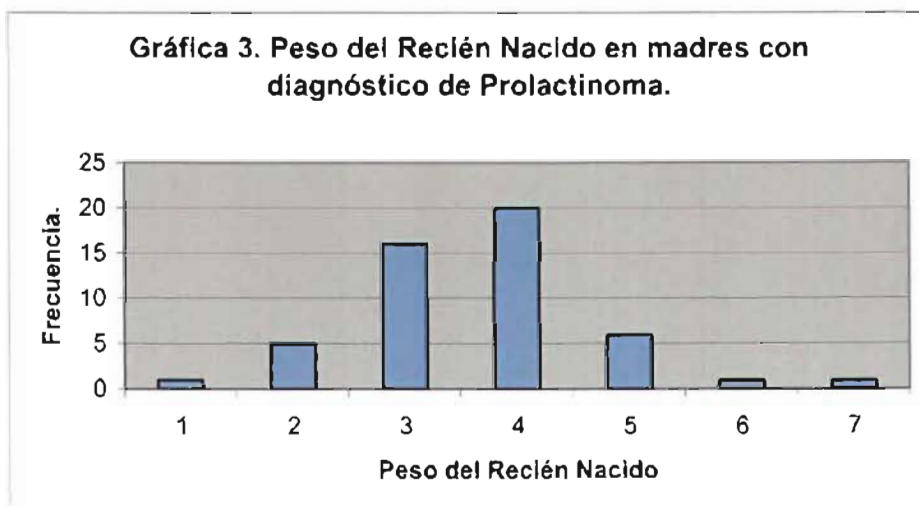
Estadística y Archivo Clínico, INPer

En relación al peso, el rango de mayor frecuencia fue entre 3000 y 3499 kg con 20 (33.3%); de 2500 a 2900 kg, 16 (26.7%). De 3500 a 3999 , 6 (10%) y de 2000 a 2499kg –5 (8.3%), de 1500 a 1900 kg sólo 1 caso (1.7%), de donde hemos de destacar un caso de 880 g asociado a muerte neonatal tardía y otro de 680 g que presentó muerte neonatal temprana. Estos dos últimos datos pueden sesgar los resultados del promedio de peso observado en éstos recién nacidos. (**Tabla 12-Gráfico 6**).

Tabla 12. Rango de peso del recién nacido cuya madre fue estudiada con diagnóstico de Prolactinoma corroborado por imagen en el INPer.

<i>Peso (gramos)</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
1. 1500-1999	1	1.7
2. 2000-2499	5	8.3
3 .2500-2999	16	26.7
4 .3000-3499	20	33.3
5. 3500-3999	6	10
6. 680	1	1.7
7. 880	1	1.7
Total	50	83.3
Sin valorar	10	16.7
Total	60	100

Estadística y Archivo Clínico, INPer .



De las pacientes estudiadas, en cuanto a la resolución del embarazo, se destaca que 2 se encuentran actualmente embarazadas (3.4%); 6 casos, siendo pacientes con embarazo de término, la resolución de su embarazo fue fuera de la Institución. La atención obstétrica en cuanto a cesáreas fue el mayor porcentaje (43.3%) con 26 pacientes, en tanto que el parto se realizó en 24 casos (40%).

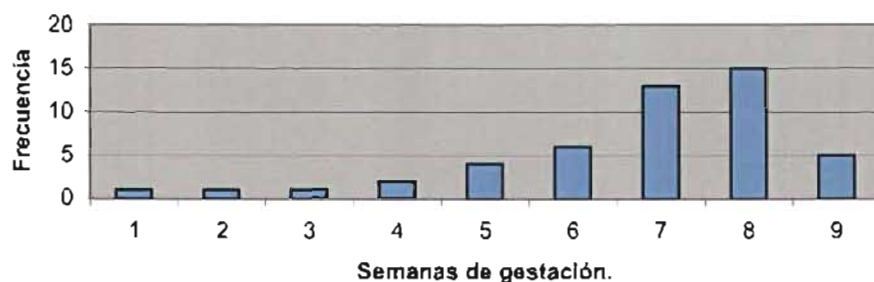
La edad gestacional en los casos en los que fue determinado, se observó de 20 a 41 semanas prevaleciendo el embarazo de término (38 casos- 43.4%) , siendo de recién nacidos pretérmino 4 pacientes (6.7%) y un caso de recién nacido inmaduro (1.7%). (Tabla 13- Gráfico 4).

Tabla 13. Edad gestacional a la resolución del embarazo en pacientes con Prolactinoma corroborado con estudio de imagen.

<i>Edad gestacional (semanas)</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
20	1	1.7
27	1	1.7
33	1	1.7
36	2	3.3
37	4	6.7
38	6	10
39	13	21.7
40	15	25
41	5	8.3
<i>Total</i>	48	80
<i>Sin datos</i>	12	20
<i>Total</i>	60	100

Estadística y Archivo Clínico, INPer

Gráfico 4. Edad gestacional a la resolución del embarazo en pacientes con diagnóstico de Prolactinoma



Estadística y Archivo Clínico, INPer.

En 6 casos, no se constata tratamiento durante el embarazo (10.%) ; con tratamiento solo 23 casos (38.3%) y sin tratamiento 31 casos (51.7%).

(Tabla 14).

Tabla 14. Pacientes con tratamiento durante el embarazo con diagnóstico de Prolactinoma.

PACIENTES	Frecuencia	Porcentaje
Con Tratamiento	23	38.3
Sin Tratamiento	31	51.7
No se constató	6	10
Total	60	100

Estadística y Archivo Clínico, INPer.

En 41 pacientes (68.3%) no ameritaron tratamiento; 9 (15%) se instituyó dosis de 2.5 mg de bromocriptina ; dosis de 7.5 mg en 5 casos (8.3%) y con 10 mg un solo caso (1.7%). Sólo en 1 caso se manejó con Quinagolida 75 mg. Con dosis menor de 2.5 mg indicada durante el embarazo, 2 pacientes (3.3%) y en dosis mayor y un caso con 5 mg (1.7%). **(Tabla 15)**

Tabla 15. Pacientes con tratamiento médico (Bromoergocriptina, Quinagolida) durante el embarazo en el INPer.

	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
<i>Bromoergocriptina</i>	19	31.7
<i>Quinagolida</i>	1	1.7
<i>Sin tratamiento</i>	41	68.3

Estadística y Archivo Clínico. INPer .

En cuanto a las semanas de gestación en la cual se inició , siendo que 54 (90%) pacientes no precisan el inicio de tratamiento, observándose un rango de las 4 sdg hasta las 36 sdg **No observando una sistematización en cuanto al manejo e inicio de tratamiento en estas pacientes.**

Durante al seguimiento de nuestras pacientes, en relación a la resección quirúrgica del prolactinoma , sólo en l caso ameritó intervención quirúrgica.

En relación a lactancia materna, en 47 casos (78.3%) se llevó a cabo la lactancia.

VII. Discusión

Los prolactinomas ocurren con mayor frecuencia en las mujeres y varían no solo en su tamaños si no también en su presentación clínica, crecimiento invasor y actividad secretoria. La gran mayoría (95%) de los prolactinomas en la mujer son microadenomas, los cuales se presentan con las manifestaciones clínicas de hiperprolactinemia, y en raras ocasiones llevan a hipopituitarismo o disfunción neurológica. En contraste, en hombres, los prolactinomas generalmente se presentan debido a síntomas asociados por el tamaño del tumor en lugar de impotencia, pérdida de la libido o infertilidad

Siendo que no existen guías de abordaje en pacientes con Prolactinoma y embarazo, debe establecerse una normatividad también para la valoración y seguimiento de estas pacientes para poder de esta manera, aportar un control prenatal completo ya que en ellas se predispone un riesgo mayor para presentar complicaciones asociados al incremento del tamaño tumoral, lo cual incrementa el impacto en la morbilidad materna.

Siendo que el diagnóstico de un Prolactinoma se establece en base a la elevación de los niveles séricos de prolactina y la evidencia radiográfica de un adenoma hipofisario después de descartar otras causas de hiperprolactinemia, las pacientes incluidas en este estudio fueron aquellas en las que fue corroborado el diagnóstico por medio de estudio de imagen.

La hiperprolactinemia provoca deficiencia estrogénica, la cual predispone a la reducción de gonadotropinas, LH, FSH e inhibición directa de hormonas esteroideas. Inicialmente, se temía que el embarazo tuviera un efecto adverso sobre un Prolactinoma subyacente. Ahora, está claro que puede producirse un embarazo espontáneo en las mujeres hiperprolactinémicas, además en hasta una tercera parte de los casos pueden normalizarse los niveles séricos de la PRL sin la reaparición de los síntomas posterior al embarazo.

Se observa en este estudio que sólo cuatro pacientes ingresaron con diagnóstico previo de infertilidad, el resto ingresó diagnóstico de embarazo. Se observó en los casos con diagnóstico de infertilidad al ingreso al instituto, una asociación con 2, 4 y hasta 8 años de evolución.

La hipótesis sobre la presencia de cambios asociados con las concentraciones séricas de prolactina relacionado con el embarazo no puede establecerse por que las concentraciones séricas son muy variadas en todas las pacientes, no determinando así un comportamiento característico.

Las pacientes incluidas nos representan una población muy dispersa en cuanto a sus características generales, como lo son en cuanto al peso, talla, índice de masa corporal.

Se muestra que de acuerdo con la literatura médica, la presencia de microadenomas es más frecuente que los macroadenomas, a sí como su asociación con alteraciones campimétricas.

Siendo el estudio de gabinete más indicado para corroborar la presencia de prolactinomas la resonancia magnética, éste también fue el más utilizado para corroborar el diagnóstico en el INPer.

Durante el embarazo incrementan los niveles hasta 10 veces su valor normal. La hiperprolactinemia generalmente es leve o moderada. Durante el embarazo normal, la prolactina se eleva progresivamente hasta cerca de 200 a 500 ng/ml, posiblemente debido a la elevación de las concentraciones de estrógeno. El incremento con patrón lineal puede ser asociado a un reflejo en la hipertrofia funcional progresiva e hiperplasia de los lactotropos hipofisarios durante el curso de la gestación humana. La hipófisis aumenta de peso y tamaño durante el embarazo desde 30 a 70%. Las mujeres que no lactan , se esperan niveles preconceptionales a partir de las tercera y sexta semana.

En cuanto a los niveles séricos de prolactina por trimestres, los valores obtenidos muestran una distribución anormal, no encontrándose una evaluación sistemática en la valoración de las concentraciones séricas de prolactina. Se muestran grandes diferencias en cada paciente, en cada trimestre de la gestación en la que fue valorada.

Tampoco se presenta una normatividad en cuanto al tiempo posterior al embarazo en la cual se evalúa nuevamente a la paciente para cuantificar la concentración sérica de prolactina.

El medicamento más utilizado es la bromoergocriptina, ya que no está asociado a ningún efecto adverso en el embarazo y en el feto.

No se mostró ningún efecto adverso en relación a los resultados perinatales asociado a la presencia de Prolactinoma, con o sin tratamiento indicado e independientemente del tamaño del Prolactinoma.

Se menciona como complicación el infarto hemorrágico dentro del tumor, produciendo Síndrome de Sheehan clásico, por lo que se recomienda en la literatura la resolución vía abdominal del embarazo en pacientes con crecimiento tumoral sintomático.

La decisión sobre la vía de resolución del embarazo en las pacientes estudiadas, fue basada únicamente en indicaciones obstétricas.

VIII. Conclusiones

La causa patológica más frecuente de hiperprolactinemia es el Prolactinoma. Se recomienda una sistematización adecuada para la valoración y seguimiento de las pacientes con diagnóstico de Prolactinoma y embarazo, ya que hasta la fecha, no se cuenta con ninguna guía y los datos obtenidos en las pacientes son muy variables entre cada una de ellas

Se espera que con una sistematización adecuada del control prenatal de estas pacientes con la patología mencionada, la morbilidad sea aún menor y puedan prevenirse complicaciones asociadas y mejorar la atención adecuada para cada caso en cuanto al servicio de endocrinología y obstetricia, incluyéndose valoración continua de la agudeza visual y campimetría y vigilancia de apoplejia hipofisaria.

Se ha sugerido la revaloración del tamaño del tumor por Imagen de Resonancia Magnética posterior a 6 meses de tratamiento.

Después de suspendido el tratamiento, realizar monitorización regular de los síntomas clínicos y de los niveles séricos de prolactina.

IX. BIBLIOGRAFIA

1. Randeve HS, Davis M, Prelevic GM. Prolactinoma and pregnancy. *BJOG* 2000 Sep;107(9):1064-8
2. Swensen R, Kirsch W. Brain Neoplasms in Women: A Review. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 2002, 45, 3, 904-923.
3. Vance M. Perioperative management of patients undergoing pituitary surgery. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 2003, 32, 2.
4. Hattori N. Macroprolactinemia: a New cause of Hyperprolactinemia. *J Pharmacol Sci*, 2003, 92, 171-77.
5. Ben-Jonathan N, Liby K, McFarland M, Zinger M. Prolactin as an autocrine/paracrine growth factor in human cancer. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 2002, 13 (6), 245-49.
6. Liu JK, Couldwell WT. Contemporary Management of Prolactinomas *Neurosurg Focus*, 2004, 16(4).
7. Johnston JD Photoperiodic regulation of prolactin secretion: changes in intrapituitary signaling and lactotroph heterogeneity. *Journal of Endocrinology*, 2004, 180, 351-56.
8. Schlechte JA. Prolactinoma *N Engl J Med*, 2003, 349; 21. Schlechte JA. Prolactinoma *N Engl J Med*, 2003, 349; 21.
9. Goncalves L, Prolactin Physiological Stress and Environment in Humans: Adaptation and Maladaptation. *Pituitary*, 2003, 635-39.
10. Raber W, Gessi A, Nowotny P, Vierhapper. Hyperprolactinaemia in hypothyroidism: clinical significance and impact of TSH normalization. *Clinical Endocrinology*, 2003, 58, 185-91.

11. Serri O, Chik C, Ur E, Ezzat S. Diagnosis and management of hyperprolactinemia. *Canadian Medical Association Journal*, 2003, 169,6.
12. Mann P, Webster J. Hyperprolactinemia: Etiology , Diagnosis, and Management. *Semin Reprod Med*, 2002, 20, 365-72.
13. Biller BM, Luciano A, Crosignani PG, Molitch M, Olive D, Rebar R, et al. Guidelines for the diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia. *J Reprod Med*, 1999, 4(12), 1075-83.
14. Molitch ME: Pregnancy and the hyperprolactinemic woman. *N Eng J Med*, 1985, 312: 1364-70.
15. Rigg LA, Yen SS: Pattern of increase in circulating prolactin levels during human gestation. *Am J Obstet Gynecol*, 1977, 129: 454-56.
16. García M, López O, Gualillo L, Seoane M, Dieguez C, Señaris R. Hypothalamic levels of NPY, MCH and prepro-orexin mRNA during pregnancy and lactation in the rat: role of prolactin. *The FASEB Journal*, 2003, 17, 1392-99.
17. Molitch M. Pituitary tumors and pregnancy. *Growth Hormone and IGF Research* 13 , 2003, S38-44.
18. Sam S, Molitch M. Timing and special concerns regarding endocrine surgery during pregnancy. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 2003, 32,2.
19. Molitch M. Dopamine Resistance of Prolactinomas. *Pituitary*, 2003, 6: 19, 27.
20. Barker FG, Klibanski A, Swearingen B. Transsphenoidal Surgery for Pituitary Tumors in the United States, 1996-2000. Mortality, Morbidity, and the Effects of Hospital and Surgeon Volume. *J Clin Endocrinol Meta*, 2003, 88 (10): 4709-19.
21. Rebar RW. Following Patients Under Treatment for Hyperprolactinemia. *J Reprod Med*, 1999, 4 (12), 1100-04.