

11217



Universidad Nacional Autónoma de México

133
2ej-

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL ESPAÑOL DE MEXICO

LAS HIPERPROLACTINEMIAS Y EL USO DE LISURIDA PARA SU TRATAMIENTO

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el Grado de Especialista en Ginecología y Obstetricia

P r e s e n t a :

Dr. José Efraín Vázquez Martínez de Velasco



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 está 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.

INDICE

I)	ESTRUCTURA QUIMICA DE LA PROLACTINA.....	1
II)	FISIOLOGIA DE LA PROLACTINA.....	4
	A)SINTESIS Y ALMACENAMIENTO DE LA PROLACTINA.....	4
	1)Prolactina extrahipofisiaria.	
	ENDOMETRIO	
	DECIDUA	
	OTROS TEJIDOS	
	B)SECRECION DE LA PROLACTINA HACIA EL MEDIO EXTRACELULAR.	7
	C)RECEPTORES Y ACCIONES CELULARES DE LA PROLACTINA.....	10
	1)Identificación y localización de los receptores.	
	2)Regulación de los receptores por la prolactina.	
	3)Regulación de los receptores de PRL por otras hormonas	
	4)Relevo intracelular de la prolactina.	
	5)Acciones celulares de la prolactina.	
	D)ACCIONES DE LA PROLACTINA.....	13
	1)en la glándula mamaria	
	2)Efectos de la PRL en las glándulas suprarrenales	
	3)Efectos de la PRL sobre el riñón	
	4)Efectos de la PRL en el metabolismo de carbohidratos y grasas	
	5)Efectos de la PRL en el metabolismo del calcio.	
	6)Efectos de la PRL en el ovario.	
	E)LA PROLACTINA EN LOS DIFERENTES MEDIOS BIOLOGICOS EN EL HUMANO.....	15
	1)Variaciones fisiológicas de la prolactina plasmática	
	1.1)En el feto	
	1.2)En el recién nacido y la primera infancia.	
	1.3)En la pubertad.	
	1.4)En el adulto	
	2)Variaciones durante el día.	
	3)Variaciones durante el ciclo menstrual.	
	4)Variaciones durante el embarazo, el parto y lactancia	
	5)Variaciones en otras situaciones fisiológicas.	
	6)La Prolactina en otros líquidos biológicos.	
	6.1)En el líquido amniótico.	
	6.2)En el líquido cefalorraquídeo.	
	6.3)En la leche.	
	F)METABOLISMO DE LA PROLACTINA.....	18

III)	REGULACION DE LA SECRECION DE PROLACTINA.....	19
	A)SISTEMAS DOPAMINERGICOS HIPOTALAMICOS Y DE LA NEURO- HIPOFISIS.....	19
	1)Organización y propiedades	
	2)Secreción de Dopamina en la sangre portal hipofisiaria	
	3)Alteraciones en la actividad neuronal del sis- tema TIDA en diversas condiciones.	
	4)Contribución de la hipófisis posterior al con- trol de la liberación de la prolactina.	
	5)Regulación de la secreción de prolactina por la GnRH.	
	B)INTERACCIONES CENTRALES Y PERIFERICAS QUE AFECTAN A LA DOPAMINA Y A LA PROLACTINA.....	24
	1)Neuropéptidos y Neurotransmisores.	
	2)Regulación de la dopamina hipotalámica por la Prolactina.	
	3)Interacción con los esteroides ováricos.	
	4)Lactancia y el estímulo de la succión al pezón	
	5)Interacción entre la glándula pineal y la PRL.	
IV)	DOPAMINA: QUIMICA Y PROPIEDADES BIOLOGICAS.....	30
V)	RECEPTORES DOPAMINERGICOS DE LA PITUITARIA ANTERIOR.....	31
	A)CARACTERIZACION DE LOS RECEPTORES DOPAMINERGICOS HIPOFISIARIOS.....	31
	B)RECEPTORES DOPAMINERGICOS EN LOS TUMORES SECRETANTES DE LA PROLACTINA.....	33
	C)REGULACION DE LOS RECEPTORES D ₂ EN LA ADENOHIPOFISIS..	33
VI)	LAS HIPERPROLACTINEMIAS.....	36
	A) HIPERPROLACTINEMIA FISIOLOGICA DEL EMBARAZO Y POSPARTO	37
	B) HIPERPROLACTINEMIAS SECUNDARIAS.....	37
	1)Enfermedades hipotalámicas.	
	2)Enfermedades hipofisiarias	
	3)Actividad física y procesos reflejos.	
	4)Enfermedades endocrinas y metabólicas.	
	4.1-estrógenos y progestágenos	
	4.2-Afecciones ginecológicas.	
	4.3-Hipotiroidismo.	
	4.4-Hiperparatiroidismo y pseudohiperparatiroidismo	
	4.5-Insuficiencia renal	
	4.6-Cirrosis hepática y alcohólica crónica	

C) HIPERPROLACTINEMIAS PRIMARIAS.....41

- 1) Hiperprolactinemias idiopáticas.
- 2) Prolactinomas.
 - 2.1) Características generales.
 - 2.1.1) Micro y macroadenomas.
 - 2.1.2) Frecuencia
 - 2.1.3) Influencia del sexo y la edad.
 - 2.2) Secreción de Prolactina.
 - 2.3) Influencia de los estrógenos.
 - 2.4) Receptores de dopamina de los prolactinomas.
 - 2.5) Micro y Macroadenomas: ¿estadios evolutivos o entidades distintas?
 - 2.6) ¿Disfunción hipotalámica o anomalía hipofisaria intrínseca?
 - 2.7) Anatomía patológica de los prolactinomas.
 - 2.8) Efectos del embarazo sobre el prolactinoma.
 - 2.9) Efectos de la lactancia sobre el prolactinoma.

D) OTRAS CAUSAS DE HIPERPROLACTINEMIAS.....48

- 1.- Hiperprolactinemia transitoria durante la estimulación de la ovulación.
- 2.- Hiperprolactinemia a expensas de la "big-big" PRL
- 3.- Secreción de prolactina inducida por la cerveza.
- 4.- Hiperprolactinemia inducida por fármacos

E) CONSECUENCIAS DE LAS HIPERPROLACTINEMIAS.....50

- 1) Repercusión de la hiperprolactinemia en los órganos reproductores
 - 1.1) Estimulo para el desarrollo mamario y lactancia.
 - 1.2) Inhibición de la función ovárica.
 - 1.3) Papel de la hiperprolactinemia en la esterilidad
 - 1.4) Inhibición del comportamiento sexual.
- 2) Acciones de la prolactina sobre la producción y metabolismo de los andrógenos.
- 3) Acción sobre el metabolismo hidro-electrolítico.
- 4) Acción sobre la hormona paratiroidea y el metabolismo fosfocálcico
- 5) Acción sobre el metabolismo de glúcidos y lípidos.

F) DIAGNOSTICO DE LAS HIPERPROLACTINEMIAS.....56

- 1) ¿Cuándo hay que buscar una hiperprolactinemia?
 - 1.1) En la mujer
 - 1.2) En el hombre.
 - 1.3) En ambos sexos.
- 2) ¿Cómo objetivar una hiperprolactinemia?

G)DIAGNOSTICO ETIOLOGICO DE LAS HIPERPROLACTINEMIAS.....58

- 1)Orientación según el valor de la PRL basal.
- 2)Exploraciones dinámicas de la prolactinemia.
- 3)Exploración de otras funciones hipofisarias.
- 4)Clínica de los adenomas hipofisarios

H)METODOS RADIOLOGICOS UTILES EN LAS HIPERPROLACTINEMIAS.63

- 1)Radiografía simple del cráneo.
- 2)Tomografía de la silla turca.
- 3)Neumoencefalografía
- 4)Arteriografía carotídea.
- 5)Tomografía axial computada del cráneo.
- 6)Resonancia magnética.
- 7)Diagnóstico neurorradiológico.
 - 7.1)Adenomas hipofisarios.
 - 7.1.1)Con extensión supraselar.
 - 7.1.2)Adenomas intraselares.
 - 7.1.3)Formas particulares.
- 8)Diagnóstico diferencial imagenológico.
 - 8.1)Silla turca vacía.
 - 8.2)Craneofaringiomas.
 - 8.3)Otras lesiones.

VII)TRATAMIENTO DE LAS HIPERPROLACTINEMIAS.....72

1)INTRODUCCION.....72

2)TRATAMIENTO QUIRURGICO DE LOS ADENOMAS HIPOFISIARIOS..74

- 2.1)Resultados del tratamiento quirúrgico.

3)TRATAMIENTO MEDICO DE LOS ESTADOS HIPERPROLACTINEMICOS77

- 3.1)Los alcaloides del cornezuelo de centeno.
 - 3.1.1)Farmacología
 - a)Química y Farmacocinética.
 - b)Farmacodinamia.
 - b.1.Mecanismo de acción
 - b.2.Efectos sobre los órganos y sistemas
 - b.3.Músculo liso vascular
 - c)Toxicidad
 - 3.2)Farmacología de los derivados del cornezuelo de centeno más utilizados en el tratamiento de las hiperprolactinemias.
 - 3.2.1.Bromocriptina
 - Uso en los prolactinomas
 - Uso en los trastornos menstruales
 - Tratamiento de la esterilidad femenina

- 3.3) Reacciones adversas
- 3.4) Interacciones farmacológicas
- 3.5) Dosis y administración
- 3.6) Bromocriptina de larga duración
- 3.7) Otros derivados ergotamínicos usados en hiperprolactinemias.
- 3.8) Medicamentos no ergotamínicos
- 3.9) Farmacología específica de la lisurida
 - 3.9.1) Farmacocinética de la lisurida en el humano
 - Absorción
 - Concentración de la sustancia activa
 - Metabolismo
 - Eliminación
 - 3.9.2) Usos
 - a) En la enfermedad de Parkinson
 - b) Supresión de la lactancia
 - c) Trastornos del ciclo menstrual
 - d) Tratamiento de los adenomas pituitarios
 - 3.9.4) Efectos secundarios.

VIII) ALGUNOS DATOS DE NUESTRA EXPERIENCIA CON LISURIDA.....105

IX) BIBLIOGRAFIA.....114

1) ESTRUCTURA QUIMICA DE LA PROLACTINA.

La palabra "prolactina" (PRL) se creó para designar a la hormona responsable de la secreción láctea producida por las glándulas del buche de la paloma. En esta ave hay un ensanchamiento bilateral del esófago en forma de bolsas en el que por el estímulo de la incubación forma una estructura glandular. La secreción lechosa de estas glándulas, producida como consecuencia de la proliferación epitelial y descamación, permite a cada madre regurgitarla en la garganta de su crío. La respuesta del ave es sensible; basta que una de ellas vea a su compañera empollando los huevos para que la propia hipófisis secrete PRL y provoque el crecimiento de las glándulas mencionadas. En un principio, la dificultad para aislar la PRL se debió a que posee una estructura química muy semejante a la Somatotropina u Hormona del Crecimiento (GH), además ésta última tiene una actividad lactógena importante en los análisis biológicos convencionales para la hormona y está presente en la hipófisis humana en cantidades unas 100 veces mayores que la PRL. No obstante, con refinadas técnicas de análisis biológico se logró verificar la existencia de la prolactina humana (hPRL) y la técnica de cromatografía por afinidad permitió purificar una PRL de primate y luego desarrollar una técnica de radioinmunoanálisis específico. (1)

La hPRL es una proteohormona lineal constituida por 198 aminoácidos (2) y tiene un peso molecular de cerca de 26.000 daltons. Se forma a partir de un precursor común con la hormona del crecimiento. La estructura secundaria y terciaria la describió Bewlwey en 1979 (3). Se ha encontrado que la hPRL tiene distintos tamaños moleculares, denominándose en lengua inglesa como "little", "very little", "big" y "big-big" prolactin; pero la mayor parte de la PRL inmunoreactiva es la "little prolactin", lo cual sugiere que las otras formas son polímeros de la misma. Las formas con alto peso molecular tienen una actividad biológica menor y se

fijan menos a los receptores de PRL. Se conoce poco acerca de los factores que pueden controlar los niveles plasmáticos de la PRL en sus formas poliméricas, aunque igualmente se pueden suprimir por la dopamina. Se sabe que la big-big prolactina puede ser liberada por la Hormona liberadora de Tirotrópina (TRH) y la metoclopramida, pero de una forma menos eficiente que la PRL monomérica. (4)

La molécula de PRL es un monómero, enrollada por tres puentes disulfuro. El predominio de aminoácidos hidrofóbicos le confiere la capacidad de formar dímeros y de agregarse espontáneamente en medios solubles por establecimiento de puentes disulfuro o enlaces no covalentes. Se conoce la estructura primaria de la PRL: la hPRL comparte cerca de un 70% de aminoácidos comunes con las prolactinas ovina, bovina y porcina. Comparte un 27% de aminoácidos con la hormona de crecimiento humana (hGH) y 26% con el lactógeno placentario. No se han establecido las relaciones entre la estructura primaria y la actividad biológica. Se desconoce en gran parte la estructura secundaria y terciaria de la PRL, sin embargo, comparte con la hGH y el lactógeno placentario (hPL) propiedades biológicas e inmunológicas que hacen suponer que dichas estructuras juegan un papel importante en su actividad.

Al parecer la PRL secretada por la hipófisis es esencialmente en su forma monomérica, pero como otras hormonas tales como la GH y en hPL la PRL circulante es heterogénea. Su perfil cromatográfico la hace aparecer en sus formas ya mencionadas:

- La "little prolactin" monomérica que representa un 80% de la hormona circulante.
- la "big prolactin" de peso molecular de 40 a 50,000 que es la forma dimérica o trimérica de la monomérica y constituye el 8 a 24% de la hormona circulante. Es más abundante en el suero de la mujer embarazada y la portadora de un prolactinoma.
- la "big-big prolactin" de peso molecular superior a los 100,000 daltons, representando del 5 al 24% de la hormona circulante. Es más

THE NEW YORK PUBLIC LIBRARY
ASTOR LENOX TILDEN FOUNDATION
500 5TH AVENUE
NEW YORK 17, N. Y.



esta proporción disminuye al inyectar TRH. La naturaleza exacta de esta forma se presta a controversia: algunos autores piensan que se trata de un artefacto en la medición, para otros es un polímero espontáneo o bajo el efecto de un factor sérico desconocido (4).

- la PRL glucosilada.

II) FISILOGIA DE LA PROLACTINA.

Durante mucho tiempo se desconoció la existencia de la PRL en la fisiología animal y humana por el hecho de que el efecto lactogénico de la GH enmascaraba su presencia. Desde su descubrimiento, ha sido objeto de muchos trabajos que han aclarado que es una hormona independiente responsable frecuentemente de problemas reproductivos en la especie humana. El clínico no puede ignorar los abundantes trabajos que han enriquecido el conocimiento de la fisiología de la PRL.

A) SINTESIS Y ALMACENAMIENTO DE LA PROLACTINA.

La microscopía de luz y la electrónica han demostrado que el lóbulo anterior de la hipófisis es el lugar donde se produce la PRL. Este lóbulo tiene una red de lobulillos irregulares, compuestos por células secretoras y rodeados por una membrana basal continua. Una delgada capa de tejido conectivo separa esta red de los sinusoides adyacentes. Los lobulillos de la adenohipófisis están formados por una mezcla de células de características secretoras distintas y otras que no son secretoras. Los tipos individuales de células endocrinas pueden distinguirse mediante técnicas especiales de microscopía electrónica e histoquímica. Antiguamente la clasificación en tipos celulares de la adenohipófisis se hacía según el tipo de colorante que tomaban las células. Dicha clasificación las separaba en acidófilas, basófilas y cromóforas (clasificación de Schoenemann, 1892). Sin embargo, con esta clasificación no se podía diferenciar entre aquellas células productoras de cada una de las seis hormonas antehipofisiarias, motivo por el cual cayó en desuso. La tinción del ácido peryódico (PAS), permitió la separación de las células secretoras de glucoproteínas de las secretoras de hormonas proteicas. El uso de otras técnicas que utilizan cuatro reactivos distintos permitió una subdivisión posterior. La identificación ultraestructural se efectúa mediante el tamaño celular, la distribución de los

organelos y la configuración de los gránulos secretorios. No obstante, la identificación de la hormona secretada puede hacerse únicamente con técnicas de inmunocitoquímica. De esta forma la clasificación celular actual es: Somatotropos, Gonadotropos, Tirotropos, Adrenocorticotropos, Melanotropos y Lactotropos (llamados también Mamotropos, Luteotropos o Células Eritrosinófilas).

Los lactotropos fueron descritos primero por Erdheim en 1909 como "células del embarazo" en vista de la hiperplasia importante que sufren durante la gestación. Fuera del embarazo, representan entre un 20 a 40% de las células hipofisiarias. Son acidófilas, pero en caso de hiperactividad pueden ser cromóforas. Se reconocen mejor mediante técnicas de detección inmunocitoquímica. Su localización es primordialmente en las zonas laterales del lóbulo anterior o bien están incluidas en los cordones epiteliales limitados por una membrana basal que determina la polaridad de la célula.

La organización ultraestructural es característica de las células secretoras de proteínas, con tres compartimientos funcionales:

- el retículo endoplásmico rugoso (RER).
- el aparato de Golgi (retículo endoplásmico liso REL).
- los gránulos secretorios, de aspecto y tamaño diverso según la actividad celular. El polimorfismo de éstos es una característica del lactotrofo hipofisiario.

En promedio existen de 100 a 200 microgramos de PRL en la glándula hipófisis del adulto, lo cual es aproximadamente unas 100 veces menos que el contenido de la GH y en contraste con esta la PRL tiene un almacenamiento limitado y secreción rápida. (2)

1) Prolactina extrahipofisiaria.

- ENDOMETRIO. Mediante estudios de incubación in vitro, cultivos celulares e inmunológica se ha demostrado en los últimos años que el epitelio glandular del endometrio tiene la capacidad

de producir y secretar prolactina.(3)Dicha secreción aparece al final de la fase lútea y desde el inicio del embarazo.La prolactina producida por el endometrio es similar a la hipofisiaria,tanto en el aspecto biológico como en el bioquímico e inmunológico. (3,4,5)

- DECIDUA. En la mujer embarazada,el líquido amniótico contiene altas concentraciones de prolactina (hasta 5 mcg/ml) (6).Se ha demostrado que el origen de la misma es la decidua.Se ha encontrado en ciclos menstruales normales ,que las concentraciones de PRL aumentan conforme avanza el fechado endometrial;lo cual sugiere que las células del estroma decidualizadas son las responsables de la secreción.La prolactina procedente de la decidua materna cruza las membranas fetales por un mecanismo de transporte activo.(7)

- OTROS TEJIDOS. Se ha encontrado prolactina en otros tejidos como los ovarios,páncreas y epitelio intestinal.No se ha aclarado si se trata de una producción local o de la fijación de la PRL circulante sobre los receptores específicos de estos órganos.

La biosíntesis de la prolactina sigue el esquema clásico de la síntesis proteica:

- transcripción del gen de la prolactina.situado en el cromosoma número 6. (8)
- formación de un RNA mensajero (mRNA): el de la PRL tiene cerca de 1200 nucleótidos.
- traducción del mRNA,que se hace en los polirribosomas.Se forma una pre-prolactina,que tiene 30 aminoácidos más que la PRL; este "péptido señal" permite la secreción de la PRL.
- paso de la pre-prolactina al RER,en el cual la membrana posee las enzimas capaces de fragmentarla en PRL.
- paso de las moléculas de PRL del RER al aparato de Golgi, donde permanece de 3 a 4 horas.
- paso a las vesículas secretoras y liberación por exocitosis.

Parece existir un compartimiento citoplásmico extra-granular de PRL, para el cual no se conoce un papel fisiológico. En un plan funcional, cada etapa del tránsito intracelular tiene su importancia. El RER asegura la biosíntesis de la PRL, junto con otras proteínas. En el aparato de Golgi se hace la selección entre proteínas utilizadas para la fabricación de membranas y las secretoras. Los gránulos de secreción aseguran el almacén de prolactina.

Hay ciertos factores reguladores que tienen algún papel en el tránsito intracelular de la prolactina:

Estrógenos: tienen un papel múltiple como aumentar el contenido celular de mRNA de la PRL y modificar el recambio de ésta (9). aumentan el tamaño del aparato de Golgi y el número de sus vesículas; aumentan las imágenes de exocitosis y hacen disminuir el tamaño y número de gránulos secretorios. Sin embargo, no aceleran el tránsito intracelular de PRL. Sus efectos tienen una latencia de varias horas, manifestando su impacto principal a nivel del genoma.

Hormona liberadora de Tirotropina (TRH): parece tener un efecto directo sobre los fenómenos de la transcripción del gen de PRL.

Por otro lado, modifica la arquitectura ultraestructural de los lactotropos en los cultivos. Sobre la cinética, libera preferencialmente la PRL proveniente de un almacén presintetizado. Este depósito liberable por TRH está contenido en los gránulos de secreción y el retículo endoplásmico. (2)

La dopamina y sus agonistas no tienen un efecto directo sobre el genoma. La bromocriptina produce acumulación de gránulos de secreción y la aparición de vacuolas autofágicas. Disminuye el contenido celular de prolactina. La dopamina inhibe la actividad eléctrica de los lactotropos. (2.9)

B) SECRECIÓN DE LA PROLACTINA HACIA EL MEDIO EXTRACELULAR.

La secreción de prolactina hacia el medio extracelular se hace mediante el clásico mecanismo de la exocitosis. Este

fenómeno depende estrechamente de la excitabilidad del lactotrofo y del gradiente electroquímico y de iones de la membrana celular. La polarización de la membrana citoplasmática esta condicionada por los movimientos transmembrana e intracelulares de calcio, en los cuales interviene la calmodulina, pero también de los movimientos de sodio y potasio. La despolarización de la membrana se produce por transferencia masiva de calcio intracelular hacia el medio extracelular (2).

Se ha considerado tradicionalmente que las células endocrinas son inactivas eléctricamente, a diferencia de las neurosecretoras, pero recientes estudios indican que existe actividad eléctrica en las células endocrinas. Como todas las células, las pituitarias tienen potenciales de acción membranal que dependen de los gradientes de iones a través la membrana y de la conductancia de ésta. El potencial de membrana de reposo del lactotrofo es menor que el de las células musculares (-35 a -50 mV, comparado con -70 a -90 mV de las neuronas). Únicamente unas pocas células muestran actividad eléctrica espontánea, la mayoría descargan en respuesta a pulsos de corriente despolarizantes o hiperpolarizantes. Probablemente algunas células pituitarias tengan una actividad similar a un marcapaso. Se han estudiado lactotrofos en los peces, encontrando que los registros extracelulares mostraban potenciales de acción espontáneos, los cuales disminuían o se abolían con la dopamina y norepinefrina. Estas espigas de potencial son calcio-dependientes. La TRH aumenta el porcentaje de células que muestran potencial de acción espontáneo y la frecuencia de los mismos en las células que ya lo mostraban. Los datos más importantes en cuanto al efecto de la dopamina en la actividad eléctrica de los lactotrofos los suministró un estudio que usó células humanas de un prolactinoma, que tenían sensibilidad para la dopamina. Sólo unas pocas células mostraban actividad espontánea, pero se podían inducir potenciales de acción con corrientes despolarizantes. Estos eran bloqueados por inhibidores de los canales de calcio, pero no por los inhibidores de

los canales de sodio. La dopamina indujo un hiperpolarización, el cese de los potenciales de acción y un aumento en la conductancia de las membranas. Este efecto de la dopamina es transitorio, reversible y puede ser bloqueado por los antagonistas de los receptores D2 (dopaminérgicos).

Con los datos proporcionados por estos y otros estudios se pueden postular las siguientes hipótesis en cuanto a las interacciones entre la dopamina y la regulación de la secreción de la prolactina:

- Los lactotrofos pueden tener una mayor conductancia al calcio que otras células pituitarias, lo cual hace que tengan una capacidad única para secretar gran cantidad de prolactina al cesar la inhibición por la dopamina.
- La dopamina puede funcionar al producir hiperpolarización en la membrana, probablemente al activar los canales de potasio.
- El cese de los potenciales de acción puede disminuir el influjo de iones de calcio dentro de la célula, disminuyendo así el calcio disponible para la exocitosis. (10).

Pulsatilidad intrínseca de la prolactina: Muchas hormonas de la adenohipófisis se liberan a la circulación con un patrón pulsátil. Por ejemplo la secreción pulsátil de la hormona luteinizante (LH) que aparece a intervalos de 1 a 2 horas, la cual está determinada por los pulsos de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) a partir de las neuronas hipotalámicas. Tanto la amplitud como la frecuencia de estos pulsos están regulados de una forma compleja por interacciones con los esteroides, péptidos opioides y catecolaminas.

Hay estudios que indican que la PRL circulante tiene una pulsatilidad rápida. Dicha pulsatilidad persiste y, de hecho, se amplifica después del bloqueo de receptores de la dopamina. La magnitud del pulso parece incrementarse por el estradiol (E2). La secreción pulsátil no parece depender de influencias hipotalámicas, ya que se ha visto en animales a los cuales se les destruye el hipotálamo. Estas observaciones pueden indicar que existe alguna comunicación interlactotrópica que permite la secreción sincronizada sin influencias hipotalámicas. No se sabe si esta

cualidad es privativa de los lactotrofos, si es producida por fenómenos eléctricos membranales, si todos los lactotrofos la poseen y cuál es el mecanismo de intercomunicación para la secreción sincrónica (10).

C) RECEPTORES Y ACCIONES CELULARES DE LA PROLACTINA.

1] Identificación y localización de los receptores.

Después de su identificación por Turckington (11), el receptor de la prolactina fue estudiado en detalle por Shiu y Friesen en la glándula mamaria de la coneja (2). Estos autores determinaron su naturaleza proteica y su peso molecular, que es cercano a los 220.000 daltons. Finalmente, se han obtenido anticuerpos anti-receptor de prolactina, que han contribuido a afirmar la existencia del mismo en muchos tejidos como la glándula mamaria, hígado, suprarrenales, ovario, testículo, vesículas seminales, útero, próstata, epidídimo, placenta, pulmón, corazón fetal, plexos coroides endimarios, etc. (2) Si bien su estructura se conoce poco, se sabe que se trata de un complejo formado por varias subunidades. Se conoce también su especificidad para las hormonas lactogénicas como PRL, GH y hPL, por lo que se habla de "receptores lactogénicos". La especificidad inter-especies es amplia también: los receptores de la rata pueden fijar la PRL humana, ovina o murina. Este receptor se caracteriza por una alta afinidad y una débil capacidad, con una constante de disociación en el orden de los nanomoles. La unión de PRL con su receptor es irreversible con el tiempo (2).

2] Regulación de los receptores por la prolactina.

La prolactina controla por sí misma el número de sus propios receptores de dos formas:

- negativa y rápida, mediante el proceso de internalización de los complejos hormona-receptor. Este proceso da cuenta de la existencia de lugares de fijación intracelulares de la PRL, en particular en la proximidad del núcleo. Estos sitios son degrada-

dos por los lisosomas (12). La internalización no desensibiliza a la célula blanco a la PRL, ya que el recambio de los receptores es rápido y siempre existen receptores en exceso. El papel fisiológico de este fenómeno no se ha establecido claramente para la prolactina.

- positiva y lenta, por aumento en los sitios de fijación bajo el efecto de la prolactina: este fenómeno es estable, no aparece mas que "in vivo" y se bloquea por la progesterona. La renovación de los sitios membranales es a partir de neosíntesis en el aparato de Golgi, bajo efecto de la PRL. Este proceso se puede interpretar como una amplificación de la sensibilidad de la célula a la PRL por la PRL misma. Sin embargo no se puede hacer una correlación directa entre el número de receptores membranales y la amplitud del efecto biológico.

3] Regulación de los receptores de PRL por otras hormonas.

La progesterona inhibe la aparición de nuevos sitios receptores inducidos por la PRL. Los estrógenos inducen la aparición de receptores de PRL en el hígado de rata. Aumentan el número de receptores en la glándula mamaria de la coneja. Según el órgano otras hormonas controlan el número de receptores a la PRL: tiroxina, glucocorticoides, andrógenos, GH, LHRH, ACTH. (12).

4] Relevo intracelular de la prolactina.

La prolactina no tiene necesidad de penetrar en la célula blanco para ejercer su acción, los anticuerpos anti-receptor de PRL tienen un efecto prolactinomimético si se mantienen en su forma bivalente (11). La incubación en un sistema acelular de microsomas de células epiteliales mamarias en presencia de PRL libera un factor capaz de estimular la transcripción de los genes de caseinas en preparados de núcleos aislados (2). Por cromatografía se ha podido aislar parcialmente este factor, llamado mediador, que es un pequeño polipéptido termorresistente

capaz de remedar el efecto mitógeno de la PRL sobre los cultivos celulares. Su acción sobre el núcleo no se conoce bien: fijación directa sobre el DNA y/o defosforilación de ciertas proteínas nucleares. La intervención de este mediador membranaral como relevo intracelular de los efectos de la PRL en la síntesis de caseínas se puede comparar al de la insulina y su efecto sobre ciertas enzimas que defosforila. Otros modos de acción celular de la PRL son mediados por el monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), aunque faltan estudios para comprobarlo.

5] Acciones celulares de la prolactina.

Control de la expresión de los genes de las proteínas lácteas. Es la acción celular mejor estudiada de la prolactina. La prolactina tiene un papel fundamental en este fenómeno. Las otras hormonas tienen únicamente un papel modulador o secundario. La PRL induce la síntesis de caseína, lípidos y lactosa que son componentes esenciales de la leche. Controla la expresión de los genes de la caseína e interviene positivamente en las tres etapas de este proceso: transcripción de genes, acúmulo de mRNA y traducción del mismo. También estimula la expresión de genes del RNA ribosomales, por lo que se garantiza la síntesis masiva de ^{CASEINA} RNA ribosomales. La progesterona modula la actividad de la PRL al inhibir el acúmulo de mRNA y la transcripción de los RNA ribosomales. Por el contrario, la transcripción de los genes de caseína se ve amplificada por los glucocorticoides.

Otras acciones celulares de la prolactina.

La prolactina favorece la salida de sodio y la entrada de potasio a la célula. Este efecto es inhibido por la ouabaína. Se ejerce a nivel de la ATPasa de sodio y potasio. Controla igualmente el flujo de calcio. Hay que señalar que las dos acciones celulares de la prolactina son las únicas acciones rápidas conocidas de esta hormona. Los otros efectos son lentos y sobre el genoma. Entre las acciones lentas hay que citar la multiplicación celular, hipertrofia de la célula mamaria, control del número de receptores estrogénicos e inducción de enzimas. (2)

C) ACCIONES DE LA PROLACTINA.

La prolactina actúa directamente sobre los tejidos y no regula la función de una segunda glándula endocrina como lo hacen otras hormonas hipofisarias. En el humano la principal función de esta hormona es la iniciación y conservación de la lactancia. Sin embargo la prolactina tiene poco efecto sobre la glándula mamaria sin el concurso de otras hormonas: la lactancia requiere de la preparación de la glándula mamaria por los estrógenos, progesterona, insulina y corticoesteroides. En el humano no se puede extraer la leche únicamente mediante succión, a menos de que la oxitocina estimule la contracción de las células mioepiteliales de los acini. Durante el embarazo la glándula mamaria está expuesta a grandes cantidades de estrógenos, progesterona, prolactina y lactógeno placentario. Con este estímulo la glándula crece, aumenta la ramificación de los conductos y diferenciación de las yemas terminales de los mismos en alveolos. Hacia el final de la gestación es posible observar vacuolas secretoras dentro de las células epiteliales de los acini. El material de secreción tiene como componentes principales grasas, proteínas (caseína, lactoalbúmina, lactoglobulina) y azúcares como lactosa. La PRL es la hormona que regula muchas de las etapas del proceso de secreción, incluyendo la formación de las proteínas caseína y alfa lactoalbúmina. Los estrógenos son hormonas con actividad mitógena importante, pero carecen de este efecto sin el concurso de otras hormonas; estimulan la formación de células lactotrofas en la hipófisis anterior y aumentan la secreción de prolactina. En el tejido mamario, los estrógenos actúan promoviendo el desarrollo ductal. Aunque ayudan a preparar a la glándula para la síntesis láctea, en grandes concentraciones antagonizan a la PRL, por ello no existe una lactancia verdadera durante el embarazo, sino hasta que la concentración de estrógeno disminuye al ser expulsado el feto y la placenta. La progesterona sólo no tiene ningún efecto sobre la glándula mamaria. Requiere del estímulo previo del estrógeno para actuar conjuntamente con la PRL y estimular el desarrollo lobulo alveolar. (1)

2.- Efectos de la PRL en las glándulas suprarrenales. La PRL parece tener un efecto en la producción de aldosterona, ya que actúa sobre la sulfatación de la Dehidroepiandrosterona, aunque de una forma inconstante. (2,3)

3.- Efectos de la PRL sobre el riñón. En animales inferiores tiene un efecto regulador de la excreción de sodio, potasio y agua, haciendo que se retengan iones y aumente la osmolaridad plasmática: este mecanismo no tiene ninguna importancia en el humano (4).

4.- Efectos de la PRL en el metabolismo de carbohidratos y grasas. Se ha observado que después de una carga de glucosa, las pacientes con hiperprolactinemia mostraban una alteración en la curva de tolerancia y mostraban una mejor respuesta a la insulina. Después de la supresión farmacológica de la hiperprolactinemia en sujetos diabéticos insulino-dependientes y en sujetos sanos se notó una mejor tolerancia a la glucosa. Se ha visto un aumento sérico en los ácidos grasos libres y triglicéridos en sujetos con hiperprolactinemia, lo que puede indicar una propiedad movilizadora de grasas de la prolactina. (5)

5.- Efectos de la PRL en el metabolismo del calcio. La PRL estimula la formación en el riñón de 1,25-dihidroxicolecalciferol, aunque el papel de la PRL en la regulación del metabolismo de la vitamina D no es claro. (6)

6.- Efectos de la PRL en el ovario. Se ha encontrado PRL en el licor folicular con una concentración mayor en el folículo preovulatorio (alrededor de 21.3 ng/ml). Se supone que la PRL induce la formación de receptores para la LH y modula la esteroidogénesis al aumentar la biosíntesis de pregnenolona y la actividad de la 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (1).

Los efectos sobre el ovario se detallarán en el capítulo de hiperprolactinemia y esterilidad.

D) LA PROLACTINA EN LOS DIFERENTES MEDIOS BIOLÓGICOS EN EL HUMANO

1.- Variaciones fisiológicas de la prolactina plasmática.

1.1) En el feto. La prolactina aparece en la hipófisis fetal hacia la 5ª semana de la gestación y en el suero hacia la 10ª semana. Los niveles sanguíneos se mantienen cercanos a los 20 ng/ml hasta la semana 29. Después se produce un ascenso brusco hasta la semana 24, con valores que pueden alcanzar los 500 ng/ml. Luego éstos disminuyen para encontrarse en 200 ng/ml al nacimiento. Los mecanismos responsables de estas variaciones y del control de la secreción de PRL fetal se conocen mal. El hipotálamo no parece encontrarse implicado, ya que los fetos anencéfalos tienen cifras de prolactina comparables a los normales. La elevación brusca al final del embarazo parece correlacionarse a la de los estrógenos de la unidad feto-placentaria. (1)

1.2) En el recién nacido y la primera infancia. Después del nacimiento la PRL plasmática disminuye progresivamente para encontrarse en niveles de 50 a 80 ng/ml una semana después del nacimiento y alcanzar las cifras prepuberales en seis semanas. Los niveles plasmáticos se estabilizan hasta la pubertad por igual en varones y en mujeres (1)

1.3) En la pubertad. La prolactina plasmática se eleva progresivamente y moderadamente. Es mayor en la mujer que en el varón al final de la pubertad por efecto del aumento en los estrógenos circulantes.

1.4) En el adulto. Los valores medios de prolactina son más altos en la mujer con actividad sexual (5 a 20 ng/ml) que en la menopáusica, en la cual los valores son comparables a los del hombre (5 a 10 ng/ml) (1)

2.- Variaciones durante el día.

En el transcurso del día los valores plasmáticos de PRL sufren oscilaciones de cierta amplitud (máxima + de 50% del valor basal), conjuntas con las de LH y FSH, dejando suponer que dichas oscilaciones son gobernadas por el mismo mecanismo neuro-endocrino (2). Las oscilaciones son más frecuentes durante el sueño. Existe un perfil nictameral bien definido de la PRL plasmática: se produce un pico durante el sueño, hacia la 1 y 5 hr de la mañana en el sujeto cuyo ritmo de sueño-vigilia es clásico. Enseguida los valores disminuyen para llegar al estado basal 1 a 2 hr después de despertar. Ciertos aspectos de las variaciones nictamerales de la PRL se prestan a controversia. Se ha establecido que el pico nocturno se encuentra ligado a las fases del sueño no REM (movimientos oculares rápidos) (3). También parece igualmente que el perfil nictameral de la PRL esta ligado exclusivamente al sueño y que no hay un ritmo circadiano intrínseco como la secreción de corticoides.

3.- Variaciones durante el ciclo menstrual.

Las variaciones cíclicas de los valores de PRL según algunos autores, consisten en una elevación progresiva durante la fase folicular, con un pico poco importante a medio ciclo y que los valores medios en la fase lútea son superiores a los de la fase folicular. Otros autores no han encontrado tales diferencias entre los valores medios basales y las respuestas a la TRH entre las fases folicular y lútea (4).

4.- Variaciones durante el embarazo, el parto y lactancia.

Durante el embarazo, la prolactina plasmática materna se eleva progresivamente para llegar a valores en el orden de los 150 a 200 ng/ml al término del mismo. Esta elevación es paralela a la del estradiol, pero se disocia al final del embarazo. El ritmo nictameral se conserva (5). Durante el parto vaginal los valores aumentan durante las primeras horas del trabajo de parto,

disminuyen dos horas antes del nacimiento para elevarse nuevamente de manera transitoria. Los mecanismos responsables no se conocen. Estos cambios no se producen en casos de operación cesárea. Si la mujer no amamanta, la prolactina se normaliza en dos semanas después del nacimiento. En caso de lactancia, la prolactina se normaliza hacia las dos a tres semanas posparto, con picos secretorios que aparecen cada 15 minutos después del inicio de cada tetada. Estos picos disminuyen progresivamente de amplitud cuando la lactancia se prolonga (1).

5.- Variaciones en otras situaciones fisiológicas.

El stress de cualquier tipo, aún puramente psicológico, produce una liberación de prolactina. El ejercicio intenso o prolongado eleva la prolactina a valores que pueden superar los 100 ng/ml (6). Esta elevación de PRL es concomitante con la de LH, de andrógenos suprarrenales y cortisol. Desaparece en caso de administración de naloxona. Esta hiperprolactinemia interviene en la génesis de los trastornos menstruales observados en atletas. Se produce una elevación de PRL hacia los 45 minutos postprandiales. Esta elevación es moderada, llegando a niveles de 30 ng/ml y es concomitante con la elevación del cortisol (7). Los mecanismos reguladores no se conocen. Desaparece en pacientes portadoras de un prolactinoma y es 12 veces superior durante el embarazo (8). La hipoglucemia es también un factor de estimulo-liberación de PRL y se sabe que no está ligada a la liberación de β -endorfina. La PRL se eleva también después del estímulo táctil del pezón y durante el coito, aunque esto no es constante.

6.- La Prolactina en otros líquidos biológicos.

Existe prolactina en otros compartimientos líquidos del organismo, en los cuales tiene un papel fisiológico variable:

6.1) En el líquido amniótico. Contiene altas concentraciones de PRL con un máximo a media gestación y disminuyen en seguida. No se correlacionan con los del plasma. La PRL amniótica tiene

la misma actividad biológica que la plasmática (9).

6.2- En el líquido cefalorraquídeo. En la persona sana, las concentraciones de PRL en el líquido cefalorraquídeo (LCR) son en promedio 3 veces menores que en el plasma. Los valores se correlacionan con los del plasma, aunque existe un gradiente que se acentúa en casos de hiperprolactinemias fisiológicas (10).

6.3- En la leche. Se encuentra PRL en concentraciones paralelas a las del plasma. Proviene de la secreción de las células epiteliales mamarias y representa una prueba indirecta de la penetración de prolactina en las células (1).

F) METABOLISMO DE LA PROLACTINA.

La tasa de secreción en el sujeto sano es cercana a los 200 mcg/m²/día. Es mayor en la mujer, aumenta en casos de hipertiroidismo, disminuye en el hipotiroidismo o bajo el efecto de la dopamina. Aumenta en casos de insuficiencia renal (1). La vida media de la prolactina es variable, según las condiciones de medición y la especie estudiada. Parece mayor mientras el animal es mayor. En el hombre se encuentra entre 10 y 45 minutos. El aclaramiento de PRL es de 45 ml/min/m², aumenta en el hipertiroidismo, disminuye en el hipotiroideo y en la insuficiencia renal. Es normal en los sujetos con hiperprolactinemia. El riñón es el principal responsable de la eliminación, mientras que el hígado elimina menos del 10% de la renal. (1). Se encuentra PRL inmunorreactiva en la orina en concentraciones que se correlacionan con las séricas (3).

III) REGULACION DE LA SECRECION DE PROLACTINA.

La dopamina (DA) en el sistema nervioso central tiene un papel en el control de los movimientos finos y procesos mentales. Además en el eje hipotálamo-hipófisis actúa de manera importante en la regulación de la secreción de la PRL. Es el único agente hipotalámico no peptídico con un efecto hipofisiotrófico bien definido, y gracias a su doble papel como neurotransmisor y hormona, representa un buen ejemplo de interacción neuroendocrina. Una propiedad universal que tiene la DA es la de actuar siempre como un agente inhibidor, quizá debido a que las células en que actúa tienen receptores de tipo D2 ligados de una manera negativa a la enzima adenilato ciclasa. La PRL es una hormona pituitaria que, a diferencia de otras, requiere de constante inhibición para regular su secreción. Debido a que la secreción de PRL no se regula por un mecanismo de retroalimentación negativa por otra hormona periférica, ésta debe hacerse a nivel del lactotrofo por la DA. Muchos neuropéptidos y neurotransmisores, así como la misma PRL actúan sobre neuronas dopaminérgicas y alteran su actividad y tasa de secreción. Otras interacciones, por ejemplo con los esteroides gonadales, se llevan a cabo en el lactotrofo.

A) SISTEMAS DOPAMINERGICOS HIPOTALAMICOS Y DE LA NEUROHIPOFISIS.

1) Organización y propiedades.

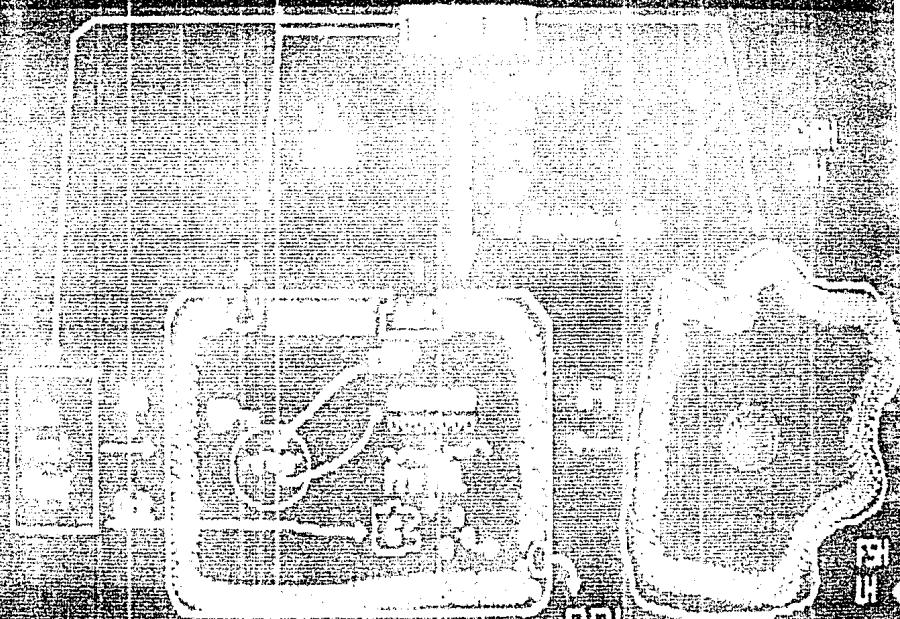
Existen diversas vías dopaminérgicas dentro del sistema nervioso central, que difieren en cuanto a su distribución, organización y función. El hipotálamo tiene dos sistemas dopaminérgicos principales: el incertohipotalámico y el tuberoinfundibular (TIDA) y además recibe axones de neuronas dopaminérgicas periventriculares. El sistema incertohipotalámico tiene algunas funciones neuroendocrinas, pero es el tuberoinfundibular el que se relaciona directamente con la regulación de la PRL. Los cuerpos celulares de las neuronas de este sistema se localizan en los núcleos arcuatos y periventriculares del hipotálamo basal medial (2).

Debido a su complicada suborganización y proyecciones anatómicas se ha subdividido en dos subgrupos: el sistema TIDA tuberohipofisiario con terminales en los lóbulos neural e intermedio de la hipófisis y el sistema TIDA con terminales en la eminencia media y tallo hipofisiario. Excepto por unas pocas fibras nerviosas que corren junto con los vasos sanguíneos, la adenohipófisis carece de inervación (1). Los axones terminales dopaminérgicos son especialmente abundantes en la zona externa de la eminencia media, donde constituyen un tercio de todas las terminales monoaminérgicas. Las terminales de los axones se caracterizan por la presencia de vesículas secretoras de 15 a 120 nm de diámetro, pero al parecer no se forma una verdadera sinápsis (3). Las proyecciones dopaminérgicas a los lóbulos intermedio y neural se originan de las porciones anterior y central del núcleo arcuato respectivamente. En el lóbulo neural se encuentran en la proximidad de los pituiticos y espacios precapilares. En el lóbulo intermedio (avascular) se encuentran en contacto estrecho con los melanotrofos. La concentración de ácido dihidroxifenilacético (DOPAC) representa la cantidad de DA liberada y luego recapturada por las terminales nerviosas; se ha demostrado que la concentración de DOPAC es menor en los axones de la eminencia media que en otras áreas cerebrales dopaminérgicas, por tanto las neuronas del sistema TIDA carecen de un sistema de recaptura importante. De tal suerte, la dopamina liberada se transporta rápidamente por la sangre lejos de las terminales axónicas y queda poca cantidad para ser recapturada (4). La concentración de DA en la adenohipófisis es similar a la del hipotálamo basal medial, pero menor que en la eminencia media. La neurohipófisis tiene la enzima tiroxina hidroxilasa y descarboxilasa de dihidroxifenilalanina, pero no la dopamina β -hidroxilasa. De esta forma la neurohipófisis puede sintetizar dopamina de novo pero no la norepinefrina (4). Existen variaciones diurnas en las concentraciones de DA, siendo mayores los niveles durante el día que durante la noche. Un aspecto interesante en la fisiología de las neuronas del sistema

TIDA es que la inyección de agonistas dopaminérgicos aumenta la reserva de DOPA y los antagonistas la disminuyen en el lóbulo posterior, pero no en el intermedio. Esto sugiere que existe un receptor en las neuronas de la neurohipófisis, pero no en el lóbulo intermedio. Esto tiene importancia pues demuestra que las dos ramas del sistema TIDA tienen diferentes susceptibilidades a los efectos farmacológicos (5).

2) Secreción de dopamina en la sangre portal hipofisiaria.

El flujo sanguíneo a la hipófisis es uno de los mayores en todos los tejidos y se mantiene relativamente constante bajo muchas condiciones (6). La vasculatura portal hipofisiaria está formada por capilares de la eminencia media, tallo pituitario y lóbulo neural. Estos vasos se originan a partir de las arterias hipofisiarias superior, media e inferior. La sangre llega a la adenohipófisis a partir de la eminencia media a través de vasos portales largos, que corren a lo largo del tallo pituitario y hacia el lóbulo neural vía vasos porta cortos, que hacen puente en el lóbulo intermedio (el cual es avascular). Se calcula que un 20 a 30% del flujo sanguíneo adenohipofisiario es suministrado por los vasos porta cortos. El plexo capilar secundario en la adenohipófisis desemboca a la circulación venosa sistémica por las venas hipofisiarias. Hasta hace poco tiempo se pensaba que la sangre fluía de manera unidireccional del hipotálamo a la hipófisis. Torok observó que existía un flujo retrógrado de la hipófisis al hipotálamo. El concepto actual es que la sangre puede fluir en cualquier dirección, dependiendo del estado de vasoconstricción existente. Esto es adecuado para el intercambio de información entre los componentes del sistema hipotálamo-adenohipófisis (1,3,6). Debido a la falta de inervación directa entre la hipófisis anterior y el hipotálamo, la vasculatura porta es el único camino para las hormonas hipotalámicas hacia la adenohipófisis. De hecho, para poder catalogar una sustancia como hipofisio-



Dopamina

PRL

Gonadotropina

ALGUNOS REGULADORES DE LA PROLACTINA

EN
LA

trófica debe poder demostrarse su presencia en el sistema porta y su concentración en la misma deberá reflejar el cambio esperado en la hormona hipofisiaria blanco (1). De esta manera desde que se describió el primer factor hipotalámico con acción sobre la hipófisis en 1955 se inició la búsqueda de un factor regulador para la PRL y aunque los estudios posteriores sugerían que podía tratarse de la dopamina, debía demostrarse su presencia en la vasculatura portal. Desafortunadamente los vasos porta que conectan los dos lóbulos de la hipófisis son muy difíciles de cateterizar, debiéndose recurrir a métodos indirectos para demostrar la dopamina en la circulación. Los primeros estudios se efectuaron con técnicas radioenzimáticas y en 1978 Ben-Jonathan demostró que existe dopamina en los vasos porta y que su concentración en los mismos es mayor que en la circulación general (1). Dicha concentración de dopamina es lo suficientemente grande como para producir la inhibición de PRL in vivo. La DA secretada hacia el sistema porta procede en su mayoría de una síntesis de novo, lo cual se ha demostrado al administrar inhibidores de la enzima tirosina hidroxilasa o descarboxilasa de DOPA, ya que disminuyen rápidamente los niveles de DA en los vasos porta y aumentan los niveles plasmáticos de PRL (1,3,6).

3] Alteraciones en la actividad neuronal del sistema TIDA en diversas condiciones.

La dopamina parece ser el principal producto hipotalámico involucrado en la inhibición de la secreción de PRL. Sin embargo la dopamina también interactúa con otras hormonas o neurotransmisores; asimismo otras hormonas tienen influencia sobre la PRL, modulando, aumentando o disminuyendo su secreción. Esto significa que no existe una relación simple entre la actividad neuronal del sistema TIDA y los niveles circulantes de PRL (1). La secreción de PRL es menor en el varón que en la mujer, lo cual probablemente signifique que la inhibición por la DA es más efectiva en el hombre. Sin embargo, hay estudios que muestran que la síntesis y metabolismo de la DA son menores también

en el hombre, lo cual es probablemente mediado por los andrógenos. La secreción de DA al sistema porta disminuye después de la administración de estradiol y aumenta después de la ovariectomía en los animales de experimentación. Luego entonces, la menor actividad del sistema TIDA en el hombre se debe a la ausencia de estrógeno, además de que el hombre tiene menos lactotopos y éstos tienen una sensibilidad menor a las sustancias con actividad liberadora de PRL (1). Se ha demostrado en animales de experimentación que el envejecimiento se acompaña de un aumento en los niveles plasmáticos de PRL y una disminución en los de DA en la sangre porta. No se ha encontrado que esto se deba a la pérdida de neuronas del sistema TIDA, pero sí se encontró que la actividad de la enzima hidroxilasa de tiroxina es menor, lo que produce una menor síntesis de dopamina (1).

Durante el ciclo del estro la secreción de PRL es generalmente baja, excepto en el proestro cuando un pico de PRL coincide con el pico preovulatorio de gonadotropinas. Este pico de PRL se atribuye a la elevación previa de estradiol, que actúa directamente en el lactotopo o indirectamente en las neuronas del sistema TIDA. La concentración de DA es menor de manera significativa durante el proestro que durante el resto del ciclo (1).

4] Contribución de la hipófisis posterior al control de la liberación de la prolactina.

El postulado de que la neurohipófisis participa en la regulación de la PRL tiene su fundamento en las siguientes premisas:

- i.- La dopamina es el inhibidor fisiológico de la secreción de PRL.
- ii.- La DA está presente en grandes concentraciones en la neurohipófisis.
- iii.- Hay comunicaciones vasculares entre ambos lóbulos.

En estudios en animales se ha observado que la lobectomía posterior induce una elevación de 2 a 3 veces los valores de prl

sin cambios en las concentraciones de LH y la inyección de DA produce que este cambio revierta. La inhibición en la liberación de PRL por la neurohipófisis puede demostrarse también in vitro en ausencia de otras influencias neurales y vasculares. Estos datos concuerdan con la hipótesis de que la inhibición dopaminérgica se secreción de PRL involucra dos sistemas interdependientes. Uno consiste en el hipotálamo-vasos porta largos y el segundo es neurohipófisis-vasos porta cortos. Dependiendo de las condiciones endocrinas y la naturaleza de los estímulos neuronales u hormonales cualquiera o ambos pueden ser activados (1,2).

5) Regulación de la secreción de prolactina por la GnRH.

En el tratamiento de mujeres con GnRH por hipogonadismo se ha visto que existe una liberación sincrónica de LH y PRL. Esto se ha notado también en mujeres durante la fase lútea del ciclo. Esto sugiere que posiblemente exista un mecanismo común de control de ambas hormonas por la GnRH, que puede gobernarlas en ciertos medios hormonales. Se ha mostrado in vivo que la administración diaria repetitiva de GnRH aumenta la secreción de LH y PRL y subsecuentemente se atenúan de manera importante los pulsos de LH, no así los de PRL. Por tanto, se piensa que el hipotálamo puede ser el lugar donde actúa el análogo de GnRH para estimular la secreción de PRL. También se piensa que la GnRH puede actuar tanto en los gonadotropos como en los lactotropos, en los primeros estimulando y luego regulando la LH y en los segundos estimulando la secreción de PRL al actuar sobre los receptores de TRH. Se ha sugerido que los gonadotropos pueden influir sobre la secreción de PRL a través de un mecanismo de tipo parácrino. Los estrógenos tienen la capacidad de modular la liberación de PRL mediada por GnRH. Los niveles altos de estrógeno estimulan y los bajos la suprimen (7).

B) INTERACCIONES CENTRALES Y PERIFERICAS QUE AFECTAN A LA DOPAMINA YA LA PROLACTINA.

1) Neuropéptidos y Neurotransmisores.

La secreción de prolactina está regulada por una gran variedad de neurotransmisores y neuropéptidos. Las sustancias principales hipotalámicas que regulan la liberación de prolactina son los péptidos opioides y la serotonina. La TRH y el péptido intestinal vasoactivo (VIP) actúan directamente en la adenohipófisis mientras que el ácido gama-aminobutírico (GABA) tiene acción central y periférica. Otros neuropéptidos como la angiotensina, sustancia P, neurotensina, oxitocina y algunos neurotransmisores como la norepinefrina, histamina y acetilcolina tienen también efectos en la secreción de PRL pero su sitio de acción y significado fisiológico no están bien determinados. Los opioides se encuentran ampliamente distribuidos en el cerebro, hipofisis, glándula suprarrenal y otros órganos. Según sus moléculas precursoras se clasifican en tres grupos: la proopiomelanocorticotropina (POMC) da origen a la β -endorfina; la proencefalina es la molécula precursora de la Met-encefalina; la prodinorfina da origen a la Dinorfina y la Leu-encefalina. Dentro del hipotálamo la met-encefalina se localiza principalmente en el área preóptica y el hipotálamo anterior y lateral. La leu-encefalina acompaña a las neuronas magnocelulares cuyos cuerpos están en los núcleos supraóptico y paraventricular y sus terminales en el lóbulo posterior de la hipófisis. La concentración de β -endorfina es mayor en el lóbulo intermedio, donde se produce la POMC (8).

La morfina o los derivados opioides aumentan marcadamente los niveles plasmáticos de PRL; este efecto es bloqueado si previamente se administra Naloxona, que es un antagonista de los opioides. La β -endorfina es unas 500 a 2000 veces más potente que la met-encefalina en cuanto a producir un aumento de PRL. Existe controversia sobre si en condiciones basales la naloxona afecta a

la secreción de PRL (1). Los opioides endógenos pueden o no modificar o no la liberación de PRL en condiciones normales, pero sí son mediadores en la liberación de esta hormona inducida por el stress. Los opioides no son estimuladores directamente en la adenohipófisis, sino que en altas concentraciones producen una alteración transitoria en la inhibición por la dopamina. Su principal órgano blanco es el sistema dopaminérgico hipotalámico. Además, pueden inducir la secreción de una hormona liberadora de prolactina (1,2).

La serotonina (5-hidroxitriptamina) ha probado tener un papel importante en el control de la secreción de PRL. Está asociada de manera primordial con el aumento de PRL inducido por la succión al pezón. La mayoría de la inervación serotoninérgica del hipotálamo se origina del rafe dorsal del cerebro. La inyección sistémica de 5-hidroxitriptofano (que es precursor de la serotonina), la administración intraventricular de serotonina y el tratamiento con medicamentos que eleven la concentración de la misma en el cerebro producirán una marcada liberación de PRL. Estos efectos parecen ser modulados por los esteroides gonadales. El mecanismo por el cual la serotonina estimula la liberación de PRL no está del todo aclarado, sin embargo se piensa que tenga un efecto directo en la adenohipófisis (1,2).

De una manera similar al sistema TIDA existe una vía tuberoinfundibular de GABA, pero a diferencia del sistema TIDA, éste tiene un control doble: uno es estimulador de la secreción de PRL y el otro es inhibitorio. La participación del GABA en la regulación de la prolactina no se conoce con exactitud.

2] Regulación de la dopamina hipotalámica por la prolactina.

A diferencia de otras hormonas hipofisiarias, la PRL tiene varios órganos blanco y no tiene un mecanismo regulatorio como otras hormonas, es decir, retroalimentación por asa larga. La existencia de un asa corta se postuló cuando se demostró que si

se administraba PRL en el hipotálamo se suprimía la secreción de PRL. Se sabe que el líquido cefalorraquídeo (LCR) tiene una concentración de PRL similar a la del plasma y se han identificado sitios de unión específicos para la PRL en la eminencia media y plexos coroides (en donde probablemente la barrera hematoencefálica es incompleta). Otras vías probables por las que la PRL llega al cerebro es mediante captación directa de la circulación general y por transporte retrógrado por los vasos porta (9). Las inyecciones de PRL aumentan la síntesis de dopamina; esta activación conlleva un aumento en la secreción de DA. Estos y otros hallazgos parecen indicar que la PRL regula su propia liberación mediante un sistema de asa corta de retroalimentación. Demarest propone que existen dos mecanismos por los cuales la PRL tiene esta acción: uno es componente tónico, rápido, el cual produce respuesta a alteraciones agudas en la PRL circulante; el segundo es un componente de acción retardada que responde a los aumentos prolongados de PRL y altera la capacidad del componente tónico (1). La hiperprolactinemia crónica, contrastando con las elevaciones breves de PRL plasmática, parece tener algunos efectos deletéreos. Ejerce un efecto neurotóxico en las neuronas del sistema TIDA e induce una marcada disminución en la concentración hipotalámica de dopamina. No se comprende con exactitud el mecanismo por el cual se produce esta neurotoxicidad (2).

3) Interacción con los esteroides ováricos.

Aunque existe acuerdo en que los esteroides ováricos tienen un papel importante en la liberación de PRL, su modo de acción permanece en controversia. Existen varios informes que complican el esclarecimiento de este mecanismo:

- i.- Los esteroides tienen una acción integrada en el cerebro e hipófisis, lo que dificulta la distinción entre efectos primarios y secundarios.
- ii.- Los esteroides regulan la secreción de otras hormonas reproductivas y tienen papel en el comportamiento sexual.

iii.-La progesterona y el estradiol tienen acciones sinérgicas o antagónicas, dependiendo de su concentración plasmática.

iv.-Además de promover la secreción, los esteroides ováricos también están involucrados en la síntesis de PRL.

En animales de experimentación la elevación de PRL que se observa en el proestro esta precedida por una elevación rápida de los niveles de estradiol. La ovariectomía suprime los niveles de PRL por debajo de los basales. Cuando se administra una dosis alta de estrógeno durante el estro, se inician elevaciones diurnas-nocturnas de PRL que caracterizan al pseudocambrazo. La progesterona parece tener un efecto de retroalimentación positiva para mantener este patrón secretor. Aunque no existen cambios cíclicos marcados en los niveles de PRL en el ciclo menstrual humano, existe una elevación marcada dependiente de estrógenos en los niveles de PRL al final del embarazo (10,11).

A nivel del lactotrofo los estrógenos tienen las siguientes acciones:

- estimulan la síntesis de PRL.
- estimulan su almacenamiento y secreción.
- modifican las actividades de la DA y TRH.
- aumentan el número de lactotrofos.
- inducen tumores hipofisarios.

El estrógeno estimula la síntesis de novo de la PRL al unirse a sitios nucleares específicos e inducir la transcripción del gen de PRL al aumentar la síntesis de mRNA. El estradiol aumenta la unión de la TRH a los lactotrofos y favorece la secreción de PRL mediada por TRH. Antagoniza también de manera directa la acción inhibitoria de la dopamina (1,2,3,11).

Los esteroides ováricos ejercen una influencia profunda virtualmente en todos los aspectos de la función reproductiva del cerebro. En el hipotálamo las neuronas que contienen tiroxina-hidroxilasa en el núcleo arcuato son las células "diana" para el estradiol. Los efectos esteroidales son mediados a menudo

por la PRL, aunque lo anterior provee de una base anatómica para una acción directa sobre el sistema TIDA. El tratamiento estrogénico de corta duración aumenta la síntesis hipotalámica de DA y su concentración portal. Un régimen combinado de estrógeno/progestágeno potencia este efecto. Sin embargo esta activación del sistema TIDA no aparece en animales hipofisectomizados, sugiriendo un papel obligatorio de la PRL. El tratamiento a largo plazo con estrógeno reduce la respuesta del sistema TIDA a la PRL (1,11).

La PRL es esencial para la iniciación y mantenimiento de la lactancia. Actúa directamente en el alveolo para promover la síntesis y secreción de proteínas lácteas. La lactancia se inicia por los niveles elevados de PRL junto con el cese de la inhibición por los estrógenos y progesterona, cuyos niveles disminuyen al expulsarse la placenta. La secreción de PRL se mantiene durante la lactancia por el estímulo al pezón. Este es el estímulo más potente natural conocido para la liberación de PRL, ya que a los pocos minutos de iniciado éste, hay una elevación de 30 a 50 veces de PRL que disminuye al poco tiempo del cese del estímulo. La cantidad de PRL dependerá de la intensidad y duración de la succión y el intervalo entre los episodios de amamantamiento. El estímulo del pezón representa un reflejo neuroendocrino clásico; produce impulsos nerviosos en los receptores sensitivos en el pezón, que ascienden por la médula espinal y pasan a través del mesencéfalo al hipotálamo. Además de liberarse PRL hay un estímulo para la liberación de oxitocina por la neurohipófisis y esta hormona produce que las células mioepiteliales del alveolo se contraigan y expulsen la leche por los conductos galactóforos (9). La identificación de la sustancia neural que sirva de mediadora en la elevación de la PRL inducida por la succión al pezón ha sido uno de los tópicos de mayor interés en la investigación concerniente a la PRL. Lógicamente puede deberse a una disminución de DA, a un aumento en un estimulador (¿PRH?) o a ambos. La evidencia en la disminución de DA

no es muy concluyente, ya que se reportan distintos resultados en varios estudios. La concentración de DA en la sangre portal aumenta después de que un cachorro es separado de su madre. El estímulo eléctrico en el nervio mamario para simular la succión evoca un aumento marcado en la PRL plasmática y una caída transitoria aunque significativa de la DA en la sangre portal. Aunque la caída abrupta de DA induce una elevación de PRL, la brevedad de esta caída parece insuficiente para explicar la secreción masiva de PRL durante la succión. Grosvenor ha propuesto otro modelo para el estímulo que representa la succión, en el cual dos procesos interdependientes generan una respuesta bifásica. En la primera fase hay un cese breve de la inhibición dopaminérgica. Esto a su vez activa a la segunda fase, que involucra el estímulo para la liberación de PRH y/o aumento en la respuesta del lactotrofo a la acción de la PRH (1). Existen evidencias de que las neuronas que contienen serotonina participan en la elevación de PRL inducida por la succión. Aunque la serotonina no actúa por sí misma como PRH sí proporciona el eslabón neural entre la señal sensitiva que llega al cerebro desde la glándula mamaria y la DA o PRH hipotalámica, que afecta directamente a la hipófisis. La succión al pezón disminuye los niveles hipotalámicos de serotonina, con un aumento en su metabolito ácido 5-hidroxiindolacético (1,2,9).

5) Interacción entre la glándula pineal y la PRL.

Existen estudios que demuestran que la glándula pineal tiene un papel regulador en la secreción de PRL, sin embargo son pocos los datos actuales para determinar el papel de ésta glándula en las alteraciones de la secreción de PRL. Si se inyecta la hormona pineal melatonina en pacientes con hiperprolactinemia idiopática, se observará normalización de las cifras de PRL, mientras que no sucede lo mismo si la alteración se debe a un adenoma hipofisiario (12).

IV) DOPAMINA : QUIMICA Y PROPIEDADES BIOLOGICAS.

La dopamina, cuya fórmula es 3,4-dihidroxifeniletilamina, es el precursor metabólico inmediato de la norepinefrina y la epinefrina; es un neurotransmisor en el sistema nervioso central y tiene importantes propiedades farmacológicas intrínsecas. Es un sustrato de la enzima monoaminoxidasa y catecol-o-metil transferasa y por ello es ineficaz cuando se administra bucalmente. Por su estructura química se cataloga como una catecolamina. Los sistemas enzimáticos que catalizan la síntesis de catecolaminas existen en neuronas adrenérgicas del sistema nervioso simpático, en diversas neuronas del SNC y en las células de la médula suprarrenal y sistema cromafín. La vía principal de síntesis de catecolaminas fue propuesta hace más de 30 años por Blaschko. La vía sintética llega hasta la norepinefrina en los nervios simpáticos y algunas neuronas del SNC; en otras neuronas la síntesis se interrumpe en la DA, la cual es neurotransmisora en los nervios dopaminérgicos. El punto de partida para la síntesis de catecolaminas son los aminoácidos esenciales fenilalanina y tirosina, que provienen de la proteínas ingeridas en la dieta. En general, el ingreso dietético de tirosina es más que suficiente para la síntesis de catecolaminas; la fenilalanina puede convertirse en tirosina por la enzima hidroxilasa de fenilalanina. Esta enzima no existe en la enfermedad congénita llamada fenilcetonuria. La DA es el primer producto en la serie de las catecolaminas. Las neuronas de los nervios dopaminérgicos carecen de la enzima que convierte a la dopamina en norepinefrina. En los nervios adrenérgicos simpáticos la dopamina constituye aproximadamente un 10% del total de catecolaminas y se admite que funciona como reserva precursora para la síntesis de norepinefrina. La DA tanto en las neuronas como células cromafines se forma en el citoplasma y luego es captada por organitos membranales denominados vesículas de almacenamiento. Las dos

enzimas principales que intervienen en el catabolismo de las catecolaminas son la catecol-o-metiltransferasa (COMT) y la monoaminoxidasa (MAO). La COMT necesita de la presencia de magnesio u otros cationes divalentes para efectuar su acción, que es la de catalizar la transferencia de un grupo metilo desde la adenosilmetionina hacia el grupo meta-(O3) hidroxilo de las catecolaminas y el grupo equivalente de otros compuestos de catecol. La COMT esta distribuida ampliamente en los tejidos, localizándose dentro del citoplasma celular. La MAO cataliza la desaminación oxidativa de las catecolaminas y un gran número de otras aminas para formar los correspondientes derivados aldehídicos. Utiliza al flavin-adenin-dinucleótido como grupo prostético. El producto aldehídico tiene una existencia breve, ya que es oxidado o reducido rápidamente al correspondiente ácido o alcohol. Esto tiene lugar en el cerebro principalmente. La MAO es una enzima mitocondrial que se localiza entre las membranas externa e interna de éste organito celular. La actividad de MAO existe en casi todos los tejidos.

V) RECEPTORES DOPAMINERGICOS DE LA PITUITARIA ANTERIOR.

A) CARACTERIZACION DE LOS RECEPTORES DOPAMINERGICOS HIPOFISIARIOS

Las catecolaminas interactúan con sus células "diana" al unirse a sitios específicos de reconocimiento, designados como receptores, los cuales son proteínas complejas localizadas en la membrana celular. Los receptores no estan fijos de una manera rígida en un sitio particular de la membrana, sino que tienen la capacidad de movimiento lateral, agregación, acoplamiento a transductores membranales o canales iónicos, internalización y reciclaje a la membrana citoplasmática (1).

La activación de un receptor puede significar la apertura o cierre de canales iónicos, la síntesis de fosfolípidos o en

modular la adenilato ciclasa. Estos efectos membranales inician una cascada de reacciones que finalmente resultarán en una respuesta celular como un potencial de acción, activación enzimática o secreción de algún producto. La exposición de un receptor a su ligando a menudo resulta en una atenuación progresiva de la respuesta biológica. Este fenómeno se conoce como desensibilización e incluye una reducción en el número de receptores por internalización de los mismos o desacoplamiento de los receptores de los transductores intracelulares.

para establecer la especificidad de un receptor deben de satisfacerse varios criterios como saturabilidad, cinética de unión, estereoselectividad y correlación con respuestas biológicas conocidas. Para investigar la estructura molecular de un receptor debe de solubilizarse su membrana y purificarse; después pueden usarse técnicas con anticuerpos monoclonales para identificar sus dominios funcionales (2).

Aunque la dopamina tiene similitud estructural con otras catecolaminas, no se fija bien a los receptores alfa o beta adrenérgicos sino que tiene sus propios receptores. De acuerdo con su distribución anatómica y acoplamiento con la adenilato ciclasa, se han designado como receptores D1 y D2. Los receptores D1 estimulan a la adenilato ciclasa cuando son ocupados por sus agonistas; se encuentran principalmente en el núcleo caudado y la glándula paratiroides. Los receptores D2 disminuyen o no tienen efecto en la formación de cAMP. El prototipo de estos receptores se encuentra en los lóbulos anterior e intermedio de la hipófisis. Estudios recientes indican la presencia de otro tipo de receptores designados como D3, que se han localizado en las terminales presinápticas. Sin embargo pudieran ser los receptores D1 pero en un estado de gran afinidad para la unión. En contraste con el cerebro -donde existen todos los subtipos de receptores para la dopamina- en la hipófisis anterior sólo existen receptores D1. Los agonistas de la dopamina como la apomorfina, bromocriptina, lisurida y lergotril muestran una gran afinidad para

ligarse a los receptores D2 y sólo una actividad parcial agonista en los D1. Estos agonistas son los inhibidores de la liberación de PRL tanto in vitro como in vivo. Las butirofenonas y agonistas relacionados son agonistas débiles para los receptores D2 y tienen poca actividad sobre el D1, de tal forma que no afectan la secreción de PRL in vitro pero in vivo producen liberación de PRL, presumiblemente por antagonismo de la dopamina endógena (1,2).

B) RECEPTORES DOPAMINÉRGICOS EN LOS TUMORES SECRETANTES DE PROLACTINA

La hipersecreción de PRL puede producirse por una reducción en la liberación de DA, cambios en el aporte vascular a la hipófisis, pérdida de receptores dopaminérgicos o defectos post-receptor. Existen indicios de que los mecanismos dopaminérgicos inhibitorios en la mayoría de los prolactinomas están intactos, de hecho, la mayoría de los pacientes con hiperprolactinemia muestran una reducción de los niveles de PRL después de tratamiento con DA o bromocriptina. Únicamente una minoría responden poco al medicamento. De aquí que la etiología de los adenomas secretores de PRL permanezca sin aclararse. Weiner ha propuesto que los tumores pueden haber escapado a la regulación dopaminérgica por cambios en el aporte vascular pituitario. En apoyo a esta tesis, se ha mostrado que los tumores inducidos por estrógeno en ratas, aumenta de manera importante la vasculatura, lo cual "diluye" la dopamina que alcanza la adenohipófisis, produciendo un escape en la inhibición tónica de PRL. Sin embargo no existen datos que sugieran este mecanismo en el hombre. Otros estudios (3) han mostrado en animales de experimentación que el receptor dopaminérgico presenta refractoriedad a la acción de la DA.

C) REGULACION DE LOS RECEPTORES D2 EN LA ADENOHIPOFISIS

La sensibilidad de una célula "diana" a la acción hormonal está en relación inversa con los niveles de hormona a los cuales

ha sido expuesta la célula. La cantidad de receptores membranales es uno de los factores que en última instancia regulan la sensibilidad celular. Existe un aumento en la densidad de receptores, en respuesta a un aumento en la hormona análoga. De la misma manera la acción de una hormona puede alterar la sensibilidad de la célula a otra hormona. Esto es lo que se conoce como regulación hormonal heteróloga. La hormona heteróloga puede regular tanto la afinidad como el número de sitios de fijación de otra hormona (3). Muchos estudios han mostrado cambios dinámicos en los receptores dopaminérgicos en la hipófisis anterior que se correlacionan con los niveles de DA que alcanzan la adenohipofisis. Algunos de estos cambios son, sin embargo, de menor magnitud que lo anticipado, lo que puede ser porque también existan receptores DA en otras células distintas a los lactotrofos. De este modo en un inicio se sabía que la DA era el inhibidor específico de PRL; actualmente se sabe que también inhibe a la GH y a la TSH (1,2)

La interrupción del aporte de dopamina a la pituitaria anterior por destrucción quirúrgica del hipotálamo basal medial o lesiones a la eminencia media produce un aumento importante en la sensibilidad pituitaria a la DA. También hay un aumento de un 60% de sitios de unión a la dehidroergocriptina, sin cambios en la afinidad. Esto apoya a la hipótesis de que una reducción de dopamina resulta en una regulación positiva de los sitios de unión para DA y una mejor respuesta hipofisiaria a la inhibición por DA. Se ha reportado también una regulación negativa con el uso crónico de bromoergocriptina.

También se encuentran mecanismos regulatorios de receptores de DA durante el ciclo del estro. Se encuentra un marcado aumento en el número de receptores en el proestro, coincidentes con el pico preovulatorio de PRL. La capacidad fijadora permanece elevada durante el estro y declina en el diestro. Estos resultados están de acuerdo con los estudios que muestran que las concentra-

ciones de DA son menores en el proestro que en el resto del ciclo. Esto también demuestra que los cambios en los receptores dopaminérgicos son de aparición rápida (1,2,3). Los efectos de los esteroides gonadales en la regulación de receptores dopaminérgicos no está bien esclarecida. Al parecer, dependiendo de la concentración y duración de la exposición, los esteroides gonadales pueden afectar a los receptores dopaminérgicos en formas opuestas: una, al cambiar directamente los receptores dopaminérgicos pituitarios y otra, al disminuir la secreción hipotalámica de DA, resultando una regulación positiva. Otras situaciones que aumentan la densidad de receptores dopaminérgicos son la lactancia y el embarazo.

VI) LAS HIPERPROLACTINEMIAS.

El exceso en la secreción y liberación de la prolactina se observa en diversas circunstancias: es evocada en presencia de un problema de fertilidad y puede encontrarse en diversas afecciones hipotálamo hipofisarias y endocrino-metabólicas generales. La hiperprolactinemia puede ser primaria -de origen hipofisiario- y ser responsable de una alteración definida, que altera específicamente el funcionamiento gonadal y la reproducción. Puede resultar de un aumento en la producción de prolactina tanto en su forma monomérica o en sus formas poliméricas (las cuales son biológicamente poco activas). El aumento de PRL puede resultar asimismo de una disminución en el aclaramiento metabólico por afección hepática o renal (1). Como se mencionó, la hiperprolactinemia puede ser primaria o secundaria a la alteración de los mecanismos de control inhibitor o estimulador de su secreción o liberación. Puede ser entonces consecuencia de:

- disminución del tono dopaminérgico o de la actividad de la dopamina o una disminución de la actividad del GABA.
- de la hipertonia de la TRH, del VIP, de la neurotensina.
- de la alteración de moduladores, en particular de los opiáceos, serotonina, tiroxina, glucocorticoides, de la 1,25(OH)₂ D₃.

Dichas alteraciones pueden ocurrir aisladas o asociadas. Las mejor documentadas son aquellas en que se altera el tono dopaminérgico. La hiperprolactinemia puede resultar de una disminución de la dopamina hipotalámica, de una alteración en la transmisión hipotalamo-hipofisaria de DA, de una resistencia a esta catecolamina en relación a una disminución del número o afinidad de los receptores dopaminérgicos del lactotrofo o de una alteración postreceptor.

El clínico observará cuatro tipos de hiperprolactinemias:

- la hiperprolactinemia fisiológica del embarazo
- las hiperprolactinemias secundarias que pueden estar en relación con una enfermedad hipotalámica, hipofisaria o endocrino-metabólica general.

- las hiperprolactinemias primarias, idiopáticas o en relación con un prolactinoma.
- las hiperprolactinemias iatrógenas. (1)

A) HIPERPROLACTINEMIA FISIOLÓGICA DEL EMBARAZO Y POSPARTO.

En el transcurso del embarazo, el hipotálamo y la hipófisis están expuestos a una importante elevación de esteroides sexuales, en especial de estrógenos. La glándula pituitaria aumenta su volumen, en particular durante el segundo y tercer trimestres en relación con una hiperplasia de los lactotrofos. El aumento de PRL plasmática está en estrecha relación con la elevación del estradiol plasmático (2). El mecanismo primario de la hiperprolactinemia es dependiente del hiperestrogenismo; asimismo, parece existir una disminución del tono dopaminérgico hipotalámico, como lo sugiere la débil y retardada respuesta de la TSH a la metoclopramida (3). A pesar de esta aparente disminución en el tono dopaminérgico hipotalámico, parece también haber un aumento de la sensibilidad de los receptores dopaminérgicos a los agentes bloqueadores de los mismos. Después del parto el estímulo al pezón induce una liberación de PRL mediada por un mecanismo probablemente serotoninérgico, el cual puede ser bloqueado por la metergolina (4).

B) HIPERPROLACTINEMIAS SECUNDARIAS.

1.- Enfermedades hipotalámicas.

Todo proceso susceptible de disminuir la liberación de DA o de alterar su transporte hacia la hipófisis producirá una hiperprolactinemia. Puede tratarse de un proceso mecánico de destrucción, de compresión o sección traumática del tallo hipofisiario. Puede observarse en el curso de la sarcoidosis, granulomas eosinófilos y de tumores de la región hipotálamo-hipofisiaria como los craneofaringiomas, meningiomas, pinealomas y después de radioterapia (1). En el curso de las encefalitis se puede producir también una alteración en la secreción de DA.

2.- Enfermedades hipofisarias.

Todo proceso expansivo pituitario que abarque la región infundíbulo-tuberal se acompaña de un aumento moderado de la PRL. Sucede así en los macroadenomas cromóforos no funcionantes, los aracnoidocelos intraselares, responsables del "síndrome de la silla turca vacía" (1,5). La hiperprolactinemia en estos adenomas puede tener diversos significados: puede provenir del tejido hipofisario yuxta-adenomatoso, como consecuencia mecánica de un adenoma expansivo, sea por anomalías funcionales relacionadas a la naturaleza del adenoma o también con la estructura del adenoma: adenoma mixto de tipo somato-prolactínico o adenoma desarrollado a partir de vestigios del lóbulo intermedio de naturaleza neuroendocrina (9).

3.- Actividad física y procesos reflejos:

La hiperprolactinemia puede ser consecutiva al stress, a un evento significativo de la vida afectiva o social, después de alguna competencia deportiva. Las operaciones mamarias o torácicas, los traumatismos o quemaduras de la pared torácica pueden ser responsables de una irritación local, produciendo una hiperprolactinemia refleja, que es comparable a la de la tetada. El estímulo de los nervios intercostales del IV al VI constituye la rama aferente de este reflejo, que es abolido por infiltración anestésica (1,10,11).

4.- Enfermedades endocrinas y metabólicas.

4.1) Estrógenos y progestágenos: Los estrógenos actúan a nivel hipotalámico-hipofisario. El estradiol aumenta la síntesis y liberación de PRL. Este esteroide contribuye a mantener un nivel fisiológico, aumenta también la sensibilidad a la TRH de los lactotropos y posee una potente actividad antidopaminérgica a nivel hipofisario. La administración de etinilestradiol por arriba de un valor umbral de 50 microgramos provoca la

elevación de la PRL en la mujer en periodo de actividad genital (1,5,6). Cuando se utiliza un tratamiento secuencial con 100 microgramos de etinilestradiol, aparece con el estrógeno solo una hiperprolactinemia moderada y una hiperreactividad de la PRL al estímulo con TRH. Cuando se asocia el progestágeno, la PRL basal es normal, pero persiste la hiperrespuesta a la TRH. El uso de estriol no aumenta la PRL. En animales los progestágenos sintéticos poseen una actividad estrogénica intrínseca, que favorece la hiperplasia de los lactotropos, mientras que los progestágenos tipo medroxiprogesterona están desprovistos de esta actividad. El acetato de ciproterona, antagonista de la testosterona, eleva la prolactina en el sujeto normal. Además de su actividad elevando la prolactina, los estrógenos favorecen la multiplicación de los lactotropos, de tal suerte que teóricamente su uso puede favorecer una hiperprolactinemia primaria y un prolactinoma (1,6,7). En contraste con otros medicamentos, en los cuales la suspensión ocasiona la normalización de la PRL, con los anticonceptivos no siempre sucede así (1).

4.2) Afecciones ginecológicas: Todas las afecciones ginecológicas relacionadas con un hiperestrogenismo relativo o absoluto pueden acompañarse de una hiperprolactinemia. El síndrome de los ovarios poliquísticos se acompaña muy frecuentemente de una hiperprolactinemia moderada o de un aumento en la respuesta de la PRL a la TRH. La hiperprolactinemia en este síndrome no parece ser una entidad distinta, sino estar en relación con las alteraciones que provocan una elevación de LH, interviniendo una disminución en el tono dopaminérgico hipotalámico (1,14). La PRL y la LH son particularmente sensibles a la prescripción de bromocriptina, la cual puede inducir la ovulación. Entre otras afecciones ginecológicas señalaremos la endometriosis, los cánceres del endometrio (¿posible papel de la PRL producida por el endometrio?) (15).

4.3) Hipotiroidismo: La hiperreactividad de la PRL bajo la TRH es constante en el hipotiroideo. Los valores basales de PRL están elevados en los hipotiroidismos congénitos y adquiridos durante la juventud; frecuentemente son normales durante el mixedema de la menopausia. Al parecer hay una disminución en la dopamina hipotalámica. La hiperprolactinemia del hipotiroidismo no siempre corresponde a la PRL biológicamente activa (1,16,17).

4.4) Hiperparatiroidismo y pseudohiperparatiroidismo: La administración aguda de hormona paratiroidea eleva la PRL, sin embargo no se observa hiperprolactinemia de manera constante en el curso del hiperparatiroidismo. Puede ser que la PRL se eleve por la PTH y frenada por los altos niveles de calcio. En los pseudohiperparatiroidismos, donde la PTH está elevada, el ritmo circadiano de la PRL está alterado y el estímulo con TRH y metoclopramida produce una respuesta más débil que normalmente.

4.5) Insuficiencia renal: Se observa hiperprolactinemia en la insuficiencia renal aguda y crónica, la cual no está relacionada con la elevación de PTH. Persiste bajo hemodiálisis y desaparece después del trasplante renal. Se corrige por la vitamina 1-25 (OH)₂ D₃, lo que sugiere que esta carencia vitamínica altera la liberación de PRL a nivel hipofisiario. Se observa una falta de respuesta de la PRL a la TRH, aún cuando se elve con la metoclopramida, lo que demuestra que la regulación dopaminérgica persiste. No se ha puesto en evidencia cierta el argumento de una disminución del aclaramiento metabólico (1,5,8).

4.60) Cirrosis hepática y alcohólica crónica: En el curso de estos padecimientos existe una hiperprolactinemia basal moderada y una hiperrespuesta bajo TRH mientras que es normal con clorpromazina. El papel del hiperestrogenismo es probable, ya que son los cirróticos con ginecomastia en quienes se observa más frecuentemente la hiperprolactinemia. Es más frecuente en la

cirrosis etilica que en otros tipos de cirrosis (1,5,6,7,8).

C) HIPERPROLACTINEMIAS PRIMARIAS.

Se distinguen las hiperprolactinemias idiopáticas donde las investigaciones morfológicas actuales, aún las más perfeccionadas no permiten poner en evidencia un adenoma hipofisiario o prolactinoma. Hay un cierto número de características comunes concernientes a la regulación dopaminérgica que unen a estas dos entidades (18,19):

- 1.- El aumento en el tono dopaminérgico central disminuye poco o nada a la prolactina: la administración de L-Dopa, que permite aumentar el tono dopaminérgico central sin modificar el hipofisiario, no modifica la hiperprolactinemia de los prolactinomas y sí disminuye inconstantemente el de las hiperprolactinemias idiopáticas (20). Se observa también que bajo el efecto de la clorpromazina, que es un bloqueador central de la DA, se eleva poco o nada la PRL. La nomifensina que disminuye la recaptura de la DA hipotalámica no disminuye la PRL en estos casos (1,20).
- 2.- Presencia de una elevación endógena del tono dopaminérgico hipotalámico: la realidad de esta situación, atestiguando la persistencia de un retrocontrol normal de las neuronas dopaminérgicas infundíbulo tuberales bajo la influencia de la hiperprolactinemia, es puesta en evidencia cuando se estudia el comportamiento de la LH y de la TSH bajo los antidopaminérgicos. La elevación de este tono dopaminérgico abate a la LH y a la TSH: con metoclopramida la LH se eleva, con sulpirida se libera la TSH. Este tono dopaminérgico es ineficaz en los lactotropos, lo que sugiere un problema del transporte o una relativa insensibilidad de las células prolactinicas a la dopamina hipotalámica (1,8).
- 3.- Resistencia de los lactotropos a la DA: Esta es evocada como una de las diferentes etiologías de las hiperprolactinemias. Los primeros estudios del comportamiento de la PRL bajo DA han sido efectuados con perfusiones de 4 mcg/kg/mn de DA. Bajo

esta posología todas las hiperprolactinemias pueden ser abatidas y se observa el mismo efecto cuando se administra L-Dopa o bromocriptina, que aportan a la hipófisis una actividad dopaminérgica superior a lo normal. A partir de estos estudios se ha sugerido un problema en el transporte de la DA hipotálamo-hipofisiaria en relación con una anomalía del sistema vascular portal que irriga a los lactotrofos y que respeta la irrigación de los sectores gonadotrofos y tirotrofos. Cuando la DA se perfunde a una dosis 1000 veces menor, 4 ng/kg/min, lo cual corresponde a la cantidad fisiológica existente en el sistema portal, la PRL en el sujeto normal disminuye, mientras que en la hiperprolactinemia idiopática no se modifica. Esta resistencia persiste aún con 40 ng/kg/min, pero desaparece con 400 ng/kg/min. La sensibilidad a la DA de los prolactinomas es mayor, ya que el freno en la secreción de PRL puede aparecer con una perfusión de 10 ng/kg/min. Con 20 ng/kg/min de DA, la sensibilidad de la PRL de los sujetos normales y los macroadenomas es comparable, mientras que los microadenomas son resistentes (21, 22).

La disminución en la sensibilidad a la DA de los microadenomas y las hiperprolactinemias idiopáticas no se explica por una reducción en el aclaramiento de la PRL ni por un aumento de la inactivación de la DA, ni por aumento en la masa del tejido lactotrofo. Se considera entonces que existe una anomalía a nivel del número o afinidad de los receptores a la DA o a un eventual defecto postreceptor. En el caso de los macroadenomas, la hipótesis de una anomalía vascular no se puede descartar según los conocimientos actuales (1).

1.- Hiperprolactinemias idiopáticas.

En ausencia de etiología esclarecida, la hiperprolactinemia se califica como idiopática. Es, sin embargo, difícil de afirmar con certidumbre esta entidad, a menos de que ciertos criterios estén en su favor: ausencia de un microadenoma, una reactividad superior a la TRH a la de los adenomas, disminución de la PRL

después de la administración de valproato de sodio, que eleva el tono del GABA central, lo cual no se observa en los prolactinomas (23).

2.- Prolactinomas.

2.1) Características generales.

2.1.1] Micro y macroadenomas: Existen todas las posibilidades anatómicas entre el pequeño adenoma, poco evolutivo y el tumor expansivo e invasivo. El término microadenoma designa un tumor intraselar de un diámetro inferior a los 10 mm, que no modifica la silla turca ni deforma el piso selar de una manera asimétrica. El macroadenoma representa un tumor más voluminoso intraselar o expansivo. En términos neuroradiológicos se distingue el adenoma localizado (grado 0: silla turca normal; grado I: deformación localizada de la pared anterior de la silla; grado II: silla turca abombada) y el adenoma invasivo (grado III: destrucción local de la silla turca; grado IV: destrucción total de la silla). La extensión del macroadenoma se expresa en diversos estadios: (1)

Estadio I: Corresponde a una expansión modesta dentro de la cisterna supraselar, sin compresión del quiasma.

Estadio II: El quiasma es rechazado, así como los recesos anteriores del tercer ventrículo.

Estadio III: La expansión amputa la parte anterior del tercer ventrículo y puede alcanzar los agujeros de Monro.

2.1.2] Frecuencia: La frecuencia de los prolactinomas ha podido ser apreciada por el estudio comparativo de microscopía óptica y electrónica, así como por el estudio inmunohistoquímico de los adenomas hipofisarios. El prolactinoma representa 27 a 35% de los adenomas hipofisarios (24) y 42 a 48% de los adenomas secretantes. La incidencia de los microadenomas en la población general no se conoce, su presencia en autopsias en sujetos califi

cados. como normales varia según las estadísticas entre 3 y 22.5%. De estos un 41% corresponden a prolactinomas (25). Excepcionalmente, un adenoma secretor de PRL puede presentarse dentro del cuadro clínico de un síndrome de Werner.

2.1.3.) Influencia del sexo y la edad: Los prolactinomas son de 5 a 10 veces más frecuentes en la mujer que en el hombre. El microadenoma es más frecuente en la mujer, mientras que el macroadenoma lo es más en el hombre. En la mujer, la edad promedio de presentación es hacia los 28 años (16 a 50 años) y los primeros síntomas aparecen hacia los 20 años. En el hombre se descubren hacia los 35 años y el diagnóstico es más tardío, alrededor de 10 años después de que los primeros síntomas se hacen presentes y con mucha mayor frecuencia los signos son ya de expansión (1).

2.2) Secreción de Prolactina.

La tasa de prolactina plasmática la mayor parte de las veces se correlaciona con el volumen del adenoma. La prolactina sérica se encuentra entre 100 y 500 ng en los microadenomas, no obstante, pueden encontrarse valores de 30 a 50 ng. En los macroadenomas la prolactina frecuentemente es superior a los 500 ng, pudiendo llegar a los 10.000 ng en las formas invasivas. La proporción de prolactina "big-big" identificada en cromatografía parece más importante que en el sujeto normal, sobre todo si se encuentran cifras de PRL en el orden de 500 y 1.500 ng (1,24)

2.3) Influencia de los estrógenos.

Los estudios epidemiológicos han demostrado que la frecuencia de las hiperprolactinemias es proporcional al nivel de estrógenos plasmáticos. Las hiperprolactinemias son más frecuentes en la mujer que en el hombre y sobre todo después del embarazo o posterior a un tratamiento estrogénico. Se ha demostrado que el tratamiento con estrógenos aumenta la actividad mitótica,

el mRNA y DNA en los lactotrofos, la síntesis de PRL y la transcripción del gen de la PRL. El papel de los progestágenos es discutido: para algunos el riesgo de hiperprolactinemia es 2.6 veces mayor o 6.25 veces si el tratamiento es previo a los 25 años de edad. Existe un mayor número de receptores al estradiol en los prolactinomas que en otros tumores hipofisarios y más aún si el tumor es invasor (1.26).

2.4) Receptores de dopamina de los prolactinomas.

Los receptores de dopamina localizados en las membranas de los lactotrofos se identificaron recientemente y no parece existir modificación en la afinidad de los mismos ni cambio en su número, sea cual sea el volumen del tumor. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la densidad de lactotrofos es dos a tres veces mayor que en la hipófisis normal, lo cual puede explicar una disminución en la sensibilidad a la DA (22).

2.5) Micro y Macroadenomas: ¿estadios evolutivos o entidades distintas?

Es difícil responder a esta pregunta, sin embargo hay varios argumentos que favorecen la hipótesis de una entidad distinta. Los dos tipos de adenoma son diferentes en su comportamiento clínico, y raramente se observa la transformación de un microadenoma en un macroadenoma. In vitro la liberación de PRL calculada por miligramo de proteína tisular es más importante en los macroadenomas que para los microadenomas, la DA ejerce una inhibición más potente en los macroadenomas que en los microadenomas y el VIP provoca una liberación de PRL más importante en el microadenoma (22.27).

2.6) Disfunción hipotalámica o anomalía hipofisiaria intrínseca

La incapacidad para abatir la PRL con la asociación de L-Dopa y carbidopa se interpretó inicialmente como a favor de un origen hipotalámico. Las anomalías de la receptividad de la dopamina a nivel hipofisiario reportadas, la normalización

del control dopaminérgico así que el retorno del ritmo nictameral de la prolactina después de tratamiento quirúrgico hablan en favor de una anomalía primitivamente hipofisiaria.

2.6) Anatomía patológica de los prolactinomas.

Los adenomas hipofisarios carecen de cápsulas verdaderas y los límites entre la hipófisis normal y el adenoma puede consistir sólo en una condensación de células normales entremezcladas con las células adenomatosas. Es imposible diferenciar con seguridad un tipo de adenoma de otro a simple vista o por microscopía óptica con tinciones histológicas de rutina. No obstante, pueden identificarse y destacarse algunos rasgos característicos por medio de tinciones tricrómicas y PAS. La confirmación final requiere de métodos de inmunohistoquímica (5,6,8,29). En corte transversal los adenomas suelen ser blandos de color marrón rojizo y las lesiones de gran tamaño pueden mostrar focos de necrosis isquémica, reblandecimiento quístico y hemorragia (lo que se denomina apoplejía hipofisiaria). Al microscopio los adenomas tienen todos un aspecto bastante uniforme. Las células se disponen en láminas, cordones o nidos y únicamente poseen un delicado estroma vascularizado. Algunas veces se producen formaciones papilares o pseudo glandulares. Pueden presentarse focos pequeños o grandes de necrosis por coagulación. Las células suelen ser bastante uniformes y se parecen mucho a sus equivalentes normales. Cuanto más diferenciadas son las células, mayor cantidad de gránulos secretorios tienen en su interior (29). Al crecer, el adenoma ejerce al principio una presión localizada sobre la silla ósea, que se convierte más tarde en generalizada y tiene como consecuencia la ampliación selar. Las lesiones grandes penetran en las estructuras vecinas, así pueden dar la engañosa impresión de invasión de los senos cavernosos y nasales, la base del encéfalo y otras estructuras contiguas. Tal comportamiento local agresivo no implica malignidad (5,6,8,29).

2.7) Efectos del embarazo sobre el prolactinoma.

Se sabe que los estrógenos estimulan la síntesis de DNA y mRNA para el gen de la PRL y, por tanto, la síntesis de la misma. Los estrógenos administrados, ya sea en forma de anticonceptivos orales o tratamiento de reemplazo en la menopausia, producen un aumento de 1.5 a 2 veces los niveles circulantes de PRL. La progesterona al parecer también estimula la secreción de PRL. Durante el embarazo hay un aumento progresivo en el tamaño y número de lactotrofos, con un aumento paralelo en los niveles séricos de PRL. De tal suerte, no es sorpresa que una paciente que tiene un prolactinoma, si recibe tratamiento con bromocriptina y se embaraza, presentará un crecimiento sintomático del tumor, requiriendo operación en algunos casos y en otros resolviéndose la sintomatología con el parto. En diversas series estudiadas, se concluye que el riesgo de que un microadenoma tenga un crecimiento clínicamente importante durante el embarazo es de un 5.5%. Sin embargo, para los macroadenomas el riesgo de crecimiento sintomático es considerablemente mayor, en el orden del 15.5 al 35.7%. Antiguamente el tratamiento para el crecimiento sintomático era quirúrgico, actualmente al conocerse que la bromocriptina reduce el tamaño tumoral y que no produce efectos teratogénicos ha convertido a ésta en el tratamiento de elección (1,6,8).

2.8) Efectos de la lactancia sobre el prolactinoma.

La lactancia produce liberación de PRL y tal estímulo puede promover el crecimiento tumoral. En algunos trabajos, los autores estimulan a que la mujer portadora de un prolactinoma amamante, mientras que otros lo desaconsejan. No se tienen datos concretos, pero se cree que el crecimiento tumoral inducido por la lactancia es menor que el que puede producir el embarazo motivo por el cual no parece desaconsejable la lactancia (1,8).

D) OTRAS CAUSAS DE HIPERPROLACTINEMIAS.

1.- Hiperprolactinemia transitoria durante la estimulación de la ovulación.

Se sabe que la PRL plasmática aumenta progresivamente al elevarse los niveles de estrógenos durante la maduración folicular en los ciclos espontáneos o inducidos. Secundariamente a los altos niveles de estradiol durante el estímulo ovárico hay una hiperprolactinemia en algunas mujeres, la cual es transitoria, principalmente en la fase folicular tardía. Esto tiene importancia pues se ha demostrado que la PRL tiene un efecto inhibitorio en la inducción de la aromatasa por la FSH y la biosíntesis de estrógeno en las células de la granulosa; por lo que la aparición de hiperprolactinemia durante la fase folicular puede interferir con la esteroidogénesis folicular y maduración del oocito (30).

2.- Hiperprolactinemia a expensas de la "big-big PRL".

Hay reportes de mujeres con función ovárica aparentemente normal en quienes accidentalmente se les ha detectado una hiperprolactinemia sostenida. En una gran proporción de estos casos la PRL circulante está en una forma polimérica (las llamadas "big PRL" y "big-big PRL"). Estas formas poliméricas tienen una actividad biológica menor en el receptor de PRL comparadas con la monomérica. Se conoce poco acerca de los factores que pueden influir sobre la secreción de estas formas poliméricas, aunque se sabe que los adenomas son capaces ocasionalmente de secretar estos polímeros. El tratamiento con bromocriptina puede suprimir los niveles de ambas formas. Se ha observado que las mujeres con estas formas de hiperprolactinemia, los niveles de "big-big PRL" son aún mayores durante la fase preovulatoria, en comparación con otras etapas del ciclo. Durante el embarazo y lactancia los niveles de big-big PRL aumentan de 3 a 8 veces. No se conocen las implicaciones biológicas de este fenómeno (31).

3.- Secreción de prolactina inducida por la cerveza.

El folklore médico popular establece que el consumo de cerveza es benéfico para la mujer que tiene dificultad para la lactancia. Se ha demostrado recientemente que la ingestión de cerveza produce un aumento en la PRL sérica en mujeres normales, probablemente por el solsolinol que contiene dicha bebida. Esta sustancia es una tetrahidroisoquinolina presente en la cerveza y otras bebidas alcohólicas, la cual puede interactuar con los receptores opioides y de la dopamina en el cerebro antagonizándolos y favoreciendo así la secreción de PRL(32).

4.- Hiperprolactinemia inducida por fármacos.

El estímulo para la secreción de PRL aparece bajo la influencia de medicamentos que interfieren con las catecolaminas, de manera especial la dopamina. Ciertos medicamentos pueden disminuir la síntesis de DA, tales como la alfa-metil dopa, alfa-metilptirosina; otros pueden interferir con el almacenamiento de la DA como la reserpina y tetrabenzima; pueden bloquear la acción de la DA en los receptores postsinápticos como los medicamentos antipsicóticos (1,5,6,7,8). Entre los medicamentos capaces de producir hiperprolactinemia están:

Tranquilizantes neurolepticos	Fenotiazinas (clorpromazina), Tioxantinas, Azofenotiazinas, dibenzoxacepinas, dibenzotiazepinas, butirofenonas (haloperidol), benzamidas (sulpirida).
Antihistaminicos (H1 y H2)	Meclizina, trifelenamina, cimetidina.
Antihipertensivos.	Alfa-metil dopa, reserpina
Opioides	Morfina, cocaína, heroína.
Hormonas	Estrógenos, TRH.
Antidepresivos	Amitriptilina, imipramina.

Antieméticos Benzamidas (metoclopramida), metopimolida.

Medicamentos no Veralipride
hormonales de
la menopausia

La acción de estos medicamentos es por lo general reversible en cuanto se suprime su administración (1).

E) CONSECUENCIAS DE LAS HIPERPROLACTINEMIAS.

1.- Repercusión de la hiperprolactinemia en los órganos reproductores.

1.1) Estímulo para el desarrollo mamario y lactancia. En el posparto normal, se induce la secreción de PRL por el estímulo al pezón, la hiperprolactinemia juega un papel fisiológico esencial inhibiendo la fertilidad y el comportamiento sexual, asegurando con la lactogénesis la supervivencia del recién nacido. La lactancia tiene un papel de anticoncepción natural; la supresión de la tetada nocturna y la introducción de alimentación artificial se acompañan de una caída de la PRL y reaparición de la ovulación que puede preceder a la menstruación. El efecto mamotrófico puede presentarse fuera del posparto a condición de que los otros elementos del complejo mamotrope estén presentes: glucocorticoides, hormona del crecimiento, factores de crecimiento no bien especificados y sobre todo estrógenos (1).

1.2) Inhibición de la función ovárica: Los efectos sobre la función ovárica se demuestran por los eventos que siguen a la inducción de una hiperprolactinemia por sulpirida: se observa una disminución en la producción de progesterona, asociada a una menor vida del cuerpo lúteo, luego los ciclos se alargan, la fase lútea desaparece y finalmente se instala una amenorrea. La hiperprolactinemia se acompaña de una disminución de los valores basales de LH y una reducción o supresión de la liberación pulsátil de la misma, lo cual altera la maduración del

folículo. Además altera la retroalimentación negativa y desaparece la retroalimentación positiva a medio ciclo del estradiol, lo que impide que exista un pico de LH y se produzca ovulación. La hiperprolactinemia altera a la vez el control central de la secreción de gonadotropinas y la receptividad ovárica. Estas alteraciones sugieren que existe una anomalía cuantitativa o cualitativa en la liberación de GnRH (33). El grupo de Yen ha sugerido que estas anomalías pueden ser consecuencia de un aumento en la DA hipotalámica inducida por el retrocontrol de la prolactina sobre las neuronas infundíbulo-tuberales. La DA disminuye la liberación de LH en mujeres normales y la metoclopramida eleva la LH en mujeres hiperprolactinémicas. El papel de la DA en la liberación de GnRH es aún hipotético en la especie humana (33). En el animal, la dopamina estimula in vitro la liberación excesiva y no pulsátil de la GnRH en el curso de una hiperprolactinemia, lo cual reduce la LH por medio de una desensibilización de los gonadotropos. La influencia de los péptidos opioides que modulan las neuronas dopaminérgicas se restablece después de la administración de naloxona (34). En la mujer con hiperprolactinemia la respuesta de la LH a menudo se encuentra exagerada, la de la FSH más frecuentemente es normal. La bromocriptina, que ejerce un efecto dopaminérgico hipofisiario, pero un efecto antidopamina sobre los receptores dopaminérgicos presinápticos hipotalámicos hace que disminuya la PRL, restaura la pulsatilidad de LH y la retroalimentación positiva del estradiol a medio ciclo (1).

Se ha especulado que los trastornos menstruales observados en pacientes con hiperprolactinemia pueden ser secundarios a un efecto directo sobre el ovario, además de una inhibición central de la liberación de GnRH. Entre los mecanismos posibles se menciona la atresia del folículo dominante, inhibición o interrupción de la ovulación y desarrollo normal del cuerpo luteo y su destrucción prematura. El fundamento para estas

suposiciones es el hallazgo de receptores de gran afinidad para la PRL en las células de la granulosa adyacentes a la lámina basal, siendo éstas las mismas células las que contienen aromatasa. In vitro la FSH induce la síntesis y actividad de la aromatasa, y los niveles altos de PRL bloquean este efecto. In vivo, la PRL bloquea la actividad de la aromatasa en los folículos preovulatorios; también al parecer, disminuye la síntesis de precursores androgénicos, de tal suerte que al final resulta una disminución en la síntesis de estrógenos y menor cantidad de receptores para FSH (1). Es menos claro en el humano la forma en cómo afecta la hiperprolactinemia a la función ovárica. Se ha demostrado que existe PRL en el microambiente folicular, encontrándose niveles de unas 4 a 6 veces mayores en el líquido durante la fase folicular temprana en relación a los niveles séricos. Muchos folículos con altas concentraciones de PRL tienen niveles bajos de estradiol. Por otra parte, en pacientes con PRL sérica mayor de 100 ng/ml frecuentemente se encuentran folículos atrésicos. Los niveles altos de PRL bloquean tanto los niveles basales de estradiol como los estimulados por hCG (1).

El papel de la PRL en la función del cuerpo lúteo es menos claro. La PRL puede estimular o inhibir la función lútea. Si tiene un efecto positivo, se encuentra involucrada en la inducción de receptores para LH que serán útiles en la síntesis de progesterona. Aparentemente esta acción de la PRL es necesaria para completar la luteinización; sin embargo estudios in vitro indican que si la PRL se encuentra en niveles muy elevados tiene un efecto inhibitorio tanto en la síntesis de progesterona como de estradiol (35).

Por lo dicho anteriormente las pacientes que ovulan y tienen hiperprolactinemia pueden tener una mayor frecuencia de biopsias endometriales anormales, de tal suerte que una biopsia fuera de fase requiere que se determine PRL sérica.

1.3) Papel de la hiperprolactinemia en la esterilidad. La asociación entre hiperprolactinemia y fertilidad subóptima se conoce desde hace mucho tiempo, tanto en animales como en el humano. En un principio se sabía que en los animales en periodo de lactancia no se embarazaban mientras persistiese el estímulo intermitente al pezón. En el año de 1822 se reportaron en la literatura los casos de varias mujeres con atrofia puerperal de útero, amenorrea y lactancia persistente. Este síndrome volvió a describirse en 1855 y se conoció como el Síndrome de Chiari-Frommel. En 1953 se describió un segundo síndrome por Argonz-Del Castillo caracterizado por insuficiencia estrogénica, galactorrea y niveles urinarios bajos de estrógenos. Un año después Albright y Forbes reportaron la asociación clínica de galactorrea, amenorrea y niveles bajos de FSH. Desde entonces la asociación entre niveles elevados de PRL en el suero y alteraciones en la función reproductiva ha sido campo de abundantes e interesantes investigaciones (36).

El espectro clínico de la esterilidad relacionada con la hiperprolactinemia incluye galactorrea, amenorrea, oligomenorrea, insuficiencia lútea y disfunción folicular. Estas características se encuentran presentes de manera independiente de la causa de la hiperprolactinemia, ya sea tumores pituitarios o la hiperprolactinemia transitoria. Otros padecimientos que tienen una relación secundaria con hiperprolactinemia como causa de esterilidad incluyen la ovariosis poliquística e hipotiroidismo primario. Estas entidades clínicas en general representan la principal alteración y como tales deben manejarse (1,5,6,7,8).

La esterilidad en pacientes con prolactinoma se debe más a la hiperprolactinemia que al tamaño del tumor, con la excepción de las lesiones masivas. La hiperprolactinemia persistente puede actuar a nivel gonadal o del eje hipotálamo hipófisis, haciendo desaparecer el pico de gonadotropinas a medio

ciclo y produciendo cambios en la secreción pulsátil de GnRH resultando en anovulación. Se especula que la presencia del prolactinoma producirá un aumento en la dopamina hipotalámica por medio de un mecanismo de asa corta, lo cual inhibe la liberación de GnRH. Ocasionalmente un tumor pituitario de gran tamaño se extiende por fuera del espacio de la silla turca y destruye a la hipófisis, incluyendo a los gonadotropos. En estos casos la extirpación del tumor no restaurará la función gonadal por razones obvias. (1,2,7,8).

1.4) Inhibición del comportamiento sexual. Las mujeres que consultan por hiperprolactinemia tienen una disminución en el deseo sexual y eventualmente su capacidad orgásmica ha disminuido en un 80%. El mecanismo de esta inhibición sexual no se ha precisado bien, sin embargo en las mujeres hiperprolactinémicas con frigidez, el estradiol plasmático y sobre todo la dihidrotestosterona plasmática son menores que en las mujeres hiperprolactinémicas con sexualidad normal (1).

2.- Acciones de la prolactina sobre la producción y metabolismo de los andrógenos.

La prolactina puede ejercer múltiples efectos sobre el metabolismo de los andrógenos y en cerca de 40% de mujeres con hiperprolactinemia se observan estas anomalías. Existe una elevación de SDHA la cual resulta probablemente de un bloqueo parcial de la 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, asocia da a una activación de sulfatasas. La testosterona total es normal, pero la globulina fijadora de testosterona (TeBG) disminuye lo cual puede explicar el discreto hirsutismo que se observa en cerca del 24% de estas mujeres. La responsabilidad de la PRL para producir estas anomalías se confirma por el hecho de que desaparecen al normalizarse la PRL (37,38).

3.- Acción sobre el metabolismo hidro-electrolítico.

Si bien en vertebrados inferiores la PRL tiene un papel sobre el metabolismo hidroelectrolítico su influencia en el humano es discutido. Se ha propuesto que la hiperprolactinemia puede estimular la secreción de Aldosterona. Esto se ha demostrado in vitro, en células aisladas procedentes de la zona glomerular de la corteza suprarrenal, en las cuales la elevación de prolactina induce la secreción de aldosterona (1).

4.- Acción sobre la hormona paratiroidea y el metabolismo fosfocálcico.

Se ha reportado que la hiperprolactinemia se acompaña de una elevación significativa de la hormona paratiroidea (PTH), que se corrige con bromocriptina. Sin embargo los niveles plasmáticos de calcio y fosfato son normales. Probablemente los niveles altos de PTH correspondan a una forma biológicamente inactiva de ésta. En el curso de la hiperprolactinemia en la mujer amenorreica, existe una disminución de la densidad ósea, sin alteraciones en el equilibrio fosfocálcico, de la PTH, la vitamina D o la función renal. Este efecto óseo no está relacionado con la disminución del estradiol plasmático, sino que sería la consecuencia de un efecto directo de la PRL sobre el hueso (39).

5.- Acción sobre el metabolismo de glúcidos y lípidos.

La hiperprolactinemia se acompaña de una disminución de la tolerancia a la glucosa con una elevación de la insulina. La corrección de los niveles plasmáticos de PRL se acompaña de una normalización de la regulación de glúcidos e insulinemia. El mecanismo de resistencia a la insulina se desconoce. En ayunas en presencia de hiperprolactinemia la glucemia es normal y la insulina está elevada, así como los lactatos, piruvatos y alanina. Existe una tendencia a la hiperlipidemia a expensas de ácidos grasos libres (1,5).

F) DIAGNOSTICO DE LAS HIPERPROLACTINEMIAS.

1.- ¿Cuándo hay que buscar una hiperprolactinemia?

La prolactina sérica deberá ser cuantificada cada vez que existan signos clínicos que orienten hacia la presencia de un problema gonadal, tanto en la mujer como en el hombre.

1.1] En la mujer.

Deberá pensarse en hiperprolactinemia cuando existan trastornos menstruales (ovulatorios o no), galactorrea aislada o esterilidad sin causa aparente. La amenorrea representa uno de los síntomas más comunes, a menudo se instala de manera progresiva, es casi siempre secundaria, puede aparecer espontáneamente o después del uso de anticonceptivos hormonales o un embarazo. Lo más frecuente es que los niveles séricos de estradiol correspondan a los normales, para la primera fase del ciclo, responde a la administración de progestágenos para producir sangrado y es menos sensible al citrato de clomifeno. Se acompaña de galactorrea en 30 a 87% de los casos, lo cual constituye el síndrome de "amenorrea-galactorrea". No existirá galactorrea si hay hipostrogenismo (1,5,6,7,8).

En una amenorrea secundaria de 6 meses o más el factor causal será la hiperprolactinemia en un 20% de casos. La hiperprolactinemia puede ser causa también de una amenorrea primaria, con un cuadro de hipogonadismo de importancia variable y no existirá galactorrea ya que no hay estrógenos. La opsoamenorrea será secundaria a la hiperprolactinemia en un 10% de los casos. En algunos casos la hiperprolactinemia suprime la ovulación, sin suprimir las menstruaciones; los ciclos son más o menos largos y la curva de temperatura será monofásica. En presencia de anovulación aislada, la hiperprolactinemia está presente en 8 a 33% de los casos, si se le asocia galactorrea se le encuentra en un 40% de casos. La presencia de fase lútea deficiente, en ausencia de galactorrea es menos frecuente (1,7,8).

Raramente la hiperprolactinemia es responsable de una galactorrea aislada, sin anomalías en el ciclo o la ovulación. La galactorrea discreta que se puede observar después de suspender los anticonceptivos hormonales casi nunca tiene significado patológico. Algunos casos de esterilidad sin causa aparente, sin problema patente de ovulación y sin galactorrea pueden asociarse a hiperprolactinemia. en un 2.5 a 4.4% de casos (1). Así pues, el espectro clínico de la hiperprolactinemia puede asociarse ya sea con ciclos ovulatorios normales, ciclos anovulatorios, ciclos con fase lútea corta o amenorrea hipogonadotrópica. Al hacer la evaluación de las pacientes con hiperprolactinemia es importante tomar en consideración posibles causas psíquicas, físicas, stress o enfermedades tiroideas. Hacer un buen interrogatorio de los medicamentos que ingiere la paciente. Al hacer el estudio hay que notar que la duración de los síntomas puede ser larga antes de hacer el diagnóstico, sobre todo en casos de microadenomas hipofisarios. La amenorrea puede ir precedida por un año o incluso décadas de irregularidades menstruales. En algunos casos aparece amenorrea y galactorrea después de una gestación (Síndrome de Forbes-Albright). Innumerables pacientes tienen una historia de uso de preparados hormonales para tratar de corregir los trastornos menstruales. (1, 6, 7)

1.2] En el hombre.

Deberá buscarse en casos de impotencia para la erección, particularmente si se asocia a disminución de la libido, en casos de eyaculación retardada, ausente o retrógrada. En presencia de problemas de la fertilidad sobre todo si se asocian a ginecomastia con galactorrea. La ginecomastia aislada, en particular la del adolescente, no tiene habitualmente relación con hiperprolactinemia. (1)

1.3] En ambos sexos.

El descubrimiento de un tumor hipofisario expansivo, revelado por sintomatología neuro-oftálmica, deberá hacer pensar

en un prolactinoma, principalmente en la mujer después de los 50 años, en presencia de una historia prolongada de amenorrea, calificada como menopausia precoz, en el hombre en presencia de un hipoandrogenismo con problemas de la sexualidad (1).

2.- ¿Cómo objetivar una hiperprolactinemia?

Teniendo en cuenta lo lábil de los valores séricos de prolactina, de su ritmo pulsátil y nictameral, de la influencia del stress, de la alimentación y medicamentos se aconseja suprimir toda terapéutica 48 horas antes de la toma de la muestra, tomarla en ayuno, una hora después de despertar de un reposo largo, en un lugar agradable con motivo de eliminar el stress. EN estas condiciones se podrá considerar que un valor es probablemente anormal si su valor excede los 20 ng/ml. El valor de la hiperprolactinemia puede calificarse según su importancia en: hiperprolactinemia leve entre 20 y 50 ng/ml, moderada entre 50 y 150 ng/ml, importante entre 150 y 500 y considerable entre 500 y 1000 ng/ml o más (1). Las hiperprolactinemias moderadas o subclínicas son siempre difíciles de interpretar: ¿son primarias o secundarias?, ¿qué papel juega en ellas el stress?, ¿acompañan o son responsables de los trastornos ovulatorios o de la sexualidad?. En algunos casos la prolactina basal es normal, pero se puede una hiperprolactinemia subclínica, ya que existe una hiperreactividad a la TRH con una elevación de la prolactina superior a un 500% de su valor basal (1).

G) DIAGNOSTICO ETIOLOGICO DE LAS HIPERPROLACTINEMIAS.

En primer lugar, hay que asegurarse de que no existió interferencia en la toma de la muestra plasmática. Posteriormente hay que determinar si es primaria o secundaria. Para ello contamos con tres métodos: la interpretación de la PRL basal, la exploración neuroradiológica - neurooftálmica y los

estudios dinámicos de la prolactinemia.

1.- Orientación según el valor de la PRL basal: Tiene un gran valor para la orientación, ya que por arriba de los 150 ng/ml puede pensarse en un prolactinoma como puede verse en el cuadro a continuación:

ETIOLOGIAS	VALOR DE LA PROLACTINA BASAL (en ng/ml)				
	-20	20-50	50-150	150-500	+500
Lesiones mecánicas hipotalámico- hipofísicas.	+	+	±		
Neurolep- ticos		+	+		
Estrógenos		+			
Afecciones ginecoló- gicas		+			
Hipotiroidi- sismo	+	+			
Afecciones hepato- renales	+	+			
Idiopática		+	++		
microade- nomas	±		+	++	
macroade- nomas	±	±	±	+	+++

2.- Exploraciones dinámicas de la prolactinemia.

Después de una década las pruebas dinámicas de exploración han aumentado considerablemente. Estas pruebas levantaron entusiasmo y luego decepción, ya que han sido inútiles para el diagnóstico, sin embargo han contribuido a un mejor conocimiento de la fisiopatología de los estados hiperprolactinémicos. EN la práctica hay que notar:

- las investigaciones hormonales complementarias son inútiles si la prolactina sobrepasa los 150 ng/ml ya que se tiene casi la certidumbre de un prolactinoma. El uso de un medicamento es útil para apreciar la eficacia, pero no tiene interés para el diagnóstico etiológico.

- Si la hiperprolactinemia es leve o moderada, es útil practicar dos tipos de pruebas: la prueba de TRH que permite evidenciar una reserva de prolactina y una prueba utilizando un antidopaminérgico como sulpirida o metoclopramida para apreciar el tono dopaminérgico hipotálamo-hipofisiario (1).

3.- Exploración de otras funciones hipofisarias.

El descubrimiento de una hiperprolactinemia y la investigación eventual dinámica de la prolactina deben ser seguidas por una exploración funcional hipofisaria. Esta tiene dos finalidades: apreciar el impacto físico de un adenoma en el eje hipotálamo-hipófisis y precisar el efecto dopaminérgico en las funciones gonádica y tirotrópica (1).

4.- Clínica de los adenomas hipofisarios.

La mayor frecuencia es en mujeres en la quinta década de la vida. Los adenomas pueden tener un crecimiento lento o rápido: el crecimiento rápido suele reconocerse debido a la consecuencia de un aumento en el volumen intraselar y los efectos de la hipersecreción hormonal. Se cree que alrededor de un 70 a 80% de los adenomas hipofisarios son funcionales y la mayoría de ellos secretan prolactina. El diagnóstico es más fácil en la mujer. La presentación de los síntomas en los

adenomas hipofisarios ha experimentado un cambio notable en cuanto a la frecuencia durante las dos décadas pasadas motivado por el refinamiento en los métodos diagnósticos. por ejemplo, mientras que cerca del 90% de los pacientes en una gran serie de tumores hipofisarios diagnosticados en las décadas de 1940 y 50 mostraban trastornos visuales, las series recientes indican anomalías visuales en sólo un 25% de casos. Es de esperarse que este porcentaje disminuya aún más. En contraste, la existencia de anomalías en la función endocrina principalmente amenorrea, disminución de la libido o infertilidad, asociadas con hiperprolactinemia representan actualmente los síntomas y signos observados en la clínica con mayor frecuencia, en tanto que en series anteriores sólo un 25 a 35% de los pacientes iniciaban con síntomas de ésta clase. El aumento del volumen de un tumor intraselar conduce a compresión de la hipófisis y ejerce presión sobre la duramadre suprayacente, la cual comprime al diafragma de la silla turca. Esto por su parte produce cefaleas que son de naturaleza variable: pueden ser frontales, temporales o retro-orbitarias; generalmente son poco intensas, sin asociarse con náusea ni alteraciones visuales no se modifican por cambios posturales y ceden con analgésicos habituales. Una vez que el tumor rompe la duramadre las cefaleas a menudo desaparecen. Una vez que el tumor se extiende por fuera de la silla, las primeras estructuras que encuentra son los nervios ópticos y el quiasma, siendo ésta última la estructura sobre la que el tumor ejerce presión, produciendo los hallazgos clásicos de hemianopsia bitemporal. Si el paciente es sometido a campimetría antes de que se inicie la compresión quiasmática, puede mostrar sólo defectos en el campo temporal superior y frecuentemente las alteraciones son asimétricas. Con la expansión del tumor, la pérdida visual puede progresar hasta la ceguera completa y luego atrofiarse el nervio óptico. Ocasionalmente el crecimiento tumoral es en dirección anterior al

quiasma óptico produciendo un deterioro visual limitado a un ojo. El edema de papila es poco común. Al continuar el crecimiento hacia arriba pueden presentarse síntomas de compresión hipotalámica ventral que incluyen fluctuaciones en la temperatura corporal, hiperfagia, alteraciones en el patrón del sueño y trastornos emocionales. Puede observarse hidrocéfalo interno debido a la presión sobre el tercer ventrículo. En raras ocasiones podrá haber compresión sobre los lóbulos temporal o frontal lo cual produce cambios en el comportamiento y convulsiones. Asimismo, puede observarse compresión del mesencéfalo, que da por resultado signos de los fascículos largos. El crecimiento tumoral en dirección inferior ocasiona ruptura del piso de la silla turca y expansión dentro del clivus o del seno esfenoidal, que puede ser la causa de rinoorra de líquido cefalorraquídeo. Aunque el crecimiento tumoral es gradual y lento, así como la presentación de los síntomas, la aparición súbita de signos y síntomas en una paciente con un tumor hipofisiario puede ser ocasionada por una hemorragia intratumoral o apoplejía hipofisiaria. Cuando se presentaba esta complicación frecuentemente implicaba un pronóstico muy pobre, sin embargo ahora se reconoce que ocurre con bastante frecuencia y sin una presentación tan dramática. En una forma leve puede no ocasionar síntomas o asociarse con cefalea de inicio súbito y de intensidad variable que remite en unos cuantos días. A menudo el sangrado ocasiona la expansión rápida del tumor, lo que puede conducir, si es intraselar, al desarrollo de hipopituitarismo y si es extraselar a la aparición repentina de deterioro visual o ceguera. Se ha comunicado también que puede producirse la "curación" espontánea de un tumor secretor de hormonas.

No se comprenden del todo los factores responsables del crecimiento tumoral. Las dosis altas de estrógeno producen el desarrollo de tumores hipofisarios en ratas, pero no hay datos de que esto suceda en el humano. Es importante reconocer que en ocasiones el crecimiento tumoral parece acelerarse

durante el embarazo. Las mujeres con un tumor hipofisiario que se embarazan tienen un mayor riesgo de presentar síntomas de compresión quiasmática durante el segundo y tercer trimestres. No está claro si esto representa un crecimiento del tumor o de la hipófisis normal, ya que los síntomas suelen desaparecer después del parto (1,5,6,7,8).

H) METODOS RADIOLOGICOS UTILES EN LAS HIPERPROLACTINEMIAS.

El estudio inicial a practicar en una paciente en quien se sospecha un tumor hipofisiario es una radiografía simple lateral y una anteroposterior del cráneo, con técnica especial para la silla turca. Existe desacuerdo considerable entre lo que constituye una silla turca normal en la radiografía con respecto al tamaño, forma y variaciones en la estructura ósea. Utilizando una vista lateral estándar el límite máximo del diámetro anteroposterior, medido como la distancia máxima entre la concavidad anterior de la silla y el borde anterior del dorso de la misma es de 17 mm, y el límite máximo de la profundidad de la fosa hipofisiaria, medido como la mayor distancia desde el piso a una línea perpendicular trazada entre la parte superior del dorso de la silla y el tubérculo de la misma es de 13 mm. Sin embargo, se ha demostrado que estas mediciones de una utilidad limitada (2,40). En un intento por determinar mejor el tamaño de la silla, DiChiro y Nelson utilizaron además la anchura en una vista anteroposterior para calcular el volumen de esta estructura. Consideran el valor máximo superior de 1,100 mm cúbicos, aunque se ha sugerido un valor de casi el doble, utilizando un método de cálculo distinto. (6) El determinar la forma de la silla turca es aún más subjetivo y se han empleado términos como "abultamiento" para indicar que existe un mínimo aumento en el tamaño. Existe controversia acerca de si los grados menores de adelgazamiento o erosión del hueso cortical que forma la lámina dura de la silla o la duplicación de su superficie interna (piso doble) que se ve en cerca del

30% de los pacientes de los que no se sospecha que tengan un tumor hipofisiario, son variantes normales o si son signos tempranos de un tumor hipofisiario. Sin embargo ninguno de estos signos es patognomónico de un tumor hipofisiario. Pueden observarse en el síndrome de la silla turca vacía, en masas paraselares que han invadido la fosa hipofisiaria un aumento en la presión intracraneana y en sus formas leves en pacientes sin evidencia endocrinológica de enfermedad hipofisiaria. Además, su significado debe determinarse en asociación con los demás hallazgos clínicos y de laboratorio (6,40,41).

2.- Tomografía de la silla turca.

Es un procedimiento de cierto valor en casos de duda en las placas simples. La técnica original de la tomografía lineal ha sido reemplazada por la tomografía hipocicloidal biplana, que proporciona mejor resolución y elimina algunos de los artificios de la primera. Utilizando cortes de 1 a 2 mm es posible demostrar regiones locales de erosión o de adelgazamiento que no se observan en la radiografía simple; puede descubrirse la extensión del tumor a los huesos y seno esfenoidal. Se requiere precaución en la interpretación de los hallazgos tomográficos mínimos debido a la dificultad para distinguir entre los cambios tempranos y la variación normal (6).

3.- Neumoencefalografía.

Existe desacuerdo en relación al valor de la información proporcionada por este método en comparación con otros métodos no invasivos. No hay duda que es una técnica excelente para definir la presencia y la expansión extraselar de un tumor, y puede ayudar a diferenciar entre procesos intraselares y paraselares. Es también un método confiable para diagnosticar el síndrome de la silla turca vacía. Algunos neurocirujanos la usan para determinar el tipo de operación que debe utilizarse, y ya que la presencia de una extensión supraselar significativa puede requerir un procedimiento frontal, en lugar de transesfe-

noidal. La inyección de un medio de contraste (metrizamida) en lugar de aire proporciona una definición excelente del área paraselar y es muy útil para delinear el tamaño del tumor (6).

4.- Arteriografía carotídea.

La angiografía carotídea bilateral es útil para definir el grado de extensión lateral y supraselar de un tumor hipofisario y proporciona otro tipo de información: el desplazamiento o la compresión de las arterias cerebrales anteriores o de sus ramas. Este procedimiento es útil para obtener información preoperatoria de desviaciones anatómicas insospechadas de la porción cavernosa de las arterias carotídeas. Es también útil para diagnosticar en fase preoperatoria la presencia de un aneurisma carotídeo que puede causar agrandamiento y erosión de la silla turca (6).

5.- Tomografía axial computada del cráneo.

La aparición de la tomografía axial computada (TAC) ha cambiado y facilitado el diagnóstico de muchas enfermedades intracraneanas y ha permitido la sustitución de técnicas invasivas como la arteriografía y la neumoencefalografía por un método no invasivo. El uso de un medio de contraste inyectado intravenoso o directamente en el líquido cefalorraquídeo ha mejorado la exactitud del diagnóstico tomográfico (6). Es el estudio por excelencia, ya que muestra a la hipófisis, sus contornos, su estructura y las estructuras que la rodean: huesos, nervios y vasos. Con los aparatos actuales de alta resolución es posible hacer cortes hasta de 1 mm. Por otra parte, para el diagnóstico de los pequeños tumores intraselares es posible inyectar un medio de contraste iodado por vía endovenosa y hacer cortes coronales. Los cortes axiales, paralelos a la base del cráneo son un poco menos sensibles. Normalmente en cortes coronales la hipófisis se observa como una estructura cuadrangu

lar densa con un límite superior plano, la altura puede variar de 2 a 7 mm, limitada a ambos lados por los senos cavernosos y nervios oculomotores. Una concavidad del polo superior se observa en algunos casos; sin embargo una convexidad deberá siempre llamar la atención, así como una altura superior a 8 mm. El quiasma óptico es visible siempre dentro de la cisterna optoquiasmática, aún sin inyección de un medio de contraste. El angiogram es fundamental: visualiza las carótidas internas intracavernosas y supraclinoideas. Permite observar la impregnación progresiva de la hipófisis por el medio de contraste, pone en evidencia sobre todo al lecho capilar hipofisiario, que es una estructura ricamente irrigada, intraglandular, verdadera línea media de la hipófisis (6,40,41).

6.- Resonancia magnética.

Este nuevo método dentro del arsenal de los métodos diagnósticos permite poner en evidencia de manera extremadamente precisa los tumores supraselares y sus relaciones con las estructuras vecinas. La incidencia de perfil es la más precisa. Puede utilizarse también un medio de contraste como el gadolín.

7.- Diagnóstico neurorradiológico.

Un buen estudio radiológico o imaginológico deberá proporcionar los medios para responder a la mayoría de preguntas que siguen:

a) ¿Cómo apreciar el volumen del tumor?

- las modificaciones de la silla turca apreciadas por la radiografía estándar de la tomografía en vistas óseas y cortes frontales.

- la imagen del tumor: en los microadenomas la TAC y la resonancia magnética permiten visualizar lesiones de 3 a 4 mm de diámetro; en los macroadenomas, la resonancia magnética en cortes sagitales y frontales autoriza una evaluación muy precisa de la forma y tamaño en sus distintos diámetros.

b) ¿Cuales son las relaciones con las estructuras vecinas?

Es posible identificar con resonancia magnética, en cortes sagitales las relaciones con las estructuras nerviosas (quiasma tercer ventrículo, lóbulos frontales) y la extensión eventual al lóbulo esfenoidal. En cortes frontales las conexiones con el seno venoso cavernoso y la carótida. Estas imágenes permiten a menudo hacer un juicio acerca del carácter invasor o no de las lesiones: un tumor de contorno bien definido y regular, en el cual la forma es esférica u oval, en contacto con las carótidas, es posible que sea encapsulada y accesible a la exeresis total; la imprecisión de contornos, la inclusión de las carótidas, la presencia de irregularidades en su expansión supraselar hablan por el contrario de una forma invasora.

c) ¿cual es la textura del tumor?

Los aspectos del parénquima necrótico o hemorrágico, visible con resonancia magnética o TAC se encuentran con frecuencia. Por el contrario, no es posible distinguir mediante la imagen de la hemorragia y la fibrosis, pero por fortuna esto es raro.

De esta forma la imagenología actual nos ofrece una riqueza de información y una precisión en la evaluación del adenoma que va más allá de las clasificaciones anatomoradiológicas previas, como la de Wilson que se adjunta. Sin embargo, es necesario remarcar que no existe ninguna imagen patognomónica de adenoma hipofisario. A continuación describiremos algunas de las imágenes encontradas según los distintos métodos de imagenología, en casos de adenomas hipofisarios y el diagnóstico diferencial con otras lesiones:

7.1- Adenomas hipofisarios:

7.1.1- Con extensión supraselar. Se describe globalmente el aspecto radiológico de los adenomas con extensión supraselar cualquiera que sea su tipo. Lo más frecuente es que se trate de prolactinomas o adenomas no secretantes.

Radiografía simple. El agrandamiento de la silla turca, la desmineralización de la cortical ósea, de la porción anterior de la silla, del piso o del dorso son muy característicos. La deformación del compartimento selar nos permite a menudo hacernos una idea del volumen de la extensión supraselar, sin embargo pueden observarse adenomas con extensión supraselar con una silla turca normal o apenas modificada. También en los prolactinomas tratados con agentes dopaminérgicos es frecuente ver una reconstrucción del piso selar. El aspecto general de la silla turca permite aún hacer una idea a posteriori del volumen aproximado de un adenoma. Las calcificaciones son raras en los adenomas con extensión supraselar. Su presencia hará sospechar un craneofaringioma.

Tomografía axial computada. En cortes coronales los adenomas con extensión supraselar ocupan a veces de manera asimétrica la cisterna supraselar. Es importante señalar a la imagen del quiasma óptico y sus relaciones con la porción superior del tumor. En los tumores más voluminosos la expansión tumoral puede levantar al tercer ventrículo. La densidad tumoral, después de la inyección endovenosa de un medio de contraste es generalmente homogénea y mayor que la del parénquima cerebral. En otros casos el adenoma puede aparecer hipodenso. Otras ocasiones hay pequeñas zonas de necrosis y hemorragia intraadenomatosa que aparecen hipodensas, redondeadas y de tonalidad líquida. El angiogram permite apreciar el rechazamiento eventual de las carótidas supraclinoideas y de las arterias cerebrales. En cortes axiales el adenoma con extensión supraselar aparece en los cortes seriados como una zona hiperdensa, generalmente redondeada que ocupa al principio la porción central de la cisterna quiasmática. El desarrollo tumoral se hace preferencialmente hacia delante (42).

7.1.2- Adenomas intraselares.

Radiografía simple: pueden demostrar de manera típica una deformación localizada del piso de la silla turca, asociado a un adelgazamiento de la corteza. De hecho, se sabe que los adenomas cuyo tamaño no excede de 5 mm no modifican generalmente la silla turca. Una silla turca normal no elimina la posibilidad de un adenoma. Si el tamaño del adenoma está entre 5 y 10 mm las deformaciones selares no son siempre características y el diagnóstico puede hacerse únicamente por TAC.

Tomografía axial computada: Los adenomas hipofisarios intraselares se presentan casi siempre como una zona redondeada en la cual la densidad es menor que la de la hipófisis sana. Los adenomas son raramente isodensos con el parénquima hipofisario y de manera excepcional más densos o calcificados. Si el tumor mide más de 5 mm de diámetro existen otros signos que pueden confirmar el diagnóstico: erosión localizada del piso selar, abombamiento del diafragma selar por arriba del adenoma, desviación del tallo pituitario (esto raramente se observa si el crecimiento es menor de 6 o 7 mm). al contrario, si el adenoma mide menos de 5 mm, la anomalía en la densidad puede ser el único dato tomográfico. En este caso el angioscan es esencial para el diagnóstico: permite poner en evidencia dos signos mayores en los adenomas intraselares: desviación del lecho capilar hipofisario del lado opuesto al adenoma, el retardo en la impregnación del parénquima glandular del lado del adenoma.

7.1.3- Formas particulares.

a) en función de la extensión tumoral: ciertos adenomas hipofisarios crecen preferentemente hacia delante, en dirección a la parte superior del seno esfenoidal. Las deformaciones óseas producidas sobre la pared anterior son mejor apreciadas en cortes axiales y sagitales. Las diferencias en densidad entre el adenoma y el tejido hipofisario normal pueden ser

en este caso mal definidas; lo mismo ocurre en los adenomas que crecen hacia abajo, en los cuales las modificaciones del piso de la silla son esenciales para el diagnóstico.

b) en función del tipo secretorio. Los adenomas productores de PRL están generalmente lateralizados. Los adenomas de topografía posterior, en contacto con el respaldo de la silla se visualizan mejor en cortes axiales. Los prolactinomas que invaden al seno cavernoso son los menos frecuentes. Por el contrario, la extensión supraselar es frecuente. Bajo tratamiento con agentes dopaminérgicos la regresión del volumen tumoral es paralela a la evolución clínica y biológica del síndrome de amenorrea-galactorrea. La TAC permite controlar la disminución del volumen. Además la vigilancia de un embarazo en la mujer portadora de un prolactinoma tratado con dopaminérgicos puede requerir una vigilancia tomográfica, ya que el aumento en los niveles de estrógenos propios del embarazo puede producir un aumento del volumen tumoral. Los adenomas productores de GH tienen un crecimiento preferentemente hacia abajo, hacia el seno esfenoidal. Los adenomas productores de ACTH son casi siempre intraselares y su diámetro es, por lo general, inferior a 1 cm. Las TAC de alta resolución actuales permiten detectar adenomas de 2 y 3 mm. Los adenomas productores de FSH-LH son generalmente voluminosos y presentan un potencial evolutivo muy marcado. Los adenomas de TSH pueden tener una extensión supraselar (42).

8.- Diagnóstico diferencial imagenológico.

8.1.- Silla turca vacía.

El descubrimiento de una silla turca vacía es una eventualidad frecuente. La silla turca vacía primitiva es consecuencia de una dehiscencia congénita del diafragma selar. Los anatomistas consideran esta dehiscencia en un 25% de los individuos y la frecuencia de la hernia intraselar de la cisterna opto-quiásmática en un 5% de adultos. La radiografía simple permite

sospechar la presencia de una silla turca vacía por ciertas modificaciones morfológicas: agrandamiento de la silla, principalmente a expensas de su diámetro vertical; depresión media y simétrica del piso selar; aspecto conservado de la cortical del piso selar. La confirmación de la silla turca vacía reside en el estudio tomodensitométrico que revela densidad líquida intraselar. Los cortes coronales revelan modificaciones óseas una hipófisis adelgazada, cóncava hacia arriba y rechazada hacia atrás. En la mayoría de los casos el tallo pituitario es vertical, medio y fijo (42).

8.2.- Craneofaringiomas.

Los craneofaringiomas, desarrollados a partir de restos epiteliales de la bolsa de Rathke, se observan principalmente en la región supraselar. Los tumores voluminosos se desarrollan simultáneamente en la región supraselar y en la cavidad selar. Los craneofaringiomas puramente intraselares son raros. La radiografía simple muestra habitualmente calcificaciones tumorales. A la visualización directa del tumor, hay que añadir las modificaciones morfológicas de la región selar como agrandamiento, erosión del dorso, depresión media y simétrica del piso selar. Los signos de hipertensión intracraneana se sobreañaden a veces, tales como desmineralización más o menos pronunciada del dorso y el piso selar y seno esfenooidal. La TAC muestra fácilmente los tres componentes tumorales clásicos. Las calcificaciones, no visibles en la placa simple, se pueden observar con la TAC (42).

8.3.- Otras lesiones.

Otras situaciones en las que debe hacerse diagnóstico diferencial son los quistes de la bolsa de Rathke, quistes epidermoides, abscesos, metástasis, sarcoidosis, meningiomas, gliomas, hamartomas histiocitosis X, quistes parasitarios, etc. (42)

VII) TRATAMIENTO DE LAS HIPERPROLACTINEMIAS.

1) Introducción.

Históricamente, el tratamiento quirúrgico y con radiación eran los únicos métodos existentes para resolver los casos de prolactinomas. Las pacientes que tenían un microprolactinoma eran tratadas con extirpación selectiva del tumor con operación transesfenoidal y si el tumor era más grande por la vía frontal. Por otra parte, la radioterapia tenía un uso limitado, ya que frecuentemente producía hipopituitarismo y daño a las estructuras adyacentes a la hipófisis. El tratamiento quirúrgico, con técnica de resección selectiva del prolactinoma por vía transesfenoidal tenía éxito para disminuir los niveles de PRL dentro del rango normal en 70-80% de pacientes con tumores menores de 10 mm (microadenomas) y en 25-40% de pacientes con tumores mayores de 10 mm (macroadenomas) (1). Si los tumores eran pequeños, las complicaciones transoperatorias eran mínimas y el seguimiento inicial de los casos parecía indicar que era el tratamiento de elección. No obstante, el seguimiento a largo plazo mostró una recurrencia importante de hiperprolactinemia y aún del tumor hipofisario (2). Desde la segunda mitad de la década de los 50's en que se reconocieron por vez primera las implicaciones médicas de los derivados del cornezuelo de centeno, el descubrimiento de nuevos derivados sintéticos o semisintéticos capaces de disminuir los niveles de PRL, el tratamiento médico ha ocupado un capítulo importante dentro de la Endocrinología. La investigación en búsqueda de un derivado del cornezuelo de centeno que suprimiese la PRL, con efecto tóxico mínimo, fue iniciada por Flückiger y Wagner en Suiza en 1960, descubriéndose el mesilato de Bromocriptina. Los estudios clínicos de evaluación de este medicamento demostraron que la

respuesta obtenida era al menos equivalente a la cirugía en "73"

lo que se refiere a disminución de los niveles de PRL, ovulación y tasas de embarazo (3). En 1985, Molitch y colaboradores (4) condujeron un estudio multicéntrico para evaluar la eficacia de la Bromocriptina (BRC) para reducir el tamaño de los adenomas pituitarios secretores de PRL, encontrando resultados excelentes con el uso de éste fármaco, concluyéndose que es eficaz para reducir la masa tumoral y que debe ser usado como tratamiento inicial en las pacientes con este problema. Una vez documentada la eficacia de la BRC en los estados hiperprolactinémicos, se han investigado y descubierto nuevos derivados ergotamínicos útiles a menores dosis y con menos efectos colaterales, existiendo en la literatura una gran cantidad de artículos referentes a estos nuevos derivados. En la actualidad existe acuerdo general en cuanto a que los adenomas hipofisarios deben ser tratados, y en general, el tratamiento médico debe ser el de primera instancia. En muchos casos el tratamiento médico producirá una disminución importante en el tamaño del tumor y la paciente puede ser mantenida en tratamiento médico por mucho tiempo. Aún en ausencia de un macroadenoma, debe de tratarse la hiperprolactinemia, siendo las razones para ésto el deseo de embarazo, la anovulación u oligo-ovulación, defectos en la fase lútea y prevención de osteoporosis (si la paciente cursa simultáneamente con hipoestrogenismo). En relación a este último punto, se sabe que la hiperprolactinemia puede por sí sola contribuir a la osteoporosis por lo que el control de ésta es el tratamiento de elección, por encima de la estrogenoterapia sustitutiva (5). Algunas pacientes con hiperprolactinemia cursan con una disminución en la libido, lo cual se corrige con el tratamiento médico. En el momento actual la BRC es el medicamento más uti-

lizado en los ESTADOS Unidos para el tratamiento de las hiperpro-
"74"

lactinemias, independientemente de su origen.

2) Tratamiento quirúrgico de los adenomas hipofisarios.

La finalidad de este tipo de tratamiento es prevenir la extensión extraselar y corregir la hipersecreción de hormonas sin afectar la secreción de otras hormonas hipofisarias. Desafortunadamente es difícil conseguir resultados óptimos (1).

Un avance importante en el tratamiento quirúrgico de los adenomas hipofisarios ha sido el abordaje transesfenoidal. Este procedimiento fue favorecido inicialmente por Harvey Cushing durante la segunda y tercera décadas de este siglo. Fue abandonado en un principio por presentarse complicaciones tales como rinorrea de líquido cefalorraquídeo y meningitis. Gracias al uso de antibióticos y a la vigilancia y selectividad videoradiográfica del microscopio operatorio -que permite reconocer el tejido adenomatoso y resecarlo mediante instrumentos especiales- este tipo de abordaje nuevamente se puso en boga y es el más comúnmente utilizado cuando se recurre a la operación. Cuando el tumor es grande y tiene extensión supraselar, en particular cuando ocurre pérdida visual importante, suele preferirse la hipofisectomía por vía frontal (2). Otros métodos quirúrgicos utilizados son la cranihipofisectomía, la hipofisectomía térmica y la implantación local de material radioactivo. Antes de la operación es conveniente practicar una evaluación endocrina, ya que es útil para decidir la extensión de la resección quirúrgica necesaria. Si la paciente tiene intacta la función de órganos blanco periféricos como las suprarrenales, tiroides, etc está indicada una operación conservadora; sin embargo, si se documenta

hipopituitarismo en el preoperatorio, existen pocas razones para conservar el contenido de la silla turca. Bastará dejar una pequeña porción de tejido adenohipofisiario para mantener la función. Muchos neurocirujanos consideran indispensable practicar una arteriografía carotídea preoperatoria o un pneumoencefalograma para definir la anatomía circundante y su potencial distorsión por el tumor; otros cirujanos piensan que es suficiente una tomografía axial computada (3). Durante el transoperatorio es conveniente administrar glucocorticoides debido a la posibilidad de que se elimine más tejido normal del que se había planeado. Se administra hidrocortisona a dosis de 50 mg cada 6 horas, disminuyendo progresivamente en el postoperatorio (6). Durante el postoperatorio deberá evaluarse la función hipofisiaria para determinar la necesidad terapéutica de sustitución. Deberá observarse cuidadosamente a la paciente para excluir la posibilidad de Diabetes insípida. Es común la presencia de poliuria y aumento de la osmolaridad plasmática durante el postoperatorio inmediato, sobre todo si ha ocurrido lesión al tallo hipofisiario. La persistencia de estos hallazgos después de las primeras 48 horas suele indicar destrucción del tallo o de la neurohipófisis, con deterioro permanente de la función. Deberá pues efectuarse un cuidadoso balance de los líquidos y administrar en caso necesario 5 U intramusculares de vasopresina (4-6).

2.1- Resultados del tratamiento quirúrgico.

El seguimiento a corto plazo informa que el tratamiento quirúrgico por vía transesfenoidal cura entre el 70 y 90% de los prolactinomas con diámetros menores de 10 mm (microadenomas) y un 25 a 40% de tumores mayores de 10 mm (macroadenomas). En general, mientras más grande es el tumor y la extensión por fuera

de la silla turca, hay menor oportunidad de éxito. Serri y cols. (2) hicieron un seguimiento a largo plazo de mujeres con prolactinoma después de adenomectomía transesfenoidal. Estudiaron a 44 pacientes, 28 de las cuales eran portadoras de microadenomas y 16 macroprolactinomas. Después de la operación, en 24 pacientes del primer grupo se habían normalizado los niveles de PRL y se habían reanudado los ciclos menstruales normales. Lo mismo aconteció con 5 pacientes del segundo grupo. Después de un periodo de 4 años en promedio, la mitad de las 24 pacientes habían tenido recurrencia de la hiperprolactinemia y en 4 de las 5 pacientes del segundo grupo. No existió evidencia radiológica de recurrencia tumoral en ninguna paciente. Trataron entonces de encontrar un factor que permitiese predecir que pacientes tenían mayores posibilidades de tener recurrencia de la hiperprolactinemia. Encontraron que el nivel plasmático de PRL en el postoperatorio inmediato era mucho menor en las pacientes que no tuvieron recurrencia que en las que sí se presentó, y que dicho nivel puede tomarse como factor predictivo (6). Tucker y cols. (7) piensan que un valor sérico de PRL normal a los 6 meses de la operación indica curación definitiva, en contraste con los hallazgos de Serri y colaboradores (2), quienes encuentran recurrencias después de un año de la operación. Cicarelli (8) reporta en su seguimiento de 4 años de pacientes aparentemente curadas después de adenomectomía, que la hiperprolactinemia recurrió en el 36% de las pacientes entre 5 y 90 meses después de la operación, acompañada de síntomas clínicos, pero sin evidencia radiológica de crecimiento tumoral. Maira (9) reporta también el seguimiento a largo plazo de 119 pacientes sometidas a tratamiento microquirúrgico transesfenoidal, en el cual se había resecado todo el tumor en 98 casos y en el resto se había considerado resección parcial. En 61 pacientes con aparente

resección total se logró la persistencia de valores normales de PRL; de los 37 casos restantes en 30 hubo recurrencia de hiperprolactinemia con valores menores de 200 ng/ml sin datos de nuevo crecimiento tumoral y 7 con niveles de PRL mayores de 200 ng/ml con evidencia de recurrencia tumoral.

Se calcula que la mortalidad para la operación transesfenoidal es de un 3% y para la vía frontal oscila entre 1.2 a 10% (6).

3) Tratamiento médico de los estados hiperprolactinémicos.

A partir de 1978 el tratamiento de las hiperprolactinemias sufrió un importante cambio con la introducción del mesilato de bromocriptina (BRC). En 1980 las indicaciones de este medicamento se ampliaron para incluir la prevención de la lactancia posparto y fue aprobado para el tratamiento de la esterilidad relacionada con hiperprolactinemia en 1980, en que su uso estaba restringido a la presencia de un adenoma pituitario. Aunque la BRC sigue a la vanguardia de los medicamentos usados en el tratamiento no quirúrgico de los estados hiperprolactinémicos se han descubierto y estudiado otros medicamentos, muchos de ellos derivados del cornezuelo de centeno y otros con estructuras químicas distintas con utilidad comprobada clínicamente.

En 1986 se llevó a cabo un simposio nacional en los Estados Unidos para tratar de unificar los criterios terapéuticos, cuyas conclusiones se enuncian seguidamente: se reunieron 29 expertos a los cuales se les sometió a un cuestionario. En las pacientes con hiperprolactinemia funcional la BRC fue el tratamiento de elección de inicio, 23% de los participantes la usan por 6 meses, 20% por un año y 40% indefinidamente. Si el tratamiento inicial no logra conseguir una supresión permanente de la PRL

el 60% de los participantes recomiendan continuar con dosis bajas de BRC. Las pacientes anovulatorias con hiperprolactinemia no tratadas con BRC deben ser tratadas con progestágenos cíclicos. El seguimiento de las pacientes con hiperprolactinemia funcional será determinando PRL a intervalos de 6 meses según el 55% de los participantes, 24% de ellos la determina cada 12 meses y el resto la determinan en otros intervalos. Los estudios radiológicos los recomiendan repetir el 80% a intervalos entre 1 y 8 años.

Cuando se encuentra un microadenoma, el tratamiento primario con BRC lo prefieren el 75% de participantes, seguido por manejo expectante por el 24% y por operación transesfenoidal por el 7%. El deseo de embarazo no cambia el tratamiento de elección. Se utilizan los siguientes índices para monitoreo de las pacientes: niveles seriados de PRL (97%), historia y exploración física (45%), TAC (59%), campimetría (24%). La evaluación radiológica se hace anualmente según el 17%, cada 2 años según el 37% y en intervalos que se van ampliando según los estudios previos por el 55%. La campimetría se hace en intervalos que se van ampliando según estudios previos por el 28%, mientras que el resto de expertos no usan este procedimiento en el seguimiento. Cuando se les interrogó como evaluar la eficacia del tratamiento quirúrgico el 100% usa los niveles posoperatorios de PRL, 14% usan pruebas de estimulación y 38% repiten los estudios radiológicos. La evaluación de la eficacia del tratamiento médico fue menos uniforme: 71% utilizan la respuesta clínica, 27% usan el nivel de PRL después de suspensión temporal de los medicamentos y 83% usan niveles de PRL durante el tratamiento. Cerca de 2/3 de los participantes han notado regresión permanente del microadenoma de forma espontánea o después del tratamiento con BRC.

El tratamiento de inicio para los macroadenomas fue la BRC por el 78%. Su uso como adjunto preoperatorio de la resección quirúrgica lo emplean el 57% de los interrogados. Si la operación fue el tratamiento de elección, la mayoría de los expertos piensan que las pacientes requerirán probablemente tratamiento adicional como radioterapia o BRC. El 89% respondió que si eligen el tratamiento primario con BRC la duración debe ser indefinida. El 83% tratan de reducir la dosis de mantenimiento de BRC después de obtener un control satisfactorio del crecimiento del macroadenoma. El seguimiento subsecuente es mediante historia clínica y examen físico por el 55%, niveles seriados de PRL por 93%, IAC seriadas por 82% y campimetrías por 62%. Muy pocos usan la resonancia magnética como medio para el seguimiento de los macroadenomas. Los niveles de PRL se determinan cada 3 meses por 31% y cada 6 meses por el 62%. Los estudios tomográficos se usan en intervalos variables. El 70% de los participantes piensan que la edad del paciente no modifica la elección del tratamiento primario.

El papel del tratamiento con anticonceptivos orales en pacientes con microadenomas o macroadenomas fue consultado con los expertos: 62% sienten que no es apropiado el uso de estos hormonales en pacientes con microadenomas y 97% proscriben su uso en pacientes con macroadenomas.

El embarazo no es un riesgo especial para pacientes con microadenomas según el 97%, en cambio 94% de los expertos piensan que una paciente con un macroadenoma tiene un riesgo importante durante el embarazo. El 59% de ellos tratan a estas pacientes de manera expectante, mientras que el 41% usan BRC durante todo el embarazo. Las pacientes con prolactinomas y embarazo fueron seguidas durante el mismo con campimetrías por 79% historia y examen físico por 62% y niveles séricos de PRL

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

por 17%. Aunque la aparición de trastornos visuales durante el embarazo es poco frecuente, la mayoría de los expertos que utilizan la campimetría refieren que no se sienten tranquilos sin este modo de vigilancia. Para las pacientes en quienes el tumor se expande durante el embarazo el 90% de los interrogados inician el tratamiento con BRC, 20% se inclinan por la resección del tumor y 20% por el parto si esto es apropiado.

Cuando se les interrogó sobre el tratamiento de la mujer con amenorrea/galactorrea o con galactorrea sola, con PRL normal muestran una hiperreactividad a la TRH, pueden ser candidatas a TRC. Cuando se les preguntó si la hiperprolactinemia intermitente es una entidad clínica de importancia, el 37% respondieron afirmativamente y 48% que no lo sabían.

Interrogados sobre la frecuencia de defectos de fase lútea en su población de pacientes, el promedio de presentación fue de 13.5% con rango entre menos de 1% a 40%. La incidencia media de hiperprolactinemia en pacientes con fase lútea inadecuada se estimó en cerca del 10% con rango entre menos del 1% a 50%. Por tanto en el tratamiento de fase lútea inadecuada por hiperprolactinemia el 74% modifican la dosis de BRC para lograr niveles de PRL en valores normales.

En mujeres euprolactinémicas con síndrome de ovarios poliquísticos, quienes presentan resistencia al citrato de clomifeno, el 50% de los expertos inician con BRC. Por otra parte cuando se les preguntó si es apropiado iniciar con BRC en la anovulación con PRL normal que no responde al clomifeno, el 67% respondieron de manera negativa.

A la pregunta de si la hiperprolactinemia sola es un factor de riesgo de desarrollo de osteopenia, el 64% respondieron que sí lo era. El 59% piensan que las pacientes con hiperprolactinemia deben ser tratadas con BRC hasta que el papel

de la PRL y el metabolismo óseo se defina mejor. Cuando se les interroga sobre el uso de tratamiento estrogénico de reemplazo a una paciente con diagnóstico radiológico de microadenoma, el 54% respondieron afirmativamente, la respuesta fue negativa por el 82% cuando se trata de un macroadenoma (12).

3.1- Los alcaloides del cornezuelo de centeno.

Los alcaloides del cornezuelo de centeno son producidos por el hongo "claviceps purpurea", que infecta los granos, especialmente los de centeno, cuando estos crecen en condiciones de humedad excesiva. Se dice que este hongo es una verdadera "fábrica de fármacos", ya que produce tiramina, histamina, acetilcolina, y otros productos biológicamente activos. La ingesta accidental de alcaloides del cornezuelo de centeno en el grano contaminado puede documentarse en la historia desde hace unos 2,000 años, encontrándose descripciones de envenenamientos epidémicos característicos (ergotismo). Las consecuencias más notorias del envenenamiento son demencia con alucinaciones, vasoespasma prolongado (que puede producir gangrena) y contracción del músculo liso uterino (de aquí su uso como abortivo). En la Edad Media el envenenamiento por los alcaloides del cornezuelo de centeno se denominó "Fuego de San Antonio", ya que se invocaba a este santo para aliviar los dolores quemantes de la isquemia vasoespástica. Además de los efectos mencionados, los alcaloides del cornezuelo de centeno producen diversas acciones periféricas y sobre el sistema nervioso central. Los análisis detallados de la estructura-actividad y las modificaciones semisintéticas adecuadas han producido

un gran número de sustancias farmacológicas de gran valor clínico potencial o comprobado (13).

3.1.1) Farmacología.

a) Química y Farmacocinética.

Se pueden identificar dos familias principales de compuestos que incorporan el núcleo tetracíclico Ergolina: los alcaloides aminados y los alcaloides peptídicos. En ambas clases existen medicamentos de importancia clínica. Al comparar la estructura de la noradrenalina, dopamina y serotonina con el núcleo de la ergolina se hace aparente su semejanza y esto sugiere una gran versatilidad farmacológica de los alcaloides del cornezuelo de centeno. Estos compuestos se absorben de una manera variable en el aparato digestivo. La dosis bucal de ergotamina por ejemplo es aproximadamente 10 veces mayor que la intramuscular; la velocidad de absorción y las concentraciones sanguíneas máximas después de la administración oral pueden mejorarse con la ingestión de cafeína. La absorción después de una dosis intramuscular es lenta, pero por lo general confiable. La BRC se absorbe de una manera más completa en el aparato digestivo que la ergotamina o derivados aminados. Los alcaloides del cornezuelo de centeno son extensamente metabolizados en el organismo. Los metabolitos primarios son hidroxilados en el anillo A y los alcaloides peptídicos también son modificados en su fracción peptídica. La mayor parte de los productos de eliminación de la metisergida son desmetilados en la posición N 1.

b) Farmacodinamia.

b.1- Mecanismo de acción: Estos medicamentos actúan sobre diversos tipos de receptores. Sus efectos incluyen acciones agonistas

o antagonistas en los receptores adrenérgicos alfa, receptores de serotonina, y acción agonista sobre los de dopamina del SNC. Además algunos miembros de la familia de estos compuestos tienen una elevada afinidad por los receptores presinápticos. Hay un efecto estimulante poderoso sobre el útero y otros tipos de músculo liso, que no está claramente asociado con el estímulo de los receptores citados. Las variaciones estructurales incrementan la selectividad de ciertos miembros de la familia por tipos específicos de receptores, el uso clínico de un agente dado no se asocia de manera inevitable con todas las acciones anteriores.

b.2- Efectos sobre los órganos y sistemas:

- Sistema nervioso central: Según las descripciones tradicionales del ergotismo, ciertos alcaloides existentes en la naturaleza son alucinógenos potentes. El LSD es un compuesto semisintético que con mayor claridad muestra este efecto. Los receptores dopamínicos del SNC desempeñan un papel importante en el control extrapiramidal y en la regulación de la liberación de PRL. La BRC tiene la selectividad más alta por estos receptores entre los derivados disponibles actualmente. La BRC suprime en forma directa la secreción de PRL de los lactotropos hipofisarios al activar a los receptores dopamínicos reguladores. Compite por la fijación en estos receptores con la propia dopamina y otros agentes agonistas esta como la apomorfinina. Este efecto se discutirá luego.

- Músculo liso vascular: El efecto dominante sobre los vasos sanguíneos es de vasoconstricción. Esta acción combina los efectos agonistas en los receptores alfa, de serotonina y posiblemente de triptamina. La notable acción específica

antimigraña de ciertos medicamentos de este grupo esta relacionada con su efecto sobre el receptor vascular o neuronal para la serotonina. Los efectos vasoconstrictores no revierten con el uso de antagonistas alfa, de la serotonina o combinaciones Solo con vasodilatadores potentes de acción directa como el nitroprusiato sódico son eficaces para revertir el vasoespasmo.

- Músculo liso uterino: la acción de los alcaloides del cornezuelo de centeno sobre el útero parece combinar efectos agonistas alfa, serotoninérgicos y otros. Sin embargo es notable que la sensibilidad de la célula miometrial a los efectos estimulantes de estos fármacos varía drásticamente según el estado hormonal, de tal suerte que el útero gestante a término es más sensible que en etapas previas del embarazo y mucho más que el útero no gestante. En dosis pequeñas pueden provocar la contracción y relajación rítmicas del útero. En dosis mayores inducen la tetania uterina.

- Músculo liso de otros órganos: casi no tienen efecto sobre el músculo liso bronquiolar, variable en el del aparato digestivo -pudiendo aparecer náusea, vómito, y diarrea en algunas personas-. El efecto es compatible con la acción sobre los receptores del centro emético y los receptores de serotonina gastrointestinales.

c) Toxicidad:

Los efecto tóxico. más comunes de los alcaloides del cornezuelo de centeno son gastrointestinales como diarrea, náusea, vómito y dolor abdominal. El efecto tóxico más peligroso de la sobredosificación con agentes como la ergotamina o ergonovina

es el vasoespasmio sostenido, que puede provocar gangrena o infarto intestinal. Otros efectos observados son la fibrosis retroperitoneal cuando se utiliza la metisergida por tiempo prolongado (13).

3.2- Farmacología de los derivados del cornezuelo de centeno más utilizados en el tratamiento de las hiperprolactinemias.

3.2.1.- Bromocriptina.

Se utiliza este medicamento en forma de mesilato de Bromocriptina, que es un derivado sintético de la ergocriptina, la cual es un alcaloide del cornezuelo de centeno. Su nombre químico completo es conocido internacionalmente como:

2-bromo-alfa-ergocriptina

Tiene un peso molecular de 751 daltons y la adición del átomo de bromo hace que este alcaloide sea un potente agonista dopaminérgico, con preferencia para los receptores dopaminérgicos D2. Prácticamente todas las acciones farmacológicas de la BRC obedecen al estímulo de los receptores dopaminérgicos en el SNC, sistema cardiovascular, eje hipotálamo-hipófisis y aparato digestivo.

La BRC se absorbe con rapidez en el aparato digestivo, pero sólo en un 30% de la dosis administrada. Su metabolismo hepático es extenso, de tal forma que la biodisponibilidad sistémica sólo es una fracción de la dosis administrada. Las concentraciones máximas en el plasma ocurren entre 1.5 y 3 hr de la dosis bucal y la vida media plasmática es de unas 3 hr. La mayor parte de sus metabolitos son inactivos y se excretan por la bilis. Los efectos adversos suelen relacionarse con su actividad como agonista dopaminérgico. Estos efectos pueden separarse en dos

grupos: los que se ven al iniciar el tratamiento y los vinculados con el tratamiento prolongado. Los iniciales comprenden náusea, vómito e hipotensión postural. En el tratamiento prolongado pueden observarse estreñimiento, reacciones psiquiátricas, discinesias, intolerancia al alcohol y vasoespasmo digital. El mesilato de BRC se expende como tabletas de 2.5 miligramos. Este medicamento se comenzó a utilizar en los Estados Unidos en el año de 1978 para el tratamiento del síndrome de amenorrea-galactorrea. A partir de 1980 sus indicaciones aumentaron para incluir la prevención de la lactancia posparto (1980), tratamiento de la Enfermedad de Parkinson (1982), tratamiento de la infertilidad femenina relacionada con hiperprolactinemia (1980). Desde 1985 las indicaciones para la BRC incluyen el tratamiento de disfunciones asociadas con hiperprolactinemia:

- Amenorrea con o sin galactorrea.
- Esterilidad.
- Hipogonadismo.
- en pacientes con un adenoma secretante de PRL que puede ser el mecanismo básico de los problemas anteriores.

-Uso en los Prolactinomas

Existen varios estudios que han demostrado que la BRC es eficaz para normalizar la PRL sérica y reducir el tamaño de los adenomas hipofisarios en un gran porcentaje de pacientes (40-90%). Además el estudio histológico de los prolactinomas extirpados de pacientes tratados con BRC mostraron modificaciones en la estructura celular y morfología, comparados con los pacientes no tratados. Dichos cambios consisten en una disminución de la cantidad de gránulos secretores de PRL, degeneración de los organelos relacionados con la síntesis de PRL y con su almacenamiento (mitocondrias, retículo endoplásmico

rugoso y aparato de Golgi); reducción en el tamaño nuclear y citoplasma. No obstante los estudios de seguimiento después de la suspensión del tratamiento con BRC mostraron reexpansión tumoral y recurrencia de la hiperprolactinemia en muchos pacientes. En los microprolactinomas se sabe poco sobre el efecto de la BRC en el tamaño tumoral. Se ha encontrado reducción en el tamaño del microadenoma medido por TAC de alta resolución en cerca del 75% de pacientes, según reportes de la literatura. Aunque se ha demostrado una disminución persistente de la PRL sérica en pocos estudios después de suspender el tratamiento, no se sabe si esto depende de la dosis, tamaño tumoral o variabilidad biológica del mismo. Otros estudios muestran una disminución clara del tamaño tumoral hasta en 62% de pacientes tratados con BRC: la dosis y tiempo de administración para lograr este efecto son muy variables, pero la dosis es alrededor de 7.5 mg diarios (14,15).

El mecanismo por el cual los agonistas de la dopamina pueden reducir el tamaño de los prolactinomas no se ha dilucidado con certitud, sin embargo se ha sugerido un efecto antimitótico en los lactotropos y antiproliferativo; una reducción en el lecho vascular puede tener también influencia. El efecto de disminución del tamaño tumoral esta encadenado con la disminución de PRL. Otro efecto notable es la normalización de los defectos visuales producidos por el adenoma, bajo tratamiento con BRC.

Debido a que parece producir reducción en el tamaño de los adenomas, se recomienda su uso para mujeres que desean embarazarse y tienen un adenoma. Las tasas de embarazo de pacientes tratadas con BRC por hiperprolactinemia secundaria a un adenoma varía de 37.5 a 81%. En una serie de pacientes el tratamiento con BRC produjo una tasa de embarazos de 37.5% para pacientes con macroadenoma y un 70% para microadenomas (6).

Un macroadenoma debería tratarse antes de que la paciente intente embarazarse, ya que el aumento del tamaño del tumor que puede ocurrir durante el embarazo puede provocar trastornos visuales u otros signos neurológicos. En 91 embarazos de 85 pacientes con microadenomas sin tratamiento previo aparecieron síntomas visuales en 1.1%, cefalea en el 3.3% de los casos. (2)

Muchos clínicos recomiendan que una paciente con un macroadenoma en tratamiento con BRC por esterilidad debiera utilizar métodos de barrera, por al menos tres meses, antes de intentar el embarazo. Durante este tiempo se instruirá a la paciente a determinar la fecha de la ovulación y la duración del ciclo mediante la temperatura basal corporal. Al final del período de tres meses se evaluará si la ovulación es adecuada y puede intentarse el embarazo. Si éste se logra, deberá estudiarse a la paciente con frecuencia, en busca de signos y síntomas de expansión tumoral, en cuyo caso puede requerirse una operación transfenoidal, el uso de bromocriptina o dexametasona.

Recientemente se ha demostrado que el tamoxifén (fármaco antiestrogénico) suprime el crecimiento y secreción de prolactina de los prolactinomas en las ratas. El tratamiento combinado de Tamoxifén y bromocriptina produce una marcada supresión de los niveles de prolactina en 6 de 10 pacientes estudiadas por Völker; suprimió la galactorrea y amenorrea en 4 de ellas y una se embarazó. Es posible que el tratamiento combinado de bromocriptina-tamoxifén sea de utilidad en casos resistentes a las dosis usuales de bromocriptina (16,17)

Desde hace algunos años se tiene la impresión clínica de que el tratamiento con bromocriptina en mujeres normoprolactinémicas puede mejorar la fertilidad en pacientes que ovulan y restaurar la menstruación normal en casos de mujeres

que ovulan y restaurar la menstruación normal en casos de mujeres que no ovulan. Existe la posibilidad de que una elevación oculta de PRL intermitente pueda ser la responsable de la disfunción ovulatoria en ciertas mujeres "sensibles" aún cuando sus determinaciones de prolactina sérica sean normales. En algunas de estas mujeres puede encontrarse galactorrea, lo cual indica una hipersensibilidad tisular a la PRL endógena y puede ayudar a identificar a las pacientes que responderán a la BRC. La administración de BRC a dosis habituales durante la fase folicular y periovulatoria al parecer mejora la maduración folicular y ovulación. Asimismo pacientes con niveles séricos de prolactina "normales altos" (mayores o iguales a 15 ng/ml) pueden beneficiarse con la administración de bromocriptina a la hora de acostarse.14,15)

Uso en los trastornos menstruales.

Si bien es cierto que muchas mujeres con trastornos menstruales son subfértiles, no todas ellas desean embarazarse. La hiperprolactinemia es una de muchas causas de amenorrea secundaria y trastornos menstruales. La amenorrea hiperprolactinéica puede indicar un adenoma pituitario. La incidencia de galactorrea asociada es variable, pero es cerca de un 70 a 75 % de los casos. El papel de la prolactina sobre el control del ciclo menstrual es incierto. Probablemente altera^{ns} los niveles de FSH y LH con efecto adverso sobre la ovulación. La bromocriptina ha demostrado ser muy eficaz para el tratamiento de la amenorrea con o sin galactorrea asociada a hiperprolactinemia, ya que normaliza los niveles de PRL, suprime la galactorrea y reestablece los ciclos menstruales normales.

La fase lútea deficiente es una disfunción compleja que responde de manera impredecible a diversos tratamientos. Tres

de once pacientes estériles tienen fase lútea deficiente y de éstas, un 40 a 47% tienen hiperprolactinemia. Se ha logrado cierto éxito en el tratamiento de la fase lútea deficiente con bromocriptina al disminuir la prolactina, aumentar los niveles de estradiol, progesterona y la vida del cuerpo lúteo. (14, 18, 19)

Tratamiento de la esterilidad femenina.

Cerca de un tercio de las mujeres que se presentan con esterilidad tienen algún problema relacionado con prolactina elevada. Debido a que la prolactina se identificó en el humano en 1970, hay muchos estudios clínicos y experiencia que demuestra que la bromocriptina es segura y efectiva para el tratamiento de los problemas de esterilidad relacionados con la prolactina. (ver tabla). En 1977, Pepperell (20) estudió 37 mujeres que no se embarazaron con tratamiento de clomifeno. Veinte de estas mujeres tenían niveles elevados de prolactina al comienzo del tratamiento. La reducción de los niveles de PRL se logró en todas con bromocriptina. Diecisiete ovularon y 14 de ellas se embarazaron.

El patrón de liberación de PRL es circadiano, con los niveles séricos con tendencia a un pico durante las horas de sueño. Las elevaciones que están claramente por arriba de lo normal pueden aparecer a cualquier hora. La bromocriptina es útil para reducir dichas elevaciones. Al hacer determinaciones frecuentes de PRL durante el ciclo menstrual se ha encontrado que en muchas pacientes anovulatorias puede haber picos preovulatorios de PRL, que duran de 1 a 3 días y que coinciden con el pico preovulatorio de estradiol. Después de la supresión de estos picos con bromocriptina muchas se han embarazado. (21)

3.3) Reacciones adversas.

La incidencia de efectos adversos es alta (alrededor de 69%), pero generalmente son leves o moderados. Los tratamientos son abandonados por los efectos secundarios en aproximadamente 5% de los pacientes. Los efectos secundarios son en orden decreciente: náusea (49%), vómito (5%), dolor abdominal (4%), congestión nasal (3%), constipación (3%) y diarrea (3%). La aparición de efectos secundarios puede ser menor si se reduce temporalmente la dosis a la mitad de una tableta dos o tres veces al día. (13,15,19)

3.4 Interacciones farmacológicas.

La eficacia de la bromocriptina puede ser menor en pacientes que conjuntamente toman algún medicamento con actividad antagonista de la dopamina como las fenotiacinas y butirofenonas. Aunque no hay datos concretos que demuestren interacción de la bromocriptina con otros derivados ergotamínicos, no se recomienda su uso conjunto.

3.5) Dosis y administración

Se recomienda que la bromocriptina se tome junto con algún alimento. Se deberá vigilar a la paciente frecuentemente durante la dosificación para determinar la menor dosis que produzca respuesta terapéutica. La dosis inicial de bromocriptina es de media a una tableta diaria de 2.5 mg. Se puede aumentar 2.5 mg cada 3 a 7 días, según se tolere, hasta alcanzar una dosis óptima, la cual es usualmente de 5 a 7.5 mg diarios. Para reducir el riesgo de un embarazo durante el tratamiento, se recomienda un método mecánico anticonceptivo, hasta que se hayan reestablecido los ciclos ovulatorios normales. (13,19)

3.6) Bromocriptina de larga duración.

Recientemente se ha producido una nueva forma de bromocriptina inyectable de larga duración, la cual en los estudios clínicos a que ha sido sometida ha mostrado ser altamente efectiva en el control de la hiperprolactinemia. Esta forma del medicamento tiene un comienzo de acción rápido y una actividad prolongada. Sin embargo debido al vehículo que se utiliza, ácido poliláctico, su uso por tiempo prolongado no es adecuado, por lo cual se ha empleado principalmente para iniciar tratamientos en pacientes con prolactinomas. Afortunadamente este inconveniente ha sido superado al cambiar el vehículo por D,L-poliláctido-coalicolid-glucosa, lo cual hace que tenga una degradación corporal en menos de 3 meses. Esto permite la inyección repetida de ésta fórmula de depósito. Los estudios preliminares han mostrado que tiene una buena tolerancia local y sistémica, induce una supresión rápida y duradera de los niveles de PRL (hasta por 28 días). (22).

3.7) Otros derivados ergotamínicos usados en hiperprolactinemias.

Existe una variedad de derivados ergotamínicos que inhiben la lactancia al suprimir la secreción de prolactina. Al parecer actúan como agonistas dopaminérgicos por mecanismos localizados a nivel hipofisiario. Entre ellos encontramos la n-D-6-metil-8-isoergolenil-N'-N-diethyl-carbamida hidrógeno maleato (lisurida), la 2-cloro-6-metilergolina-8beta-acetonitrile metanesulfonato (lergotril) y la (8beta)-8-((metiltio)metil)-6-propilergolina (pergolide). En la actualidad el letergotril no se utiliza más debido a que presenta toxicidad hepática. Todos estos medicamentos

interactúan con las neuronas dopaminérgicas e inducen en animales de experimentación cambios conductuales consistentes con un efecto emético de la dopamina. También tiene una acción antagonista en los adrenoreceptores y los receptores de serotonina. La bromocriptina es la que tiene una mayor duración de efecto; la bromocriptina y la lisurida tienen un comienzo de actividad más lento *in vitro*. Los estudios clínicos han mostrado que todos son efectivos para la normalización de los niveles de prolactina, independientemente de la causa de esta. Los efectos colaterales serios son infrecuentes. (23,24,25).

3.8) Medicamentos no ergotámicos.

Los agonistas dopaminérgicos son el tratamiento de elección en las hiperprolactinemias e inhibición de la lactancia, así como también son útiles en el tratamiento de acromegalia y enfermedad de Parkinson. Sin embargo el hecho de que ocasionalmente producen efectos secundarios ha hecho que se investiguen otros medicamentos no ergotámicos para el tratamiento de estos padecimientos. El CV 205-502 (octahidrobenc(o)quinolina) es un medicamento nuevo con actividad supresora de la prolactina. Es el primer agonista dopaminérgico no ergotámico, específico para receptores D_2 , y por esta selectividad tendría menores efectos secundarios. Además por su vida media prolongada es posible su administración una vez al día. El 71% de pacientes tratadas con este medicamento por Van der Heijden (26) normalizaron sus cifras de PRL con dosis menores de 0.100 mg una vez al día y no tuvo ninguna supresión de tratamiento por efectos secundarios, lo cual hace que sea un medicamento prometedor para el tratamiento de los estados hiperprolactinérmicos.

3.9) Farmacología específica de la Lisurida.

Desde el punto de vista químico la lisurida es el maleato de la N - (D-6-metil-8-isoergolenil)-N-N-dietyl urea. Su fórmula condensada es C-24, H-30, O-5, tiene un peso molecular de aprox. 338.46 daltons, cristaliza en prismas a partir de solución etanólica, se funde a 200 °C y en solución alcohólica tiene una absorción espectrofotométrica máxima a 313 nm. A diferencia de la bromocriptina, que es del grupo de los alcaloides llamados aminados, la lisurida pertenece al grupo de los aminados y su estructura básica corresponde a un derivado del ácido lisérgico; la cadena lateral unida al carbón 8 tiene una composición semejante a la urea; los dos primeros anillos de la estructura policíclica recuerdan la fórmula del indol. En farmacología experimental la dosis letal-50 por vía endovenosa en el ratón es de 14.4 mg/Kg.

Utilizando lisurida marcada con C-14 en la porción "ureica" de la molécula, donde asienta la función cetona y con una actividad específica de 130 mCi/mg, Humpel (27) demostró que en la administración oral los niveles plasmáticos corresponden a un modelo corporal abierto de dos compartimientos. La absorción es relativamente lenta y los niveles máximos se obtienen entre 2 y 3 horas después de su ingestión. La vida media del compuesto original y de sus metabolitos radioactivos es del orden de las 1 a 8 horas y no parece haber eliminación tardía de material radioactivo. No se elimina en su forma original, sino como metabolitos, en partes aproximadamente iguales por la bilis y la orina, teniendo ésta vía una vida media de 8 a 10 horas. Las reacciones de metabolismo se han identificado como una monooxigenación que da un derivado 2- ceto, así como una N-de-etilación e hidroxilación del sistema aromático, al igual

PERFIL FARMACOLOGICO DE LA LISURIDA

DOSIS BAJAS

Alta afinidad para receptores de dopamina y serotonina

Inhibicion funcional de neuronas
serotoninergicas del rafe dorsal
e inhibicion de efectos perifericos

Prevencion de ataques de migraña
(dosis diaria de 0.075 mg orales)

Alta afinidad por receptores dopaminergicos de la
adenohipofisis

Inhibicion de la liberacion de PRL
(efecto agudo) y sintesis

Prevencion de la lactancia,
trat.de galactorrea, amenorrea
y otras alt.del ciclo (dosis
de 0.4-4 mg orales)

PERFIL FARMACOLOGICO DE LA LISURIDA (II)

DOSIS INTERMEDIAS

Alta afinidad para receptores de
dopamina en el estriatum

Activacion posinaptica de
de dopamina. receptores

Tratamiento de E.Parkinson
y enf.relacionadas.(dosis
diarias de 0.6-10 mg orales)

DOSIS ALTAS

Union a receptores alfa y beta

Efectos alfa adrenoliticos y
beta bloqueadores

Sin correlacion clinica

que sucede en la rata.

La administración de lisurida a dosis de 100 a 300 mcg hace descender la prolactina sérica muy probablemente por dos mecanismos, al parecer mediante la dopamina: disminución de la liberación por parte de los lactotrofos pituitarios y destrucción del material almacenado en su retículo endoplásmico; sin embargo, este efecto se manifiesta después de un período latente de 30 minutos, el cual no se ha explicado de una manera clara.

Dentro del sistema nervioso muestra una elevada afinidad por los receptores dopaminérgicos del cuerpo estriado (de aquí su uso en la enfermedad de Parkinson) y en una mayor proporción que otros alcaloides es fijado en los núcleos dopaminérgicos del hipotálamo, responsables de la liberación de la dopamina, que suprime la prolactina. Quizá lo más importante es que se fija en los receptores dopaminérgicos de los lactotrofos de la adenohipófisis. En este sentido se calcula que tiene una actividad cuando menos 10 veces mayor que la mostrada por la bromocriptina. La actividad de disminución de la prolactina circulante que se obtiene con una dosis única se prolonga por 8 a 12 horas y parece ser acumulativa con dosis repetidas. En pacientes con prolactinoma el efecto supresor de la prolactina se prolonga mucho más allá de la suspensión del medicamento, sin que se haya observado fenómeno de "rebote". (8, 29, 30, 31, 32, 33, 34)

Por su calidad dopaminérgica y por una cierta actividad antagonista de la serotonina, induce cambios conductuales en la rata macho castrada que la llevan a una actitud de "monta" con una mejor erección, intromisión y eyaculación. No se reporta ninguna acción carcinogénica con el uso prolongado de la droga; por el contrario, se previene el desarrollo espontáneo

de tumores pituitarios y eso prolonga la vida de los animales. Hay que hacer notar que en los estudios en roedores y monos la lisurida atraviesa rápidamente la barrera hemato-encefálica, e igualmente alcanza niveles elevados en la cavidad amniótica de las hembras embarazadas, pero sin demostrarse ningún efecto teratogénico. La lisurida fue embriotóxica sólo en dosis con la cual algunos de los animales adultos murieron. En la hipófisis, se alcanzan concentraciones de 5 a 10 veces mayores que en la sangre. Esta acumulación puede ser la razón por la cual los efectos de disminución de PRL aumentan con la administración repetida. En el humano la lisurida se absorbe por completo, pero tiene -como muchos derivados ergotamínicos- un efecto variable al paso por el hígado. La actividad de disminución de la prolactina no parece tener relación con los niveles plasmáticos, sin embargo los efectos secundarios son más probables con los altos niveles sanguíneos. La variabilidad de los niveles plasmáticos puede ser la razón por la cual la dosis necesita ser ajustada individualmente en todas sus indicaciones, excepto la prevención de la lactancia postparto (en la cual los agentes agonistas dopaminérgicos son tolerados de una manera particularmente buena, debido posiblemente a una farmacocinética alterada o a tolerancia cruzada con los estrógenos). La lisurida tiene una vida media ($t_{1/2}$) de 3 horas. Nuevamente no hay correlación con sus efectos en los niveles de prolactina, los cuales

disminuyen con una dosis única por 8 a 12 horas. Esta observación apunta hacia una acumulación pituitaria, así como la observación de que el efecto de disminución de prolactina es mejorado claramente con la administración repetida, y los niveles plasmáticos de prolactina permanecen bajos por días o semanas después de terminar el tratamiento en pacientes con adenomas secretantes de PRL. El efecto de disminución con una dosis de 0.2 mg de lisurida es equipotente a una dosis de 2.5 mg de bromocriptina. Iguales efectos dosis-dependientes se observan en inhibición de la lactancia postparto y se observa un menor efecto de "rebote" con la lisurida, probablemente por una mayor afinidad de los receptores dopaminérgicos a la lisurida y a su acúmulo. El tratamiento con agonistas dopaminérgicos ha demostrado ser muy útil en mujeres lactantes con mastitis ya que reduce la congestión mamaria y es posible en algunos casos evitar los antibióticos. Los agonistas dopaminérgicos son capaces de inhibir la galactorrea ya sea esta por hiperprolactinemia o no y disminuir la mastodinia y otros síntomas del síndrome premens-trual. Los efectos benéficos de este tratamiento en las alteraciones psíquicas y electroencefalográficas de este síndrome probablemente no sean resultado del efecto de disminución sobre la prolactina, sino más bien pueden reflejar la interacción con otros sistemas dopaminérgicos o serotoninérgicos en el cerebro, tal como sucede en el tratamiento preventivo de la migraña

con lisurida.

No se sabe con certeza si los fármacos que disminuyen la Prolactina son también útiles en otras enfermedades mamarias como la mastopatía fibroquística o si pueden reducir la incidencia de tumores mamarios con el uso prolongado de los medicamentos, como se ha demostrado en los estudios con animales. En el tratamiento de las hiperprolactinemias se debe esperar que los niveles mayores de prolactina sean producidos por los adenomas pituitarios (más de 100 ng/ml y particularmente más de 500 ng/ml), que por regla general necesitarán dosis mayores de lisurida. Es sin embargo mejor empezar con dosis bajas, incrementándolas lentamente; se administrarán junto con alimento (lo cual ayuda a disminuir los efectos secundarios como náusea). Si con la dosis habitual de 0.4 a 0.6 mg no se consigue un efecto en la sintomatología y los niveles de PRL, la dosis puede aumentarse semanalmente o mensualmente hasta que la prolactina se normalice.

No obstante el notable éxito con el tratamiento con agonistas dopaminérgicos en las hiperprolactinemias, el tratamiento no deberá iniciarse en cuanto se detecten los niveles elevados de PRL. Se requiere de un diagnóstico diferencial que elimine otras causas como son el estrés o hipotiroidismo o bien el uso de medicamentos que eleven la prolactina. (28,29,30,31)

3.9.1- Farmacocinética de la lisurida en el humano.

Las investigaciones sobre la farmacocinética en el humano se hicieron con la sustancia activa marcada con ^3H tras la aplicación oral y endovenosa con una dosis estándar de 12.5 microgramos IV y 25 mcg oral.

Absorción: Tras la administración oral se absorbe un 30 a 60% del medicamento. Parece ser que la absorción empieza a funcionar ya en el estómago inmediatamente después de la aplicación oral, con un tiempo de vida media de aprox. 30 minutos, la velocidad de absorción se halló en la gama media. Hasta 1.5 hr después de la aplicación hay que contar con una fluencia de la sustancia activa en el organismo.

Concentración de la sustancia activa: El tiempo de vida media de la lisurida inalterada en el plasma se determinó en 2.3 ± 0.4 horas después de la infusión intravenosa; tras la administración por la vía oral no fue posible una medición segura debido a la baja concentración en el plasma. Con un metabolismo comparable puede partirse de la base de que la concentración en el plasma de la lisurida a las 4 hr es de aprox. la mitad del valor máximo y a las 8 horas después de la aplicación, aún de un octavo. No sería deseable, por tanto un intervalo de aplicación mayor de 8 hr.

Metabolismo: La lisurida es metabolizada intensamente en el organismo. Esto se ve claramente del tiempo de vida media del

fármaco inalterado,acortado en comparación con la actividad de ^3H en la sangre.Parece se que es especialmente importante la disgregación del grupo N'-etilico, en el que estuvo marcada con ^3H la sustancia:5 días después de la aplicación intravenosa se eliminó en la orina con una media de $1.6 \pm 0.6\%$ de la dosis en forma de actividad de ^3H volátil con un volumen de orina de 1,600 mL.No se encontró indicio alguno de un metabolismo importante durante el primer paso por el hígado.

Eliminación: La lisurida marcada con N'-etil-1- ^3H se eliminó en la proporción 6:4 con la orina y las heces después de la aplicación por vía endovenosa.Tras la administración por vía oral se aumenta la cantidad de sustancia en las heces, lo cual se puede interpretar como una absorción incompleta.Aproximadamente el 80% de la sustancia se elimina hasta 12 horas después de la aplicación con un tiempo de vida media de 4 horas aproximadamente.Más tarde, la eliminación se realiza con un tiempo de vida media de 1.2 días. (33)

3.9.2- Usos

a) En la Enfermedad de Parkinson: La mayoría de los pacientes con enfermedad de Parkinson responden a menudo dramáticamente al tratamiento con L-Dopa.Sin embargo ,después de algunos años la eficiencia de la droga disminuye y aparecen fluctuaciones en el rendimiento,generalmente junto a diversos efectos colatera-

les (disquinecias, reacciones psíquicas diversas). La declinación de la respuesta a la L-dopa ha sido atribuida a la progresión de la enfermedad con la consiguiente degeneración gradual de las neuronas nigroestriadas al punto tal que las células remanentes son incapaces de sintetizar a partir de la L-dopa la cantidad suficiente de dopamina necesaria para estimular los receptores estriados. Estos pacientes, por los menos en teoría, pueden beneficiarse con fármacos que actúan directamente sobre los receptores estriados, es decir, los agonistas dopaminérgicos.

La lisurida es una droga promisoría en el tratamiento de esta enfermedad, con una dosis promedio entre 5 y 6.4 mg diarios. Sin embargo algunos autores describen un fenómeno de agravamiento de las manifestaciones parkinsonianas con dosis bajas del medicamento al comienzo del tratamiento. La lisurida por su actividad independiente de la síntesis presináptica de dopamina podría ser especialmente útil para aquellos casos de enfermedad avanzada que ya no responden a la L-dopa. (41,42)

b) Supresión de la lactancia .Las concentraciones elevadas en el suero de PRL durante el posparto son responsables de la iniciación y mantenimiento de la lactancia en el humano. El uso de medicamentos con actividad de disminución de la PRL produce una inhibición inmediata de la lactancia. Entre ellos la bromocriptina ha sido ampliamente usado. Otros medicamentos como la

L-dopa y el lergotril no han mostrado aceptación clínica. En mujeres sanas la lisurida suprime la secreción basal de PRL y la inducida por TRH, por lo cual puede ser utilizada para propósito de supresión de la lactancia. Con dosis de 200 a 300 mcg tres veces al día se logra una supresión de PRL en el posparto, con una potencia comparable a la mostrada por la bromocriptina. Afortunadamente la aparición de efectos secundarios con estas dosis es poco frecuente y son bien tolerados. (27,28,29,31,43,44)

c) Trastornos del ciclo menstrual.

Se ha utilizado a la lisurida en el tratamiento de trastornos menstruales. La administración oral de 100 microgramos de lisurida suprime los niveles de prolactina en mujeres hiper y normoprolactinémicas. De Cecco y cols. estudiaron 54 pacientes con amenorrea secundaria e hiperprolactinemia; 17 mujeres tenían una silla turca asimétrica o agrandada lo cual indicaba la presencia de un microadenoma. Las otras 36 se clasificaron como hiperprolactinemias idiopáticas. Se les administró lisurida en dosis diaria de 0.2 a 0.8 mg y se midió el efecto clínicamente y con determinaciones de PRL. Excepto en 5 pacientes, la prolactina disminuyó en más del 70% de la pretratamiento. Los ciclos menstruales se restauraron en 46 dentro de 12 semanas. (29)

También se estudió a un grupo de mujeres hiperprolactinémicas con fase lútea deficiente y oligomenorrea. Durante el tratamiento

con lisurida hubo un aumento significativo en los niveles séricos de progesterona en todas las pacientes. En las pacientes con oligomenorrea la ovulación se presentó más temprano durante el tratamiento que antes de iniciarlo. Esto demuestra que los agonistas dopaminérgicos en pacientes hiperprolactinélicas promueve un desarrollo folicular más rápido y una mayor producción de progesterona por el cuerpo amarillo. (25,28,29,45)

d) Tratamiento de los adenomas pituitarios.

Se sabe actualmente que los agonistas de la dopamina reducen la secreción hormonal de los adenomas pituitarios y que la bromocriptina y la lisurida pueden también disminuir el tamaño de los tumores secretores de prolactina y hormona del crecimiento. En los pacientes estudiados por Liuzzi (32) con macroadenomas el inicio del efecto de la lisurida en el tamaño tumoral puede variar considerablemente. Puede observarse desde el primer mes de tratamiento en algunos casos. Los efectos del medicamento se mantienen generalmente durante todo el período de administración. No se sabe con exactitud mediante qué mecanismo los agonistas dopaminérgicos reducen el tamaño de los macroprolactinomas. Se ha propuesto que probablemente se produzca una reducción en el lecho vascular del tumor inducido por estos medicamentos y esto sea el mecanismo responsable. Se desconoce asimismo si el efecto de reducción de tamaño y el de disminución de la

prolactina sea un mecanismo común.

Un punto crucial en el tratamiento con estos medicamentos es lo que resulta al suspender el fármaco. Como medida general puede decirse que no conviene suprimir el tratamiento abruptamente, sino de una forma paulatina reducir la dosis. De esta forma puede mantenerse el efecto supresor de PRL y controlar el tamaño tumoral. (30,32,37,39,46)

3.9.4.) Efectos secundarios

A dosis habituales de 0.2 a 0.4 mg diarios la aparición de efectos secundarios es poco frecuente y habitualmente son mínimos por lo que son bien tolerados. Pueden aparecer náusea, vómito, cefaleas, dolor abdominal. La intensidad de dichos efectos disminuye aún más si el medicamento se administra por la noche y después de ingerir algún alimento.

RECEPTORES ENCONTRADOS EN ALGUNOS TEJIDOS

TEJIDO	RECEPTOR alfa	RECEPTOR beta	RECEPTOR D-1	RECEPTOR D-2
Cerebelo		+		

Neostriatum	+	+	
Paratiroides	+	+	
L.intermedio	+		+

AFINIDAD DE FARMACOS POR RECEPTORES
EN LA GLANDULA PARATIROIDES

FARMACO	AFINIDAD (nm)	
	receptor b	receptor a
Lisurida	55	10
Lergotril	-	900
Dihidroergocriptina	-	18
Bromocriptina	-	300
Propranolol	1	no probado
Fentolamina	no probado	100

Algunos datos de nuestra experiencia con lisurida

Incluimos a las pacientes estudiadas en tres grupos de tratamiento: A) Pacientes con hiperprolactinemia secundaria adenoma hipofisiario B) Pacientes con hiperprolactinemia catalogada como "idiopática" y C) pacientes con enfermedad fibroquística de la glándula mamaria.

GRUPO A.: Pacientes con prolactinoma.

Estudiamos a 6 pacientes en edades comprendidas entre los 23 y 34 años, previamente fértiles, sin problema actual de reproducción, cuyo motivo inicial de consulta fue la presencia de galactorrea y en quienes, al examen general, ginecológico y mamario, no se encontró ningún proceso patológico adicional.

Ninguna de las pacientes manifestó síntomas neurológicos y el examen oftalmoscópico demostró que el fondo del ojo era normal. En ninguna de ellas se juzgó necesario practicar campimetría.

Comprobamos la calidad láctea de la secreción mamaria obtenida por expresión, mediante la observación al microscopio de contraste de fases y en campo oscuro, la cual demostró la presencia de los típicos glóbulos grasos en suspensión, con ausencia de elementos formes.

La radiografía simple del cráneo en posiciones AP y L demostró en todas algunos de los signos de lesión ocupativa, como doble contorno del fondo, erosión de las apófisis clinoides o erosión del piso de la silla turca. Tales hallazgos fueron confirmados por tomografía axial computada, la cual reportó microadenomas de 3 a 5 mm. de diámetro. Se determinó la prolactina sérica por radioinmunoanálisis, encontrando cifras de 40 a 100 ng/ml.

El tratamiento instituido consistió en dar lisurida en dosis inicial diaria de 0.2 mg por la vía oral, que se mantuvo por

2 a 11 meses hasta la desaparición de la galactorrea y normalización de las cifras de prolactina sérica por abajo de los 20 ng/ml. En dos pacientes se aumento la dosis a 0.4 mg diarios después de no lograrse la normalización a los nueve meses de tratamiento inicial, prolongando esta segunda dosis por dos y 33 meses respectivamente.

GRUPO B.: Pacientes con hiperprolactinemia "idiopática"

Dos pacientes fueron estudiadas de manera semejante a la descrita para el grupo anterior, sin encontrar más alteraciones que cifras de prolactina sérica de 78 y 126 ng/ml respectivamente, siendo normales o negativos todos los demás elementos de juicio.

GRUPO C.: Pacientes con enfermedad fibroquística de la mama.

Este grupo está compuesto por ocho pacientes de edades entre 32 y 49 años, con ciclos menstruales normales, sin problemas específicos de reproducción, cuyo puerperio y lactancia más reciente eran de más de un año previo al estudio, sin galactorrea y cuyo motivo único de consulta era dolor mamario y turgencia premenstrual o a medio ciclo.

El estudio clínico fue normal o negativo en todos aspectos, salvo nodularidad y dolor mamario bilateral a la palpación, que se estimó en una escala de 0 a 4 +. Se practicó estudio de gabinetete

de las glándulas mamarias por medio de mastografía y ultrasonido, según los procedimientos habituales. La conclusión final fue el diagnóstico de mastopatía fibroquística benigna bilateral. En tres de ellas se hizo, además, biopsia de los nódulos más prominentes, confirmando se histológicamente el diagnóstico establecido.

La dosis administrada de Lisurida fue de 0.2 mg diarios por vía oral, por la noche, durante un período de tres a diez meses en forma continua. Cada tres meses se valoró la evolución clínica, tanto subjetiva como objetivamente, por apreciación de la nodularidad y del dolor provocado a la palpación.

RESULTADOS

En el grupo de pacientes con prolactinoma, una paciente abandonó el tratamiento al mes de iniciado, con motivo de náusea y vómito que consideró inaceptables. Tres pacientes normalizaron sus cifras de prolactinemia en 2 a 19 meses de tratamiento, el cual se prolongó en días alternos por dos meses más. De las dos restantes, una se normalizó a los 9 y una a los 10 meses; ésta última ha requerido prolongar la medicación por 33 meses, ya que hubo leve elevación de la PRL al suspenderla. En ninguna se ha observado recaída en periodos de observación postratamiento de 4 a 16 meses. Los efectos colaterales fueron mínimos, fuera de la paciente ya señalada, consistentes en leves náuseas y ligera cefalea en 4, que cedieron espontáneamente en tres a cuatro semanas, sin necesidad de agregar nada ni modificar el tratamiento. Al cierre del estudio todas se encuentran asintomática.

En el grupo de hiperprolactinemia "idiopática", una paciente disminuyó su PRL de 155 a 48 ng/ml a los dos meses, y se normalizó a 16 ng/ml en cuatro meses. La otra permanece en cifras de 135 a 140 ng/ml a pesar de incremento progresivo de la dosis (Al momento del enfermo actual estaba tomando 5 tabletas diarias, sin efectos colaterales más que leve náusea que no requiere atención) Una paciente adicional con galactorrea sin hiperprolactinemia se observó mejoría del síntoma a los tres meses de tratamiento.

En el tercer grupo, con mastopatía fibroquística, se observaron mínimos cambios favorables subjetivos en tres de las ocho pacientes y no puede decirse que haya mejorado significativamente ninguna de ellas desde el punto de vista objetivo. Tres tuvieron náusea, una vómito y cuatro cefalea, todas leves, que no requirieron terapéutica complementaria ni suspensión del tratamiento.

DISCUSION.

Por los datos señalados puede concluirse que la lisurida es un fármaco dopaminérgico muy efectivo, ya que a dosis comparativamente mucho más bajas que las habituales administradas de BRC es capaz de controlar bien el nivel de PRL en los microprolactinomas y en un caso de hiperprolactinemia "idiopática", con muy pocos y leves efectos colaterales que permiten la continuación adecuada del tratamiento. El caso que no ha respondido está siendo investigado por la posibilidad de producción ectópica de PRL, dada la falta de efecto favorable y ante la ausencia de datos radiológicos y tomográficos de lesión hipofisaria.

Es factible también afirmar que, a la dosis empleada, la lisurida no es útil en el tratamiento de ma mastopatía fibroquística, ya que no se ha demostrado que en esta entidad nosológica tenga la hiperprolactinemia un papel etiológico.

La levedad de los efectos colaterales observados con la

lisurida puede explicarse muy probablemente por el hecho de que ésta pertenece químicamente al grupo de los "aminoalcaloides" que, como se explicó anteriormente tienen menor afinidad sobre los receptores del área postrema del diencefalo (zona importante en el control del vómito) que la mostrada por los "peptídicos" del tipo de la ergocriptina.. Otro hecho importante es que las dosis requeridas para un buen efecto son de dos a cinco veces más bajas que las de estos últimos.

En conclusión, creemos que la lisurida es una buena opción terapéutica para el manejo de las hiperprolactinemias, sobre todo las asociadas a prolactinoma hipofisiario, y que probablemente resulte ser la primera selección en la mayoría de estos casos.

CUADRO 1

RESULTADOS INICIALES EN EL TRATAMIENTO DEL PROLACTINOMA
CON LISURIDA.

Pac No.	PRL (inic)	DOSIS (mg)	DUR (meses)	PRL (post)	DOSIS (mg)	DUR (meses)	PRL (final)
1	95	0.2	9	85	0.4	2	10
2	27	0.2	11	8			
3	85	0.4	1	***			
4	100	0.2	9	85	0.4	33	15
5	40	0.2	2	7			
6	56	0.2	10	19			

*** Abandonó

CUADRO 2

RESULTADOS EN EL TRATAMIENTO DE HA HIPERPROLACTINEMIA "IDIOPATICA" CON LISURIDA.

PAC No.	PRL (inic)	DOSIS (mg)	DUR (meses)	PRL (post)	DOSIS (mg)	DUR (meses)	PRL (final)
1	78	0.2	4	155	0.4	2	48
2	126	0.2	3	135	0.4	3	135*

GALACTORREA SIN HIPERPROLACTINEMIA.

1(3+)	20	0.2	2	3+	0.4	3	1+(**)
-------	----	-----	---	----	-----	---	--------

CUADRO 3

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DE LA MASTOPATIA
FIBROQUISTICA CON LISURIDA.

Pac.No	DOLOR (0-4)	NODULOS (0-4)	DOSIS (mg)	DUR (meses)	DOLOR (0-4)	NODULOS (0-4)
1	2+	2+	0.2	1	3+	2+
2	4+	2+	0.2	10	2+	1+
3	3+	3+	0.2	10	3+	2+
4	3+	4+	0.2	10	2+	3+
5	4+	2+	0.2	9	2+	3+
6	3+	3+	0.2	3	1+	3+
7	3+	3+	0.2	3	1+	3+
8	4+	4+	0.2	3	2+	3+

CUADRO 4
 EFECTOS COLATERALES DE LA LISURIDA.
 (Incluyendo todas las pacientes)

GRUPO DE PAC.	NAUSEA+	VOMITO*	CEFALEA*	DOLOR ABD.*	SUSPENSION
MICROADENOMAS	3	1	4	0	1
HIPERPROLACT.(3)	1	1	1	0	0
MASTOPATIA FQ(8)	5	1	1	1	1
GALACTORRCA (2)	1	1	0	0	0

(*) Los síntomas fueron leves y sólo en dos casos fueron motivo de suspensión del tratamiento, en una a dosis de 0.2 y otra 0.4 mg.

B I B L I O G R A F I A

CAPITULO I

ESTRUCTURA QUINICA DE LA PROLACTINA

- 1.- Kuret JA, Murad F.: Hormonas adenohipofisiarias y sustancias relacionadas. En Goodman A, Rall T, Nies A, Taylor P eds: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana. 1991:1295.
- 2.- Shome B, Parlow AF: The primary structure of the hormone-specific beta subunit of human pituitary LH. *J Clin Endocrinol Metab* 1973;36:618
- 3.- Bewley TA: Circular Dichroism of Pituitary Hormones. *Rec Progr Horm Res*. 1979;35:155
- 4.- Fraser IS, Zhuang G: Detailed assesment of big-big prolactin in women with hyperprolactinemia and normal ovarian function *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:585
- 5.- Labhart A, Froesch ER: The Adenohipophysis. En Labhart A. ed. *Clinical Endocrinology. Theory and Practice*. Heidelberg: Springer Verlag. 1986.
- 6.- Dewailly D, Buvat J, Fossati P: Physiologie de la prolactine. *Encycl Méd Chir (Paris, France) Glandes-Nutrition* 10017 M¹⁰ 9-1984.

CAPITULO II

- A) FISILOGIA DE LA PROLACTINA
- B) SECRECION DE LA PROLACTINA HACIA EL MEDIO EXTRACELULAR
- C) RECEPTORES Y ACCIONES CELULARES DE LA PROLACTINA

- 1.- Labhart A, Froesch ER: The Adenohipophysis. En Labhart A ed. *Clinical Endocrinology. Theory and Practice*. Springer Verlag Heidelberg. 1986
- 2.- Dewailly D, J. Buvat, P Fossati: Physiologie de la prolactine. *Encycl Méd Chir (Paris, France) Glandes-Nutrition* 10017 M¹⁰ 9-1984.

- 3.- Maslar IA, Kaplan BM, Luciano: Prolactin production by the endometrium of early human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51:78
- 4.- De Ziegler: *J Clin Endocr & Metab* 1982;55:511
- 5.- Ben-David M, Schenker JG.: Human ovarian receptors to human prolactin: implications in infertility. *Fertil Steril* 1982; 38:182-86.
- 6.- Clements JA, Reyes FI, Winter JS, Faiman C: Studies on human sexual development IV. Fetal pituitary and serum and amniotic fluid concentrations of prolactin. *J Clin Endocr Metab* 1977; 44:408-413.
- 7.- Riddick DH, Maslar IA: The transport of prolactin by human fetal membranes. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;52:220-224.
- 8.- Owerbach D, Rutter WJ, Cooke NE, Martial JA, Shows TB: The prolactin gene is located on chromosome 6 in humans. *Science* edit. 1981;212:815-816.
- 9.- Vician L, Shupnik MA, Gorski J.: Effects of estrogen on primary ovine pituitary cell cultures: stimulation of prolactin secretion, synthesis and preprolactin messenger ribonucleic acid activity. *Endocrinology* 1979;104:736-743.
- 10.- Ben Jonathan N.: Dopamine: A prolactin-inhibiting hormone. *Endocrine reviews* 1985;6(4):564-589.
- 11.- Turkington RW, Frantz WL, Majumder Gc: Effector-receptor relations in the action of prolactin. *Excerpta Medica* 1973;24:34.
- 12.- Houdebine LM, Teyssot B, Djiane J, Devinoy E.: Le controle de l'expression des genes des proteines du lait par la prolactine, les glucocorticoides et la progesterone. *Ann Endocrinol* 1982;45:354-369.

D) ACCIONES CELULARES DE LA PROLACTINA

- 1.- Labhart A, Froesch ER: The Adenohypophysis. En Labhart A ed *Clinical Endocrinology. Theory and Practice.* Springer Verlag Heidelberg. 1986.

- 2.- Bassi F, Giusti G, Borsi L, Cattaneo S, Giannotti P.: Plasma androgens in women with hyperprolactinaemic amenorrhoea. *Clin Endocrinol* 1977;16:5
- 3.- Carter JN, Tyson JE, Warne GL: Adrenocortical function in hyperprolactinemic women. *J Clin Endocrinol Metab* 1977;45:973
- 4.- Horrobin DF, Lloyd IJ: Actions of prolactin on human renal function. *Lancet* 1971 II:352.
- 5.- Johnston DG, Alberti KG: Hyperinsulinaemia in hyperprolactinaemic women. *Clin Endocrinol* 1980;13:361.
- 6.- Isaac R, Merceron RE: Effect of parathyroid hormone on plasma prolactin in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1978;47:18.

E) LA PROLACTINA EN LOS DIFERENTES MEDIOS BIOLÓGICOS EN EL HUMANO

- 1.- Dewailly D, Buvat J, Fossati P.: Physiologie de la prolactine. *Encycl. Méd. Chir. (Paris, France), Glandes Nutrition*, J0017 M¹⁰ 9-1984.
- 2.- Cetel NS, Yen SS.: Concomitant pulsatile release of prolactin and luteinizing hormone in hypogonadal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56:1313.
- 3.- Parker DC, Rossman LG: Relation of sleep-entrained human prolactin release to REM and REM cycles. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;38:646.
- 4.- Sawin CT, Hershman JM, Boyd AE: The relationship of changes in serum estradiol and progesterone during the menstrual cycle to thyrotropin and prolactin responses to TRH. *J Clin Endocrinol Metab* 1978;47:1296.
- 5.- Quigley ME, Ishizuka B, Ropert JF: The food-entrained prolactin and cortisol release in late pregnancy and prolactinoma patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:1109.
- 6.- Baker ER, Mathur RS, Landgrebe SC: Plasma gonadotropins, prolactin, and steroid hormone concentrations in female runners immediately after a long-distance run. *Fertil Steril* 1982;38:38.

- 7.- Quigley ME, Ropert JF, Yen S: Acute prolactin release triggered by feedings. *J Clin Endocrinol Metabol* 1981;52:104.
- 8.- Tomita K, McCoshen: Quantitative comparison between biological and immunological activities of prolactin derived from human fetal and maternal sources. *J Clin Endocrinol Metabol* 1982;55:269.
- 9.- Peake GT, Buckman MT, Davis LE: Pituitary and placentally derived hormones in cerebrospinal fluid during normal human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metabol* 1983;56:46.

F) METABOLISMO DE LA PROLACTINA

- 1.- Siévertsen GD, Lim VS, Nakawatase C: Metabolic clearance and secretion rates of human prolactin in normal subjects and patients with chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50:846.
- 2.- Dewailly D, Buvat J, Fossati P: *Physiologie de la prolactine/ Encycl Méd Chir (Paris France), Glandes-Nutrition, 10017 M¹⁰ 9-1984.*
- 3.- Sinha YN, Selby FW: Radioimmunoassay of prolactin in the urine of mouse and man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1973;36:1039

CAPITULO III

REGULACION DE LA SECRECION DE PROLACTINA

- 1.- Ben Jonathan N.: Dopamine: A Prolactin-Inhibiting Hormone. *Endocrine Reviews* 1985;6(4):564.
- 2.- Dewailly D, Buvat J, Fossati P.: *Physiologie de la Prolactine. Encycl Méd Chir (Paris, France) Glandes-Nutrition 10017 M¹⁰ 9-1984.*
- 3.- Frohman L A.: *Enfermedades de la hipofisis anterior. En Felig P, Baxter J, Broadus A eds. Endocrinología y Metabolismo. McGraw Hill. México 1983.*
- 4.- Demarest KT, Moore DE.: Lack of affinity transport system for dopamine in the median eminence and posterior pituitary. *Brain Res* 1979;171:545.

- 5.- Munemura M, Cote TE, Tsuruta K: The dopamine receptor in the intermediate lobe of the rat pituitary gland: pharmacological characterization. *Endocrinology* 1980;107:1676.
- 6.- Porter JC, Mical RS, Ben Jonathan N: Neurovascular regulation of the anterior hypophysis. *Recent Prog Horm Res* 1981;29:161.
- 7.- Armeanu HC, Frölich M, Lequin RM: Circadian rhythm of prolactin during the menstrual cycle. *Fertil Steril* 1986;46(2):315.
- 8.- Eiper BA, Mains R: Structure and biosynthesis of proadrenocorticotropin/endorphin and related peptides. *Endocr Rev* 1980;1:1.
- 9.- Daniels GH, Martin JB: Neuroendocrine regulation and diseases of the anterior pituitary and hypothalamus. En Wilson JD, Braunwald E, et al eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 12th ed. McGraw Hill, 1991.
- 10.- Gunnet JW, Freeman ME: The mating-induced release of prolactin a unique neuroendocrine response. *Endocr Rev* 1983;4:44.
- 11.- Fournier PJR, Desjardins PD: Current understanding of human prolactin physiology and its diagnostic and therapeutic applications: a review. *Am J Obstet Gynecol* 1974;118:337.
- 12.- Wiersma J, Van de Hining BJ: Electrophysiological evidence for a sex difference in neural regulation of prolactin secretion in rats. *Neuroendocrinology* 1986;44(4):475.
- 13.- Shin SH, Obonsawin MC: Morphine can stimulate prolactin release independent of a dopaminergic mechanism. *Can J Physiol Pharmacol* 1988;66(11):1381.
- 14.- Sasaki A, Sato S: Peptide histidine methionine may be a prolactin releasing hormone in humans. *J Clin Endocr Metab* 1988;66(6):1202.

CAPITULO IV

DOPAMINA: química y propiedades biológicas

- 1.- Bowman WC, Rand MJ: Mecanismos adrenérgicos periféricos. En Bowman WC, Rand MJ: *Farmacología. Bases bioquímicas patología Interamericana*, México 2 edición 1984.

- 2.- Hoffman BB, Lefkowitz RJ.: Catecolaminas y drogas simpaticomiméticas. En Goodman Gilman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P eds.: Las bases farmacológicas de la terapéutica. Panamericana, Buenos Aires. 8ed. 1990.

CAPITULO V

RECEPTORES DOPAMINÉRGICOS DE LA PITUITARIA ANTERIOR.

- 1.- Ben-Jonathan N.: Dopamine: A Prolactin-Inhibiting Hormone. *Endocrine Reviews* 1985;6(4):564.
- 2.- Dewailly D, Buvat J, Fossati P.: Physiologie de la prolactine. *Encycl. Méd. Chir (Paris France), Glandes-Nutrition*, 10017 M¹⁰ 9-1984.
- 3.- Cronin MJ, Evan WS: Dopamine receptors in the normal and abnormal anterior pituitary gland. *Clin Endocrinol Metab* 1983;12:15

CAPITULO VI

LAS HIPERPROLACTINEMIAS.

- 1.- Fossati P, Buvat J, Dewailly D.: Les hyperprolactinémies. *Encycl. Méd. Chir (Paris, France), Glandes-Nutrition*, 10018 L¹⁰ 9-1984.
- 2.- Ylikorkala O, Kivinen S, Reinila M.: Serial prolactin and thyrotropin-releasing hormone throughout normal pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;48(2):288.
- 3.- Quigley ME, Ischizuka B, Ropert JF, Yen S.: The food-entrained prolactin and cortisol release in late pregnancy and prolactinoma patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54(6):1109.
- 4.- Delitala G, Lodico G, Masala A, Alagna S.: Action of metergoline in suppressing prolactin release induced by mechanical breast emptying. *J Clin Endocrinol Metab* 1977;44(4):763.
- 5.- Labhart A, Froesch ER.: The Adenohypophysis. En Labhart A, ed: *Clinical Endocrinology. Theory and Practice*. Heidelberg: Springer Verlag. 1986.

- 6.- Frohman LA,;Enfermedades de la hipófisis anterior.En Felig P,Baxter J,Broadus A eds:Endocrinología y Metabolismo.México: McGraw-Hill.1983.
- 7.- Daniels GH,Martin JB.:Neuroendocrine regulation and diseases of the anterior pituitary and hypothalamus.En Wilson JD,Braunwald E,et al eds.:Harrison's Principles of Internal Medicine. McGraw Hill 12 th ed. 1991.
- 8.- Daughaday WH.:Adenohipófisis. En Williams RH ed:Tratado de Endocrinología.México:Interamericana 6 ed.1984.
- 9.- Mazzuca M: Tumeurs de l'hypophyse.Histologie et cytologie des adénomes hypophysaires.Encicl Méd.Chir Paris,Glandes Endocrines 10023 A¹⁰ 9-1983.
- 10.-Baker BL,Mathur Rs,Kirk RF.:Plasma gonadotropins,prolactin and steroid hormone concentrations in female runners immedia tely after a long distance run.Fertil Steril 1982;38:965.
- 11.-Corenblum B,Taylor PJ.:Inhibition of stress induced hyperprolactinemia.Br Med J 1977;2(6098):1328
- 12.-Ho RKY,Smythe GA,Lazarus L.: Prolactin response to dopamine synthesis inhibition using monoiodothyrosine in subjects on oral contraceptives and patients with pathological hyperprolactinemia.J Clin Endocrinol Metab.1983;56:692.
- 13.-Buvat J,Siame-Hourot C,Fourlinnie J:Androgens and prolactin levels in hirsute women with either polycystic ovaries or "borderline ovaries".Fertil Steril 1982;38:695.
- 14.-Corenblum B,Taylor PJ:The hyperprolactinemic polycystic ovarian syndrome may not be a distinct entity.Fertil Steril 1982;38(5,6):549
- 15.-Muse K,Wilson EA,Jaward MJ:Prolactin hyperstimulation in response to thyrotropin-releasing hormone in patients with endometriosis.Fertil Steril 1982;38(4):419.
- 16.-Contreras P,Generini G,Michelsen H.:Hyperprolactinemia and galactorrhoea spontaneous versus iatrogenic hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1981;53(5):1036.
- 17.-Sawers JSA,Kellett HA,Brown NS:Prolactin response to metoclopramide in hyperthyroidism J Clin Endocrinol Metab 1982;55

- 18.-Crosignani PG, Ferrari C: Effect of central nervous system dopaminergic activation on prolactin secretion in man: evidence for a common central defect in hyperprolactinemic patients with and without radiological signs of pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51(5):1068.
- 19.-Ferrari C, Rampini P: Functional characterization of hypothalamic hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;55(5):897.
- 20.-Webb CB, Thominet JL, Barowsky H: Evidence for lactotroph dopamine resistance in idiopathic hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56:1089.
- 21.-Connell JMC, Padfield PL, Bunting EA: Inhibition of prolactin secretion by low dose dopamine infusion in patients with hyperprolactinemia. *Clin Endocrinol* 1983;18:527.
- 22.-Serri O, Kuchel O, Buu NT: Differential effects of a low dose dopamine infusion on prolactin secretion in normal and hyperprolactinemic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56(2):255.
- 23.-Melis GB, Paoletti AN: The effect of the gabaergic drug, sodium valproate on prolactin secretion in normal and hyperprolactinemic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54(3):485.
- 24.-Mazucca M: Tumeurs de l'hypophyse. Histologie et cytologie des adenomes hypophysaires. *Encycl Med Chir Paris, Glandes Endocrines*, 10023 A 9, 1983
- 25.-Burrow GN, Wortzman G, Rewcastle NB et al: Microadenomas of pituitary and abnormal sellar tomograms in an unselected autopsy series. *N Engl J Med* 1981;34(3):156
- 26.-Badawi SZ, Rebscher F, Kohn L et al: The relation between oral contraceptive use and subsequent development of hyperprolactinemia. *Fertil Steril* 1981;36:464.
- 27.-Spada A, Nicosia S, Cortelazzi L et al: *In vitro* studies of prolactin release and adenylate cyclase activity in human prolactin-secreting pituitary adenomas. Different sensitivity of macro and microadenomas to dopamine and vasoactive intestinal polypeptide. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56(1):1.
- 28.-Molitch ME, Godman RH, Post KD et al: Surgical cure of prolactinoma reverses abnormal prolactin response to carbidopa-L dopa. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;55(6):1118.

- 29.-Auletta AF, Flint AP: Mechanisms controlling Corpus Luteum Function in sheep, cows, nonhuman primates and women, especially in relation to the time of Luteolysis. *Endocrine Reviews* 1988;9(1):88
- 30.-Reinthaller A, Bieglmayer C, et al: Transient hyperprolactinemia during cycle stimulation: influence on the endocrine response and fertilization rate of human oocytes and effects of bromocriptine treatment. *Fertil Steril* 1988;49(3):432.
- 31.-Robbins SL, Cotran RS: *The Endocrine System*. En Robbins SL, Cotran RS ed.: *Pathologic Basis of Disease*. Phil. W.B. Saunders. 1979
- 32.-Carlson HE, Wasser HL, Reidelberger RD.: Beer-Induced prolactin secretion: A clinical and laboratory study of the role of Salsolinol. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60(4):673.
- 33.-Quigley ME, Judd SJ, Gilliland GB, Yen S.: Effect of a dopamine antagonist on the release of gonadotropin and prolactin in normal women and women with hyperprolactinemic anovulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;48(6):994.
- 34.-Grossman A, Moulton PJ, McIntyre H, et al: Opiate mediation of amenorrhea in hyperprolactinaemia and in weight loss related amenorrhea. *Clin Endocrinol* 1982;17:379.
- 35.-Glickman SP., Rosenfield RL, et al: Multiple androgenic abnormalities, including elevated free testosterone in hyperprolactinemic women. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;55(2):251.
- 36.-Vermeulen A, Ando S, Verdonck L: Prolactinomas, testosterone-binding globulin and androgen metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54(2):409.
- 37.-Raymond JP, Isaac R, Merceron RE, et al: Comparison between the plasma concentrations of prolactin and parathyroid hormone in normal subjects and in patients with hyperparathyroidism or hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;55(6):1222.
- 38.-Rougemont J, Bachelot Y, Labat-Moleur F, et al: Aspects neurochirurgicaux des adénomes hypophysaires. *Encycl Med Chir Paris, Glandes Nutrition* 10023 F 4-1990.
- 39.-Laine E, Fossati P, Clarisse J, Jomin M.: Aspects neurochirurgicaux des tumeurs hypophysaires. *Encycl Méd Chir Paris* 10023 F 9, 1976.

- 40.-Girod C.:Controle hypothalamique des sécrétions hormonales antéhypophysaires. *Encycl Méd Chir Paris* 10017 G⁰ 9-1979.
- 41.-Scheithauer B.W.:Effects of Estrogen on the Human Pituitary: A Clinicopathologic Study. *Mayo Clin Proc* 1989;64:1077.

CAPITULO VII

TRATAMIENTO DE LAS HIPERPROLACTINEMIAS

- 1.- Molitch ME :Pregnancy and the hyperprolactinemic woman *N Engl J Med* 1985;312(21):1364.
- 2.- Serri O,Rasio E,et al:Recurrence of hyperprolactinemia after selective transphenoidal adenomecromy in women with prolactinoma. *N Engl J Med* 1983;309:280
- 3.- Koppelman MC et al:Hyperprolactinemia, amenorrhea and galactorrhea:a retrospective assesment of 25 cases. *Ann Int Med* 1984;100:115
- 4.- Molitch ME,Elton RL,Blackwell RE et al:Bromocriptine as primary therapy for prolactin-secreting macroadenomas:Results of a prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:698.
- 5.- *Reproductive Endocrinology, Physiology, Pathophysiology and Clinical Management*. Editors Yen SC, Jaffe JB, W.B. Saunders Phil. 1986.
- 6.- Frohman LA:Enfermedades de la hipófisis anterior. En Felig P, Baxter J, Broadus A. eds *Endocrinología y Metabolismo*. McGraw Hill, México. 1983.
- 7.- Tucker ST et al:Galactorrhea-Amenorrhea syndrome follow up of 45 patients after pituitary tumor removal. *Ann Int Med* 1981;94(3):302
- 8.- Ciccarelli E et al:Long term follow up of "cured" prolactinoma patients after successful adenectomy. *Clin Endocrinol* 1990;32(5):565
- 9.- Maira G et al:Prolactin-secreting adenomas. Surgical results *Can J Neurol Sci* 1990;17(1):67
- 10.-Kohler PO:Treatment of Pituitary Adenomas. Editorial. *N Engl J Med* 1987;317(1):45

- 11.-Stevenaert A et al:Early normalization of LH pulsatility after successful transsphenoidal surgery in women with microprolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:1044
- 12.-Blackwell RE,Chang RJ:Report of the National Symposium on the Clinical Management of Prolactin Related Reproductive Disorders.*Fertil Steril* 1986;45(5):607.
- 13.-Kuret JA,Murad F.:Hormonas Adenohipofisarias y sustancias relacionadas.En Goodman Gillman A,Rall TW,Nies AS,Taylor P:Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica.8 ed.Buenos Aires.1991.
- 14.-Carstensen N,Sohnchen R,et al:Effects of Prolactin-lowering agents in the treatment of disorders of Fertility. En Calne DB,Horowski R,McDonald RJ,Wuttke W eds:Lisuride and Other Dopamine Agonists.Raven-Press,New York.1983.
- 15.-Fossati P,Buvat J,Dewailly D.:Les hyperprolactinémies. *Encycl Méd Chir Paris*.Glandes-Nutrition 10018 L¹⁰ 9-1984.
- 16.-Volker W,Gehring WC et al:Impaired pituitary response to bromocriptine suppression:reversal after bromocriptine plus tamoxifen. *Acta Endocrinol* 1982;101:491
- 17.-Koizumi K:Pregnancy after combined treatment with bromocriptine and tamoxifen in two patients with pituitary prolactinomas. *Fertil Steril* 1986;46(2):312
- 18.-Steingold K,Lobo RA et al:The Effect of Bromocriptine on Gonadotropin and Steroid Secretion in Polycystic Ovarian Disease.*J Clin Endocrinol Metab* 1986;62(5):1048
- 19.-Klonoff DC,Karam JH:Hormonas hipotalámicas e hipofisarias. En Katzung BG ed:Farmacología Básica y Clínica.México El Manual Moderno.1987.
- 20.-Peperell RJ et al:Serum prolactin levels and the value of Bromocriptine in the treatment of anovulatory infertility *Br J Obstet Gynaecol* 1977;84:38.
- 21.-Ben David M,Schenker JG:Transient hyperprolactinemia:A correctable cause of idiopathic female infertility.*J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:442.

- 22.-Ciccarelli E, Miola C et al: Long-term treatment with a new repeatable injectable form of bromocriptine. *Parlodel LAR* in patients with tumorous hyperprolactinemia. *Fertil Steril* 1989;52(6):930
- 23.-Von Werder K, Fahlbusch R, Rjosk HK: Dopamine Agonists and Prolactinomas: Clinical and Therapeutic Aspects. n Calne DB, Horowski R, McDonald RJ, Wuttke W eds.: *Lisuride and Other Dopamine Agonists*. Raven Press New York 1983.
- 24.-Delitala G, Yeo T, Grossman A, Hathway NR, Besser GM: A comparison of the effects of four ergot derivatives on prolactin secretion by dispersed rat pituitary cells. *J Endocr* 1980 87:95.
- 25.-Crosignani G, Ferrari C, Liuzzi A. et al: Treatment of hyperprolactinemic states with different drugs: a study with bromocriptine, metergoline, and lisuride. *Fertil Steril* 1982;37(1):61
- 26.-Van der Heijden P, Lappöhn RE, Corbey RS: The effectiveness, safety, and tolerability of CV 205-502 in hyperprolactinemic women: a 12 month study. *Fertil Steril* 1989;52(4):574
- 27.-Humpel M.: Pharmacokinetics of Lisuride in Animal Species and Humans. En D.B. Calne et al eds: *Lisuride and Other Dopamine Agonists*. Raven Press New York 1983.
- 28.-Horowski R, Dorow R, Scholz A, De Cecco L: Lisuride-A new drug for treatment of Hyperprolactinaemic Disorders. En R. Rolland Ed.: *Advances in Fertility Control and the Treatment of Sterility*. M T P Press, Ltd. London 1984
- 29.-DeCecco L, Venturini PL, Ragni N, et al: Dopaminergic Ergots in Lactation and Cycle Disturbances. En D.B. Calne et al *Lisuride and Other Dopamine Agonists*. Raven Press New York 1983.
- 30.-Chiodini P, Liuzzi A, Cozzi R: Size reduction of macroprolactinomas by Bromocriptine or Lisuride Treatment. *J Clin Endocr Metab* 1981;53:737.
- 31.-Schmidt-Gollwitzar M: Suppression of Lactation. En D.B. Calne et al. eds. *Lisuride and Other Dopamine Agonists*. Raven Press New York 1983.
- 32.-Liuzzi A, Chiodini PD, et al: Medical treatment of Pituitary Adenomas: Effects on Hormonal Secretion and Tumor size. En D.B. Calne et al (ed): *Lisuride and Other Dopamine Agonists*

- 33.-Schering Mexicana, S.A. de C.V.: Información confidencial. B/II/134, 1954
- 34.-Schneider WHF: Lisuride and Female Fertility. En Calne et al (eds): Lisuride and Other Dopamine Agonists. Raven Press 1983
- 35.-Dorow R, Breitkopf et al: Pharmacokinetics and clinical effects of Lisuride. Acta Endocrinol (Copenh) 1988; 243 (supl): 413.
- 36.-Cote TE, Eskay RL, et al: Actions of Lisuride on Adrenoceptors and Dopamine Receptors. En Calne DB ed: Lisuride and Other Dopamine Agonists. Raven Press. New York 1983
- 37.-Thorner MO, Burdman JA, et al: Dopamine Agonists and Prolactinomas: Clinical and Basic Considerations of the Mechanism of Action. En Calne D.B. ed. Lisuride and Other Dopamine Agonists Raven Press. New York 1983
- 38.-Horowski R, Von Berswordt-Wallrabe R, Graef KJ.: Role of Serotonergic mechanisms in the Regulation of Prolactin Secretion and Possible Mechanism of Action of Ergot Derivatives En Endrözi E (ed): Cellular and molecular bases of neuroendocrine processes. Budapest. 1975.
- 39.-Scholz A, Horowski R.: Wirkungen von Lisurid auf die Fröschwangerschaft. En Dopergin in Klinik und Praxis Neue Erkenntnisse. Dusseldorf. 1985.
- 40.-Wachtel H, Schlangen M: Potentiation of the Dopaminergic Action of the Ergot Derivative Lisuride Hydrogenmaleate by Cyclic AMP Phosphodiesterase inhibitors. Progr. Neuro-Psychopharmacology (suppl) 350; 1980.
- 41.-Luquín MR, Obeso JA, Vaamonde J, Martínez Lange JM: Lisuride por vía oral en el tratamiento de fluctuaciones complejas de la movilidad en la enfermedad de Parkinson. Neurología 1989; 4(7): 229
- 42.-Leiguarda R, Micheli F, Fernández Pardal M.: Lisuride en la Enfermedad de Parkinson. Medicina 1985; 45: 29
- 43.-Hardt W, Schmidt-Gollwitzer M et al: Suppression of Lactation with Lisuride. Gynecol Obstet Invest 1979; 10: 95.
- 44.-Venturini PL, Horowski R, et al: Effects of Lisuride and Bromocriptine on inhibition of Lactation and on serum Prolactin levels: comparative double-blind study. Europ. J Obstet. Gynec. reprod. Biol 1981; 11: 395.

- 45.-Bohnet HG,Hanker JP et al:Suppression of Prolactin secretion by Lisuride throughout the menstrual cycle and in hyperprolactinaemic menstrual disorders.Acta Endocrinologica 1979;92:8.
- 46.-Heinlein WW,Stracke H,Schröder O,et al:Comparison between bromocriptine and lisuride for therapy of prolactinomas. Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie Symposium.1982