

11217
201
20j



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL CENTRAL NORTE DE CONCENTRACION NACIONAL
PEMEX

**MANEJO DE LA PACIENTE
EMBARAZADA
PORTADORA DE PROLACTINOMA**

TESIS PROFESIONAL
PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIDAD EN:
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
P R E S E N T A :
DR. ARIEL GERARDO VALADES RODRIGUEZ

ASESOR:
DR. VICTOR MANUEL VAZQUEZ ZARATE



MEXICO, D. F.

1988

W
W. Vazquez

**TESIS CON
FALLA DE CREDITO**



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.

I N D I C E

INTRODUCCION

DESARROLLO EMBRIOLOGICO DE LA HIPOFISIS

ANATOMIA DE LA HIPOFISIS

FISIOLOGIA DE LA PROLACTINA

INFLUENCIA SOBRE LA REPRODUCCION

Hiperprolactinemia

Cuadro Clínico

Etiología

Hiperprolactinemia e Hipotiroidismo

PROLACTINOMAS

EMBARAZO Y PROLACTINOMAS

METODOS DE DIAGNOSTICO

TRATAMIENTO

OBJETIVO

MATERIAL Y METODOS

PRESENTACION CASO CLINICO

DISCUSION

PROTOCOLO DE MANEJO

BIBLIOGRAFIA

I N T R O D U C C I O N

Se han seleccionado datos históricos que nos permitirán valorar el proceso evolutivo de investigación y tratamiento de los tumores hipofisarios productores de prolactina y de éstos asociados con el embarazo.

En la actualidad sabemos que el prolactinoma se asocia frecuentemente de galactorrea y/o menstruaciones irregulares ésto fué descrito a principios de 1970.

Sin embargo, existen observaciones tan antiguas que datan de 1800, cuando ya se reconocía ésta asociación de galactorrea y alteraciones menstruales.

Chiari y colaboradores en el año de 1955 reportaron dos casos de atrofia puerperal uterina con amenorrea y lactación persistente . Estos síntomas fueron nuevamente descritos por Frommel en 1882.

Posteriormente se efectuaron dos reportes presentados por Argonz y Del Cantillo y Aumada y Del Cantillo describiendo un síndrome caracterizado por insuficiencia estrogénica, galactorrea y disminución de estrógenos urinarios . Finalmente Fobres trabajando en el laboratorio de Albright describieron un síndrome caracterizado por galactorrea, amenorrea y niveles urinarios bajos de FSH. Estas observaciones fueron hechas alrededor de 1954, surgiendo la asociación entre amenorrea, galactorrea, y la presencia de tumor hipofisario, al mismo tiempo ésta asociación fué establecida por Costello.

Después de éstas observaciones tuvieron que ocurrir tres eventos importantes antes que se conociera la fisiología del prolactinoma.

El primero de éstos ocurrió en la década de los 50's cuando Green Wood y Hunter describieron los principios y la técnica para la ionización de proteínas moleculares.

El segundo de éstos eventos fué el establecimiento de los principios de radioinmunoanálisis (RIA), por Berson y colaboradores permitiendo medir pequeñas cantidades de hormonas séricas y urinarias.

El tercer hecho se efectúa con el advenimiento de nuevas generaciones y técnicas radiológicas, permitiendo valorar los tejidos en forma más eficiente, que los tradicionales Rayos X.

De igual importancia fué la separación de la prolactina y la Hormona de Crecimiento. Y el desarrollo de nuevas técnicas de RIA para la medición de Prolactina Humana. (1).

Aun cuando se conoce desde 1954 que en algunos tumores hipofisarios existe incremento en la secreción de Prolactina, fué desde 1971 - con el advenimiento de radioinmunovaloraciones específicas sensibles para la Prolactina Humana, cuando se demostró que un alto porcentaje de éstos tumores se hallaban asociados con hiperprolactinemia. Antes de ésta época se pensaba que casi todos los tumores hipofisarios eran adenomas cromófobos carentes de función.

El control de la secreción hipofisaria de la Prolactina es al parecer único o exclusivo, ya que es la única hormona hipofisaria de las conocidas bajo control hipotalámico inhibitor tónico, esto es, en cualquier reducción de la eficiencia del mecanismo produce un incremento de la producción de la Prolactina. (2)

La hipófisis en condiciones normales de embarazo aumenta progresivamente de tamaño casi duplicándose al término del mismo, gran parte de éste agrandamiento, es secundaria hiperplasia de las células acidófilas - encargadas de la producción de la Prolactina probablemente derivaban de las células cromófobas, mientras que los estrógenos de la unidad placentaria desempeñan un papel importante en su estimulación, ésta estimulación fisiológica del embarazo, afecta también a los adenomas hipofisarios productores de Prolactina, y aumenta la probabilidad que se conviertan en sintomáticos.

La consideración en el tratamiento de pacientes embarazadas portadoras de Prolactinomas es un problema relativamente nuevo, ya que la mayoría de éstas pacientes con tumores son anovulatorias e infértiles, casi siempre cómo resultado de la estimulación de la Prolactina.

La disponibilidad y el uso reciente de fármacos capaces de inducir la ovulación a pesar de la inhibición ovulatoria causada por los tumores hipofisarios productores de Prolactina ha dado origen a un número cada vez mayor de pacientes embarazadas portadoras de prolactinomas, en la actualidad se desconoce la incidencia de ésta entidad en relación con el embarazo, lo cierto es que día a día, se ha ido incrementando siendo menester para el médico Gineco-Obstetra conocer la fisiología del Prolactinoma, su sintomatología, alteraciones paracéntricas y neurológicas así como la influencia de éste sobre el embarazo. Por lo que es necesario tener presente y bien establecido un protocolo en cuanto al diagnóstico y tratamiento de las pacientes embarazadas portadoras de ésta patología.

DESARROLLO EMBRIOLOGICO DE LA HIPOFISIS

La hipófisis se desarrolla en dos partes completamente distintas, de:

- a) Evaginación ectodérmica del estomodeo inmediatamente por delante de la membrana bucofaringea llamada Bolsa de Rathke.
- b) Prolongación descendente del diencéfalo El Infundíbulo .

En el embrión de tres semanas de edad aproximadamente, la Bolsa de Rathke se presenta como una evaginación del estomodeo, posteriormente — crece en dirección dorsal hacia el Infundíbulo (Fig. 1)

Para el final del segundo mes pierde la conexión de la cavidad bucal y en éstas condiciones se encuentra muy cerca del Infundíbulo, en — raras ocasiones persiste una porción de esta bolsa en la pared faríngea — (hipófisis faríngea).

Al continuar el desarrollo, las células de la pared anterior de la Bolsa de Rathke, aumentan rápidamente en número y forman el lóbulo anterior de la hipófisis ó Adenohipófisis. En la etapa ulterior una pequeña prolongación de este lóbulo la Pars Tuberalis o parte tuberal, crece a lo largo del Infundíbulo y por último lo rodea., la pared posterior de la Bolsa de Rathke se convierte en la Pars Intermedia, que en el ser humano parece tener poca importancia.

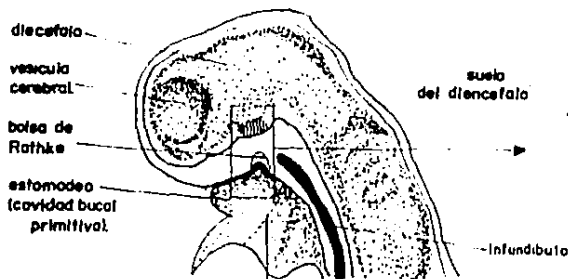
El Infundíbulo origina el pedículo o tallo y la Pars Nervosa o — lóbulo posterior de la hipófisis también llamada neurohipófisis. Consiste en células de neuroglia que ulteriormente se convierten por diferenciación en los pituiticos, además incluye cierto número de fibras nerviosas que — provienen de la región hipotalámica del diencéfalo y llegan a la glándula — (3) .



Bolsa de Rathke del estomodeo
(crecimiento hacia arriba desde el techo de la boca primitiva).



Infundibulo del diencefalo
(crecimiento hacia abajo del suelo del cerebro anterior).



asiento anterior de la membrana orofaríngea.

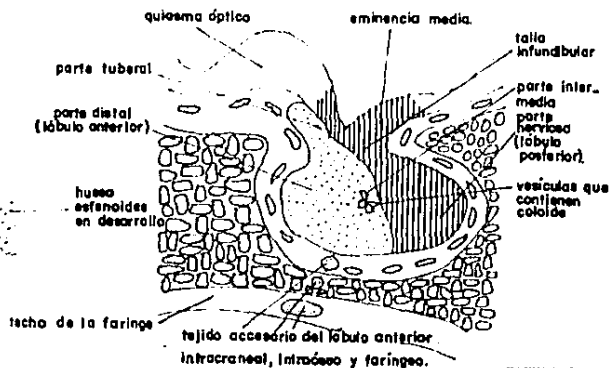
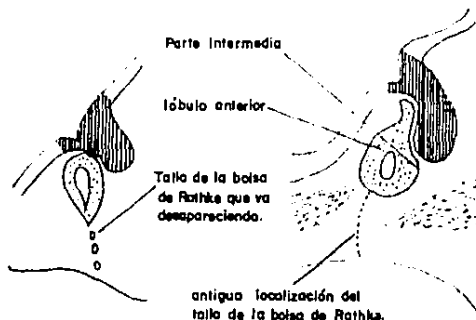
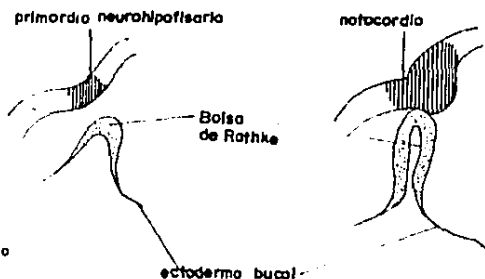


FIGURA 1

ANATOMIA DE LA HIPOFISIS

La hipófisis está situada en la Silla Turca cubierta por el diafragma de la misma. En adultos pesa de 0.5 - 0.8 Grs y típicamente mide 15 x 9 x 6 mm.

Durante el embarazo, sin embargo, el volumen de la hipófisis aumenta notablemente, alcanzando a menudo pesos superiores a un gramo, ésta hiperplasia fisiológica ocurre sin participación del quiasma óptico y se halla asociada con signos radiográficos de agrandamiento de la Silla.

Dos divisiones principalmente de la hipófisis derivan del ectodermo estomodeal (Adenohipófisis) y del ectodermo neural (Neurohipófisis) . La Adenohipófisis constituye 70 a 80 % de la masa hipofisiaria y se divide en lóbulo anterior (Pars Distalis) y lóbulo intermedio (Pars Intermedia) , lóbulo proximal o (Pars Infundibularis) . El lóbulo anterior es la fuente principal de producción de hormonas, aunque la porción infundibular contiene hormonas demostrables inmunocitológicamente, pueden observarse acumulaciones de células adenohipofisiarias fuera de la hipófisis anterior, principalmente en el hueso esfenoidal conocida como hipófisis faríngea u ocurrir en el lóbulo posterior o neurohipófisis.

Una comprensión cabal de la relación entre la función de la hipófisis anterior y el hipotálamo requiere de un conocimiento de la circulación hipofisiaria., los vasos portales forman tan solo una porción de la compleja red vascular de la hipófisis. Las arterias hipofisiarias superior e inferior, que derivan de la arteria carótida interna y se extienden al infundíbulo y a la porción superior del tallo pituitario, incluyen el aporte arterial más importante de la hipófisis.

Estos vasos forman redes capilares complejas a partir de gran número de elementos arteriales ramificados, cuyas terminales se caracterizan por una capa muscular prominente, por lo cual se considera que pueden regular el flujo sanguíneo en el lóbulo anterior, el sistema portal consta de dos componentes: 1) Vasos largos, paralelos que escurren a lo largo del tallo, terminando en los capilares de lóbulo anterior y llevan factores des-

de el hipotálamo al lóbulo anterior.

2) Vasos portales cortos, que conectan el tallo distal y el lóbulo posterior al lóbulo anterior.

Así , los vasos portales largos proporcionan el aporte sanguíneo-dominante al lóbulo anterior, mientras que el sistema portal corto brinda del 10 al 20 % del flujo sanguíneo desde el hipotálamo e hipófisis posterior.

La sangre arterial deriva también de las arterias de la cápsula - hipofisaria así como de las penetrantes locales, el lóbulo anterior contiene tan sólo unos pocos elementos nerviosos simpáticos y la regulación de su función se efectúa al parecer principalmente a través de la presencia de factores liberadores e inhibidores transportados por vía sanguínea.

La porción secretora de la hipófisis anterior contiene varios tipos de células, cada una de las cuales produce una sola hormona. En la actualidad se reconocen cinco tipos de células distintas. La división clásica de las células adenohipofisarias, en Basófilas, acidófilas y cromófolas a permitido valoraciones inmunocitoquímicas y ultraestructural, tales técnicas propician una identificación más propicia del contenido de hormonas de las células. Los cinco tipos de células reconocidas son :

- 1- CORTICOTROPICA
- 2- TIROTROPICA
- 3- GONADOTROPICA
- 4- LACTOTROPICA
- 5- SOMATOTROPICA

Cada célula se halla asociada con una hormona, con las excepciones de las células corticotrópicas , que producen hormona estimulante de los melanocitos y hormona adrenocorticotrópica (MSH - ACTH), endorfina y lipotropina, las células gonadotrópicas que producen hormona luteinizante (LH) y hormona folículo estimulante (FSH) según el estado fisiológico de la paciente (ciclo menstrual) (4)

FISIOLOGIA DE LA PROLACTINA

La Prolactina es una hormona de estructura polipeptídica con contenido de carbohidratos muy parecida a la hormona del crecimiento, producida por la adenohipofisis en las células conocidas tradicionalmente como - acidófilas.

El mecanismo celular de síntesis y secreción de prolactina está gobernado y modulado por múltiples factores, pero el principal fisiológicamente hablando es el sistema dopaminérgico, cualquier modificación que se registre en la secreción de prolactina se hace a través de cambios en la - concentración intracelular de dopamina, de alteraciones moleculares de receptores de Dopamina y por impulsos nerviosos que a su vez generan cambios en el sistema dopaminérgico.

Aunque existen observaciones experimentales que muestran la participación de otros neurotransmisores como son la Serotonina, GABA e HISTAMINA, esto parece ser más el resultado de una acción farmacológica que - fisiológica.

A diferencia de lo que ocurre con el control de otras hormonas - adenohipofisarias, el hipotálamo ejerce una acción predominantemente frenadora sobre la producción de prolactina.

Desde hace mucho tiempo se observó que la sección del tallo hipofisario se acompaña de galactorrea, debido a una hiperprolactinemia, así que se postuló de un factor inhibidor de la prolactina (PIF).

No obstante de grandes esfuerzos para su identificación hasta - ahora este factor sigue siendo un enigma y se acepta que puede ser simplemente la Dopamina.

La molécula de la Prolactina tiene un peso de 21,000 y es una - cadena lineal de ciento noventa y ocho aminoácidos, sintetizados por el - somotrofo en una forma que se considera precursora de la molécula biológicamente activa, la cual resulta de la fragmentación del polímero original.

Gracias al reconocimiento de los receptores celulares como responsables de la coordinación de los mensajes intracelulares y por lo tanto de la especificidad de las señales químicas del organismo se acepta que la acción hormonal depende del sitio y de la población de sus receptores o recipientes de la información (4).

En el caso de la prolactina, el tejido donde tiene mayor asiento la máxima expresión biológica, es la glándula mamaria para la producción de leche, es indudable que aparte de su efecto lactogénico la prolactina participa ampliamente en el ciclo reproductivo. (5).

SECRECIÓN FISIOLÓGICA

El feto produce cantidades apreciables de prolactina desde la décima semana, la cual va en aumento progresivo conforme transcurre la gestación, las teorías van desde atribuirle una función de tipo osmótico hasta implicar a la prolactina en el crecimiento fetal, la madurez del sistema enzimático pulmonar y el control de la esteroidogénesis pulmonar (6).

En el momento del nacimiento la concentración de prolactina medida en el cordón umbilical es comparable a la que se encuentra en la circulación materna y además guarda cierta relación con la edad gestacional., curiosamente en el anencéfalo se han encontrado concentraciones mayores de prolactina en comparación con los recién nacidos normales lo cual, se interpreta como una demostración de la regulación inhibitoria hipotalámica que en el anencéfalo no está presente.

La concentración de prolactina desciende rápidamente después del nacimiento y éstos niveles muy bajos se mantienen durante el resto de la infancia, al presentarse la pubertad se nota un incremento en la producción de prolactina y tal elevación es mayor en las niñas que en los niños., además se puede demostrar en el sexo femenino una reserva cuando se prueba con agentes prolactinémicos. Tal diferencia se explica como el resultado de la acción estimulante que tienen los estrógenos endógenos, -

sobre la célula mamotrópica, esta etapa coincide con el desarrollo mamario - que se presenta durante la pubertad.

Aunque los múltiples estudios que se han realizado para conocer el perfil de secreción de prolactina durante el ciclo menstrual han dado resultados contradictorios, la mayor parte parece indicar que la concentración de prolactina no guarda relación con el ritmo de secreción de gonadotropinas y por consiguiente con la ovulación y el funcionamiento del cuerpo lúteo. Experimentalmente se han provocado en forma aguda tanto elevaciones como supresiones de prolactina sin que esto tenga una expresión sobre el ciclo ovulatorio; en cambio si se mantiene por largo estado de hiperprolactinemia, se -desequilibra la interacción sincrónica hormonal que existe y es determinante del ciclo ovulatorio.

Durante la gestación se produce cantidades progresivamente crecientes de prolactina que actúan sobre la glándula mamaria y la preparan para el período de lactancia, los estrógenos que se producen durante el embarazo actúan directamente sobre las células mamotrópicas y son las responsables de las síntesis de prolactina.

La cantidad de prolactina en el líquido amniótico es mayor que la que se encuentra en la circulación materna en la misma edad gestacional, es interesante que mientras en la circulación materna la concentración de prolactina es lineal en su incremento (Fig. 2), en el líquido amniótico se registra un descenso alrededor de la última semana, lo que se cree es debido al efecto inhibitorio que ejerce la dopamina amniótica, la cual se produce en cantidades grandes antes del parto. Después del alumbramiento la concentración sanguínea de prolactina permanece elevada y simultáneamente se depuran los estrógenos; estos dos eventos desencadenan la producción de leche, - pero el mantenimiento de la lactancia exige que se agregue el otro factor -- que es la succión del pezón.

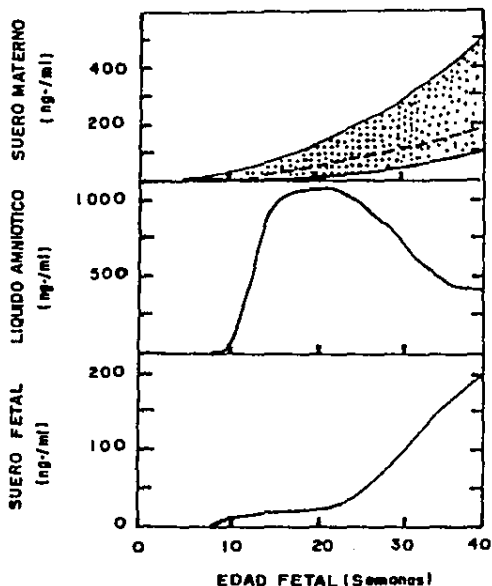
Durante la primera semana de la lactancia existen niveles altos de prolactina que se incrementan con el amamantamiento así el vaciamiento mamario genera más producción de leche por la secreción intermitente de prolactina. Conforme pasa el tiempo va disminuyendo la concentración basal de --

prolactina y la respuesta que se produce en cada succión.

Lo expuesto anteriormente hace pensar que niveles altos de prolactina sólo son necesarios para el inicio de la lactancia y después sólo bastan pequeñas cantidades de prolactina y sobre todo el estímulo intermitente de la succión mamaria, éste estado de moderada hiperprolactinemia se mantiene durante toda la lactancia y colateralmente interrumpe el funcionamiento del circuito hipófisis-Gónadas creando un estado transitorio y variable de infertilidad fuera de estos períodos especiales, virtualmente no se puede hablar de diferencias en la producción de prolactina entre el hombre y la mujer y tampoco en relación con la edad, la senectud parece no tener influencia sobre el funcionamiento del mamotrope aunque se ha investigado ampliamente la interrelación prolactina-Corteza suprarrenal hasta ahora no pudiéndose establecer una participación de contenido fisiológico.

(5)

FIGURA 2



INFLUENCIA SOBRE LA REPRODUCCION

La prolactina se relaciona directamente con la reproducción por su papel en la lactancia, pero no solo en cuanto a la producción de leche, sino colateralmente preservando a la mujer de un embarazo intercurrente que — afectaría negativamente el ciclo reproductivo.

Después de múltiples incertidumbres la cantidad después de realizado ha permitido establecer que la hiperprolactinemia interrumpe el ciclo — ovárico actuando simultáneamente en tres niveles:

- 1- Interfiere con el FEED-BACK positivo que ejercen los estrógenos ováricos sobre el eje hipotálamo hipófisio.
- 2- Interrumpe la secreción pulsátil de la hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas (LH-RH), y subsecuentemente la secreción de gonadotropinas.
- 3- Modifica los receptores ováricos creando cierto grado de insensibilidad — a las gonadotropinas.

En el hombre parece que existe un mecanismo diferente en cuanto a la acción inhibitoria de la prolactina. Modifica directamente la esteroidogénesis testicular en las células de Leyding creando una atmósfera inapropiada para la espermatogénesis.

También modifica la cantidad de semen, ya que la prolactina es — capaz de cambiar la secreciones del árbol seminal. Los efectos de la prolactina sobre los centros nerviosos controlando la libido pueden explicar algunas observaciones clínicas de impotencia. (7).

HIPERPROLACTINEMIA

Si se descarta la del tipo yutrogénica la hiperprolactinemia fuera del embarazo y la lactancia es una entidad patológica que reclama a toda — costa aclarar su naturaleza.

Aunque no existen datos estadísticos la causa más frecuente de la hiperprolactinemia moderada por abajo de 50 ng/ml, es la provocada por fármacos que ahora se usan popularmente en la práctica diaria como son los antipsicóticos, -- tranquilizantes, antihipertensivos, anticonceptivos estrogénicos, antiulcerosos y anticolínicos; una vez descartados este grupo grande de nitrogenios queda -- por diferenciar entre las dos categorías que son: los tumores hipotálamo -- hipofisarios y si éstos se excluyen se tiene lo que vagamente se define -- como " Trastorno Disfuncional ", este término no es muy feliz porque no -- ofrece la garantía de descartar un proceso anatómico incipiente que con los métodos actuales de diagnóstico no se puede descubrir. (8)

CUADRO CLINICO

La expresión más característica de una hiperprolactinemia es la galactorrea; pero es el síntoma menos frecuente ya que solo en la quinta parte de los casos se manifiesta de ésta manera y no en todos los casos de galactorrea se puede demostrar hiperprolactinemia. Esto se explica de la manera siguiente: Para que una hiperprolactinemia desencadene galactorrea se requieren otros factores intercurrentes como es la preparación hormonal para que la mama produzca leche, teniendo una acción determinante la exposición a los estrógenos por lo tanto, es común observar que la galactorrea hace su aparición al terminar un embarazo o discontinuar los anticonceptivos hormonales.

La hiperprolactinemia es necesaria para iniciarse la galactorrea -- aunque puede mantenerse con niveles relativamente bajos de prolactina tal y -- como sucede en las etapas de la lactancia tardía fisiológica.

Todo esto pudiera explicar porqué la galactorrea puede aparecer espontáneamente ó sólo presentarse cuando se exprime la mama, ser intermitente variar en cantidad, presentarse uni ó bilateralmente y no guardar una relación directa con niveles sanguíneos. De aquí se derivan dos reglas clínicas que consisten en investigar si existe hiperprolactinemia en todo caso de galactorrea, y cuando aquella no se demuestra hacer investigaciones periódicas de prolactina para descubrir su elevación en algún momento. (1)

Por otro lado cuando se encuentra hiperprolactinemia se tiene que explorar intencionadamente la glándula mamaria para evidenciar la salida de leche, también se debe tener presente el hecho que la galactorrea puede ser el resultado de la operación de un arco reflejo medular en el que no siempre se demuestra hiperprolactinemia, como se puede observar en los casos de irritación física de la pared costal (Quemaduras, Herpes Zoster, cirugía, estimulación del pezón durante maniobras sexuales), y estímulos reflejos distantes (Dispositivo Intrauterino, ooforectomía, Histerectomía). La hiperprolactinemia que se mantiene por un tiempo provoca síntomas en el área gonadal, se ha estimado que en el 20% de los casos de amenorrea se debe a una hiperprolactinemia de aquí la ordenanza establecida de hacer determinaciones de prolactina en todo caso de amenorrea y sobre todo cuando se descubre galactorrea.

La manifestación clínica puede ser menos aparente, como son los trastornos en el funcionamiento del cuerpo amarillo y la anovulación intermitente con ciclos menstruales irregulares, aunque se ha propuesto que la hiperprolactinemia pudiera determinar o contribuir en la aparición de mastitis, desarrollo de fibroadenomas mamarios y edema premenstrual, el tema aun se ve titila antagónicamente. El hombre excepcionalmente presenta galactorrea, pero en cambio muestra hipogonadismo, oligospermia y pérdida de la libido.

La hiperprolactinemia puede cursar con otro tipo de cuadro clínico, tales situaciones en el resultado de padecimiento primario como en los casos de hipertiroidismo, síndrome de Cushing, acromegalia, siendo la hiperprolactinemia y su estela clínica virtualmente colaterales; Esto mismo se puede decir de los síntomas neurológicos y oftalmológicos, que cuando se presentan son el resultado de la expansión del prolactinoma. Se ha mencionado que la hiperprolactinemia mantenida durante un tiempo largo produce obesidad, acné e hirsutismo, así como osteoporosis.

E T I O L O G I A

La causa más frecuente es la iatrogenia y es la que se reconoce con facilidad si se tiene en cuenta todos los fármacos que son capaces de inducir una secreción exagerada de prolactina. La hiperprolactinemia se acompaña ge-

neralmente de galactorrea pero aún teniendo antecedentes de la ingesta de fármacos es conveniente hacer una radiografía de Silla Turca para eliminar la ocurrencia no infrecuente de la asociación de un tumor hipofisario, en estos casos puede ser que el fármaco halla sido el factor precipitante de la galactorrea y en el fondo ya existía en forma silente el prolactinoma.

Algunos casos de hipotiroidismo primario de larga evolución pueden llegar a cursar con hiperprolactinemia, que desarrolla una manifestación clínica, después de un parto o de administrar anticonceptivos, aunque en situaciones excepcionales, como tumores ectópicos productores de prolactina y otras menos raras como nefropatías crónicas producen hiperprolactinemia, el interés del clínico se enfoca en el diagnóstico del prolactinoma por que su manejo implica desde su reconocimiento como la instalación de la terapéutica más apropiada. (8)

HIPERPROLACTINEMIA E HIPOTIROIDISMO

Aunque la asociación de amenorrea-galactorrea e hipotiroidismo primario es poco frecuente, la ocurrencia de hiperprolactinemia se observa con cierta regularidad e incluso puede explicar en algunas pacientes la anovulación, inicialmente esta asociación se descubrió en mujeres púerperas e incluso se argumentó que ésta condición era necesaria para que apareciera la galactorrea.

Posteriormente se descubrieron algunos casos de pacientes con hipotiroidismo y galactorrea en relación con el puerperio pero que contaban con algún embarazo previo.

Cuando el hipotiroidismo ocurre en el puerperio, la glándula mamaria está preparada para producir leche y con relativa facilidad puede aparecer galactorrea; sin embargo, con menor frecuencia esto puede ocurrir fuera del puerperio especialmente en pacientes con embarazos previos.

La aparición de amenorrea-galactorrea asociada a hipotiroidismo primario en algunas pacientes nuligestas es un hecho excepcional ya que en la literatura solo se han informado de dos casos y uno no presentó galactorrea. Se encuentran valores vasales elevados de prolactina y tirotropina el diagnóstico se confirma con la respuesta clínica, mejoría, desaparición del mixedema facial, y normalización de las pruebas de función tiroidea, disminuyendo muy lentamente los valores de prolactina. Este fenómeno de normalización lenta de la prolactina se ha observado sin conocerse su explicación.

En la mayor parte de los casos la galactorrea se presenta después de un parto, el hipotiroidismo puede cursar con un crecimiento de la Silla Turca, que puede llevar al diagnóstico equivocado de prolactinoma. Por lo que la posibilidad de crecimiento de la Silla Turca de pacientes hipotiroides primarios siempre debe de considerarse en el diagnóstico diferencial del prolactinoma para evitar una intervención quirúrgica innecesaria. Recíprocamente, se debe recordar cautela en las pacientes que presentan amenorrea-galactorrea y crecimiento de la Silla Turca, porque no siempre corresponde a un tumor hipofisario, sino aun hipotiroidismo. (7)

P R O L A C T I N O M A S

Se ha calculado que aproximadamente que el 2% de las necropsias—realizadas en una población abierta revelan la presencia de un adenoma hipofisario y que éste representa el 10% de todas las neoplasias intracraneales. Pero existen reportes donde la incidencia de adenomas hipofisarios es más alta como el efectuado por Costello donde se estudian mil necropsias encontrando incidencia del adenoma hipofisario en el 25% con respecto a — todas las neoplasias intracraneales. (1)

Cuando el análisis se centra a los tumores hipofisarios se encuentra en el 75% de los casos que corresponden a adenomas del lóbulo anterior y el 98% de éstos, son del tipo histológico denominado de células cromóforas (9) . También se ha demostrado que más de la mitad de los tumores cromóforos por técnicas de histoquímica tienen la capacidad de sintetizar y de secretar prolactina por lo que se designan " Prolactinomas ", — estos son seguidos en frecuencia por los tumores secretores de Hormona de Crecimiento, ACTH , Hormona Estimulante de los Melanocitos (HSM) (1) — éste se comprenden puesto que los lactotropos comprenden más de 40 % de la glándula.

El prolactinoma mide la mayoría de las veces menos de 10 mm. por lo que su diagnóstico requiere de métodos radiológicos especializados (10) La mayoría de éstas lesiones no son autónomas y responden a la terapia con agonistas de la Dopamina .

El origen del prolactinoma es desconocido pero se cree pueda ser secundario a un neurotransmisor defectuoso, y como resultado una disminución en la supresión central de la secreción de prolactina (1) .

El prolactinoma que antes se consideraba una auténtica rareza y era motivo de amplias discusiones en la actualidad se reconoce con mayor frecuencia, gracias al advenimiento de técnicas de radioinmunovaloraciones y radiológicas más sofisticadas.

Para resaltar la importancia del prolactinoma se puede citar que no encuentra asociado en aproximadamente el 20% de las amenorreas inexplicables y cuando la amenorrea se acompaña de galactorrea entonces la asociación del prolactinoma alcanza el 35%. Si este cuadro clínico se encuentra acompañado con hiperprolactinemia se reconoce el prolactinoma en el 90% de los casos.

En el hombre, se debe sospechar prolactinoma en presencia de impotencia, pérdida de la libido y defectos visuales, excepcionalmente se encuentra galactorrea.

Teniendo en cuenta que los prolactinomas se localizan en la región postero lateral y son de crecimiento lento la mayor parte de los casos (60%), se descubre en etapa de microadenomas manifestándose clínicamente una amenorrea, galactorrea e hiperprolactinemia sin que se encuentre signos visuales e hipertensión endocraneana. Esta situación explica por que los prolactinomas pasaban inadvertidos en la práctica médica previa a los años 60' s. (9)

La determinación de prolactina en la sangre es la piedra fundamental en la investigación del prolactinoma, se acepta que cifras por arriba de 100 ng/ml son compatibles con prolactinoma hasta que no se demuestre lo contrario, aunque factores intercurrentes como la simple punción con una aguja el stress pueden elevar el nivel de prolactina circulante, éstos no alcanzan las cifras que universalmente se consideran como sospechosas: 100ng/ml.

Virtualmente los procesos tumorales cursan con las cifras más altas de prolactina, pero pueden existir cierto grado de superposición de valores en la zona límite de 100ng/ml.

Al demostrar que mediante ciertos fármacos se podría manipular la secreción de prolactina, se inicia una entusiasta corriente que pretendía conseguir hacer el diagnóstico oportuno de los microprolactinomas, sin embargo su utilidad diagnóstica es cada vez más discutida llegándose a la-

conclusión que la información que proporciona no supera a las que se obtienen con la simple determinación basal de la prolactina, tampoco tiene utilidad clínica para juzgar el tratamiento quirúrgico .

EMBARAZO Y PROLACTINOMA

Se desconoce la frecuencia real de prolactinomas durante el embarazo. Aunque en la actualidad un número creciente de pacientes embarazadas son portadoras de prolactinomas, gracias a la aparición de fármacos inductores de ovulación y agonistas dopaminérgicos, que permiten se reinstale o aparezca la ovulación ya que éstas pacientes normalmente son estériles. (11)

7 Durante algún tiempo se aceptó casi dogmáticamente que la paciente que albergaba un prolactinoma debería radiarse o nometerse a neurocirugía antes que se le permitiera el embarazo por el riesgo inminente de un agudo crecimiento tumoral con la consiguiente ceguera.

Hoy en día el tratamiento del prolactinoma durante el embarazo - aceptado en forma general como el de primera elección es la terapia medicamentosa con agonistas dopaminérgicos, utilizando la cirugía y la radioterapia en casos muy seleccionados, habitualmente a los revalides al tratamiento con medicamentos (1)

EFFECTOS DEL EMBARAZO SOBRE LOS TUMORES HIPOFISIARIOS

Sabemos que en condiciones normales la hipófisis aumenta casi el doble durante el embarazo. Gran parte de éste aumento es debido a la hiperplasia que sufren las células acidófilas productoras de prolactina, éstas a su vez derivan de las células cromóforas, cuando los estrógenos de la unidad fetoplacentaria efectúan su estimulación.

Esta estimulación fisiológica en el embarazo también afecta a -- los adenomas hipofisarios productores de prolactina y aumenta la posibilidad de que se conviertan en sintomáticos.

Se desconoce el efecto real del embarazo sobre los tumores hipofisarios no tratados, puesto que un gran número de mujeres con adenomas -- hipofisarios, cursa asintomáticos y por lo cual no son diagnosticadas (9)

Recientemente se efectuó una revisión de 246 pacientes portado-- ras de microprolactinoma quienes presentaron embarazos con silla turca -- radiologicamente normal, solamente 1.6% de ellas presentaron sintomatolo-- gía a consecuencia del crecimiento y en ningún caso fué necesario trata-- miento quirúrgico. En contraste, en pacientes con macroprolactinoma el -- índice de complicaciones serias durante el embarazo fué tan alto como el -- 35% (12).

Gemzell y Wang (13) demostraron en un estudio, el efecto del -- embarazo sobre pacientes con microadenomas hipofisarios no tratados (-- tumores menores de 10mm), de 91 embarazos que ocurrieron en 85 pacientes -- previamente no tratadas;

a) Ocurrió ovulación espontánea en el 2% y fué inducida en los-- restantes.

b) En 95% de estos embarazos evolucionaron sin novedad, ocurrió cefalea en el 3%. Cefalea y trastornos visuales en el 1 % de diabétes -- innípida en el 1%. Cuatro de las cinco pacientes que sufrieron complicaciones no requirieron tratamiento, con resolución espontánea de los sín-- tomas al dar a luz. En la quinta paciente se produjo cefalea y defectos -- bilaterales de los campos visuales a las 12 semanas de gestación y se -- efectuó hipofisectomía transfenoidal .

En otro estudio Gemzell y Wang (13) informaron de 56 embara-- zos en 46 mujeres con macroadenoma (Tumor mayor de 10 mm.) no tratadas-- previamente, encontrando ovulación espontánea en el 9 %, en el resto fué-- inducida, en 29 de éstas pacientes (64%) no se observaron complicaciones -- presentando cefaleas sólo el 9% y cefalea junto con cambios visuales en --

el 25%, y diabétes incípida 2%.

La primera aparición de síntomas por trimestre de embarazo fué - del 45, 30, y 20 % respectivamente. En los casos de cefalea sin transtor - nos visuales no se instituyó tratamiento mientras que el 86% quienes presen - taron cefaleas y transtornos visuales sí recibieron tratamiento.

El tratamiento profiláctico con bromocriptina en pacientes portadoras de macroprolactinoma es sugerido por W. De Wit (14) reportando --- 13 embarazos en 10 mujeres con diagnóstico de prolactinoma quienes fue-- ron manejadas en forma profiláctica con parlodol en el segundo y tercer - trimestre no existiendo complicaciones en ninguna paciente.

EFECTOS DEL TUMOR SOBRE EL EMBARAZO

Ni la presencia de un tumor ni la aplicación del tratamiento - - antitumoral antes del embarazo ó durante el mismo altera al parecer la - secuela de aborto espontáneo ó el índice de mortalidad perinatal, la pre - maturez sí parece aumentar en pacientes portadoras de prolactinomas(1) y - quizas sea debido a la elevada frecuencia de embarazo múltiple en pacien - tes sometidas inductores de la ovulación, a la interrupción del embarazo - en forma temprana en mujeres quienes presentan sintomatología relacionada - con el tumor en el tercer trimestre de la gestación.

Divers y Yen (1) estudiaron la evolución de 54 embarazos con --- diagnóstico de prolactinoma encontrando: 4 abortos espontáneos, un obito - y un parto prematuro.

MÉTODOS DE DIAGNOSTICO

Para llegar a integrar el diagnóstico de prolactinoma, el médico cuenta con un excelente instrumento de trabajo insustituible que es la Historia Clínica, mediante la cual debemos obtener información de la paciente que nos oriente a esta patología, con un interrogatorio completo, bien formulado e intencionado podremos identificar trastornos que nos sugieran una endocrinopatía. Así como una excelente exploración física, poniendo especial interés en el desarrollo de genitales, buscando en forma intencionada la presencia de galactorrea, cuando el clínico logra sospechar el diagnóstico, cuenta con estudios de laboratorio y gabinete para corroborarlo. Entre los cuales los de mayor interés son los siguientes :

RADIOINMUNOANÁLISIS.

La cantidad de prolactina humana en los líquidos biológicos — puede ser medida por valoración inmunológica, de fijación al receptor y — biológica, sin embargo el método en la actualidad es la radioinmunovaloración.

Las valoraciones biológicas y de fijación al receptor son mucho menos específicas, sensibles y precisas, en términos generales se han — quedado restringidas para estudios experimentales.

La radioinmunovaloración para la prolactina humana, como la de otras sustancias, se basa en la competencia del LIGANDO radiomarcado y — no marcado para fijación al anticuerpo específico para el LIGANDO .

Aunque casi todos los laboratorios informan que su límite superior normal para la prolactina es de 20 ng/ml en algunos se consideran — normales hasta 40 ng/ml., por lo que debe prestarse consideración al límite normal establecido por el laboratorio utilizado.

Si localizamos niveles de prolactina de 50 ng/ml., la incidencia del tumor es del 25% , si es de 100ng/ml., es del 50%, si es de 200 —

a 300 ng/ml., es del 100% (1, 17).

ESTUDIOS RADIOGRAFICOS.

Cuando ha sido comprobado, que debido a un grado intenso de hiperprolactinemia, de disfunción hipofisaria ó por deseo de embarazo, una paciente con hiperprolactinemia requiere de una valoración adicional para descartar la presencia de un tumor hipofisario., Debe efectuarse una placa simple lateral de craneo, para utilizarse como medio previo de información con objeto de descartar una Silla Turca anormal lo que haría innecesaria una tomografía (15).

Posteriormente se efectuaría una serie completa de craneo, después tomogramas hipocicloidales llamados politomografías, y por último tomogramas de sección fina de Silla Turca . (11)

Existe una clasificación radiográfica de los prolactinomas

CLASIFICACION DE VENCINA

- GRADO I. Microadenomas (menor de 10 mm.) con pequeños modificaciones sellares.
- GRADO II. La silla es asimétrica pero muestra agrandamiento global, respetando los límites óseos .
- GRADO III La Silla puede o no presentar aumento en el tamaño, pero presenta erosión o destrucción del piso.
- GRADO IV. La pared ósea de la Silla muestra destrucción.

DETERMINACION DE CAMPOS VISUALES

La propagación de un tumor suprasellar que produzca anomalías visuales debido a presión sobre vías ópticas, quiasma y nervios ópticos -- raras veces se halla asociado a un microprolactinoma diagnosticados tan sólo con tomografía de sección fina. Si la radiografía de cráneo es normal, y los niveles de prolactina son menores de 100 ngu/ml., la simple confrontación de campos visuales constituye suficiente exámen preliminar para descartar patología con extensión suprasellar.

Cuando estamos frente aun macroadenoma las determinaciones de campimetría con aparato de Goldman deben ser manuales. (15) al presentarse anomalías en los exámenes se recomienda iniciar tratamiento con agonistas dopaminérgicos.

ESTUDIO DE TIROIDES

Algunas pacientes con tumores hipofisarios que tienen hiperprolactinemia presentan un hipotiroidismo primario, que conduce por retroalimentación negativa a un incremento en la secreción hipotalámica de Hormona Liberadora de Tirotrópina (TRH), las cual es bien conocida como un potente liberador de prolactina. Por lo cual, el estudio de función tiroidea debe incluirse en pacientes con tumores hipofisarios (18) .

PRUEBAS ENDOCRINOLOGICAS

Algunos tumores hipofisarios secretan Hormona de Crecimiento (HG), Hormona Adrenocorticotrópica (ACTH) . El descubrimiento de un valor elevado de HG, de un nivel elevado de ACTH, o de pérdida en la variación diurna de cortisol puede facilitar la identificación de éstos tumores .

CONDUCTA TERAPEUTICA

Una vez establecido el diagnóstico de tumor hipofisario productor de prolactina, debemos de tomar la decisión respecto a si existe necesidad de terapéutica, si ésta está indicada que método hay que utilizar. - Tomando en cuenta las condiciones de la paciente, su situación endocrinológica ; tamaño y localización del tumor, y deseos de la enferma respecto a la conservación de su capacidad reproductora, así como el embarazo.

La presencia de un tumor hipofisario en una mujer grávida no - constituye necesariamente indicación para tratamiento del tumor durante el embarazo. Casi todas éstas gestaciones pueden ser manipuladas satisfactoriamente con una simple conducta expectante, sin embargo, el cuidado prenatal debe comensar pronto, con una vigilancia atenta de la paciente y -- atención específica al desarrollo de cefalea o un trastorno visual, que -- puede consistir en un déficit del campo, anormalidades de refracción, o un mal funcionamiento de los nervios oculomotores, debiendo todos los meses - efectuar exámenes visuales y determinación de los niveles de prolactina -- en el suero que deben ser comparados con los encontrados en el embarazo -- normal (19).

En pacientes grávidas con tumores hipofisarios cabe esperar elevaciones por encima del límite normal para embarazo, y por lo tanto no -- existen al parecer indicaciones para tratamiento., sin embargo los niveles notablemente elevados que aumentan con mayor rapidez que la esperada sí - pueden crear inquietud y servir como indicación terapéutica.

En general, si la paciente permanece asintomática, justo es -- esperar parto espontáneo, aunque está indicada revaloración cuidadosa si - aparece cefalea o trastornos visuales, los que cuando adquieren carácter - permanente, sin duda constituyen la complicación más temible de estos -- tumores, si bien, no es probable que ocurran déficit visuales graves e -- irreversibles cuando se lleva a cabo una supervisión adecuada.

El tratamiento de las complicaciones debidas al crecimiento del tumor durante la gestación, incluye dos posibilidades:

- 1.- Terminación del embarazo.
- 2.- Terapéutica dirigida sobre el tumor.

En presencia de madurez fetal satisfactoria, es preferible la -- terminación del embarazo por inducción de la labor o por operación cesárea si se considera esto último indispensable . Ahora bien, cuando aun no existe madurez fetal, la terapéutica antitumor propicia incremento del tiempo-gestacional y actúa directamente contra la causa de las complicaciones relacionadas con el tumor hipofisario.

El tratamiento eficaz de las complicaciones del tumor durante el embarazo ha incluido Bromocriptina, Hipofinectomía Transesfenoidal, Hidrocorticostéroides e implantación hipofisario de Itrio 90.

TERAPEUTICA MEDICA

Ante la presencia de crecimiento tumoral ó sintomatología que -- nos sugiera ésto, en pacientes embarazadas portadoras de prolactinoma. El tratamiento que se utiliza en la actualidad como primer elección es el medicamentoso. (16-19-20).

Históricamente se han utilizado infinidad de fármacos y por mencionar algunos se encontraban, la vitamina B6 cofactor involucrado en el -- metabolismo de la L-Dopa, la L-Dopa muchas de las cuales no han sido aprobadas por la FOOD AND DRUGS ADMINISTRATION., de las siguientes drogas -- solo una se ha afectado por este organismo y las siguientes dos se encuentran en investigación (1 , 19).

BROMOCRIPTINA:

Es un péptido alcaloide del cornezuelo de Centeno, 2-Bromo-Alfa-ergocriptina (PARLONEL).

Medicación compuesta de un residuo de Ácido Lisérgico y una fracción tripeptídica. Este agonista de dopamina de acción prolongada es un supresor energético de la secreción de prolactina que al parecer actúa directamente sobre la hipófisis (1, 9, 20) así como el hipotálamo (1).

Al parecer la Bromocriptina inhibe la síntesis y secreción de prolactina, y puede actuar también como antimitógeno (21).

Aunque la Bromocriptina puede inhibir la actividad mitótica, reducir el tamaño de los tumores, e incluso causar necrosis celular en animales (21) no existe evidencia definida hasta la actualidad en el hombre (16). Sin embargo existen reportes de pacientes con mejoría de las alteraciones visuales mientras tomaban esta medicación (19, 14). Hallazgo que implica regresión tumoral. Así como mejoría de hallazgos radiológicos durante el tratamiento (23.)

El reporte de un caso de paciente femenino de 29 años de edad con amenorrea-galactorrea y diagnóstico de macroprolactinoma, el cual disminuye de tamaño con la terapia con Parlodel, permitiendo ovulación y por consiguiente el embarazo, suspendiéndose el tratamiento cuando se le diagnosticó el embarazo, presentándose seis semanas después de la suspensión del tratamiento datos de extensión Supracelular e invasión al seno cavernoso así como trastornos visuales, por lo que se determina prolactina sérica de 54,000 ng/ml., reiniciándose el tratamiento con Parlodel disminuyendo la sintomatología en 24 horas y en siete días los niveles de prolactina fueron de 500 ng/ml., (12). El embarazo prosiguió sin complicaciones un año después del parto la tomografía muestra solo un pequeño prolactinoma.

En otro reporte de 35 mujeres con prolactinoma que fueron estudiadas durante 41 embarazos, muestra la disminución en la frecuencia de complicaciones durante el embarazo si son tratadas con Parlodel por lo menos 12 meses antes de la gestación (22)

En una revisión reciente refieren 1410 embarazos expuestos a la Bromocriptina encontrándose que no incrementa el riesgo en el feto (20). No está asociado con la interferencia en la secreción endócrina fetoplacentaria como se creía anteriormente (1).

Se recomienda el uso profiláctico de Bromocriptina durante toda la gestación en pacientes con diagnóstico de macroprolactinomas (tumores mayores de 10 mm.) (1, 14, 19.).

En pacientes con microprolactinomas (tumores menores de 10 mm), se suspende el tratamiento con Bromocriptina al diagnosticarse el embarazo con estudios periódicos de prolactina sérica y campimetrías reinstalándose inmediatamente al detectarse los primeros síntomas (24).

Otro estudio en el cual se manejaron 13 pacientes embarazadas -- con diagnóstico de macroprolactinoma en forma profiláctica con bromocriptina sin presentar complicaciones obteniéndose 13 infantes que nacieron sin malformaciones congénitas, el crecimiento y el desarrollo psicomotriz fue normal durante el período de seguimiento (de 7 meses a 5 años) (14).

La administración de Bromocriptina por vía bucal causa reducción de los niveles circulantes de prolactina en términos de dos horas y el -- efecto suele durar de 8 a 12 horas. Cabe señalar que 28 % de una dosis -- bucal es absorbida y más del 90 % de la droga queda unida a la albúmina -- del suero. La principal vía de excreción es la biliar (1). Es metabolizada en por lo menos 30 productos de excreción (7), y más del 90 % aparece en las heces durante cinco días después de una dosis única de 2.5 Mgs. Una pequeña parte (6-7%) es excretada sin modificación o en forma de -- metabolito por la orina.

DOSIS : la dosis recomendada es de 5 a 7.5 mgs por vía oral en -- tres tomas. Para atenuar los efectos secundarios se induce lentamente la -- tolerancia administrándose 2.5 mg por la noche, una semana, después se -- agrega otra dosis de 2.5 mg durante el desayuno. Alrededor de 1% de las -- pacientes son muy sensibles a la primera dosis pero toleran sin problemas el tratamiento subsecuente (21).

Nauseas, cefaleas y desvanecimientos son los problemas iniciales mas frecuentes en el tratamiento con bromocriptina. Los desvanecimientos obedecen a la hipotensión ortostática, que pueden atribuirse a la relajación del musculo liso de los lechos vasculares esplénico y renal, así -- como a la inhibición de la liberación del transmisor a nivel de las termi-

naciones noradrenérgicas y la inhibición central de la actividad simpática pueden ocurrir síntomas neuropsiquiátricos a veces con alucinaciones en - menos de 1 % de los pacientes, ésto puede ser debido a la hidrólisis de - parte de la molécula del ácido lisérgico, otros efectos pueden estar repre- sentados por vértigo, fatiga, vómitos y calambres abdominales, que ceden al suspender el tratamiento.

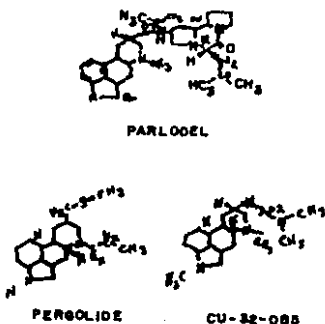
MESILATO DE PERGOLIDE :

Recientemente ha sido demostrado su efecto en el tratamiento del prolac- tinoma así cómo en las hiperprolactinemias funcionales, se dice que su po- tencia es trece veces mayor a la de la Dopamina, es activo por vía oral a dosis de 25 a 100 % microgramos al día, actúa directamente a nivel de la - pituitaria inhibiendo la secreción de prolactina, no se cuenta con expe- riencia en el manejo de pacientes embarazadas, por lo cual se mantiene en investigación (1) .

CU-32-085 (Sandoz)

Un medicamento Dopaminérgico más potente que el Parlodel y el - Pergolide, inhibe también la secreción de prolactina, se encuentra en in- vestigación. (Fig. 3)

FIGURA 3



TRATAMIENTO QUIRURGICO

Anteriormente la creencia general en cuanto al tratamiento de -- los prolactinomas, era quirúrgico en todos los casos, y que el tratamiento médico solo era temporal y transitorio.

El macroadenoma puede tener un curso caprichoso lo mismo puede -- crecer que reducirse espontáneamente, necrosarse o permanecer invariable.- Los enfoques quirúrgicos han sido en general eficaces en cuanto a la resección de los microprolactinomas y la conservación del resto de tejido de -- la hipófisis, pero el método implica sin duda riesgos, y en un porcentaje elevado de pacientes perdura la hiperprolactinemia después de la operación debido a los inconvenientes de estos dos enfoques ha surgido en la actualidad un renovado interés por el uso de medicaciones como terapéutica para los tumores productores de prolactina. La extirpación transesfenoidal de los microprolactinomas no ha tenido el mismo impacto terapéutico que se ha encontrado en los casos de síndrome de Cushing y acromegalia en donde sin duda es el tratamiento de elección (25).

En la paciente embarazada portadora de prolactinoma, es el medicamento (1, 21) .

Las indicaciones quirúrgicas en la paciente embarazada son: cuando presenta sintomatología secundaria al crecimiento del tumor la cual no responde a la administración de dopaminérgicos. Y los raros casos (1) - de las pacientes que presentan hipersensibilizas e intolerancia a los -- medicamentos .(21) .

Presentando curación con el tratamiento quirúrgico del 70 al -- 75% con una morbilidad del 10 al 15 % y mortalidad del 0-1% (1) .

RADIOTERAPIA

La radioterapia en el manejo de adenomas hipofisarios tiene una larga historia, fueron comunicados por primera vez resultados favorables -

en Francia e Italia en 1909, 14 años después del descubrimiento de los - - Rayos X . A medida que a transcurrido el tiempo se han utilizado diversos métodos y técnicas en el tratamiento, tales como la radiación convencional con megavoltios, la de Bragg con haz de protones, la de partículas Alfa y la radiación con implantes de radioisótopos.

En la actualidad las indicaciones para radioterapia en adenomas hipofisarios productores de prolactina son tan solo condyuvantes del tratamiento post-operatorio; 1) producción excesiva y persistente de prolactina después de la cirugía . 2) posibilidad de resección incompleta de un tumor suprasellar. En el embarazo está contraindicada (1) .

OBJETIVO

Debido a los avances agigantados realizados en el terreno de biología de la Reproducción, éstas pacientes portadoras de tumores hipofisarios productores de prolactina que anteriormente padecían de esterilidad, gracias a la introducción de técnicas más sofisticadas en el diagnóstico, y de medicamentos capaces de reinstalar su ovulación, encontraremos en nuestra práctica médica un número cada vez mayor de pacientes con prolactinomas que logran concebir.

Por tal motivo el objetivo del presente trabajo es efectuar en el Servicio de Gineco-Obstetricia del Hospital Central Norte un protocolo para el manejo de la paciente embarazada portadora de prolactinoma, y así brindar un control perinatólogo adecuado y asegurar un mejor pronóstico tanto para la madre como para el producto.

MATERIAL Y METODOS

En el Servicio de Gineco-Obstetricia del Hospital Central norte de Concentración Nacional , Petróleos Mexicanos en el período del 1ero. de Enero de 1986 al 31 de Diciembre de 1987 se registró un total de 3822 nacimientos.

En el mismo período se detectaron dos pacientes embarazadas portadoras de tumor hipofisario. Una de las cuales se le diagnostica adenoma — hipofisario productor de ACTH , por lo cual se excluye.

Exponiéndose el único caso de paciente embarazada portadora de — prolactinoma, registrada en los últimos dos años.

Se efectuó una historia clínica completa poniéndose especial interés en sus antecedentes ginecoobstetricos, se llevaron a cabo estudios de — laboratorio ordinarios así como perfiles hormonales, campimetrías, radiografías, y tomografías axiales computadas, para efectuar el diagnóstico. Siendo manejada conjuntamente con el Servicio de Neurocirugía y Endocrinología.

También se llevó a cabo una revisión de lo publicado en los últimos cinco años en la literatura mundial con respecto al manejo del prolactinoma durante el embarazo.

PRESENTACION DEL CASO CLINICO

NOMBRE: N.F.G.T.

SEXO: FEMENINO

EDAD: 33 AÑOS.

ANTECEDENTES HEREDO FAMILIARES:

Sin importancia para el padecimiento actual.

ANTECEDENTES PERSONALES NO PATOLOGICOS:

Originaria de México, D.F., casada, dedicada a las labores del hogar, escolaridad de Secundaria, niega tabaquismo y etilismo, grupo sanguíneo A(+)

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLOGICOS:

Presenta secuelas de parálisis facial niega otras.

ANTECEDENTES GINECOOBSTETRICOS:

Menarca a los 13 años, ritmo irregular, con trastornos del patrón menstrual caracterizados por ciclos opsomenorreicos cursando con períodos de amenorrea hasta de cuatro meses, habiendo recibido hormonaes no especificados. Inicio de vida sexual activa: 25 años.

PADECIMIENTO ACTUAL:

En septiembre de 1981 acude por primera vez al servicio de gineco-obstetricia, la paciente presentaba esterilidad primaria y manifiesta galactorrea de ocho meses de evolución así como celofe y temporal de 16 meses de evolución, de sus estudios efectuados se encontraron alterados el perfil hormonal mostrando elevación de la prolactina sérica a 132 ng/ml, progesterona y estrógenos bajos, gonatropinas dentro de límite normales perfil tiroideo normal, una biopsia de endometrio de un día 22 del ciclo reportando endometrio bajo. Se le realizó poltomografía de silla turca (Dic. 1981), reportando silla turca de mayores dimensiones a la habitual, con adelgazamiento de su pared, por lo que se solicita un TAC que no evidencio tumor sellar. Además se le efectuó Campimetría con resul

tado normal.

Sin embargo ante la sospecha de un prolactinoma se le inicia tratamiento con Bromoergocriptina (Parlodel, Sandoz) a dosis de 2.5 miligramos cada 12 horas, pero la paciente las ingiere en forma irregular y por motivos tanto personales como administrativos abandona el tratamiento, y no es hasta septiembre de 1983, cuando nuevamente se reinician los estudios de esterilidad, la paciente ya tenía ocho meses ingiriendo Bromoergocriptina sin control médico.- Encontrándose Histerosalpingografía normal, biopsia de endometrio-reportando endometrio secretor, cultivo cervicec vaginal negativo,-espermatobioscopia normal.

Su perfil hormonal con prolactina elevada de 190 ng/ml, FSH normal (4.7 Mu/ml) estrógenos bajos (50.0 picogramos /ml) LH en límites normales bajos (1.7 Mu/ml) al igual que la progesterona - - (0.2 ng/ml), testosterona normal (0.6 ng/ml).

Por otro lado la paciente presenta en ese mismo tiempo parálisis periférica del VII Par izquierdo. Recibiendo medicación con Prednisona y vitamina B 6.

La paciente continúa con tratamiento en forma arbitraria(Bromoergocriptina) sin control médico por dos años, hasta octubre de 1985 que acude nuevamente a nuestro servicio por presentar retraso menstrual y sintomatología neurovegetativa, propia de la gestación

Presentando FUNN: 13 de agosto de 1985, suspendiendo la Bromoergocriptina el 25 de septiembre por presentar náuseas y vómitos, se solicita determinación de H.G.C., resultando positiva de 4,000 unidades.

Continuando su control prenatal en el servicio de ginecoobstetricia cada 15 días, a la consulta de embarazo de alto riesgo. No evidenciando datos de crecimiento tumoral, ni refiriendo cefaleas ni trastornos visuales, observando un incremento ponderal adecuado y cifras tensionales normales, sus exámenes prenatales (BH, EGO,-CSV, UROCULTIVO Y QS,) normales.

El 16 de enero de 1986 la paciente contando con gestación de 21-22 semanas fué valorada por el servicio de neurocirugía, encontrándose neurologicamente íntegra, campimetría normal. Se efectuó Rx lateral de cráneo evidenciándose agrandamiento de la silla turca - con diámetro lateral de 1.7 cm y excavación de 1.5 cm, con doble contorno en su piso, realizándose el diagnóstico de tumor hipofisario probable macroadenoma. Por el embarazo quedan pendientes el resto de los estudios radiológicos y de no existir complicaciones se recomienda manejo conservador.

El 25 de febrero de 1986 contando con embarazo de 26-27 semanas -- fué valorada por el servicio de endocrinología solicitando un perfil hormonal con los siguientes resultados:

TIROXINA SERICA	7.4	(6 a 12 Ugs%)
T3 RADIATIVA EN SUERO	0.40	(0.75 a 1.25)
INDICE DE TIROXINA LIBRE	2.9	(4.5 a 15)
TRIYODO TIRONINA	374	(75 a 250 Ng%)
TRITOTROPINA SERICA	1.2	(0.5 a 5)
iodo proteico hormonal	4.8	(3.5 a 8)
H. FOLICULO ESTIMULANTE	13.3Mu/ml	(0 a 13)
H. LUTEINIZANTE	200 Mu/ml	(0 a 25)
PROLACTINA	191.2 ng/ml	(0 a 20)

Los valores encontrados son compatibles con su embarazo por lo que se mantiene una conducta expectante.

El 25 de abril de 1986, acude a su control prenatal a la consulta de ginecoobstetricia refiriendo cefaleas frontales, por tal motivo se le inicia tratamiento con Bromoergocriptina a dosis de 2.5 mg, cada 8 horas solicitándose un TAC de control.

9 DE MAYO DE 1986.

Contando con embarazo de ocho semanas refiriendo cefaleas ocasionales motivo por el cual se decide su internamiento para valoración

integral multidisciplinaria. Ingresa a la UTQ, con peso de 75.5 KG-
con una TA de 160/90 MMHg., contando con un embarazo de 38 semanas
niega síntomas vasculoespasmódicos y neurológicos, y posteriormen-
te pasa a hospitalización.

10 DE MAYO DE 1986.

Se encuentra en buenas condiciones sin manifestaciones neurológi-
cas la paciente no ha referido cefalea, por lo que se suspende la-
Bromocriptina. FCF normal, sin actividad uterina.

11 DE MAYO DE 1986.

En buenas condiciones niega síntomas neurológicos. Se realiza re-
gistro tococardiográfico sin stress resultando reactiva.

12 DE MAYO DE 1986.

Estable con signos vitales normales, se realiza valoración por el-
servicio de oftalmología descartando datos de lesión quiasmática--
a otro nivel de las vías visuales. Sin actividad uterina FCF nor-
mal.

13 DE MAYO DE 1986.

Valorada por el servicio de neurocirugía sin alteración neuroló --
gica, recomiendan se mantendrá en vigilancia estrecha sin ameritar
manejo medicamentoso o quirúrgico. A las 20:00 hra. se reporta --
una TA de 140/100 MM/hg , sin manifestaciones vasculoespasmódicas,
indicándose TA dos veces por turno y cuantificación de diuresis.

14 DE MAYO DE 1986.

Se encuentra en buenas condiciones su TA diastólica de 80MM/hg sin
sintomatología vasculoespasmódica. FCF normal y sin actividad --
uterina.

15 DE MAYO DE 1986.

Presenta TA de 130/90 MMHg niega sintomatología vasculoespasmódica
presentando discreto edema de miembros pélvicos, reflejos osteoten-
dinosos normales, y diuresis de 725 ml, en 24 horas, por lo que se
solicita cuantificación de albúmina en 24 hrs., y depuración de --
creatinina.

16 DE MAYO DE 1986.

Se efectúa un ultrasonido obstetrico reportando un embarazo a 39 semanas placenta III, liquido amniótico normal. La cuantificación de albúmina de 24 horas fué de 0.206 Gms/1,250 ml., depuración de creatinina de 83.57 . Prueba sin stress reactiva.

17 DE MAYO DE 1986.

Reporte de TAC mostrando ligera extensión suprasellar, sin síntomas neurológicos TA normal , diuresis normal, prueba sin stress — reactiva sin actividad uterina.

18 DE MAYO DE 1986.

La paciente vuelve a manejar cifras tensionales diastólicas de 90-140 mmhg sin sintomatología vasculoespasmódica, reflejos osteotendinosos normales, edema + en miembros inferiores, volúmenes urinarios normales, no actividad uterina y FCF normal.

19 DE MAYO DE 1986.

TA de 90 mmhg sin sintomatología vasculoespasmódica, no hiperefleja, edema de miembros inferiores + no actividad uterina, no pérdidas transvaginales, prueba sin stress normal, depuración de creatinina 101.65, albuminuria negativa, aminotransferasas normales — ácido úrico normal.

20 DE MAYO DE 1986.

Buenas condiciones asintomática, TA 90 mmhg. Con embarazo con 40 semanas por amenorrea , 39 por ultrasonido clínicamente de término, se detectan contracciones Braxton Hicks, FCF normal.

21 DE MAYO DE 1986.

A las siete horas la paciente refiere la presencia de contracciones uterinas, las cuales se han incrementado en frecuencia e intensidad, se efectúa tanto vaginal encontrándose cervix posterior, — formado dehiscente a un dedo. A las 14.45 hrs., se le efectúa — amnioscopia con amnioscopio del No. 12, encontrándose liquido — amniótico claro con grumos gruesos. Posterior a la amnioscopia —

ocurre ruptura espontanea de membranas, obteniendose liquido amniotico claro, el cervix se encuentra posterior, largo, formado dehiscente a un dedo (Bishop desfavorable). Por lo que a las 17.00 hrs., se decide efectuar la interrupcion del embarazo por via abdominal. Obteniendose mediante operacion cesaria Kerr., producto -- unico vivo del sexo masculino , con peso de 3.060 kgs, a las 19:20 hrs., afgar de 8-9 sin malformaciones aparentes, atendido por -- pediatria, la paciente pasa a la sala de recuperacion en buenas -- condiciones.

DEL 22 AL 25 DE MAYO DE 1986.

Cursa su postoperatorio normal, tolerando dieta al primer dia del postoperatorio, al segundo dia presenta evacuaciones y diuresis -- normal con hb de control de 11.4 grs.

26 DE MAYO DE 1986.

La paciente se egresa a su domicilio en buenas condiciones citando se a la consulta externa de neurocirugia y ginecoobstetricia.

30 DE MAYO DE 1986.

Neurocirugia, se revisa el TAC de la paciente mostrando extension supranellar así como por arriba de la clinoides. Se solicitan preoperatorios y pendiente programar para cirugia.

DEL 30 DE MAYO DEL 86 AL 11 DE NOVIEMBRE DE 1987.

La paciente se ausenta del servicio de neurocirugia y de ginecoobstetricia.

12 DE NOVIEMBRE DE 1987.

La paciente acude al servicio de ginecoobstetricia enviada por -- medicina general con diagnostico de embarazo de 17 semanas y adenoma hipofisiario. La paciente refiere la fecha de su ultima menstruacion normal de 2 de julio de 1987.

Presentó lactación por tres meses y amenorrea de un año posterior a la cesárea, motivo por el cual se automedica con Bromoergocriptina a dosis de 5 mg al día por lapso de dos meses, actualmente -

la paciente presenta amenorrea de 16 semanas., a la exploración --
física en buenas condiciones generales sin sintomatología neuro- -
lógica TA de 110/60, peso 72 kg., el fondo uterino corresponde a -
16 semanas de gestación se ausculta el FCF con Dopthone, se soli--
cita ultrasonido obstetrico que reporta embarazo único intraute --
rino de 16 semanas. La paciente se cita a la consulta de emba--
razo de alto riesgo para ingresarse al protocolo de manejo de - -
pacientes embarazadas con prolactinomas. Se solicita perfil hormo
nal de prolactina sérica, campimetría e interconsulta a neurociru-
gía. Se inicia tratamiento con Bromocriptina 2.5 Mg., cada-
12 horas vía horal.

DISCUSION

El caso de nuestra paciente quien presentaba, la triada de Amenorrea-Galactorrea y esterilidad primaria, al iniciarse el estudio de la misma se detecta hiperprolactinemia, tumor hipofisario mayor de 10 mm., (Macroadenoma) y ciclos anovulatorios con reporte de legrado uterino biopsia de endometrio bajo, en un día 22 en un ciclo de 28. Se inició tratamiento con Bromocriptina con el cual siguió en forma discontinua sin control médico adecuado por problemas personales y administrativos.

Posteriormente la paciente es nuevamente captada por el Servicio de Ginecología del Hospital Central Norte y se le diagnostica embarazo de ocho semanas. Controlándose en la clínica de Embarazo de Alto Riesgo.

La paciente refiere haber ingerido Bromocriptina por ocho meses continuos, suspendiéndolo por presentar náuseas y vómitos. El cual no se reinstala de nuevo para ser manejada durante el embarazo en forma conservadora y reinstalarse en caso de presentarse complicaciones.

Se ha descrito en la literatura que en pacientes con microadenomas pueden llegar a presentar complicaciones durante el embarazo en el 1.6% de los casos, siendo la más frecuente de ellas; cefaléas.

En los macroadenomas la frecuencia de complicaciones durante el embarazo es mucho mayor siendo hasta el 30% de los casos.

Por lo que se recomienda que el manejo de las pacientes embarazadas con diagnóstico de prolactinoma debe de ser multidisciplinario.

En las pacientes portadoras de microprolactinoma (tumores menores de 10 mm) se recomienda una vez hecho el diagnóstico del embarazo suspender la Bromocriptina, con determinaciones mensuales de prolactina sérica así como campimetrías. Y en el momento de presentar elevaciones de la prolactina sérica mayores a las esperadas para la edad gestacional, así —

cómo cefaléas o alteraciones en los campos visuales. Se reinstala de inmediato el tratamiento con Bromoergocriptina a dosis de 5 a 7.5 mg.

En las pacientes portadoras de macroprolactinoma en el embarazo y - debido a que la frecuencia de complicaciones es mayor se recomienda continuar con el tratamiento de Bromoergocriptina en forma profiláctica, con - determinaciones mensuales de campimetría y niveles de prolactina sérica, - así como TAC de control a las treinta y seis semanas y tres meses postparto.

En ambos casos se esperara el trabajo de parto espontáneo o se interrumpe el embarazo por vía abdominal si existe alguna indicación obstétrica.

CONCLUSIONES

- 1.- Se desconoce la incidencia real del prolactinoma durante el embarazo.
- 2.- Estas pacientes deben de ser manejadas en la clínica de Embarazo de Alto Riesgo.
- 3.- Se propone llevarse a cabo un protocolo de manejo en estas pacientes portadoras de prolactinoma.
- 4.- La frecuencia de complicaciones en microadenoma durante el embarazo es bajo, del 1.6 %. y alto en los macroadenomas 30 %.
- 5.- Las complicaciones observadas con mayor frecuencia son cefaléa, — trastornos visuales (por compresión del quiasma óptico,) diabétes incípida.
- 6.- La bromocriptina no se ha demostrado ser tratogénica.

PROTOCOLO DE MANEJO

- 1.- A las pacientes con síndrome de amenorrea-galactorrea, esterilidad se les solicita perfil hormonal sexual y tiroideo, así como radiografía lateral de cráneo. Si existe aumento de prolactina con o sin alteraciones en la radiografía, se debe efectuar politomografía de silla turca y TAC.
- 2.- Si se detecta prolactina sérica normal se repite el perfil hormonal en forma seriada por tres ocasiones.
- 3.- Si se identifica tumor hipofisiario menor de 10 mm., se considera Microadenoma, si es mayor de 10 mm., Macroadenoma.
- 4.- El manejo del microprolactinoma durante el embarazo es el siguiente: Al efectuarse el diagnóstico de embarazo se suspende la bromocriptina, con control posterior en la Clínica de Embarazo de Alto Riesgo. Haciéndose determinaciones mensuales de prolactina y campimetrías, si en las determinaciones séricas de prolactina se detectan elevaciones mayores a las esperadas - en la edad gestacional se inicia tratamiento con bromocriptina a dosis de 5 a 7.5 mg al día, durante el resto de la gestación. Así mismo si encontramos cefaléas o alteraciones visuales en la campimetría, se instala el tratamiento.
- 5.- El manejo del macroprolactinoma durante el embarazo es el siguiente: Se continuará el tratamiento con bromocriptina en forma profiláctica durante toda la gestación controlándose - en la Clínica de Embarazo de Alto Riesgo en forma conjunta con el servicio de neurocirujía y oftalmología. Efectuándose determinaciones mensuales de niveles séricos de prolactina y campimetrías, posteriormente control con TAC a la semana 36-37 de gestación así como tres meses postparto.
- 6.- En los casos de pacientes portadoras de macroprolactinoma que no responden al tratamiento medicamentosos, o presentan hipersensibilidad al fármaco. Sólo en estos casos está indicado el tratamiento quirúrgico durante el embarazo.

7.- La vía de interrupción en ambos casos dependerá de las indicaciones obstétricas.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Richard E. Blackwell, Ph. D., M.D. Diagnosis and management of Prolactinomas. Fertility and Sterility, Vol. 43 No. 1, January -- 1985, Pag. 5 - 16 .
- 2.- Dr. Martin M Quigley, Dr. A.F. Haney, Valoración de hiperprolactinemia, JCE Obstet Gynecol 20;31 November, 1978.
- 3.- Jan Langman, Embriología Médica, Tercera Edición Pag. 307-327. -- Encéfalo Desarrollo Normal.
- 4.- Dr. Kenneth S Mc Carty, Jr., Dr. Christopher E., Dobson, II Patología Hipofisiaria, Clínicas Obstetricas y Ginecológicas Vol. 2/ - 1980 Pags. 365-383
- 5.- Dr. Arturo Zárate, Dr. Elías S. Canales y Dr. Carlos Cano, Hiperprolactinemia, Endocrinología Ginecológica y del Embarazo. Segunda Edición Pags. 168 - 176.
- 6.- Sholomo Melmed, M.D., Glenn D. Braunstein, M.D., R. Jeffrey Chang -- M.D. UCLA Conference Pituitary Tumors Secreting Growth Hormone and Prolactin. Annals Of Internal Medicine 1986, Vol. 105 , Paga. -- 238-253.
- 7.- Leon Speroff, Dr. Robert H. Glass, Endocrinología Ginecológica e Infertilidad. Tercera Edición Pags. 259-265.
- 8.- Dr. R. Herbert Wiebe. Valoración Endócrina de Hiperprolactinemia - Clínicas Obstetricas y Ginecológicas 1980. Vol. 2 Paga. 347-363.
- 9.- R.J. Pepperell., Management of Prolactinomas A Reappraisal Aust Nz - J Obstetrics Gynaecol 1985. Vol. 25 Pags. 220-223
- 10.- Shawtky A., A Badawy, M.D., Murray L. Nusbaum M.D. Hypothalamic -- Pituitary Evaluation in Patients With Galactorrhea-Amenorrhea and Hyperprolactinemia. Obstetrics and Gynecology, Vol. 55 January -- 1980 Number 1 Pag. 1-7.
- 11.- Roger J. Pepperell, M.D., B.S. Hiperprolactinemia, Current Therapy of Infertility 1984-1985, pag. 21-24.
- 12.- Sean Lin Tan and Howard S. Jacobs. Int. J. Gynecol, Obstet. 1986- Vol. 24 Pags. 209-215. Rapid Regression Through Bromocriptine -- Therapy of a Suprasellar Extending Prolactinoma During Pregnancy.
- 13.- Dr. John R. Marshall. Embarazo en pacientes con tumores productores de Prolactina. Clínicas Obstetricas y Ginecológicas 1980, Vol. 2, Pags. 457-467.

- 14.- W. de Wit, H.J.Y., Coelmingh Bennink. Prophylactic Bromocriptine--- Treatment During Pregnancy in Women with Macroprolactinomas; -- report of 13 Pregnancies. British Journal of Obstetrics and Gynaecology. November 1984. Vol. 91, Pags. 1059-1069.
- 15.- Dr. George J. Baylin, Dr. Isaac H. Pipkin, Tumores Hipofisarios-productores de Prolactina; Diagnóstico Radiológico, Clínicas de -- ginecología y Obstetricia 1980. Vol. 2, Pags. 385-401.
- 16.- Einar Van Roon, M.D., Jan C.M. van Der Vijver, M.D., Rapid Regression of a suprasellar extending Prolactinoma after Bromocriptine -- Treatment During Pregnancy. Fertility and Sterility. August. 1981 Vol. 36 No. 2 Pags. 173-177.
- 17.- Steven H. Drenner, M.D., Joseph B. Lessing M.D., Hyperprolactinemia and Associated Pituitary Prolactinomas. Obstetrics and -- Gynecology. May. 1985. Vol. 65 No. 5 Pags. 661-664.
- 18.- R. Nuran Turkuoy, M.D., and Georg W. Mitchell Jr., Diagnostic and Therapeutic Modalities in Women With Galactorrhea Obstetrics and -- Gynecology . September 1980. Vol. 56 No. 3 Pags. 323-329.
- 19.- Elias S. Canales, M.D. Isabel C. Garcia B. Sc. Arturo Zárate M.D.- Bromocriptine as Prophylactic Therapy In Prolactinoma During -- Pregnancy Fertility and Sterility. October 1981, Vol. 36 No. 4 -- Pags. 524-526.
- 20.- N.J. Saunders. Prolactinoma During Pregnancy causing Compression-Syndrome responding to Bromocriptine Therapy. Postgraduate Medical Journal, March 1985. Vol. 61 Pags. 829-830.
- 21.- Dr. Thomas C. Vaughn Dr. Charles B. Hammond. Tumores Hipofisarios productores de prolactina; Terapéutica Médica, Clínicas Ginecológicas y Obstetricas, 1980 Pags. 404-411.
- 22.- Holmgren U., Bergstrand G. Hagenfeldt K. Women with Prolactinoma effect of Pregnancy and lactation on serum prolactin and on tumor Growth Acta endocrinol (Copenh) April 1986, Vol. 111 -- No. 4 Pags. 452-459 Journal Code.
- 23.- Shalia Phansey, M.D., James M. Powers, M.D., Calcified Pituitary Prolactinoma. Obstetrics and Gynecology . August 1981. Vol. 57 -- No. 6 Pags. 62-66.
- 24.- Lisa A. Goodman BS. and R. Jeffrey Chang M.D., Pregnancy after -- Bromocriptine- Induced Reduction of an Extrasellar Prolactin- Secreting Pituitary Macroadenoma. Obstetrics and Gynecology, september 1984. Vol. 63 No. 3 Pags. 3-7.
- 25.- J.A. Schlechte, B.M., Sherman, P.K., Chapler. Long Term Follow up of women with surgically treated prolactin secreting pituitary -- tumora. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1983, -- Vol. 62 No. 6 Pags 1296-1301.