

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



TESIS DOCTORAL

Evolución del prolactinoma a largo plazo con tratamiento médico

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

María Martín de Santa-Olalla y Llanes

Director

Antonio Jara Albarrán

Madrid, 2012

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



**EVOLUCIÓN DEL PROLACTINOMA A LARGO PLAZO
CON TRATAMIENTO MÉDICO**

TESIS DOCTORAL

María Martín de Santa-Olalla y Llanes

Madrid, 2011

Director: Prof. Dr. A. Jara Albarrán. Catedrático de Medicina. UCM

Antonino Jara Albarrán, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad Complutense de Madrid y Catedrático de Medicina,

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado “EVOLUCIÓN DEL PROLACTINOMA A LARGO PLAZO CON TRATAMIENTO MÉDICO”, realizado bajo mi dirección por la doctoranda Dña. María Martín de Santa-Olalla y Llanes, reúne las condiciones de rigor científico, originalidad, metodología y redacción exigibles en un proyecto de tesis doctoral.

Por tanto, es presentada al Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid para su lectura y defensa ante la Comisión que se nombre, para aspirar al título de Doctor en Medicina y Cirugía.

En Madrid a 25 de noviembre de dos mil once.

Firmado: Prof. Dr. Antonino Jara Albarrán.

DEDICATORIA

A mi abuelo

AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi agradecimiento a todas las personas que han colaborado en la realización de esta tesis doctoral, y en especial:

Al Prof. Dr. Antonino Jara Albarrán, a quien debo el planteamiento inicial de este proyecto y la ayuda constante para su desarrollo en todos y cada uno de sus aspectos. Su excelente calidad humana y profesional, y su gran capacidad docente, que son siempre el mejor ejemplo a seguir.

Al Dr. Víctor Andía Melero, por su apoyo, ayuda para conseguir datos de pacientes y por la ayuda y comentarios sobre los resultados estadísticos.

A la Dra. Petra Sánchez García-Cervigón, por sus aportaciones de pacientes.

A los demás compañeros del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, por los datos facilitados de sus pacientes.

A la secretaria del propio Servicio, M^a Carmen Serrano, por su ayuda acerca de las historias clínicas y otros aspectos administrativos.

Al personal de la Biblioteca del propio Hospital General Universitario Gregorio Marañón por las facilidades para consultar citas y otros aspectos.

Al personal del sistema de documentación del Archivo del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, por su ayuda para conseguir las historias de los pacientes, en especial las más antiguas.

Al Servicio de Estadística del Hospital Clínico San Carlos, por su ayuda para el tratamiento estadístico de los resultados.

A los servicios de Radiodiagnóstico y Oftalmología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, por la colaboración en la interpretación de ciertos resultados.

Al Laboratorio de Hormonas del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, por su ayuda sobre los métodos analíticos.

Y a todos los pacientes, vistos personalmente durante el curso de su evolución en los últimos años, por su comprensión en las revisiones.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	9
II. HIPÓTESIS	13
III. OBJETIVOS.....	15
IV. ACTUALIZACIÓN DEL TEMA	17
IV-A Prolactina	21
IV-A.1 Estructura química. Secreción y regulación	21
IV-A.1.1 <i>Feedback</i> de la PRL.....	24
IV-A.1.2 Neuroregulación y fisiología de la PRL	25
IV-A.2 Acciones fisiológicas de la PRL.....	29
IV-A.3 Niveles plasmáticos normales de PRL	30
IV-A.4 Patología de la PRL.....	31
IV-A.4.1 Hiperprolactinemia	31
IV-A.4.1.1 Etiología de la hiperprolactinemia	31
IV-A.4.1.2 Fisiopatología y clínica de la hiperprolactinemia	36
IV-A.4.1.3 Síntomas derivados del exceso de PRL	36
IV-A.4.1.4 Diagnóstico de la hiperprolactinemia.....	38
IV-A.4.2 Hipoprolactinemia	41
IV-B. Prolactinomas.....	41
IV.B.1.1 Epidemiología	41
IV.B.1.2 Etiopatogenia.....	42
IV.B.1.3 Clínica	43
IV.B.1.4 Complicaciones	45
IV.B.1.5 Diagnóstico	46
IV.B.1.6 Tratamiento	47

IV-B.1.7 Indicaciones de tratamiento.....	48
IV-B. 2 Tratamiento médico de los prolactinomas.....	50
IV-B. 2.1 Agonistas dopaminérgicos.....	50
IV-B. 2.1.1 Perfil farmacológico.....	51
IV-B.2.1.2 Mecanismo de acción.....	52
IV-B.2.1.3 Perfil terapéutico de los agonistas dopaminérgicos.....	53
IV-B.2.1.4 Seguridad de los agonistas dopaminérgicos.....	55
IV-B.2.1.5 Resistencia a los agonistas dopaminérgicos.....	66
IV-B.2.2 Retirada del tratamiento médico.....	68
IV-B.2.3 Otros tratamientos médicos.....	69
IV-B.3 Cirugía de los prolactinomas.....	69
IV-B.4 Radioterapia de los prolactinomas.....	71
IV-B.5 Tratamientos experimentales.....	72
IV-B.5.1 Análogos de la somatostatina.....	72
IV-B.5.2 Antagonistas del receptor de estrógenos.....	73
IV-B.5.3 Antagonistas del receptor de la PRL.....	73
IV-B.5.4 Terapia génica.....	74
IV-B.5.5 Factor de crecimiento nervioso NGF.....	74
IV-B.5.6 Terapia molecular.....	75
IV-C Tratamiento de los prolactinomas durante el embarazo.....	75
1. Efecto del embarazo sobre el crecimiento tumoral.....	75
2. Efectos de los agonistas dopaminérgicos en el desarrollo fetal.....	76
3. Recomendaciones para el manejo del prolactinoma en el embarazo.....	77
IV-D Prolactinoma en niños y adolescentes.....	80

IV-E Prolactinoma en el varón	82
IV-F Prolactinoma en la neoplasia endocrina múltiple	83
IV-G Prolactinomas gigantes	83
IV-H Prolactinomas malignos	86
IV-I Conclusiones y resumen respecto al tratamiento de los prolactinomas	88
IV-I.1. Conclusiones respecto al tratamiento de los prolactinomas.....	88
IV-I.2. Detalles prácticos de la conducta terapéutica en los prolactinomas.....	90
V. MATERIAL Y MÉTODOS.....	93
VI. RESULTADOS.....	105
VII. DISCUSIÓN.....	143
VIII. RESUMEN.....	156
IX. CONCLUSIONES.....	162
X. BIBLIOGRAFÍA	165

I. INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

Los prolactinomas son adenomas hipofisarios productores de prolactina (PRL). Son los tumores hipofisarios secretores más frecuentes observados en la clínica, constituyen aproximadamente el 40% (1) de todos los adenomas hipofisarios del adulto y son una causa importante de hipogonadismo e infertilidad en ambos sexos.

La incidencia es mayor en la mujer que en el hombre (10:1) sobre todo entre la segunda y quinta década de la vida (2, 3, 4).

Los prolactinomas se clasifican según su tamaño en (2, 5) microprolactinomas (menores de 1cm, intraselares, que constituyen más del 90% de todos los prolactinomas,) y macroprolactinomas (mayores o iguales de 1cm) (6). Estos últimos, según su comportamiento, pueden clasificarse en no invasivos si permanecen dentro de la silla turca o invasivos si se extienden más allá invadiendo estructuras vecinas (7).

Los microprolactinomas son más frecuentes en la mujer mientras que los macroprolactinomas son más frecuentes en el varón (2).

Los microprolactinomas raramente aumentan de tamaño (8), siendo la invasión de la cápsula poco frecuente.

Se ha descrito un número muy reducido de casos de prolactinomas malignos (0,1-0,2%) (9, 10, 11) que son resistentes al tratamiento y presentan diseminación metastásica tanto intra como extracraneal.

En ocasiones, el prolactinoma forma parte del síndrome de neoplasia endocrina múltiple (MEN) tipo 1(12).

Pero en general, los microprolactinomas son tumores de crecimiento muy lento, la mayoría no crecen (13, 14, 15) y no progresan a macroadenomas, mientras que los macroprolactinomas tienden a seguir creciendo (16) lo que sugiere que estos últimos tienen un comportamiento biológico diferente al de los microprolactinomas.

El tratamiento tiene como objetivo normalizar la clínica, los niveles de prolactina y curar o controlar la masa tumoral, restaurando de esta forma la función gonadal y

aliviando la clínica endocrina y neurológica por la compresión del tumor sobre estructuras vecinas (17, 18).

El tratamiento puede ser médico, quirúrgico o radioterápico. El tratamiento médico con agonistas dopaminérgicos es el tratamiento de elección independientemente del tamaño del tumor y es efectivo en la mayoría de los casos salvo en algunos, los menos, en los que es preciso además del tratamiento médico, recurrir a otros tratamientos tales como la cirugía y/o la radioterapia para reducir su tamaño. Estos tratamientos son complejos y no siempre son totalmente curativos. En el caso concreto de la cirugía su éxito depende de la experiencia y pericia del cirujano. En cuanto a la radioterapia hay que considerar que los prolactinomas tienen baja radiosensibilidad, por lo que esta opción queda siempre en segundo o tercer lugar. Tanto la cirugía como la radioterapia tienen una alta tasa de recidivas (19- 23) y pueden causar como efecto secundario un hipopituitarismo residual, por eso su empleo queda reservado para casos muy concretos y seleccionados en los que el tratamiento médico no resulta lo suficientemente eficaz.

Respecto al tratamiento médico, el primer agonista dopaminérgico que se empleó para el tratamiento de los prolactinomas fue la bromocriptina, que en la actualidad sigue siendo ampliamente utilizado y además es el único del grupo cuyo uso está aprobado en el embarazo, pues no se ha demostrado que produzca daños ni alteraciones en el desarrollo del feto (5, 24, 25).

Otros agonistas dopaminérgicos que pueden emplearse como alternativa también eficaz son la cabergolina y quinagolida (26).

Todos ellos, aunque corrigen rápidamente las alteraciones hormonales y funcionales, no poseen capacidad curativa salvo después de varios años de mantener el tratamiento, aspecto éste que está poco estudiado y es uno de los motivos por el que proyectamos este trabajo.

Considerando el tiempo transcurrido y la escasez de experiencias publicadas con estudios a largo plazo se ha proyectado este estudio recopilando la experiencia del Servicio de Endocrinología del Hospital General Gregorio Marañón que viene tratando a pacientes con prolactinoma desde hace más de 30 años.

Por tanto, nuestro proyecto de tesis se ha centrado en el estudio a largo plazo de una serie de prolactinomas seguidos desde su diagnóstico hasta años después de su curación.

II. HIPÓTESIS

II. HIPÓTESIS

Los prolactinomas son adenomas hipofisarios productores de prolactina, que constituyen aproximadamente el 40% de todos los adenomas hipofisarios secretores del adulto. De ellos la mayoría, el 90%, son microprolactinomas.

Su tratamiento puede ser médico, quirúrgico o con radioterapia, constituyendo el tratamiento médico con agonistas dopaminérgicos, la primera alternativa terapéutica más acertada.

Considerando la escasez de estudios a largo plazo con los diferentes agonistas dopaminérgicos empleados en el tratamiento de los prolactinomas, nuestro trabajo se ha centrado fundamentalmente en el uso de bromocriptina y en menos casos de cabergolina.

Por tanto nuestra **hipótesis principal** es: el prolactinoma puede ser curado con este tipo de fármacos.

Como **hipótesis secundaria**: existe una gran variabilidad individual en el tiempo necesario para considerar curada esta enfermedad.

III. OBJETIVOS

III. OBJETIVOS

Describir las características clínicas y los resultados a largo plazo sobre la clínica, tamaño tumoral y posible curación de una serie de pacientes con prolactinoma tratados con agonistas dopaminérgicos, seguidos en el servicio de Endocrinología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

Considerar los criterios de curación del prolactinoma.

Analizar el tiempo requerido para la curación definitiva sin recidiva tras la retirada del tratamiento con agonistas dopaminérgicos.

Elaborar, en función de estos resultados, un protocolo de seguimiento y de retirada del tratamiento con aplicación en la práctica clínica.

En cuanto a la variabilidad de las respuestas individuales trataremos de estudiar todos los factores con posible influencia sobre la respuesta terapéutica a los agonistas dopaminérgicos.

IV. ACTUALIZACIÓN DEL TEMA

IV. ACTUALIZACIÓN DEL TEMA

Los prolactinomas son adenomas hipofisarios productores de prolactina (PRL) que derivan de las células lactotropas de la adenohipófisis. Es el tumor hipofisario secretor más frecuente observado en la clínica, constituyen aproximadamente el 40% (1) de todos los adenomas hipofisarios del adulto y son una causa importante de hipogonadismo e infertilidad en ambos sexos.

La mayoría de las veces sólo se afectan las células lactotropas pero hasta en un 10% pueden alterarse además las somatotropas o las mammosomatotropas, y se produce una cosecreción de PRL y hormona de crecimiento (GH) (2).

La incidencia es mayor en la mujer que en el hombre en una proporción 10:1 siendo las edades comprendidas entre los 20 y 50 años las de máxima presentación (3, 4).

Los prolactinomas, de acuerdo con los criterios utilizados internacionalmente (2, 5) y según su tamaño se clasifican en microprolactinomas (menores de 1cm, intraselares) y macroprolactinomas (mayores o iguales de 1cm) (6). Éstos últimos generalmente se extienden más allá de la silla turca: al seno cavernoso lateral (expansión paraselar), al quiasma óptico (extensión supraselar) o al seno esfenoidal inferior (extensión inferior); y según su capacidad para perforar la pared ósea de la silla turca o extenderse fuera de la duramadre, pueden clasificarse en invasivos o no invasivos.

Los microprolactinomas son más frecuentes en la mujer mientras que los macroprolactinomas son más frecuentes en el varón.

Aunque como tumor, el adenoma es de naturaleza benigna, los síntomas derivados de la hipersecreción hormonal y de la compresión de estructuras vecinas (en el caso de los macroprolactinomas) pueden afectar de forma importante a la calidad de vida de los pacientes (6) ya que la hiperprolactinemia mantenida es causa de hipogonadismo, infertilidad y osteoporosis. Además, los grandes tumores pueden comprimir el nervio óptico produciendo defectos en el campo visual y llegando incluso a producir ceguera si no se controla el crecimiento del tumor.

El crecimiento tumoral puede dañar por compresión otras estructuras nerviosas vecinas e incluso complicarse con apoplejía hipofisaria, síndrome muy grave que puede ser mortal (7).

Más del 90 % de estos adenomas son pequeños tumores benignos intraselares que raramente aumentan de tamaño (8) y muy pocas veces producen invasión de la cápsula o de las estructuras circundantes. Ocasionalmente pueden ser agresivos, o localmente invasivos, causando compromiso de estructuras vitales. Se ha descrito un número muy reducido de casos (0,1-0,2%) de prolactinomas malignos (9, 10, 11) que son resistentes al tratamiento y que presentan diseminación metastásica tanto intra como extracraneal. En ocasiones, el prolactinoma forma parte del Síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple (MEN) tipo 1(12) y de los que hablaremos en un apartado más adelante.

Los microprolactinomas son tumores de crecimiento muy lento, de forma que ni el tamaño tumoral ni los niveles de PRL se modifican en la mayoría de las mujeres con microprolactinoma seguidas hasta 20 años después del diagnóstico. La historia natural del prolactinoma indica que más del 90 % de los microadenomas no crecen (13, 14, 15) y no progresan a macroadenomas, mientras que los macroprolactinomas tienden a seguir creciendo (16) lo que sugiere que estos últimos tienen un comportamiento biológico diferente al de los microprolactinomas.

El tratamiento tiene como objetivo normalizar los niveles de prolactina y controlar la masa tumoral, restaurando de esta forma la función gonadal y aliviando la clínica endocrina y neurológica por la compresión del tumor sobre estructuras vecinas.

El tratamiento puede ser médico, quirúrgico o radioterápico. Por lo general la primera opción terapéutica suele ser farmacológica con agonistas dopaminérgicos cuya eficacia se ha demostrado con bromocriptina desde hace varias décadas, consiguiendo en la mayoría de los pacientes un control rápido sobre los niveles de prolactina y a largo plazo también sobre el tamaño tumoral (17, 18). El tratamiento médico con agonistas dopaminérgicos es el tratamiento de elección independientemente del tamaño del tumor y es efectivo en la mayoría de los casos salvo en algunos, los menos, en los que es preciso además del tratamiento médico, recurrir a otros tratamientos tales como la cirugía y/o la radioterapia para reducir su tamaño. Estos tratamientos son complejos y

en el caso concreto de la cirugía su éxito depende de la experiencia y pericia del cirujano.

En cuanto a la radioterapia, los prolactinomas tienen baja radiosensibilidad, por lo que esta opción queda siempre en segundo o tercer lugar.

Tanto la cirugía como la radioterapia tienen una alta tasa de recidivas (19, 20, 21, 22) y pueden causar como efecto secundario un hipopituitarismo residual, por eso su empleo queda reservado para casos muy concretos y seleccionados en los que el tratamiento médico no resulta lo suficientemente eficaz.

En cuanto al tratamiento médico de los prolactinomas, los fármacos empleados son los agonistas dopaminérgicos (9, 23), que actúan sobre los receptores D2 de la dopamina inhibiendo la síntesis y liberación de la PRL. Tienen también actividad antimitótica sobre las células tumorales por lo que son efectivos disminuyendo el tamaño tumoral en la mayoría de los casos.

Su acción no es totalmente selectiva sobre los receptores D2 de la dopamina, por eso pueden producir efectos secundarios derivados de su acción sobre otros receptores.

El primer agonista dopaminérgico que se empleó para el tratamiento de los prolactinomas fue la bromocriptina, en la actualidad sigue siendo ampliamente utilizado y además es el único del grupo cuyo uso está aprobado en el embarazo, pues no se ha demostrado que produzca daños ni alteraciones en el desarrollo del feto (5, 24, 25).

En aquellos adenomas que no responden a bromocriptina o en los pacientes que no toleran bromocriptina puede emplearse como alternativa también eficaz cabergolina o quinagolida. Existen otros agonistas dopaminérgicos pero no se ha demostrado que tengan mayor eficacia ni aporten más ventajas sobre los descritos y su perfil de tolerancia es similar (26).

Sin embargo aunque corrigen rápidamente las alteraciones hormonales y funcionales, no poseen capacidad curativa salvo después de varios o muchos años de mantener el tratamiento, aspecto éste que está poco estudiado y es uno de los motivos por el que proyectamos este trabajo.

Considerando el tiempo transcurrido y la escasez de experiencias publicadas con estudios a largo plazo se ha proyectado este estudio recopilando la experiencia del Servicio de Endocrinología del Hospital General Gregorio Marañón que viene tratando a pacientes con prolactinoma desde hace más de 30 años.

IV-A PROLACTINA.

IV-A.1 ESTRUCTURA QUÍMICA. SECRECIÓN Y REGULACIÓN

La prolactina (PRL) es una hormona peptídica de 199 aminoácidos, con un peso molecular de 23 kDa, producida y secretada principalmente por las células acidófilas de adenohipófisis, que suponen un 15-25 % de las células funcionantes de la hipófisis anterior, específicas para la producción de PRL o también GH. Estas células se denominan células mamotropas, lactotropas o mamosomatotropas (2).

Comparte cierta analogía estructural con la GH y con el lactógeno placentario (hPL).

En sangre circula en 3 formas distintas: monomérica, que es la forma biológicamente más activa; dimérica, también llamada big-PRL, con un peso molecular de 48-56 kDa; y polimérica (big-big-PRL), de 100 kDa de peso molecular(23, 27, 28).

El gen que codifica la PRL está localizado en el cromosoma 6 y está formado por 5 exones y 4 intrones (29).

La PRL se sintetiza en el retículo endoplásmico rugoso como una prohormona de 227 aminoácidos, de la que se separa un péptido señal de 28 aminoácidos, mientras que la hormona pasa al aparato de Golgi, donde se acumula en gránulos de secreción hasta su liberación por exocitosis (2).

Aunque se produce mayoritariamente en la hipófisis, se ha visto que también existe producción de PRL en otros órganos de nuestra economía tales como la placenta, útero, glándula mamaria, glándulas suprarrenales, islotes pancreáticos, intestino, sistema inmune y distintas áreas del sistema nervioso central.

Como el resto de hormonas hipofisarias, la PRL se libera en forma de pulsos, con un intervalo entre ellos de aproximadamente 90 minutos. La secreción sigue un ritmo

circadiano con mayor secreción nocturna, durante la fase no REM del sueño, por aumento de amplitud de los picos y no de la frecuencia de secreción (30).

El control de la secreción se ejerce desde el hipotálamo, pero a diferencia del resto de hormonas hipofisarias, predomina la inhibición sobre la estimulación. El principal factor inhibidor es la dopamina a través de sus receptores D2, localizados en la membrana de las células lactotropas. Otros factores inhibitorios sobre la secreción de PRL, de dudosa significación biológica, son el péptido asociado a las gonadotropinas (GAP), que forma parte del precursor de la GnRH; el ácido gamma-aminobutírico (GABA), la endotelina 1; el factor de crecimiento transformador- β 1 (TGF- β 1) y la calcitonina, de los que hablaremos con más detalle a continuación en el apartado “Neuroregulación y fisiología de la PRL”.

Entre los factores estimuladores de la secreción de PRL se han descrito la TRH, hormona hipotalámica que también estimula la TSH; el péptido intestinal vasoactivo (VIP), que parece tener menor importancia en el ser humano; y otros péptidos tales como la sustancia P, colecistoquinina, neurotensina, GHRH, GnRH, oxitocina, vasopresina y galanina, de función fisiológica desconocida. Los estrógenos aumentan la síntesis de PRL, es por esto que los niveles de PRL son más elevados en las mujeres que en los varones, y más en las mujeres en edad fértil que en las prepúberes o con menopausia (2).

Los estímulos fisiológicos son el estrés y los niveles elevados de esteroides ováricos (principalmente estrógenos) (28). Como estímulos físicos de la secreción de PRL están la succión o cualquier estimulación física del pezón, y el orgasmo.

En la clínica solemos utilizar la TRH como prueba de estímulo para la PRL.

El receptor de la PRL (Fig. IV- 1) es un receptor de membrana codificado en el cromosoma 5, con gran afinidad y especificidad por la hormona. Pertenece a la familia de receptores de citoquinas clase 1, en la que se incluyen además del receptor de la GH, los de varias interleuquinas, leptina, eritropoyetina y trombopoyetina (2, 31).

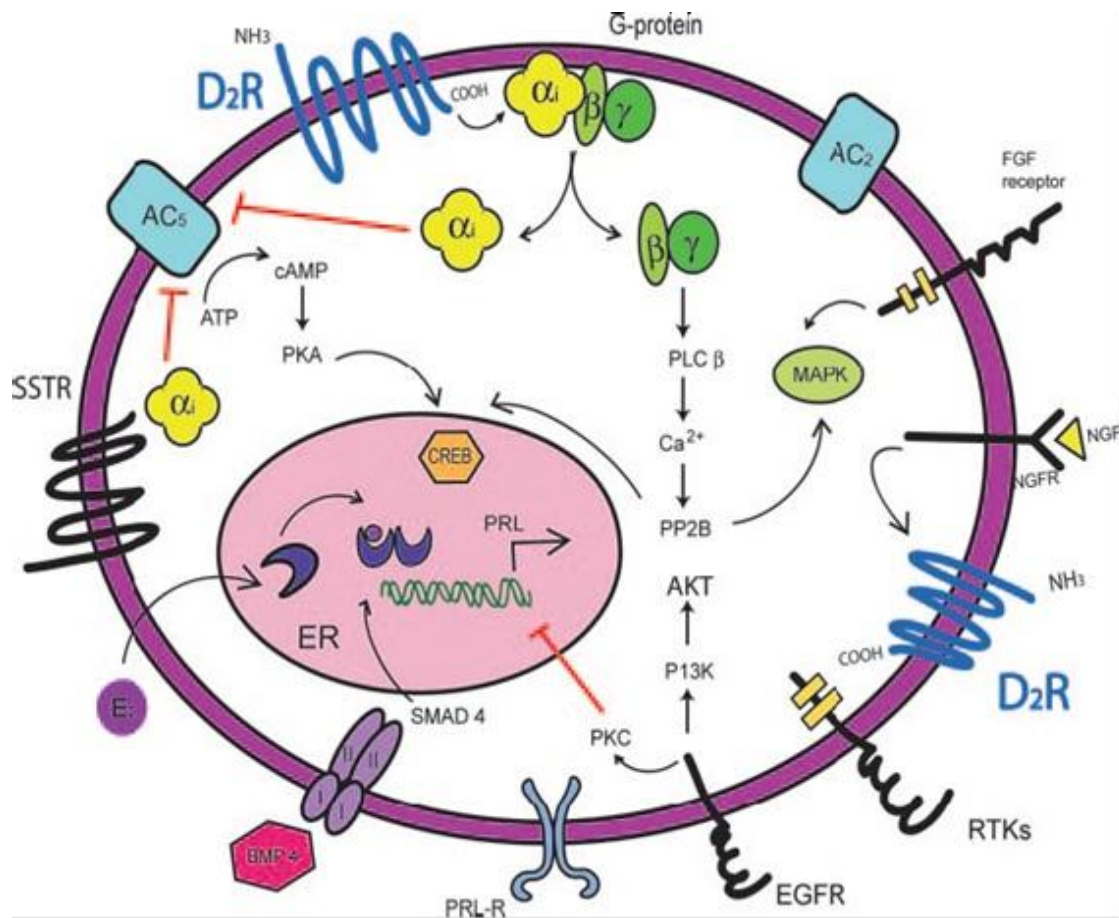
La unión de la PRL a su receptor (Fig. IV-1) produce la activación de éste mediante una dimerización secuencial del receptor inducida por el ligando. La PRL tiene dos lugares de unión a su receptor. La formación del complejo inicial PRL-

receptor induce a la interacción del segundo lugar de unión a la PRL con un segundo complejo PRL-receptor [janus kinasa 2 (JAK-2: tirosín-kinasa)]. Es una proteína de membrana que se asocia al dominio intracelular del receptor de la PRL), se activa y sirve de punto de unión para STAT-1 (es una proteína del citoplasma que pertenece a la familia de proteínas transductoras de señal y activadoras de la transcripción) (23).

La activación del receptor de PRL también induce la activación de otras proteínas kinasas (MAPK) y SRC (28).

El receptor de la PRL está presente en la glándula mamaria y en el ovario, que son dos de los lugares mejor caracterizados de acción de la PRL. Pero además también se encuentran presentes en múltiples órganos, tales como corazón, pulmón, hígado, bazo, páncreas, timo, glándulas suprarrenales, útero, piel, sistema inmune, hipófisis, distintas áreas del sistema nervioso central y tejido músculo-esquelético (28, 32, 33).

Figura IV- 1. Receptor D₂ de la PRL (célula lactotropa). Adaptación de Gillam MP Advances in the treatment of prolactinomas. Endocr Rev. 2006 Aug; 27 (5): 485-534 (9).



Células lactotrofas hipofisarias

Figura IV- 1. Receptor D₂ de la PRL (9). AC2: Adenil ciclasa tipo 2; AC5: Adenil ciclasa tipo 5; AKT, proteína quinasa B; BMP 4: proteína ósea morfogenética 4; CREB: proteína transportadora de AMPc; EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico; FGF: factor de crecimiento de los fibroblastos; NGF: factor de crecimiento neural; NGFR: receptor del NGF; P13K: fosfatidilinositol 3-quinasa; PKA: proteína quinasa A; PKC, proteína quinasa C; PLC β: fosfolipasa B; PP2B: protein fosfatasa 2B; PRL-R: receptor de la PRL; RTK: receptor de tirosina quinasa; SSTR: receptor de la somatostatina; α: α-subunidad de la proteína G; β: β- subunidad de la proteína G; γ: γ- subunidad de la proteína G.

IV-A.1.1 FEEDBACK DE LA PRL

La PRL controla su propia producción mediante un circuito corto de feedback.

El aumento de los niveles de PRL en plasma produce un aumento de la síntesis de dopamina por el hipotálamo y un aumento de la concentración de dopamina en la circulación portal hipotálamo-hipofisaria.

La síntesis de dopamina disminuye con la hipofisectomía o con la disminución de la PRL sérica con bromocriptina.

La neurotensina y el GABA parecen estar también implicados en el feedback de la PRL.

Parece, además, que la PRL junto con el VIP (péptido intestinal vasoactivo), galanina y endotelina pueden regular la función de las células lactotropas de forma autocrina/paracrina (28).

IV-A.1.2 NEUROREGULACIÓN Y FISIOLOGÍA DE LA PRL

Los estímulos fisiológicos más importantes son la succión del pezón, el estrés y los niveles elevados de esteroides ováricos, principalmente los estrógenos. Como estímulos físicos de la secreción de PRL están la succión o cualquier estimulación física del pezón, y el orgasmo.

En respuesta a estos estímulos, el hipotálamo elabora una serie de factores liberadores de PRL (PRFs) y de factores inhibidores de PRL (PIFs) que actúan sobre las células lactotropas induciendo o inhibiendo la secreción de PRL. Las células lactotropas también están reguladas por PRFs y PIFs secretados por sus células vecinas (regulación paracrina) (28).

En la regulación de la secreción de la PRL también intervienen varias sustancias tales como neurotransmisores, neurohormonas, neuropéptidos, sustratos metabólicos y señales hormonales sistémicas, que a continuación describiremos brevemente. La relevancia de estos factores no está clara en el ser humano ya que se han estudiado *in vitro* y en experimentos animales.

Los neurotransmisores regulan la secreción de PRL en el SNC, particularmente a nivel hipotalámico y a nivel del sistema dopaminérgico tuberoinfundibular (TIDA). Los neurotransmisores inhibidores del TIDA, como serotonina y norepinefrina, producen un aumento de la secreción de PRL.

La modulación adrenérgica mediada a través de los receptores β adrenérgicos por la epinefrina y la norepinefrina juegan un papel importante en la secreción de PRL inducida por el estrés (34).

Los neurotransmisores activadores del TIDA (acetilcolina) producen disminución de la secreción de PRL (35).

En cuanto a las neurohormonas hipotalámicas tales como la TRH, oxitocina y VIP son PRFs, esto produce un aumento de la secreción de PRL.

Además existen otras sustancias que se conocen como “factores reguladores de la respuesta de las células lactotropas” que las sensibilizan o desensibilizan a la acción de los PIFs y PRFs. Estas sustancias son la α -melanocito-stimulating hormone (MSH): disminuye la respuesta de las células lactotropas a los niveles altos de dopamina (36). Respecto a los neuropéptidos que intervienen en la regulación de la secreción de PRL, están la galanina, la somatostatina y el GABA.

La galanina está regulada por la dopamina y por la somatostatina (que es un inhibidor del sistema gabaérgico), por la TRH (activador gabaérgico) y por los estrógenos (que activan la expresión del gen de la galanina en el hipotálamo) (37, 38).

La somatostatina inhibe la secreción de GH y PRL. Las neuronas productoras de somatostatina reciben conexiones de la galanina, la neurotensina, el neuropéptido Y, GABA, serotonina, sustancia P, encefalina y sistema catecolaminérgico (39, 40).

El estradiol favorece la expresión del gen del receptor SST2 de la somatostatina (28).

GABA: el ácido gamma-aminobutírico tiene una actividad PIF no dopaminérgica, disminuye la secreción de PRL. La actividad de las neuronas gabaérgicas está muy afectada por los esteroides gonadales (41).

La secreción de la PRL también puede verse afectada por la influencia de ciertos sustratos metabólicos, entre éstos se ha visto que tanto el aminoácido arginina como la situación de hipoglucemia estimulan la secreción de PRL, ésta última probablemente a través de la activación de la respuesta adrenérgica que genera (28).

Los glucocorticoides inhiben la secreción tanto de la PRL como de la GH (42, 43, 44).

Los estrógenos a nivel hipofisario aumentan la secreción de PRL a través de la inducción de la expresión del gen de la PRL y, también, debido a que los estrógenos sensibilizan las células lactotropas a los estímulos fisiológicos de secreción de PRL. A nivel hipotalámico, los estrógenos ejercen una actividad inhibitoria sobre el sistema TIDA (45).

Las hormonas tiroideas también juegan su papel en la secreción de PRL. Si T3 y/o T4 están bajas, la TRH hipotalámica aumenta en respuesta, y como ya dijimos, la TRH estimula la secreción de PRL. Al contrario, niveles elevados de T3 y/o T4 inhiben el RNA mensajero de la PRL y por tanto su síntesis, almacenamiento y secreción (46).

Como resumen de la regulación de la secreción de la PRL podemos concluir que (Fig. IV- 2):

Los agentes inhibidores del TIDA producen un aumento de los niveles de PRL. Estos agentes son: la serotonina, la norepinefrina, los opioides endógenos, la galanina y los estrógenos.

Las sustancias estimuladoras del TIDA conducen a una disminución de los niveles de PRL.

El final común de ambos es la producción de PIFs (dopamina) y PRFs (TRH, VIP, oxitocina). La respuesta de las células lactotropas a los PIFs y a los PRFs depende de los “factores reguladores de la respuesta de las células lactotropas” (9).

Fig. IV- 2. Regulación del eje hipotálamo-hipófiso- prolactina (PRL). Adaptación de Williams Tratado de Endocrinología.fig. 7-27. Ed 11ª 2009 (47)

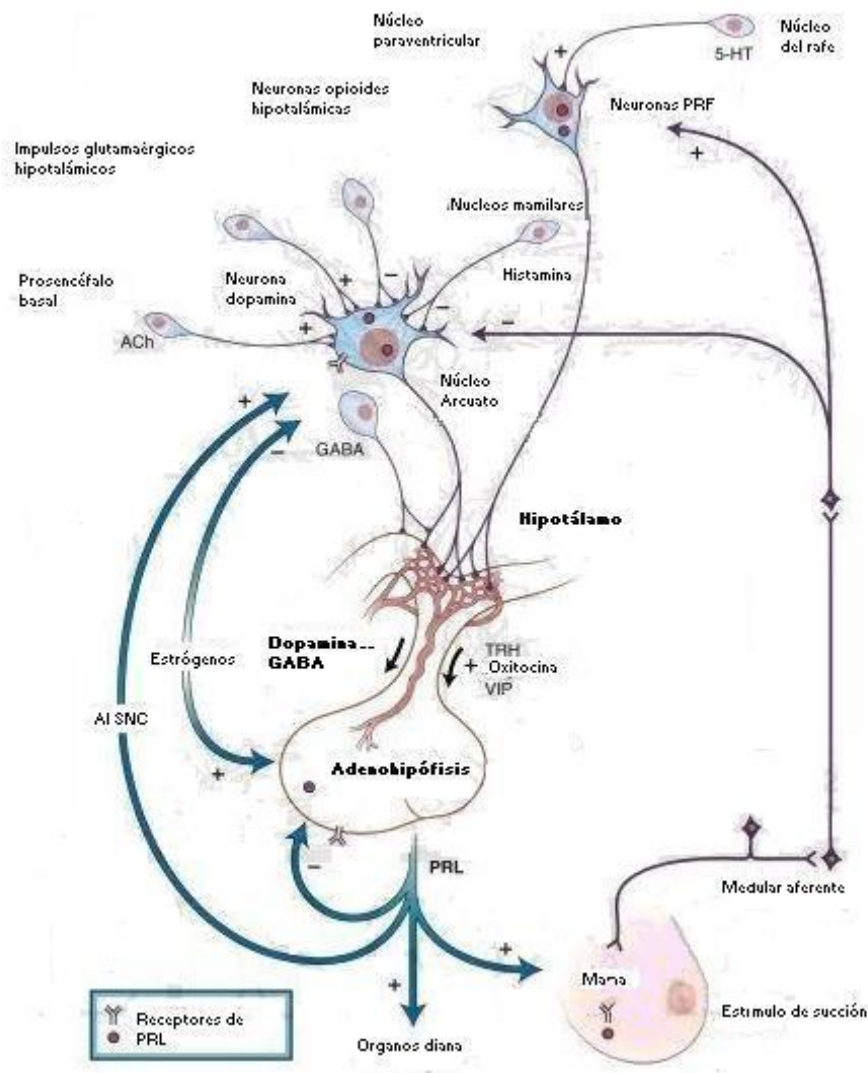


Fig. IV- 2. Regulación del eje hipotálamo-hipófiso-prolactina (PRL). El efecto predominante del hipotálamo es de tipo inhibitorio y está mediado principalmente por la dopamina segregada en el sistema tuberohipofisario de neuronas dopaminérgicas. Las neuronas de dopamina son estimuladas por la Acetilcolina (ACh) y el glutamato, y son inhibidas por la histamina y los péptidos opioides. Probablemente en la mediación de la liberación aguda de la PRL participan uno o más factores de liberación (PRF), como en la succión o el estrés. Existen varios candidatos como PRF, incluidas la hormona liberadora de tirotropina (TRH), el polipéptido intestinal vasoactivo (VIP) y la oxitocina. Las neuronas de PRF son activadas por la serotonina (5-HT). Los estrógenos sensibilizan la hipófisis para liberar PRL, que luego actúa mediante un mecanismo de retroalimentación sobre la hipófisis para regular su propia secreción (retroalimentación de circuito ultracorto). Además, al suprimir la liberación de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) también influye sobre la secreción de gonadotropinas. La retroalimentación de circuito corto también está mediada indirectamente por la regulación de la síntesis, secreción y recambio hipotalámicos del receptor de la PRL. ACh: acetilcolina; 5-HT: 5- hidroxitriptamina; GABA: ácido γ - aminobutírico; PRL: prolactina; SNC: sistema nervioso central. TRH: hormona liberadora de tirotropina; VIP: péptido intestinal vasoactivo. (47)

IV-A.2 ACCIONES FISIOLÓGICAS DE LA PRL

Las acciones fisiológicas de la PRL son las siguientes (2):

IV-A.2.1 INICIO Y MANTENIMIENTO DE LA LACTACIÓN.

Es la principal función fisiológica de la PRL. No interviene en el desarrollo puberal de la mama, que depende de la acción de la GH y el estradiol; sin embargo, a lo largo del embarazo se produce hiperplasia de las células lactotropas de la hipófisis, con una disminución relativa del resto de células secretoras hipofisarias, que conduce a un aumento de los niveles plasmáticos de PRL, que llegan a ser unas 10 veces superiores a los niveles normales fuera del embarazo.

Sobre el tejido glandular mamario, la PRL estimula la captación de agua y la síntesis de lactosa, lípidos y proteínas para la producción de la leche, que se activa tras el parto por la disminución de los niveles de estrógenos y progesterona.

La succión del pezón y el vaciamiento de la leche almacenada en la glándula mamaria, aumentan la secreción de PRL y mantienen la lactación, mientras que la suspensión del vaciado mamario inhibe la secreción de PRL y por tanto la lactación, volviendo a los niveles normales de PRL en 7 días aproximadamente.

Aunque la PRL es imprescindible para la lactación, sus niveles no se correlacionan claramente con la producción de la leche, y van disminuyendo lentamente aunque se mantenga la lactación.

IV-A.2.2 INHIBICIÓN DE GNRH.

La PRL inhibe la secreción pulsátil de GnRH, y por tanto, los ciclos de secreción de FSH, LH y hormonas ováricas, actuando como “anticonceptivo natural” para evitar nuevos embarazos mientras prosigue la lactación, que podrían suponer un excesivo consumo para el organismo materno, aunque con cierta frecuencia se producen ciclos ovuladores durante la lactación, con riesgo de embarazo no previsto.

IV-A.2.3 EQUILIBRIO HIDRO-ELECTROLÍTICO

(esta acción es poco relevante en vertebrados superiores).

Produce disminución de la secreción de agua, sodio y potasio por el riñón y aumento de la absorción intestinal de agua; como mecanismo para asegurar el aporte hídrico y de iones a la leche materna.

IV-A.2.4 CRECIMIENTO Y DESARROLLO.

La PRL tiene cierto efecto sobre el desarrollo y maduración de distintos tipos celulares en el feto: colabora en la hipertrofia de las células de la mucosa intestinal, proliferación de las células musculares lisas, prostáticas y del sistema inmune, maduración del pulmón a través del estímulo de producción del surfactante pulmonar; diferenciación de los preadipocitos y maduración de las células germinales. En animales inferiores, la PRL interviene también en el crecimiento somático.

IV-A.2.5 SISTEMA INMUNE.

Los receptores de PRL están también presentes en los linfocitos y existen evidencias de la función inmunomoduladora de la PRL aunque no parece que esta acción sea biológicamente relevante.

IV-A.2.6 METABOLISMO GLUCÍDICO.

La PRL estimula la secreción de insulina, pero a nivel periférico tiene una acción contrainsular. Clínicamente, esta acción carece de repercusión.

IV-A.3 NIVELES PLASMÁTICOS NORMALES DE PRL

En los adultos oscilan entre 5-20 ng/mL con la mayoría de las técnicas de determinación de PRL; aunque en los varones no suelen sobrepasar los 10 ng/mL (2).

A lo largo del embarazo, los niveles de PRL van aumentando progresivamente hasta alcanzar un máximo de unos 200 ng/mL (aunque pueden oscilar entre 35-600

ng/mL) en el parto, probablemente causado por el progresivo incremento en los niveles de estrógenos a lo largo del embarazo.

A partir del parto se mantiene entre 100-200 ng/mL durante la lactancia, con picos de secreción estimulados por cada toma, aunque la amplitud de estos picos va decayendo a lo largo del tiempo, siendo menores de 10 ng/mL sobre los niveles basales de PRL, aproximadamente a la 6ª semana tras el parto.

En el recién nacido, los niveles de PRL suelen estar entre los 100-200 ng/mL, descendiendo en los 3 primeros meses de vida a los valores habituales.

El estrés de cualquier tipo puede producir un pico de liberación de PRL, que raramente alcanza niveles superiores a los 40-50 ng/mL (2).

IV-A.4 PATOLOGÍA DE LA PRL

IV-A.4.1 HIPERPROLACTINEMIA

Es la alteración funcional primaria más frecuente de la hipófisis, aunque el hallazgo de niveles de PRL por encima de los valores considerados normales no siempre es patológico.

IV-A.4.1.1 ETIOLOGÍA DE LAS HIPERPROLACTINEMIAS (2, 5, 9)

La mayoría de los casos de hiperprolactinemia son de origen fisiológico: durante el embarazo se produce un aumento progresivo de los niveles de PRL hasta 10 veces el nivel normal debido a la hiperplasia de las células lactotropas inducida por los elevados niveles de estrógenos que produce la placenta (9).

Los niveles de PRL pueden también aumentar discretamente tras el ejercicio, la ingesta, el estrés físico y psicológico, la estimulación de la pared torácica y del pezón, y el orgasmo.

Descartadas estas causas, las más frecuentes son las farmacológicas y el prolactinoma. Pero pueden existir otras muchas causas menos frecuentes (Tabla IV- 1). Sólo cuando se han descartado todas ellas se puede hablar de hiperprolactinemia

idiopática (generalmente inferior a 60-70 ng/mL), o mejor sería hiperprolactinemia sin filiar, ya que muchas veces con el tiempo, lo que parecía idiopático o bien desaparece o se puede relacionar con causas concretas (23) objetivándose prolactinomas en el 10 % de las hiperprolactinemias “idiopáticas” al cabo de 6 años de seguimiento.

Los fármacos que disminuyen la secreción o la acción de la dopamina, pueden producir hiperprolactinemia. Entre estos fármacos se encuentran los antidepresivos ISRS (aunque no es muy frecuente) y los estrógenos entre otros (5).

Para determinar si la hiperprolactinemia es farmacológica se debe retirar el fármaco 72 horas si es posible, y si no fuera posible la retirada del fármaco, se intentará cambiarlo por otro fármaco que carezca de efecto sobre la secreción de PRL. Si esto último tampoco se pudiera hacer, se procede a realizar una RM, sobre todo en los pacientes con síntomas neurológicos para descartar la existencia de un prolactinoma (5).

Las lesiones hipotalámicas (sarcoidosis, histiocitosis) o del tallo hipofisario, y otras masas selares y extraselares incluyendo el craneofaringioma y los adenomas hipofisarios no funcionantes o productores de otras hormonas, originan hiperprolactinemia, bien por alteración de la producción hipotalámica de dopamina o bien por compresión del tallo hipofisario, lo que interrumpe el transporte de dopamina desde el hipotálamo a la hipófisis y por tanto las células lactotropas de la adenohipófisis no reciben el control inhibitorio ejercido por la dopamina (48, 49, 50).

Existen adenomas hipofisarios mixtos productores de GH y PRL. Muy poco frecuente es la cosecreción de PRL y ACTH o de PRL y TSH (1, 8, 51).

La insuficiencia renal crónica y la cirrosis hepática producen hiperprolactinemia por disminución en el aclaramiento plasmático de PRL.

El hipotiroidismo primario también puede causar hiperprolactinemia, por aumento de la secreción hipotalámica de TRH, que tiene una acción estimulante sobre la secreción de PRL, además de la que tiene sobre la secreción de TSH. Aunque este punto no está totalmente aclarado.

La hiperplasia de las células tirotropas hipofisarias en los casos de hipotiroidismo grave, asociada al aumento (habitualmente leve) de los niveles de PRL, puede originar el diagnóstico erróneo de un prolactinoma (52, 53).

El síndrome de ovario poliquístico se asocia con cierta frecuencia a hiperprolactinemia, aunque el mecanismo que lo justifica no está aclarado (54).

La macroprolactinemia es la presencia de moléculas de PRL glicosiladas que circulan en agregados, por lo que su concentración plasmática es mucho mayor, aunque su actividad biológica es menor.

Supone alrededor de un 10% de los casos de hiperprolactinemia, suele ser un hallazgo analítico casual ya que no produce ninguna clínica, ni se asocia a tumores u otras alteraciones del área hipotálamo-hipofisaria. Su reconocimiento es importante para evitar posteriores pruebas diagnósticas o tratamientos no indicados. El diagnóstico de macroprolactinemia se confirma mediante la determinación de PRL tras precipitación de las macromoléculas con polietilenglicol (5, 23).

A continuación enumeraremos de forma esquemática las causas de hiperprolactinemia.

Tabla IV- 1 Etiología de la hiperprolactinemia (2, 23)

Fisiológicas	<ul style="list-style-type: none">- Embarazo.- Lactación.- Estimulación del pezón.- Sueño.- Orgasmo.- Ejercicio físico.- Estrés físico o psicológico.
---------------------	---

Lesión del hipotálamo o tallo hipofisario

- Granulomas (sarcoidosis, histiocitosis de células de Langerhans, tuberculosis, granuloma eosinófilo) y otras enfermedades infiltrativas.
- Irradiación/ Radioterapia craneal.
- Traumatismos: sección del tallo hipofisario, cirugía supraselar.
- Tumores: craneofaringioma, disgerminoma, tumores del tercer ventrículo, glioma, hamartoma, metástasis, meningiomas, adenomas hipofisarios con extensión supraselar, quistes de la bolsa de Rathke.
- Malformaciones vasculares.
- Pseudotumor *cerebri*.
- Síndromes de origen genético: neoplasia endocrina múltiple (MEN); complejo de Carney, síndrome de McCune-Albright.

Hipofisarias

- Prolactinoma.
- MEN 1.
- Adenomas funcionantes mixtos GH-PRL o plurisecretores.
- Adenomas no funcionantes.
- Macroadenomas compresivos.
- Silla turca vacía (STV).
- Tumores primarios: meningioma, germinoma, linfoma; y metástasis.
- Traumatismos, cirugía.
- Hipofisitis linfocitaria.
- Enfermedades infiltrativas: granuloma de células gigantes, sarcoidosis.
- Macroprolactinemia.
- Idiopática.

Enfermedades sistémicas

- Neurogénicas: zóster torácico, cirugía o traumatismo torácico, epilepsia, lesiones de la médula espinal.
- Insuficiencia renal crónica.
- Cirrosis hepática.
- Pseudociosis.
- Síndrome de ovarios poliquísticos.
- Hipotiroidismo primario.
- Insuficiencia suprarrenal.

Fármacos	<p>Antagonistas dopaminérgicos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Haloperidol. - Butirofenonas. - Fenotiazidas: clorpromazina, flufenazina, perfenazina. - Metoclopramida. - Sulpiride. - Domperidona. <p>Otros psicofármacos y fármacos neurológicos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fluoxetina. - Flufenacina. - Tioridacina. - Antidepresivos tricíclicos: amitriptilina, clorimipramina. - Anestésicos. - Opiáceos: morfina, heroína, apomorfina, metadona. - Anticonvulsivantes: fenitoína. - Cocaína. <p>Hipotensores</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alfa-metildopa. - Reserpina. - Labetalol. - Verapamil. <p>Antihistamínicos H₂</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cimetidina. - Ranitidina. <p>Estrógenos.</p> <p>Inhibidores de la proteasa.</p>
Metales pesados y otras sustancias	<ul style="list-style-type: none"> - Cadmio, uranio, arsénico, bario. - Estireno y percloroetileno. - Gases anestésicos.

Hierbas medicinales	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Echinácea purpúrea.</i> - <i>Hipericum perforatum.</i> - <i>Purariae isoflavona.</i> - <i>Cimifuga racemosa.</i> - <i>Acacia nilotica ssp adansonii.</i>
--------------------------------	---

IV-A.4.1.2 FISIOPATOLOGÍA Y CLÍNICA DE LA HIPERPROLACTINEMIA:

Por una parte se debe al exceso de las acciones biológicas de la PRL, estimulando la secreción de leche por la mama, que en casos extremos puede producirse también en varones; e inhibiendo la secreción de GnRH, lo que conduce a una situación de hipogonadismo hipogonadotropo.

Por otra parte, en los casos debidos a prolactinomas u otros tumores intracraneales, pueden aparecer síntomas y signos clínicos derivados del efecto masa del tumor (cefalea, crisis convulsivas, alteraciones campimétricas). Además, en el caso de que la hiperprolactinemia sea secundaria a otros tumores funcionantes (principalmente acromegalia), las alteraciones asociadas a la patología correspondiente (2).

IV-A.4.1.3 SÍNTOMAS DERIVADOS DEL EXCESO DE PRL:

La hiperprolactinemia causa un síndrome típico en las mujeres de edad fértil, pero no en mujeres con menopausia. Aunque el cuadro clásico es la asociación de amenorrea y galactorrea, en la práctica clínica esta asociación no es tan frecuente dado que la mayoría de los casos de hiperprolactinemia no presentan galactorrea espontánea, pero sí a la expresión mamaria.

El grado de hipogonadismo depende de los niveles de PRL. Si están levemente alterados (20-50 ng/mL) solo producen una insuficiente secreción de progesterona, por lo que no aparecen alteraciones menstruales o solamente un discreto acortamiento de los ciclos, pero puede causar infertilidad (un 10-20% de los casos de infertilidad están causados por hiperprolactinemia). Con niveles de PRL algo más altos (50-100 ng/mL) aparece ya oligomenorrea o amenorrea, y con concentraciones por encima de 100

ng/mL la amenorrea es la norma junto con otras manifestaciones clínicas de hipogonadismo (sequedad vaginal, pérdida de masa ósea).

En las mujeres posmenopáusicas no se produce expresión clínica menstrual del exceso de PRL dado que por definición ya son hipogonadales, y la galactorrea es muy rara (salvo en mujeres bajo tratamiento hormonal sustitutivo) por la falta de estrógenos que mantengan la función glandular mamaria. Por tanto solo presentan la clínica secundaria a la causa de la hiperprolactinemia.

En los varones la clínica suele consistir solo en un hipogonadismo hipogonadotropo, con todas sus manifestaciones, principalmente disminución de la libido y de la energía general, que mejoran tras tratamiento con testosterona. A más largo plazo puede llegar a aparecer disminución de la masa muscular, del vello corporal y de la masa ósea.

Se produce también disfunción eréctil, cuya causa no está clara pero no parece ser secundaria al hipogonadismo ya que no responde al tratamiento con testosterona y sí al tratamiento de la hiperprolactinemia con agonistas dopaminérgicos.

Aunque puede producirse infertilidad por disminución de los niveles de LH, la hiperprolactinemia es un diagnóstico poco frecuente en el estudio de infertilidad masculina.

La galactorrea es muy rara en el varón, ya que falta la sensibilización previa del tejido mamario a la acción de la PRL por la acción de estrógenos y progesterona.

Como los síntomas generales del hipogonadismo en el varón suelen ser leves y a menudo los pacientes no consultan por ellos, es frecuente que los adenomas productores de PRL diagnosticados en los varones sean de mayor tamaño (macroprolactinomas) que en las mujeres en edad fértil.

La osteoporosis, en los casos de patología prolongada, se suele relacionar con el fallo gonadal, femenino o masculino, como comentaremos más adelante al centrarnos en los prolactinomas.

IV-A.4.1.4 DIAGNÓSTICO DE LA HIPERPROLACTINEMIA:

1. Anamnesis.

Además de evaluar la evolución de los síntomas, debe interrogarse sobre la posibilidad de embarazo y sobre el uso de fármacos que puedan causar hiperprolactinemia. Entre los datos que orientan a un origen hipotálamo –hipofisario están las cefaleas y las alteraciones visuales. También se debe buscar la presencia de síntomas de hipotiroidismo o de patología renal o hepática (2).

2. Exploración física.

Los signos de hipogonadismo suelen ser muy discretos salvo en casos de muy larga evolución. Debe buscarse también la presencia de lesiones torácicas, signos de hipotiroidismo o alteraciones campimétricas (cuadrantonopsia, hemianopsia bitemporal).

3. Determinaciones plasmáticas de PRL.

La determinación de PRL en plasma puede realizarse en cualquier momento del día sin necesidad de ayuno previo, aunque por lo general suelen realizarse en ayunas y a primera hora de la mañana. Las variaciones provocadas por las actividades habituales suelen ser mínimas, si bien puede aumentar un poco durante el sueño, tras un ejercicio físico extenuante o por cualquier tipo de estrés; por lo que valores discretamente por encima del límite normal (entre 20-40 ng/mL) deben confirmarse antes de considerar otros estudios (5). Por ello con frecuencia se solicita perfil de PLR a -30, -15 y 0 minutos, en lugar de una sola basal.

Tabla IV- 2 Condiciones idóneas para la extracción de prolactina (55):

- Estar despierto 2h antes de la extracción y sin realizar ningún esfuerzo físico.
- Evitar la estimulación mamaria desde el día anterior a la extracción.
- Estar 8–10 h en ayunas antes de la extracción.
- No tomar medicamentos que pudieran elevar o disminuirla prolactina.
- Estar relajado o haber descansado durante al menos 30 minutos antes de la extracción.
- No estar en situación de estrés.

Los niveles de PRL se correlacionan bastante bien con la patología originaria, de modo que valores >1000 ng/mL suelen corresponder a macroprolactinomas > 2 cm; entre 200-1000 ng/mL, a macroprolactinomas de 1-2 cm; y entre 50-200 ng/mL, a microprolactinomas (<1 cm, confinados a la silla turca), otras alteraciones hipotálamo-hipofisarias o hiperprolactinemias iatrogénicas (1, 8, 50, 51).

Los actuales métodos de determinación de la PRL (IRMA; quimioluminiscencia) son específicos y no presentan interferencia con otras hormonas similares (GH, lactógeno placentario). Sin embargo, se pueden encontrar resultados falsamente normales o poco elevados en casos de macroprolactinomas con niveles extremadamente elevados de PRL, >5000 ng/mL, por el llamado efecto hook (gancho) (56, 57, 58, 59, 60), que consiste en saturación tanto de los anticuerpos señal como los de captura de los métodos inmunométricos de “sandwich”.

Por tanto, hay que tener precaución en casos de macroadenomas hipofisarios con niveles de PRL normal o poco elevados y descartar este efecto, sobre todo cuando la clínica orienta hacia la existencia de una hiperprolactinemia, repitiendo la determinación tras diluir la muestra a 1/100, antes de catalogarlos como adenomas no funcionantes y plantear un tratamiento quirúrgico que en los prolactinomas puede ser no necesario.

4. Otras determinaciones analíticas.

No suele encontrarse alteraciones en el hemograma ni en la bioquímica general, aunque pueden aparecer alteraciones específicas de otras patologías que causen también hiperprolactinemia (insuficiencias renal o hepática, hiperglucemia en la acromegalia o en la enfermedad de Cushing...).

En todos los casos de hiperprolactinemia debe realizarse una determinación de hormonas tiroideas y TSH para descartar un hipotiroidismo primario como posible causa de la hiperprolactinemia; y en las mujeres descartar embarazo.

La exploración del resto de función hipofisaria puede hacerse con determinaciones solo basales en los casos de microprolactinoma, pero en los macroprolactinomas hay que realizar también pruebas de estímulo ante el mayor riesgo de alteraciones funcionales del resto de hormonas hipofisarias (61, 62).

5. Pruebas de imagen.

Al igual que en el resto de patologías hipofisarias, la prueba de elección es la resonancia magnética (RM) por su mayor sensibilidad, sobre todo en los microprolactinomas, y debe realizarse en todos los casos de hiperprolactinemia salvo cuando se sospeche que es de origen medicamentoso, en el embarazo y durante la lactancia.

En las secuencias T1 los prolactinomas aparecen como hipointensos respecto al parénquima hipofisario en un 90% de los casos, y en T2 hiperintensos en un 30-40%.

La administración de contraste aumenta la sensibilidad de la prueba en un 10%. Si en la RM no se aprecian lesiones hipofisarias y se han descartado otras causas, se llega al diagnóstico de hiperprolactinemia idiopática, aunque en algunos casos puede tratarse de microadenomas pequeños incluso para la resolución de la RM (62, 63).

IV-A.4.2 HIPOPROLACTINEMIA

Es una entidad muy poco diagnosticada, tanto por su escasa frecuencia como por su mínima expresión clínica, que se limita a la ausencia de lactación en el puerperio.

Su etiología puede ser congénita, habitualmente asociada a déficit de GH; o adquirida, bien aislada (excepcional) o en el seno de un panhipopituitarismo, aunque para ello se precisa una lesión completa de la glándula por la difusión de las células lactotropas en toda la hipófisis. Lo que se suele encontrar en las lesiones hipofisarias, sobre todo en las originadas en el tallo hipofisario o en hipotálamo, es una hiperprolactinemia por falta del control negativo ejercido por la dopamina.

Para su diagnóstico es muy poco útil la determinación de niveles de PRL plasmática dado que sus valores bajos no son discriminatorios, por lo que es aconsejable su confirmación con la falta de respuesta al estímulo con TRH. Como prueba de imagen, al igual que para cualquier otra patología hipofisaria, es de elección la resonancia magnética (RM), en la que se observaría la destrucción hipofisaria en los casos adquiridos, o su hipoplasia en los congénitos.

Su tratamiento específico no tiene ninguna indicación: al tratarse de una proteína de gran tamaño, la PRL debería administrarse por vía parenteral y probablemente de forma pulsátil, por lo que no se encuentra comercializada para uso terapéutico, y en caso de intentar tratamiento con antagonistas dopaminérgicos, éstos pasarían a la leche materna por lo que estaría contraindicada la lactancia.

Por otra parte, dado que su clínica se limita a la ausencia de lactación en el puerperio, resulta mucho más sencillo y seguro recurrir a la lactancia artificial (2).

IV- B PROLACTINOMAS

IV-B.1.1 EPIDEMIOLOGÍA

Los prolactinomas son los tumores hipofisarios secretores más frecuentes, constituyen aproximadamente el 40% de todos los adenomas hipofisarios del adulto (1) y su prevalencia en el adulto es de 100 casos por millón de habitantes, aunque en Bélgica se ha registrado una prevalencia mayor (64, 65).

Su frecuencia varía con el sexo y con la edad siendo mayor en mujeres en edad fértil, esto es, entre 20 y 50 años. La proporción mujeres/ hombres se estima en 10:1(66). Tras la quinta década de la vida la frecuencia es similar en ambos sexos (3). Durante la infancia y adolescencia, los prolactinomas son raros (67, 68) pero representan la mitad de los tumores hipofisarios, y un 2% del total tumores intracraneales (67, 69, 70, 71, 72).

Una explicación posible del motivo de esta mayor frecuencia de presentación en mujeres es el hecho de que la clínica es más evidente en las mujeres (síndrome amenorrea-galactorrea), mientras que el varón podría atribuir a otras causas los síntomas de impotencia y disminución de la libido y el diagnóstico se hace cuando se producen síntomas compresivos derivados del crecimiento del tumor.

Estudios comparativos del comportamiento tumoral en ambos sexos muestran mayor potencial de crecimiento en los varones así como formas de presentación más agresivas (gigantes, invasivos, malignos) (4, 66).

IV- B. 1.2 ETIOPATOGENIA

Todavía no se conoce la etiopatogenia de los prolactinomas, pero estudios de genética molecular han demostrado la naturaleza monoclonal de los tumores hipofisarios humanos, indicando que todas las células tumorales derivan de una célula común sobre la que inciden una o varias mutaciones genéticas mediante la activación de oncogenes o la inactivación de genes supresores del crecimiento tumoral.

En este proceso podrían estar implicadas mutaciones tempranas en el genoma que resultan en una línea celular mutada. Varios factores permisivos podrían estimular la proliferación de estas células mutadas. Es posible que los factores estimulantes e inhibidores sobre la secreción de PRL participen también en el desarrollo de estos tumores, favoreciendo el crecimiento de un clon celular determinado genéticamente (5, 73, 74, 75, 76).

También se han descrito formas familiares, sugiriendo que el componente genético contribuye a la patogénesis de los prolactinomas (23, 51, 65).

El conocimiento de los mecanismos íntimos que intervienen en la patogénesis de estos tumores permitirá el desarrollo de terapias moleculares (terapias experimentales que actualmente se encuentran bajo investigación) para aquellos casos resistentes a los tratamientos disponibles actualmente.

IV- B. 1.3 CLÍNICA

La mayoría de los síntomas son consecuencia directa de la hiperprolactinemia pero en los macroprolactinomas habrá que añadir los síntomas secundarios al efecto masa del tumor. Además, en los macroprolactinomas suelen aparecer alteraciones neurológicas que no tienen por qué aparecer con los microprolactinomas.

El exceso de PRL segregada por las células lactotropas adenomatosas tiene efectos directos sobre el tejido mamario produciendo lactación y tiene efectos indirectos sobre las gonadotrofinas ya que inhibe la secreción pulsátil de la hormona hipotalámica liberadora de gonadotrofinas: GnRH, condicionando así una alteración de los pulsos de secreción de las gonadotrofinas que da lugar a alteración de la función gonadal, que en la mujer se traduce en un déficit estrogénico, anovulación, amenorrea e infertilidad; y en el varón se traduce en impotencia, disminución de la libido e infertilidad(2).

Puede desarrollarse pérdida de la masa ósea que se relaciona con la intensidad y duración del hipogonadismo secundario al fallo ovárico/testicular, más que con un efecto directo de la hiperprolactinemia (77).En ambos sexos se produce una disminución en la densidad mineral ósea causando osteopenia (5, 78, 79) o incluso osteoporosis (68, 80, 81, 82, 83), sin haberse demostrado aumento en la incidencia de fracturas patológicas en mujeres con hiperprolactinemia (2, 84).

Aproximadamente un 90% de mujeres premenopáusicas presentan oligo o amenorrea. La amenorrea causada por la hiperprolactinemia generalmente es secundaria pero también puede ser primaria si la hiperprolactinemia se inicia con anterioridad al desarrollo puberal. El retraso puberal o la amenorrea primaria pueden ser la primera manifestación de un prolactinoma en la pubertad (2).

En la mujer, la galactorrea espontánea o tras la expresión de la mama fuera del período de lactancia es siempre patológica. La existencia de galactorrea, especialmente si se acompaña de amenorrea, es un dato clínico importante a favor de la existencia de

hiperprolactinemia. En general, los prolactinomas son detectados clínicamente en las mujeres debido a la aparición de galactorrea junto con amenorrea.

En los varones, la galactorrea es menos frecuente y el desarrollo de ginecomastia tiene una escasa incidencia (4-30%) y guarda relación con el tiempo de evolución más que con los niveles de PRL. En el varón, la hiperprolactinemia cursa generalmente con disminución de la libido e infertilidad (2).

En mujeres premenopáusicas, la mayoría de estos tumores son microprolactinomas y en mujeres postmenopáusicas, suelen diagnosticarse tumores grandes que producen síntomas neurológicos. En los varones son más frecuentes los macroadenomas, ya sea por la escasa sintomatología, el retraso en la consulta por disfunción eréctil o una mayor tasa de crecimiento.

Los prolactinomas grandes con expansión extraselar pueden comprimir el resto de hipófisis sana produciéndose déficit del resto de hormonas hipofisarias, además, los macroprolactinomas pueden ocasionar otros síntomas secundarios al efecto ocupante de espacio ejercido por la masa del tumor con compresión de estructuras adyacentes.

Entre las manifestaciones neurológicas del tumor la cefalea es el síntoma más común, más de la mitad de los pacientes refieren cefalea, generalmente frontales pero a veces también son temporales o retroorbitarias.

La complicación neurológica más frecuente es la afectación del campo visual por compresión del quiasma óptico localizado encima de la hipófisis. Los signos neurooftalmológicos se presentan cuando el adenoma afecta estructuras extraselares en su crecimiento. El cuadro más frecuente consiste en una cuadrantonopsia bitemporal superior que, si continúa progresando puede convertirse en una hemianopsia bitemporal por compresión de la zona central del quiasma óptico. La alteración de las fibras maculares disminuyen también la agudeza de la visión central. Si en su crecimiento expansivo, invade el seno cavernoso, puede causar la parálisis de los pares III, IV y VI por compresión de los mismos.

Tabla IV- 3. Clínica de los prolactinomas.

MUJER	VARÓN
Microadenomas (> 90%)	Macroadenomas (60%)
Alteraciones menstruales: oligo/amenorrea	Disfunción eréctil
Galactorrea	Pérdida de libido
Infertilidad	Infertilidad
Hipoestrogenismo, alteración de la libido	Pérdida caracteres sexuales secundarios
Osteoporosis	Osteoporosis
Síntomas neurológicos en macroadenomas	Síntomas neurológicos: cefalea, alteraciones visuales, hipopituitarismo

IV-B.1.4 COMPLICACIONES

Como se ha indicado al hablar de la clínica neurológica de estos tumores, la invasión local o compresión del seno cavernoso puede producir la parálisis de los nervios craneales, especialmente del III, IV y VI par, produciendo ptosis palpebral, midriasis, oftalmoplejia y diplopia. Aunque, y pese a que muchos tumores invaden los senos cavernosos, raramente se observa parálisis de los pares craneales.

Otra complicación, la más grave, es la apoplejía hipofisaria (7) que consiste un síndrome clínico agudo que se puede presentar en los adenomas de hipófisis y se caracteriza por cefalea de inicio rápido, vómitos, disminución de la agudeza y/o campo visual, oftalmoplejía y disminución del nivel de conciencia. Este síndrome está causado por el infarto isquémico o hemorrágico de la glándula hipofisaria, su aparición es súbita, es un cuadro muy grave que puede incluso llegar a ser mortal (47).

En un número elevado de varones, los prolactinomas se diagnostican por la aparición de síntomas debidos a la afectación del campo visual o hipopituitarismo, debido a la mayor frecuencia de los macroprolactinomas en los varones frente a las mujeres (47).

IV- B. 1.5 DIAGNÓSTICO

La confirmación diagnóstica de los prolactinomas se basa en la existencia de un aumento de la concentración plasmática de PRL y la demostración radiológica de un tumor hipofisario.

Las concentraciones plasmáticas de PRL suelen ser mayores de 100 ng/mL, a veces alcanzando los 200-300 ng, y en menos ocasiones menor de 100, pero mayor de 50-60 ng/mL.

Suelen tener relación directa con el tamaño del adenoma, por lo que los valores de prolactina sérica pueden orientar al diagnóstico.

Se debe insistir en la importancia de diferenciar los grandes macroadenomas hipofisarios no secretores, que comprimen el tallo hipofisario y pueden cursar con valores séricos no demasiado elevados de PRL, generalmente por debajo de 200 ng/mL (pseudoprolactinomas), de los verdaderos macroprolactinomas, que suelen presentar concentraciones séricas de prolactina superiores a 200 ng/mL. Los primeros son susceptibles de tratamiento quirúrgico, mientras que los prolactinomas son tratados mayoritariamente de forma médica.

De igual forma, concentraciones séricas de PRL poco elevadas pueden coexistir con tumores descubiertos de forma incidental, de pequeño tamaño, que pueden dar lugar a falsos diagnósticos de microprolactinoma.

Las pruebas dinámicas de supresión o estimulación de la prolactina (TRH, L-dopa, etc.) ofrecen resultados inconsistentes y deben desecharse (61, 62, 85).

El resto de la función hipofisaria debe ser valorada en todos los pacientes con prolactinoma.

Es necesario investigar la existencia de sintomatología compresiva en forma de cefalea, síndrome quiasmático, licuorrea y datos de disfunción hipofisaria en relación con la presencia de tumor hipofisario.

En el estudio funcional de la hipófisis, en el caso de un microadenoma, será habitualmente suficiente la determinación de hormonas hipofisarias basales. Por el

contrario, la presencia de un macroadenoma hace aconsejable un estudio más completo de la hipófisis anterior.

Una vez excluidas otras posibles causas de hiperprolactinemia (ver apartado de Hiperprolactinemia), debe realizarse una prueba de imagen, siendo de elección la resonancia magnética (RM) con gadolinio.

La RM de la región hipofisaria es la técnica más sensible para detectar los cambios en los tejidos blandos e incluye una visión detallada del tumor y de las estructuras adyacentes a éste, como los senos cavernoso y esfenoidal, quiasma óptico, hipotálamo y tallo hipofisario.

Tras la administración de contraste paramagnético (gadolinio), los microadenomas suelen mostrarse como hipointensos comparados con el tejido hipofisario normal, como reflejo probable del compromiso de la vasculatura del microadenoma.

Los macroadenomas, por el contrario, están significativamente más vascularizados que los microadenomas y tienen una mayor afinidad por el gadolinio. El estudio con contraste paramagnético permite aumentar la sensibilidad de la RM en un 5-10%. En los casos en los que la RM no se encuentre disponible o esté contraindicada, puede recurrirse a una tomografía computarizada, menos eficaz en el diagnóstico de adenomas de pequeño tamaño.

Es necesario destacar que hasta el 10% de la población general presentan microadenomas hipofisarios posiblemente no patológicos, y que una resonancia magnética informada como normal no excluye necesariamente la existencia de un microadenoma (59, 62, 86).

En pacientes con macroadenomas, hay que valorar la posible alteración visual mediante campimetría.

IV-B.1.6 TRATAMIENTO

Los objetivos principales de tratamiento de los prolactinomas son la supresión de la excesiva secreción hormonal, con normalización de los niveles de PRL sérica, el

restablecimiento de la función gonadal y su traducción clínica: infertilidad, disfunción sexual y osteoporosis.

Además, en los macroadenomas es importante el control y la disminución del tamaño tumoral, con mejoría de la afectación visual y de la afección de los pares craneales si las hubiera, del posible hipopituitarismo, la preservación de la función hipofisaria residual o el restablecimiento de un déficit hormonal, y la prevención de la progresión o recurrencia tumoral (5).

Por tanto, los objetivos del tratamiento en los micro- y en los macroprolactinomas son diferentes, ya que los microprolactinomas no causan defectos neurológicos ni tienen un riesgo importante de crecimiento a lo largo de su evolución (5), mientras que los grandes macroprolactinomas tienen riesgo de producir complicaciones neurológicas por compresión de estructuras vecinas en su expansión; en ellos, el control del crecimiento tumoral y la reducción del tamaño del mismo cobran prioridad frente al hipogonadismo.

IV-B. 1.7 INDICACIONES DE TRATAMIENTO:

Deben tratarse todos los casos de prolactinoma, sean micro o microadenoma, aunque los motivos del tratamiento sean diferentes.

La existencia de un macroprolactinoma aumenta la probabilidad de crecimiento. Además los macroprolactinomas se asocian a niveles de hiperprolactinemia tales que por los síntomas derivados de éstos, precisan tratamiento. Por lo tanto, a no ser que exista una contraindicación concreta, los macroprolactinomas siempre se tratan.

Además, los pacientes con macroprolactinomas que presenten hipopituitarismo secundario a la compresión del tejido hipofisario sano por la masa tumoral, deben recibir terapia hormonal sustitutiva como en los otros casos de macroadenomas hipofisarios (87, 88).

Los estudios sobre la historia natural (13, 89, 90, 91) de los microprolactinomas no tratados han demostrado que el crecimiento significativo del tumor sin tratamiento es muy poco frecuente (7% aproximadamente) (5). Pero todos ellos presentan clínica en mayor o menor grado con posibilidad de afectación ósea a largo plazo.

Hay autores que consideran no tratar en aquellos microprolactinomas en los que no aparecen síntomas, o cuando únicamente aparece galactorrea tolerable con ciclos menstruales normales, pero siempre deberá determinarse la concentración sérica de PRL de forma periódica, realizarse pruebas de imagen si los valores aumentan de forma significativa, y una densitometría ósea periódica. Habrá que tratar siempre si existen síntomas (hipogonadismo, infertilidad, disminución de la libido, alteraciones menstruales, alteraciones en el desarrollo puberal, hirsutismo, impotencia, galactorrea persistente y molesta), si se desea embarazo, o si aparece disminución de la densidad mineral ósea.

Las mujeres sin amenorrea pero con anovulación que desean embarazo tienen clara indicación de tratamiento. Incluso aunque una mujer no desee embarazo, el tratamiento también está indicado para prevenir la osteoporosis o mejorar la libido (1, 13, 92).

Las mujeres con microprolactinomas en tratamiento podrían recibir anticonceptivos orales, ya que los niveles de PRL no aumentan substancialmente y no hay evidencia de crecimiento tumoral ni de riesgo significativo de crecimiento del tumor durante el tratamiento con estrógenos (1, 5, 8, 9, 16, 93, 94, 95, 96, 97), aunque se deben controlar los niveles de PRL periódicamente, así como RM de hipófisis y densitometría ósea (98, 99). Pero parece más prudente acudir a métodos de barrera si no desean embarazo.

La anovulación va a desaparecer al normalizar los niveles de PRL, por tanto la infertilidad como causa primaria de consulta desaparece rápidamente; lo mismo va a ocurrir con la galactorrea. Estos trastornos suelen desaparecer en 1-2 meses lo que hace necesario advertírsele a la mujer ya que puede quedar embarazada (2, 5).

Una vez alcanzada la normoprolactinemia se debe repetir periódicamente la resonancia magnética (RM) de hipófisis para verificar la ausencia de crecimiento tumoral y/o su disminución y asegurar que los niveles de PRL son indicadores fiables del tamaño del adenoma.

Si aumentan los niveles de PRL o aparecen síntomas derivados del efecto masa como cefalea, está indicado repetir la RM inmediatamente para evaluar la posibilidad de crecimiento significativo.

El aumento significativo de los niveles de PRL generalmente, aunque no siempre (100), refleja crecimiento tumoral. Aunque solo se ha documentado la progresión a macroprolactinoma en un 7% de los microprolactinomas (101, 102).

TRATAMIENTOS DISPONIBLES: MÉDICO, QUIRÚRGICO Y RADIOTERAPIA

A continuación describiremos cada una de las terapias disponibles en la actualidad y haremos mención también a futuros tratamientos que hoy por hoy se encuentran todavía en fase experimental pero cuyo desarrollo podría ser útil para aquellas situaciones en las que las terapias actuales no logran controlar la enfermedad.

El tratamiento de primera elección para los prolactinomas, tanto micro como macroprolactinomas es el farmacológico con agonistas dopaminérgicos (103) aunque en algunos casos, los menos, es necesario recurrir a la cirugía y/o radioterapia.

IV-B. 2 TRATAMIENTO MÉDICO

IV-B. 2.1 AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

Los tumores prolactinomas expresan receptores para la dopamina que permite usar ligandos apropiados que actúan sobre el subtipo D2 del receptor de la dopamina para suprimir la hipersecreción de PRL, bloquear el crecimiento tumoral y disminuir su tamaño (23).

Los compuestos empleados en la práctica clínica para tratar los prolactinomas son agonistas del receptor de la dopamina (2). Entre estos los más usados son la bromocriptina, la cabergolina, y la quinagolida. La eficacia de estos tres agonistas dopaminérgicos es similar.

Los agonistas posteriores a la bromocriptina tiene menos efectos secundarios y se administran con menos frecuencia, mientras que la bromocriptina requiere tres tomas al día, la quinagolida se administra una vez al día y la cabergolina una vez por semana.

La bromocriptina ha demostrado no ser nociva para el feto en más de 6000 gestaciones. La experiencia con la cabergolina es positiva aunque en menor número de

casos (47). Los agonistas dopaminérgicos lisuride y terguride se usan con menos frecuencia así como la metergolina, que es un antagonista serotoninérgico.

IV-B.2.1.1 PERFIL FARMACOLÓGICO

La bromocriptina, pergolide y cabergolina son derivados ergotamínicos. El único derivado no ergotamínico usado en la práctica clínica es la quinagolida.

Los agonistas dopaminérgicos derivados ergotamínicos pertenecen a un grupo de alcaloides indólicos que se encuentran en varias especies de ascomycete *Claviceps* (104). Los alcaloides ergotamínicos se pueden considerar derivados de un esqueleto ergolírico tetracíclico y se dividen en dos grupos principales según sus características estructurales: el primer grupo incluye los derivados amino-alcaloides del ácido lisérgico, el segundo grupo incluye los derivados clavo-alcaloides.

Los alcaloides ergotamínicos y sus derivados tienen un amplio espectro de acciones farmacológicas con efectos central, neurohormonal y periféricos, mediados por norepinefrina, serotonina y receptores dopaminérgicos. Esta diversidad de propiedades biológicas de los derivados ergotamínicos se debe a diversos mecanismos de acción a nivel celular y molecular.

Debido a la interacción de estos compuestos con múltiples receptores se explica que produzcan muchos efectos colaterales. Esta capacidad de actuación sobre distintos receptores hace que los alcaloides derivados ergotamínicos se empleen para otras condiciones clínicas tales como hemorragia posparto, migrañas, hipotensión o enfermedad de Parkinson (9).

Las octahidrobencil quinolinas son un grupo no ergotamínico con actividad agonista dopaminérgica específica sobre los receptores D2 de la dopamina, se une de manera más específica a los receptores dopaminérgicos que los derivados ergotamínicos, la quinagolida es unas 35 veces más potente que la bromocriptina.

IV-B.2.1.2 MECANISMO DE ACCIÓN

Al contrario que el resto de hormonas hipofisarias, la secreción de PRL está regulada por el tono inhibitor ejercido por la dopamina, con una actividad adicional aunque menor del ácido gamma amino butírico y circuitos colinérgicos.

La hormona liberadora de TSH (TRH), serotonina, estrógenos, opioides endógenos y el polipéptido intestinal vasoactivo (VIP) estimulan la secreción de PRL, pero su papel es claramente menor en comparación al ejercido por la dopamina.

Clásicamente, los receptores de dopamina se han dividido en cinco subtipos: D1, D2, D3, D4 y D5. D1 con actividad estimuladora de la adenilato ciclasa, y D2 con actividad inhibitora sobre este enzima; los subtipos 3,4 y 5 tienen menor papel en la secreción de PRL.

La inhibición de la secreción de la PRL está mediada por los receptores D2, que son expresados por las células lactotropas normales y tumorales. El estímulo de los receptores D2 por la dopamina reduce la actividad adenilato ciclasa, disminuyendo así los niveles de AMPc intracelulares tanto en las células normales como tumorales. La inhibición de los niveles de AMPc es un paso clave en la inhibición de la liberación de la PRL por la dopamina.

Es muy probable que todos los agonistas dopaminérgicos derivados ergotamínicos compartan mecanismos de acción similares (9, 39, 105, 106).

Los agonistas dopaminérgicos tienen un efecto citolítico sobre las células tumorales, disminuyen el tamaño del tumor, reducen el volumen celular mediante la inhibición de los mecanismos de secreción (a corto plazo); y mediante la inhibición de la transcripción de genes y de la síntesis de PRL (a largo plazo), además inducen fibrosis perivascular y necrosis celular.

También existe un verdadero efecto antimitótico de estos fármacos. Histológicamente puede observarse una reducción en la actividad secretora y en el tamaño celular, y una inhibición de la exocitosis (9, 18, 107, 108).

IV-B.2.1.3 PERFIL TERAPÉUTICO DE LOS AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

1. BROMOCRIPTINA

Se introdujo hace más de 35 años en la práctica clínica como tratamiento de primera línea para los prolactinomas (9, 17, 109, 110).

La bromocriptina-mesilato es un derivado ergotamínico semisintético con propiedades agonistas sobre los receptores D2 de la dopamina y antagonista sobre los D1. Tiene una semivida relativamente corta y por esto ha de administrarse varias veces al día (2-3 veces) aunque en algunos pacientes una sola vez es efectiva.

Generalmente la dosis terapéutica oscila entre los 2.5-15 mg/d, y para la mayoría de los pacientes es suficiente 7.5 mg/d o incluso menos. A veces pueden necesitarse dosis mayores (20-30 mg/d) para los pacientes que muestran resistencia al fármaco.

Para los microprolactinomas la bromocriptina es efectiva en el 80-90% de los casos para normalizar los niveles de PRL, restaurar la función gonadal y disminuir la masa tumoral.

Para los macroprolactinomas la efectividad es del 70%, los defectos del campo visual y la cefalea mejoran en la mayoría de los pacientes (9, 106).

En muchos casos los defectos del campo visual y la cefalea mejoran espectacularmente ya en los primeros días tras iniciar la primera dosis de bromocriptina y las funciones sexual y gonadal mejoran incluso antes de alcanzar la normoprolactinemia.

El tratamiento prolongado con bromocriptina se ha asociado a fibrosis del tumor y aumento de la consistencia de éste (9, 111).

La normalización de los niveles de PRL con bromocriptina también se asocia con aumento de la densidad mineral ósea tanto en mujeres como en hombres (9, 112, 113).

Se han desarrollado otras formulaciones de bromocriptina de larga duración, que puede administrarse intramuscular, como polvo intranasal y como tabletas intravaginales, con objeto de evitar o disminuir los efectos secundarios como náuseas, vómitos, hipotensión, cefalea. Estos efectos se consideran debidos a la rápida absorción

de la bromocriptina, que es administrada 2-3 veces al día, consiguiéndose así altos niveles en sangre (103, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120).

La bromocriptina, agonista dopaminérgico de primera generación, ha sido superada por compuestos más potentes con mayor duración de acción y menos efectos secundarios. A pesar de esto, sigue siendo ampliamente empleada para el tratamiento de los prolactinomas, principalmente en las mujeres que desean embarazo (9).

2. CABERGOLINA

La cabergolina es un agonista dopaminérgico selectivo sobre los receptores D2, ampliamente usada en el tratamiento de los prolactinomas. Suprime intensamente la secreción de PRL, con mayor inhibición de su síntesis que la bromocriptina (121, 122, 123).

Disminuye los niveles de PRL en el 95% de los microprolactinomas y este efecto es dosis dependiente (124).

Sus efectos secundarios son menos frecuentes, graves y duraderos que los de la bromocriptina (5, 9, 121, 122, 125, 126, 127).

Las dosis de inicio son 1mg/ semana para los macroprolactinomas y 0.5 mg/ semanales para los microprolactinomas (1, 5, 125).

En pacientes con macroprolactinomas, tras 12-24 meses de tratamiento se ha observado disminución del tamaño tumoral superior al 20% en el 80% y completa desaparición del tumor en el 26-36% de los casos (9, 87).

3. PERGOLIDE

La pergolida o pergolide es un derivado ergotamínico semisintético con propiedades agonistas sobre los receptores D1 y D2 de la dopamina, de acción prolongada (9, 128, 129, 130, 131).

Es aproximadamente 100 veces más potente que la bromocriptina y suprime la secreción de PRL hasta 24h tras una sola dosis, permitiendo así un control efectivo sobre la secreción de PRL con una sola dosis diaria (9, 132).

Estudios comparando bromocriptina y pergolida han reflejado efectividad similar de ambas en la reducción de los niveles de PRL y disminución de la masa tumoral, con incidencia similar de efectos secundarios (9, 130, 132, 133).

4. QUINAGOLIDA

La quinagolida o quinagolide (octahidrobencil-quinolina) es un agonista dopaminérgico no ergotamínico, con actividad específica sobre los receptores D2 de la dopamina. Se administra una vez al día, en dosis de 75 µg, el tratamiento se inicia con 25 µg durante tres días, 50 µg durante otros tres días más.

Estudios comparativos con bromocriptina demuestran una efectividad similar a ésta, sin embargo con menos efectos secundarios por parte de la quinagolida (9, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141). Respecto a la cabergolina, su eficacia es similar en cuanto a restaurar la función sexual y gonadal así como disminución del tamaño tumoral (142).

5. OTROS AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

Lisuride, es un agonista dopaminérgico derivado ergotamínico semisintético (9, 109, 143, 144, 145), y Terguride, análogo del lisuride (146). Ninguno se emplea actualmente en el tratamiento de los prolactinomas.

IV-B.2.1.4 SEGURIDAD DE LOS AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

1. BROMOCRIPTINA

Los efectos adversos de la bromocriptina se agrupan en tres categorías: gastrointestinales, cardiovasculares y neurológicos (147).

Suelen aparecer tras la dosis inicial y al aumentar la dosis, pero pueden minimizarse iniciando el tratamiento a dosis baja, administrándola con comida y antes de acostarse, e ir aumentando la dosis lentamente (106).

Generalmente los efectos adversos se producen al inicio y van desapareciendo pero en ocasiones su persistencia e intensidad obligan a reducir la dosis e incrementarla

más lentamente o incluso imposibilitan continuar con el tratamiento, aproximadamente un 12% de los pacientes no toleran la bromocriptina (148).

Los efectos adversos gastrointestinales más comunes son las náuseas (30%) y los vómitos (20%). El estreñimiento también es frecuente (10%), otros efectos adversos gastrointestinales incluyen sequedad de boca, dispepsia, reflujo gastroesofágico y esofagitis (106, 147).

Los efectos secundarios cardiovasculares observados son los siguientes el 25% de los pacientes presentan hipotensión postural al iniciar el tratamiento, con mareo e incluso pudiendo llegar al síncope (148), que es poco frecuente pero ha de tenerse en cuenta sobre todo al iniciar el tratamiento incluso con bajas dosis.

Estos síntomas pueden evitarse tomando la medicación antes de acostarse o ya acostado, suelen presentarse al inicio del tratamiento y desaparecen a los pocos días.

Otros efectos secundarios cardiovasculares, aunque menos frecuentes, son fenómeno de Raynaud (149, 150), calambres musculares en extremidades inferiores, sofocos y congestión nasal (96, 151).

Los efectos adversos neurológicos más frecuentes son cefalea y somnolencia.

A las dosis empleadas de bromocriptina, los efectos adversos psiquiátricos son muy raros pero se ha descrito algún caso de manía en mujeres posparto (147, 148, 152).

Se han observado signos y síntomas de psicosis o empeoramiento de psicosis preexistente que desaparecen al disminuir la dosis o al interrumpir el tratamiento (153, 154, 155). Por tanto la seguridad de los agonistas dopaminérgicos en el grupo de pacientes psiquiátricos todavía no está establecida.

Otros síntomas neurológicos, generalmente asociados a altas dosis de bromocriptina (148), son ansiedad, depresión, confusión, alucinaciones auditivas, hiperactividad, desinhibición, insomnio, somnolencia diurna y paranoia (148, 155, 156).

Menos frecuentes son parestesias, pesadillas, visión borrosa, diplopia y ototoxicidad reversible (en pacientes con hepatopatía crónica) (147, 148).

Existen algunos casos documentados de rinorrea de líquido cefalorraquídeo en adultos durante el tratamiento con bromocriptina, en ausencia de tratamiento quirúrgico o radioterápico previos. Se debe a la disminución del tamaño tumoral que produce la bromocriptina, ya que antes el tumor actuaba como tapón de un defecto óseo en la base de cráneo causado por la misma masa del tumor (9, 157, 158, 159, 160, 161, 162).

Se ha sugerido asociación causal entre el uso de bromocriptina y casos de hipertensión, tromboembolismo, leucopenia severa, hiponatremia y edema, pero falta evidencia al respecto (163, 164, 165, 166, 167).

En un pequeño grupo de pacientes tratados con bajas dosis de bromocriptina se han descrito elevación transitoria de transaminasas y de fosfatasa alcalina (147, 148).

La hiponatremia se ha asociado con el uso de bromocriptina en pacientes con cirrosis y encefalopatía hepática (164).

Algunos pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con altas dosis de bromocriptina han desarrollado infiltrados pulmonares, derrame pleural, engrosamiento pleural y fibrosis retroperitoneal. Estos fenómenos son muy poco frecuentes y dosis dependientes, por eso es muy raro que aparezcan con las dosis empleadas para el tratamiento de los prolactinomas (148).

2. CABERGOLINA

Los efectos secundarios descritos de la cabergolina son similares a los causados por los otros agonistas dopaminérgicos pero menos frecuentes, menos severos y de menor duración (151, 168).

La vida media larga de la cabergolina permite mantener una concentración plasmática estable lo que disminuye la aparición de efectos adversos (169).

Los efectos adversos más frecuente son las náuseas y vómitos (35%), seguido de cefaleas (30%), mareos y vértigo (25%). Menos comunes son diarrea, confusión, somnolencia, parestesias y dispepsia. Sólo en un 3% de los pacientes es necesario retirar el tratamiento por intolerancia a la cabergolina (87, 127, 148, 169).

La hipotensión, aunque frecuente, generalmente es asintomática (125).

Eventos tales como tromboembolismo o psicosis no se han descrito con el empleo de cabergolina (169). Hay registrados pocos casos de síndrome pleuropulmonar inflamatorio -fibrótico (170, 171, 172).

En pacientes con enfermedad de Parkinson que reciben tratamiento con cabergolina a altas dosis (10%) se han documentado casos de pericarditis constrictiva (173).

Se han publicado casos de insuficiencia valvular cardíaca en pacientes tratados con altas dosis de cabergolina (4mg/d) o pergolida para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (174, 175). Las alteraciones ecográficas y microscópicas encontradas son similares a las producidas por los fármacos anorexígenos y agentes alcaloides ergotamínicos (176, 177). Por tanto, los pacientes tratados con altas dosis de cabergolina o pergolida deben ser monitorizados para este efecto adverso (9).

Cabergolina en la hiperprolactinemia y enfermedad valvular cardíaca

La cabergolina a dosis elevadas se ha relacionado con insuficiencia y con engrosamiento y retracción valvular cardíaca en pacientes con enfermedad de Parkinson.

La cabergolina parece ser segura a las dosis empleadas en la hiperprolactinemia. Hay aumento de prevalencia de insuficiencia tricuspídea (IT) como hallazgo ecográfico, pero es asintomática. Aunque se precisan estudios longitudinales prospectivos, se recomienda la vigilancia de los pacientes tratados, especialmente con dosis elevadas.

El análisis sistemático de las publicaciones sobre pacientes con hiperprolactinemia tratados con cabergolina y su efecto en las válvulas cardíacas ha revelado que ninguna de 7 series revisadas (178- 185), con 463 pacientes en total, detectó insuficiencia valvular clínicamente significativa.

Se encontró insuficiencia tricuspídea (IT) moderada sólo en un estudio (181), e IT ligera en otras 2 publicaciones (178, 180). El aumento del área de tenting mitral sólo se ha demostrado en uno de los dos estudios realizados (179). Hubo calcificaciones y engrosamiento valvular solamente en una de las series (180).

Recientemente se han publicado trabajos que demuestran que los pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con cabergolina y pergolida presentan una prevalencia de insuficiencia valvular cardíaca 5 veces mayor que la población general (186, 187), además de mayor frecuencia de engrosamiento y retracción valvular, lo que produce un cierre incompleto de las válvulas y regurgitación valvular (187).

La cabergolina y la pergolida son agonistas dopaminérgicos ergotamínicos, con elevada afinidad por el receptor de serotonina 5 HT_{2B} (188, 189). Este subtipo de receptor está localizado en las válvulas cardíacas, y su activación induce mitogénesis y proliferación de los fibroblastos, lo que causa fibrosis cardíaca (190).

La bromocriptina es otro agonista dopaminérgico ergótico, pero con una actividad agonista 5HT_{2B} débil (188). A pesar de su empleo desde los años setenta, el primer caso de fibrosis valvular cardíaca asociada a bromocriptina (40 mg/día durante 5 años) no se describió hasta el año 2002 (191). Posteriormente se han comunicado nuevos casos aislados de fibrosis pulmonar, retroperitoneal y pleuropericárdica asociados al fármaco (192).

Sin embargo, en un reciente estudio prospectivo sólo la pergolida y la cabergolina, pero no la bromocriptina ni la lisurida, presentaron un riesgo elevado de desarrollar insuficiencia valvular (tasa de incidencia ajustada 7,1 y 4,9 respectivamente) (186).

La quinagolida es otro agonista dopaminérgico no ergótico con una afinidad débil por el receptor 5HT_{2B} (unas 100 veces menor comparado con la afinidad por el receptor D₂ sobre el que ejerce su efecto) (189), y no existen datos suficientes de afectación valvular cardíaca.

Es curioso que con lisurida, un potente antagonista del receptor 5HT_{2B}, no se haya descrito en ningún caso asociado a fibrosis valvular cardíaca (193).

Las lesiones histopatológicas de las válvulas cardíacas de los pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con cabergolina y pergolida son indistinguibles de las previamente descritas en casos de valvulopatía cardíaca inducida por ergotamina y metisergida (194, 195, 196). Asimismo son similares a las descritas en la valvulopatía que aparece en el síndrome carcinoide (197) y en los sujetos que tomaron los anorexígenos fenfluramina y dexfenfluramina (177).

La afectación valvular por cabergolina guarda relación con la duración del tratamiento y la dosis acumulada del fármaco, que es especialmente relevante cuando supera los 6 meses y con dosis > 3 mg diarios de cabergolina o pergolida.

Los agonistas dopaminérgicos, y especialmente la cabergolina por su potencia, son el tratamiento de elección de los pacientes con prolactinoma. Consiguen la restauración de la función gonadal, la reducción del tamaño tumoral e incluso, en algunos casos, la curación de la enfermedad. La dosis de cabergolina empleada en estos pacientes (0,5-1 mg/semana) es muy inferior a la utilizada en los pacientes con enfermedad de Parkinson (3-4,5 mg/día), pero se precisan habitualmente periodos muy prolongados de tratamiento. La preocupación por la aparición de enfermedad valvular en este tipo de pacientes ha motivado la realización de varios estudios de casos-control, además de varias comunicaciones (178- 185, 198- 203).

Por los resultados previamente obtenidos en pacientes con enfermedad de Parkinson y las pequeñas alteraciones clínicamente asintomáticas encontradas en algunos de estos estudios, la Agencia Europea del Medicamento obliga en la actualidad a realizar una ecografía cardíaca antes de iniciar cualquier tratamiento con cabergolina o bromocriptina, luego a los 3-6 meses del inicio y después cada 6-12 meses durante el seguimiento.

La evaluación de la enfermedad valvular cardíaca incluye, por un lado, la presencia o no de insuficiencia valvular y su grado (ligera, moderada y grave). Por otro lado, debe prestarse atención a la morfología valvular, como engrosamiento valvular o calcificaciones.

Se debe medir, además, el área de tenting mitral, como índice cuantitativo de desplazamiento apical de la coaptación de las válvulas, relacionado con la gravedad de la regurgitación.

Análisis de los estudios publicados:

Durante el año 2008 se ha publicado un total de 7 estudios observacionales de casos-control que incluyen un total de 463 pacientes con hiperprolactinemia, tratados con cabergolina durante al menos 1 año (45-80 meses), con una dosis acumulada media de 327 mg (178- 185). La edad de los pacientes oscilaba entre 25 y 65 (media 44,5)

años, con predominio del sexo femenino (69%). La gran mayoría eran prolactinomas (94%).

Cabe destacar que en ninguna de las series se ha detectado asociación entre insuficiencia valvular clínicamente relevante (grados moderado/grave) y tratamiento con cabergolina.

Sólo hubo 1 paciente con insuficiencia aórtica grave que coincidió con el diagnóstico ecográfico de válvula aórtica bicúspide, y precisó cirugía (180). Sólo uno de los 7 trabajos publicados encontró un aumento significativo de insuficiencia tricuspídea (IT) moderada (pero no ligera) en los pacientes tratados con cabergolina, aunque llama la atención la prevalencia sorprendentemente elevada tanto en el grupo tratado (54%) como en el grupo control (18%), a pesar de la edad no avanzada de los pacientes ($36,5 \pm 10,5$ años) (181). Todos los pacientes estaban asintomáticos.

Es de destacar las diferencias significativas en el índice de masa corporal, las cifras de presión arterial y la masa ventricular izquierda, que fueron más elevados en los pacientes tratados con cabergolina que en el grupo control.

Otros 2 trabajos muestran un aumento significativo de IT ligera (178, 180). En la serie de Wakil et al (178), sin llegar a encontrar alteraciones morfológicas significativas. En el trabajo de Kars et al (180), aunque la significación clínica no está clara, los autores hacen referencia a una posible alteración precoz de la enfermedad valvular. Sin embargo, este dato no se ha encontrado en las restantes series, sin embargo y en ninguno de estos 2 estudios se logró demostrar una clara relación de los hallazgos encontrados con la dosis acumulada de cabergolina.

Los restantes 4 trabajos publicados hasta la fecha no consiguen demostrar un aumento significativo en la prevalencia de valvulopatía ni en la rigidez valvular en los pacientes tratados con cabergolina (179, 182- 185). Hay otros 5 trabajos publicados en formato resumen en diferentes congresos con un total de 200 pacientes adicionales estudiados, en los que tampoco se encontró insuficiencia ni engrosamiento valvular asociados al tratamiento con cabergolina (198- 203).

La prevalencia de IT e insuficiencia mitral (IM) ligera en la población general es elevada y aumenta con la edad (204, 205). La IT ligera oscila en el 13-15% en sujetos

menores de 60 años y el 20-26% a partir de los 70 años (204). De hecho, no es infrecuente el hallazgo de insuficiencia valvular aislada durante la evaluación de sujetos sin cardiopatía estructural. Análisis de bases de datos ecocardiográficos, tras excluir a pacientes con cardiopatía estructural, demuestran una prevalencia del 17 y el 19% de IM e IT, respectivamente (206).

Esta insuficiencia valvular ligera, y especialmente la tricuspídea, son considerada por la mayoría de los cardiólogos como de escasa relevancia clínica, y en ausencia de otras alteraciones ecocardiográficas, puede llegarse a informar como “normal”.

Claramente, el análisis sistemático ecocardiográfico de los pacientes sometidos a tratamiento con cabergolina en busca de insuficiencia valvular conlleva un sesgo de selección.

La prevalencia de insuficiencia valvular en los controles frente a los pacientes tratados con cabergolina es muy variable según los trabajos. En el grupo control oscila entre el 6,7 y el 42% para IT, entre el 2,3 y el 43% para IM y entre el 1,4 y el 15% para insuficiencia aórtica.

Las grandes diferencias encontradas entre las series nos ofrecen una idea de lo probablemente “subjetiva” que resulta la cuantificación de pequeños grados de insuficiencia valvular. Dicho hallazgo, cuando se produce de forma aislada, debe interpretarse con cierta precaución. Por este motivo, Vallette et al (185) no diferencian la insuficiencia valvular mínima de la ligera, centrándose en los casos moderados y graves, sin encontrar diferencias con el grupo control.

Sólo uno de los siete trabajos publicados encuentra una prevalencia de IT moderada significativamente elevada en los pacientes tratados con cabergolina (181).

No existen evidencias clínicas de dicha supuesta afectación valvular, que debería haberse puesto ya en evidencia después de 15 años de uso de los sistemas de farmacovigilancia. De hecho, hasta la fecha sólo hay documentado un caso reciente lo suficientemente indicativo de enfermedad valvular restrictiva secundaria a cabergolina (207). Se trata de un paciente de 59 años, diabético e hipertenso, con prolactinoma tratado durante 3,5 años con cabergolina a dosis bajas (0,14-0,54 mg/día, dosis acumulada, 252 mg). La afectación valvular mitral que presentaba era similar a la

relacionada con ergotamínicos, en la que aparecía una IM grave con engrosamiento y restricción de los velos valvulares (207).

Al igual que en los pacientes tratados por Parkinson y en contra de lo publicado con cabergolina en prolactinomas, la afectación predominante era de cavidades izquierdas.

La afectación valvular en la enfermedad de Parkinson tratada con cabergolina o pergolida ocurre en pacientes de edad más avanzada, y con dosis acumuladas muy superiores a las utilizadas en pacientes con prolactinoma (dosis acumuladas de 2.300-6.700 mg) (186, 187). El riesgo aumenta especialmente a partir de una dosis acumulada de 3.000 mg y a partir de 35 meses de tratamiento, aunque parece excepcional antes de los 6 meses. También aparecen datos de engrosamiento valvular, calcificaciones mitroaórticas y aumento del área de tenting mitral. En este aspecto, sólo Lancelloti et al (179) encontraron un área de tenting mitral aumentada en los pacientes en tratamiento con cabergolina, no asociado a insuficiencia valvular, a pesar de haber recibido una dosis acumulada de cabergolina inferior al resto de los pacientes. Tampoco hubo correlación entre la dosis de cabergolina o la duración del tratamiento y el área de tenting mitral. Otros autores que han analizado el área de tenting mitral no encuentran diferencias significativas (184, 199).

Parece razonable pensar que el primer suceso fisiopatológico, una vez iniciada la fibrosis, serían el engrosamiento y la rigidez valvular, que en último término conllevaría falta de coaptación valvular e insuficiencia valvular. Contrariamente a lo esperable los datos publicados hablan de IT moderada aislada, no asociada a fenómenos restrictivos, o ligera y asociada a calcificaciones de válvulas izquierdas. En un reciente metaanálisis (182) en el que se analizan 6 de los trabajos comentados, la cabergolina se asocia a un aumento en la IT pero sólo cuando se consideraban de forma conjunta las formas ligeras y moderadas (prevalence ratio = 1,4; intervalo de confianza del 95%, 1,17- 1,76) (182, 183).

Los hallazgos, hasta la fecha, no dejan de ser “incidentales”, sin una clara repercusión clínica, por lo que debemos ser prudentes hasta que se despeje la incógnita mediante estudios longitudinales prospectivos en este tipo de pacientes.

Implicaciones clínicas

Hoy la cabergolina es el tratamiento de elección del prolactinoma, con una potencia superior a la bromocriptina y la quinagolida.

Su utilización desde hace más de 15 años ha reducido de forma espectacular la necesidad de cirugía transesfenoidal (y sus potenciales complicaciones) en este tipo de pacientes. También consigue, en un porcentaje no despreciable de pacientes, la curación del microprolactinoma, y en la mayoría restaura la fertilidad, evitando osteoporosis y fracturas óseas a largo plazo.

Debido a los grandes beneficios demostrados y a la falta de una evidencia clara con respecto a la afectación valvular cardíaca, al menos a las dosis actualmente empleadas, la cabergolina no debe ser un fármaco que entre en desuso para el tratamiento de la hiperprolactinemia.

No obstante, los datos publicados, primero en pacientes con enfermedad de Parkinson y, puntualmente, en un paciente con prolactinoma tratado con cabergolina a dosis bajas, así como los hallazgos descritos en algunas de las series publicadas, obligan a tomar una serie de precauciones. En primer lugar, y debido al efecto probablemente dependiente de la dosis, aunque sin poder descartar un efecto idiosincrásico, sería conveniente disponer de un estudio ecocardiográfico al inicio del tratamiento con cabergolina, aunque el inicio del tratamiento no debe retrasarse hasta disponer del resultado, ya que la aparición de dicha complicación es, en general, dependiente del tiempo (> 3 meses).

En el caso de tratamientos con bromocriptina, y dado que se han descrito casos de fibrosis retroperitoneal y pleuropericárdica, y puntualmente de valvulopatía, debería seguirse la misma actuación, si bien la probabilidad de afectación valvular (si hay alguna) es posiblemente inferior a la de la cabergolina.

Una vez iniciado el tratamiento con cabergolina, se deben realizar controles ecocardiográficos, probablemente anuales, especialmente en los pacientes en quienes se prevea un tratamiento prolongado.

En caso de precisar tratamiento por periodos prolongados, es recomendable utilizar la dosis mínima eficaz y durante el menor tiempo posible. En caso de

macroprolactinomas invasores con buena respuesta al tratamiento farmacológico, no está indicada su retirada por el riesgo de recrecimiento brusco, mientras que en caso de microprolactinomas con prolactina indetectable y desaparición del microadenoma en la resonancia magnética, se puede intentar la retirada del tratamiento.

La aparición de insuficiencia valvular ligera en un paciente joven en tratamiento con cabergolina o antes de iniciar dicho tratamiento no debe ser un criterio único para retirar o no utilizar dicho tratamiento, pero precisaría controles periódicos y retirada en caso de progresión. Entonces se debería valorar el uso de quinagolida por su menor efecto en los receptores 5 HT2B (208).

3. PERGOLIDA

En general la naturaleza e incidencia de la mayoría de los efectos adversos observados con pergolida son similares a los encontrados con bromocriptina (132, 150, 209), siendo los más frecuentes las náuseas, vómitos, mareo, cefalea e hipotensión postural. Además se han registrado casos de síndrome gripal y sofocos (132).

Como con el empleo a altas dosis de otros agonistas dopaminérgicos se ha observado somnolencia diurna (210). Su uso a altas dosis en la enfermedad de Parkinson también se ha asociado a casos de fibrosis de las válvulas cardíacas (211-215).

4. QUINAGOLIDA

Los efectos adversos observados con quinagolida son similares a los encontrados con otros agonistas dopaminérgicos, aunque se presentan con menos frecuencia que con bromocriptina (135, 142, 216- 219). Como con bromocriptina, los síntomas psiquiátricos son raros, incluyen alteraciones de comportamiento e hipomanía (220, 221).

Otros efectos adversos menos frecuentes son anorexia, dolor abdominal, estreñimiento o diarrea, insomnio, sofocos, edema, congestión nasal e hipotensión (148).

No se han observado cambios en la bioquímica ni en el hemograma, en la tensión arterial ni en la frecuencia cardíaca (135, 142, 216, 217, 218, 219, 222, 223).

En general es mejor tolerada que la bromocriptina (9).

IV-B.2.1.5 RESISTENCIA A LOS AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

Aunque los agonistas dopaminérgicos son efectivos en la normalización de los niveles de PRL, aliviando los síntomas de la hiperprolactinemia y reduciendo el tamaño tumoral, existe un grupo de pacientes con prolactinoma que no responden satisfactoriamente a estos agentes (9, 26).

En general, los prolactinomas presentan varios grados de respuesta a las diferentes clases de agonistas dopaminérgicos, que oscilan desde la respuesta completa, en un extremo del espectro, a resistencia total, en el otro extremo.

Además cada prolactinoma tiene una respuesta individual variable para cada tipo de agonista dopaminérgico, de modo que pueden responder pobremente o de forma incompleta a un compuesto y bien a otro (9).

El concepto de resistencia a los agonistas dopaminérgicos ha de diferenciarse de la intolerancia a los agonistas dopaminérgicos, en el que son los efectos adversos de la medicación los que impiden alcanzar una dosis efectiva del fármaco por lo que no se llega a obtener la respuesta terapéutica (9).

Definición de resistencia a los agonistas dopaminérgicos:

Se han usado varias definiciones (219, 224, 225, 226), aunque no hay una dosis umbral estándar a partir de la cual se pueda establecer resistencia a ese compuesto (9).

En la mujer, la respuesta biológica deseada en el tratamiento de la hiperprolactinemia es alcanzar la ovulación independientemente de los niveles de PRL alcanzados. Ya que estos niveles de PRL varían en cada individuo, es difícil de definir.

Por tanto se puede definir la resistencia a los agonistas dopaminérgicos desde el punto de vista de los niveles hormonales, como el fallo en alcanzar la normoprolactinemia. Respecto al tamaño tumoral se puede definir como el fallo en alcanzar una reducción del 50% del tamaño tumoral (9).

Características y mecanismos implicados:

No se comprenden bien todavía las bases moleculares que confieren a algunos prolactinomas la capacidad de escapar al control dopaminérgico.

Se ha observado en los prolactinomas resistentes a agonistas dopaminérgicos menor densidad de receptores dopaminérgicos D2, aunque su afinidad por la dopamina está conservada (224). Sin embargo la densidad de receptores dopaminérgicos es muy variable de un tumor a otro (9, 227, 228).

En los prolactinomas resistentes se ha observado una alteración en la proporción entre las dos isoformas del receptor D2 de la dopamina, la cantidad de isoformas cortas es menor en los resistentes. Este hallazgo contribuye a explicar los mecanismos de resistencia pero no la explica por sí solo (227, 229, 230, 231).

El factor de crecimiento neural (NGF) interviene en un circuito autocrino implicado en el control de la proliferación celular. En los prolactinomas resistentes al tratamiento con agonistas dopaminérgicos se pierde este circuito autocrino, en estos prolactinomas se ha visto menor nivel de NGF y en estudios con cultivos celulares de líneas resistentes, al exponer las células a NGF éstas comienzan a sintetizar NGF propio y se restaura el circuito autocrino de control del crecimiento celular. El NGF parece regular la expresión de los receptores D2 de la dopamina (9, 228, 232- 235).

Algunos prolactinomas presentan una respuesta discordante al tratamiento con agonistas dopaminérgicos, con resistencia a disminuir en tamaño pero sin embargo normalizándose los niveles de PRL o al contrario, manteniéndose altos los niveles de PRL y consiguiéndose una disminución sustancial de la masa tumoral (9).

Hay unos pocos casos que desarrollan resistencia tardía al tratamiento, al cabo de varios años de control satisfactorio. Esta circunstancia es muy poco frecuente pero ha de tenerse en cuenta, especialmente porque puede indicar transformación maligna de un microprolactinoma (236- 240).

Hay que considerar la posibilidad de que la falta de control se deba al incumplimiento del tratamiento y no a que el prolactinoma sea resistente al fármaco (9).

En general, la cabergolina es el agonista dopaminérgico que menor porcentaje de resistencia presenta, quizá debido a su mayor selectividad sobre los receptores D2 de la dopamina por lo que permanece más tiempo en el tejido tumoral. Los pacientes que inicialmente no responden a la bromocriptina, suelen ser sensibles a la cabergolina (9, 127, 209, 226, 241).

Ante un caso de resistencia al tratamiento con agonistas dopaminérgicos caben varias opciones terapéuticas: 1) cambiar a otro agonista dopaminérgico, 2) aumentar la dosis más allá de la dosis convencional, 3) resección quirúrgica del tumor, 4) radioterapia, y 5) terapias experimentales (9).

Generalmente los tumores sensibles al tratamiento responden rápidamente y con bajas dosis.

La cirugía transesfenoidal sigue siendo una opción para aquellos tumores resecables y cuando se dispone de un neurocirujano experto. La cirugía no suele ser curativa, especialmente si el tumor es grande; en estos casos puede ser necesaria radioterapia.

La radioterapia puede ser efectiva para el control del crecimiento tumoral pero sus efectos son limitados en cuanto a reducción de los niveles de prolactina, ya que el efecto de la radioterapia es tardío. Debe reservarse para aquellos pacientes en los que el tratamiento médico y quirúrgico haya fallado.

Si el principal objetivo es restaurar la fertilidad y no se consiguen disminuir los niveles de PRL suficientemente, se puede inducir la ovulación usando citrato de clomifeno, gonadotropinas o GnRH pulsátil (9, 242, 243, 244).

Cuando todos los tratamientos convencionales fallan, se puede recurrir a las terapias experimentales, que se describirán a continuación.

IV-B.2.2 RETIRADA DEL TRATAMIENTO MÉDICO

Tradicionalmente se creía que el tratamiento médico había de ser mantenido de por vida, ya que al suspenderlo observaban recurrencia de clínica incluso en mayor porcentaje que en los pacientes operados (9).

Los estudios actuales demuestran que esto no es así exactamente y que en general parece seguro retirar el tratamiento con agonistas dopaminérgicos una vez que se ha conseguido la normalización de niveles de PRL (245) durante al menos dos años de tratamiento y una disminución del tamaño del tumor de al menos un 50% (5, 23).

La mayoría de los datos publicados se refieren a la bromocriptina y a la cabergolina (9, 23, 245- 257). Es importante, por motivos farmacoeconómicos y del paciente, saber si la interrupción del tratamiento es segura ya que es un tratamiento que tradicionalmente se pensaba que había de ser mantenido de por vida.

El embarazo (89, 95) y la menopausia (258) son dos situaciones fisiológicas asociadas, en ciertas ocasiones, a la remisión de la hiperprolactinemia.

Algunos prolactinomas pueden regresar espontáneamente. Esto es más probable que ocurra en los microprolactinomas pero no en los macroprolactinomas (13, 89, 90, 91).

Tras la retirada del tratamiento es necesario un estrecho seguimiento, especialmente durante el primer año ya que es en este período en el que se producen la mayoría de las recidivas (5, 6, 9, 245, 256, 259, 260).

IV-B.2.3 OTROS TRATAMIENTOS MÉDICOS DISPONIBLES

Antagonistas del receptor de serotonina:

La metergolina es un antagonista no selectivo de los receptores de la 5-hidroxi-triptamina-1B y de la 5-hidroxi-triptamina-1D. Se usó en el pasado para el tratamiento de la hiperprolactinemia (9).

Otros antagonistas del receptor de serotonina son la metisergida y la ciproheptadina (9, 261, 262, 263).

IV-B.3 CIRUGÍA

Históricamente, la resección quirúrgica de los prolactinomas fue el modo preferido de tratamiento, hasta mediados de 1980, cuando la bromocriptina estuvo disponible para el tratamiento y mostró su efectividad en el control de estos tumores (9).

La cirugía transesfenoidal representa el método estándar de abordaje quirúrgico de los microprolactinomas y de la mayoría del macroprolactinomas, es el tratamiento quirúrgico de elección (264). La craneotomía, raramente indicada, se reserva para los tumores que son inaccesibles por vía transesfenoidal, como los grandes adenomas con expansión supraselar, paraselar o aquellos con extensión intracraneal hacia los lóbulos frontal o temporal (101).

Está indicada (5, 9) cuando el paciente presenta intolerancia al tratamiento farmacológico o cuando el prolactinoma no responde al tratamiento con agonistas dopaminérgicos, existiendo en estos casos ausencia de reducción o incluso aumento del tamaño tumoral, y sobre todo se indica si las alteraciones visuales no mejoran tras tratamiento médico.

También estaría indicado en el caso de apoplejía hipofisaria (7), y cuando el paciente rechace otro tratamiento o desee la cirugía como primera opción.

Así mismo, estaría indicado para reducir la masa tumoral previamente a una gestación o si se observa crecimiento tumoral durante la gestación cuando el prolactinoma no responda al tratamiento médico reinstaurado.

El éxito de la cirugía depende de la experiencia del cirujano y también del tamaño del tumor (5, 9). En general, la recurrencia de la hiperprolactinemia tras tratamiento quirúrgico es bastante frecuente, tras normalización inicial ocurre en un 20% de los pacientes (5). Niveles normales de PRL inmediatamente tras la cirugía, son buenos predictores de curación (265, 266).

El debate sobre el efecto en el resultado de la cirugía del tratamiento previo con agonistas dopaminérgicos ya carece de relevancia puesto que estos fármacos son el tratamiento de primera línea para todos los prolactinomas (9, 19, 267- 272).

Además, como consecuencia de la cirugía no es infrecuente que queden uno o varios déficits de otras hormonas adenohipofisarias tanto en los microprolactinomas como, sobre todo, en los macroprolactinomas.

La cirugía, en los microprolactinomas, no conduce a una curación segura, la tasa de éxito es del 75% aproximadamente en manos de neurocirujanos experimentados pero la recurrencia de la hiperprolactinemia es frecuente (5, 9).

La tasa de éxito es mucho menor, en torno al 30%, en el caso de macroprolactinomas. En aquellos pacientes en los que el adenoma presenta invasión del seno esfenoidal, la curación quirúrgica es prácticamente imposible (273, 274).

Los prolactinomas gigantes y los invasivos no pueden curarse con tratamiento quirúrgico, independientemente de la técnica empleada o de la experiencia del neurocirujano, por lo tanto, el objetivo de la cirugía en estos casos es la disminución de la masa tumoral con el propósito de aliviar los síntomas compresivos (275).

IV-B.4 RADIOTERAPIA

Dada la eficacia de los tratamientos médico y quirúrgico y la alta incidencia de efectos secundarios de la radioterapia, ésta no se considera un tratamiento de primera línea para los prolactinomas. En cualquiera de sus formas es de uso excepcional en el tratamiento de los prolactinomas y generalmente complementaria a la cirugía y al tratamiento farmacológico (9).

Sus resultados son muy pobres, por lo que no se aconseja como tratamiento primario, y queda reservado únicamente para aquellos pacientes que no respondan a agonistas dopaminérgicos, que no han sido curados con cirugía, como tratamiento coadyuvante en tumores invasivos, y en los raros casos de prolactinomas malignos (5).

Los efectos de la radioterapia convencional sobre la normalización de los niveles de PRL ocurren tras un largo período de latencia (9).

La radioterapia convencional se asocia a una incidencia significativa de efectos secundarios graves, tales como hipopituitarismo, lesión del nervio óptico, disfunción neurológica y aumento del riesgo de accidentes cerebrovasculares y tumores cerebrales secundarios (23).

Todavía se desconoce si las otras formas disponibles de radioterapia (estereotáxica, acelerador lineal de partículas, gamma knife) podrían minimizar los efectos secundarios (5).

IV-B.5 TRATAMIENTOS EXPERIMENTALES

Podrían ser útiles para el tratamiento de aquellos prolactinomas resistentes a las terapias convencionales.

IV-B. 5.1 ANÁLOGOS DE LA SOMATOSTATINA

La somatostatina ejerce un control inhibitorio sobre las células somatotropas. El receptor de la somatostatina SSTR tiene cinco subtipos. Los prolactinomas expresan predominantemente el subtipo 5 (SSTR5) (9, 23, 276, 277, 278).

Los análogos de la somatostatina se usan para en el tratamiento de adenomas hipofisarios productores de GH. Algunos de ellos son el lanreótido, octeótrido y SOM230.

In vitro, tanto la somatostatina como sus análogos suprimen la secreción de PRL pero este efecto no se ha visto in vivo, por tanto no son útiles en el tratamiento de los prolactinomas.

Existen otros análogos de la somatostatina más selectivos sobre el subtipo SSTR5, que son más efectivos en la disminución de los niveles de PRL pero no han demostrado eficacia superior sobre los agonistas dopaminérgicos y se necesitan más estudios para evaluar su utilidad en el tratamiento de los prolactinomas.

También se han desarrollado compuestos híbridos (quiméricos) que incluyen propiedades agonistas tanto de la dopamina como de la somatostatina, se estudia su papel su papel sobre los tumores mixtos productores de GH y PRL, pero su utilidad no está todavía establecida (279).

SSTR y D2 en presencia de ligandos apropiados heterodimerizan produciendo un receptor híbrido con un poder estimulador superior al de cada receptor aislado sobre el enzima adenil- ciclasa.

IV- B. 5.2 ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE ESTRÓGENOS

Los estrógenos podrían tener un papel en la aparición y desarrollo de los prolactinomas ya que estimulan la proliferación de las células lactotropas y la secreción de PRL. Así, durante el embarazo, estimuladas por el aumento de estrógenos, se produce proliferación de las células lactotropas.

Se han documentado casos de aparición de prolactinomas en transexuales masculino a femenino tratados con estrógenos sin oposición (98, 280, 281). Sin embargo no se ha visto asociación entre el desarrollo de prolactinomas y tratamiento con anticonceptivos orales ni con terapia hormonal sustitutiva (9).

De los antagonistas del receptor de estrógenos: tamoxifeno, raloxifeno y fulvestrant (9, 282), sólo el tamoxifeno ha mostrado in vivo discretos resultados en el control de los prolactinomas y discreto efecto potenciador sobre la bromocriptina al administrarlos concomitantemente (283).

Los inhibidores de la aromatasa (anastrozol) (284) al disminuir los niveles de estrógenos podrían conseguir disminución de los niveles de PRL, pero este tratamiento mantenido puede ser nocivo para la densidad mineral ósea (285, 286).

El tratamiento con agentes antiestrógenos es experimental y debe usarse sólo en casos particulares que no respondan al tratamiento convencional y en aquellos que hayan demostrado sensibilidad a los estrógenos.

IV-B.5.3 ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE LA PRL

El objetivo de estos agentes es bloquear los efectos periféricos de la PRL pero sus consecuencias sobre la secreción de PRL y crecimiento tumoral todavía se desconocen (287, 288).

No se ha determinado todavía si en el ser humano existe un circuito largo de retroalimentación o feedback que conecte las células lactotropas de la hipófisis con los tejidos periféricos. En los ratones se ha observado que el bloqueo de los receptores periféricos de PRL genera aumento de la proliferación de células lactotropas, aumento de los niveles de prolactina y desarrollo de prolactinomas (289, 290).

Los agentes antagonistas del receptor de la PRL se estudian también como posible tratamiento del cáncer de mama y de próstata ya que bloquean los efectos proliferativos de la PRL producida in situ en el tejido tumoral (291).

IV-B.5.4 TERAPIA GÉNICA

La terapia génica tendrá una aplicación limitada en el tratamiento de los prolactinomas ya que la mayoría de estos tumores son microprolactinomas que pueden tratarse de forma efectiva y segura con los tratamientos médicos disponibles, y la hiperprolactinemia mantenida, al contrario que la hipersecreción hormonal de otros tumores hipofisarios, no se asocia con mortalidad (9).

La terapia génica podría ser útil para tratar aquellos tumores agresivos o residuales tras la cirugía que mantienen actividad invasiva local o en el caso de los carcinomas (292).

Los genes terapéuticos van vehiculizados por un vector, generalmente un adenovirus, que se introduce en el material genético de las células tumorales creando nuevas líneas celulares transgénicas con tendencia a la apoptosis consiguiendo de esta forma parar el crecimiento del tumor (293).

Antes de implantar este tipo de terapia se necesita perfeccionar el modo de administrar y vehicular los genes terapéuticos en el organismo.

IV-B. 5.5 FACTOR DE CRECIMIENTO NERVIOSO (NGF)

El NGF es un tratamiento potencialmente efectivo para los prolactinomas resistentes al tratamiento convencional.

Se ha observado in vitro que los prolactinomas resistentes a los agonistas dopaminérgicos expresan menor densidad de receptores D2 de la dopamina y, al añadir NGF, estos tumores se rediferencian volviendo a expresar D2 y siendo de nuevo sensibles a los efectos de la dopamina (228, 232, 294, 295).

El NGF no atraviesa la barrera hematoencefálica y su administración sistémica, a altas dosis, causa efectos secundarios intolerables. Por tanto ha de desarrollarse una forma de administración sobre el tejido afectado efectiva y segura (296, 297)

Se ha usado NGF recombinante para el tratamiento de la neuropatía diabética y de la neuropatía asociada a VIH (297, 298).

En los enfermos de Alzheimer se ha administrado experimentalmente el gen del NGF vehiculizado por fibroblastos modificados para expresarlo, que se implantaron en el lóbulo frontal mediante cirugía estereotáxica (299).

IV-B.5.6 TERAPIA MOLECULAR

La terapia molecular se basa en la identificación de aquellas aberraciones genéticas que permiten la tumorigénesis.

El conocimiento de los factores alterados implicados permite desarrollar un tratamiento individualizado, dirigido a estos factores en particular, resultando así más efectivo y menos tóxico (300- 306).

IV-C TRATAMIENTO DE LOS PROLACTINOMAS DURANTE EL EMBARAZO

IV-C.1 EFECTO DEL EMBARAZO SOBRE EL CRECIMIENTO TUMORAL

Durante el embarazo, los estrógenos estimulan la síntesis y secreción de PRL y favorecen la hiperplasia de las células lactotropas (307). A lo largo del embarazo los niveles de PRL se incrementan alcanzando una concentración de 150 ng/mL a término (308, 309). Se produce un aumento gradual del volumen de la hipófisis en el curso de la gestación y tiene un pico máximo en la 1ª semana posparto (310, 311, 312). Tras el parto, la glándula involuciona rápidamente y regresa a su tamaño normal en el 6º mes posparto (311, 312).

Los prolactinomas pueden aumentar de tamaño durante el embarazo debido fundamentalmente a dos factores:

1. Interrupción del tratamiento con agonistas dopaminérgicos, que había conseguido la reducción del tamaño del tumor.
2. Efecto estimulador que ejercen los estrógenos sobre la producción y secreción de la PRL, que durante el embarazo se encuentran a elevados niveles, producidos por la placenta.

El potencial de crecimiento del prolactinoma durante el embarazo depende de 2 factores:

1. El tamaño del tumor.

La historia de tratamiento con cirugía y/o radioterapia.

El riesgo de crecimiento sintomático de los microprolactinomas es bajo, 2,6% (313-317). Los síntomas de aumento de tamaño tumoral son principalmente dos: cefalea y/o alteraciones visuales. Existe la posibilidad de crecimiento asintomático, 4,5 % (314), para los microprolactinomas.

El riesgo de crecimiento del tumor durante el embarazo es sustancialmente mayor para los macroprolactinomas, 31%. El de crecimiento asintomático es de 8,9 % (314).

El riesgo de crecimiento clínicamente significativo para los microprolactinomas y los macroprolactinomas que hayan sido tratados previamente con cirugía y/o radioterapia es bajo, 5% (9). El riesgo para los macroprolactinomas que hayan sido tratados previamente únicamente con agonistas dopaminérgicos es moderado, 31% (9).

Respecto a los dos agonistas dopaminérgicos que se emplean con más frecuencia, bromocriptina y cabergolina, se puede afirmar que su uso durante el embarazo es efectivo y seguro para aliviar los síntomas visuales y controlar el crecimiento tumoral, sin efectos adversos sobre el feto ni el desarrollo posterior del recién nacido (314- 325).

IV-C.2 EFECTOS DE LOS AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS EN EL DESARROLLO FETAL

La hiperprolactinemia produce con frecuencia anovulación e infertilidad, la corrección de la hiperprolactinemia con los agonistas dopaminérgicos restaura la ovulación en el 90% de los casos, por tanto en estas circunstancias se puede producir

embarazo y hasta que éste se confirma, el embrión estará expuesto al menos 3-4 semanas a estos fármacos (9). Todos los agonistas dopaminérgicos atraviesan la placenta (9). El uso de bromocriptina solo en las primeras semanas de gestación no se ha asociado a un incremento de las tasas de abortos espontáneos, embarazos ectópicos, enfermedad trofoblástica, gestación múltiple ni de malformaciones congénitas (25, 326). Tampoco se han visto efectos sobre el desarrollo infantil en los hijos de madres que recibieron bromocriptina durante las primeras semanas de gestación, seguidos desde los 6 meses de edad hasta los 9 años (327). Existen menos datos disponibles sobre los efectos del tratamiento continuo con bromocriptina durante toda la gestación sobre el desarrollo fetal e infantil (328).

Respecto al uso de quinagolida (148, 329) y pergolida (330, 331), éste debe evitarse tanto cuando se desea embarazo como durante el mismo, ya que los datos acerca de sus seguridad son limitados y se han documentado casos de abortos y de malformaciones congénitas asociados al uso de estos dos fármacos durante el embarazo en las primeras semanas del desarrollo fetal.

Respecto a la seguridad de la cabergolina durante la gestación, los datos de seguridad se basan en la experiencia acumulada de su uso. Hay varios estudios sobre su uso durante las primeras semanas de la gestación y ninguno de ellos ha revelado un aumento de la tasa de abortos espontáneos, partos prematuros ni de malformaciones congénitas (127, 254, 317, 332, 333, 334). Tampoco se han observado alteraciones en el peso de los recién nacidos y el seguimientos a corto plazo de estos niños ha mostrado un desarrollo neonatal físico y mental normal (332).

Al inicio de la gestación se suspende el tratamiento con agonistas dopaminérgicos y si se necesita reinstaurarlo para controlar el crecimiento tumoral, la bromocriptina es el fármaco de elección debido a la mayor experiencia que se dispone con bromocriptina respecto al resto de los agonistas dopaminérgicos.

IV-C.3 RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DEL PROLACTINOMA EN EL EMBARAZO

En la mujer que desea embarazo, el manejo depende del tamaño del tumor y de las características individuales de éste.

Una mujer con microprolactinoma tiene 3 opciones para restaurar la fertilidad:

- 1- Tratamiento únicamente con agonistas dopaminérgicos.
- 2- Adenectomía selectiva transesfenoidal.
- 3- Cirugía o radioterapia y posterior tratamiento con agonistas dopaminérgicos.

En el 80-85% de las mujeres tratadas con bromocriptina o con cirugía se consigue embarazo (335, 336, 337).

La cirugía transesfenoidal para los microprolactinomas es curativa en el 60% de los casos; y aunque tiene su morbimortalidad, ésta es muy baja.

Para los microprolactinomas y los macroprolactinomas intraselares es preferible el tratamiento farmacológico con bromocriptina o cabergolina a la cirugía, porque son seguras para el feto y al interrumpirlas cuando se confirma el embarazo, la posibilidad de crecimiento del tumor es baja.

Algunos casos, aunque pocos, continúan sin fertilidad; éstos pueden necesitar un tratamiento adicional para estimular la ovulación como el citrato de clomifeno y gonadotropina coriónica humana; GnRH pulsátil o gonadotropinas recombinantes (242, 338- 342).

No se recomienda tratamiento con radioterapia para inducir fertilidad en los microprolactinomas ya que el riesgo de crecimiento tumoral sin radioterapia es mucho menor que el riesgo de las secuelas que produce la radioterapia a largo plazo, tales como el hipopituitarismo, que per se es causa de infertilidad por hipogonadismo hipogonadotropo (343, 344, 345).

Una paciente con microprolactinoma tratada únicamente con agonistas dopaminérgicos pregestacionalmente, debe ser seguida a lo largo del embarazo. Los niveles de PRL no siempre aumentan durante el embarazo en las mujeres con prolactinoma como lo hacen en las mujeres sin prolactinoma, generalmente aumentan entre la 6ª y 10ª semana tras suspender el tratamiento y no aumentan después (346). Además la PRL puede no aumentar con el crecimiento del tumor (347).

Debido al bajo riesgo de crecimiento de los microprolactinomas, la realización de campimetría no resulta coste-efectiva y por tanto tampoco debe realizarse de rutina. La

campimetría y la RM deben realizarse en las pacientes que desarrollen alteraciones visuales o signos de efecto masa.

Si se produce crecimiento del tumor, se reinstaurará el tratamiento con agonistas dopaminérgicos, que generalmente es efectivo, pero si persisten las alteraciones visuales puede ser necesario la cirugía transesfenoidal o, si la gestación está suficientemente avanzada, provocar el parto para intervenir inmediatamente después.

En los macroprolactinomas se procede de la siguiente forma:

Si es intraselar o con extensión inferior, la bromocriptina es también la primera opción terapéutica. La probabilidad de que crezca para causar complicaciones clínicas serias es muy poco superior a la de los microprolactinomas.

En el caso de que se trate de grandes tumores y/o con extensión supraselar, el riesgo de crecimiento con complicaciones clínicas serias es del 15-35% cuando se usa solo bromocriptina o cabergolina.

No hay acuerdo acerca de la conducta terapéutica preconcepcional más indicada en estos casos. La más conservadora consiste en practicar cirugía transesfenoidal para disminuir la masa tumoral, esto reduce aunque no elimina por completo la posibilidad de crecimiento durante la gestación.

Tras la cirugía es necesario dar tratamiento con bromocriptina o cabergolina para restaurar los niveles normales de PRL y que se produzca así de nuevo la ovulación.

La radioterapia seguida de bromocriptina no se aconseja ya que a largo plazo puede producir hipopituitarismo.

Otra opción es mantener el tratamiento con bromocriptina durante todo el embarazo (348). La seguridad de esta opción no está totalmente establecida pero basándose en la probada seguridad de la bromocriptina sobre el feto, no parece una mala opción (337).

Atendiendo a la elevación fisiológica de los niveles de PRL durante el embarazo, la pauta seguida en nuestro servicio ha sido mantener de inicio la dosis de

bromocriptina y luego disminuirla si los niveles de PRL no alcanzan la elevación fisiológica entre 120 y 180 ng/mL en el 2º trimestre.

En las pacientes con macroprolactinoma tratado con bromocriptina lo más sensato es mantener el tratamiento, ya que se ha descrito muchas veces aumento del tumor si no se trata y nunca crecimiento del mismo en los casos tratados, hecho que podría obligar a la cirugía con el consiguiente riesgo de pérdida del feto (1,5 veces superior si se practica en el primer trimestre y 5 veces mayor si se hace en el segundo trimestre). En ciertos casos con alteraciones visuales se hará un seguimiento con campimetría o RM (sin contraste).

Para los macroprolactinomas tratados con bromocriptina sola o tras cirugía y/o radioterapia, se debe hacer un seguimiento con campimetría de forma periódica, mensual o bien trimestral. La RM se hará si aparecieran alteraciones visuales, y se realizará sin contraste.

IV- D PROLACTINOMA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Los adenomas hipofisarios son menos frecuentes en los niños que en los adultos, pero su frecuencia se incrementa durante la adolescencia (70, 349, 350).

Los adenomas hipofisarios constituyen menos del 3% de los tumores supratentoriales en los niños (70, 349, 350) y el 2,3-6% de todos los tumores intracraneales (69, 70, 72, 349, 350 - 354).

La incidencia anual de adenomas hipofisarios en niños es de 0,1 por millón de habitantes (355).

Los carcinomas hipofisarios son extremadamente raros en los niños. Comparados con los adultos hay más prolactinomas invasivos en los niños (70, 351, 356). Los macroprolactinomas, igual que en los adultos, son más frecuentes en los chicos que en las chicas (69, 70, 357).

IV-D.1 CLÍNICA

Es distinta según se desarrolle en la etapa prepuberal o peripuberal. En el periodo prepuberal la clínica es cefalea, alteraciones visuales, amenorrea primaria y retraso del crecimiento (67, 358).

En el periodo peripuberal, la clínica se relaciona con un déficit-hipofunción del eje hipofiso-gonadal, esto es, hipogonadismo, amenorrea primaria o secundaria, oligomenorrea y aumento de peso (67, 359, 360, 361).

Los déficits del resto de hormonas hipofisarias son poco frecuentes en el contexto de los microprolactinomas y más comunes en los macroprolactinomas.

En el caso de los macroprolactinomas, por efecto masa del tumor, además de las alteraciones descritas, pueden aparecer cefalea y alteraciones visuales. La galactorrea no suele ser espontánea (356, 362).

En los chicos, aparte de la clínica mencionada, puede aparecer también ginecomastia (356, 362). Otro problema asociado a la hiperprolactinemia es la disminución de la masa ósea (68, 78, 113, 363, 364).

Durante la infancia, los prolactinomas representan también el primer tumor en el síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN 1) (365).

IV-D.2 TRATAMIENTO (72)

El tratamiento de elección es el tratamiento médico con agonistas dopaminérgicos. Tanto la bromocriptina como la cabergolina son muy efectivas en los niños y los adolescentes, pero la cabergolina es mejor tolerada.

Como en los adultos, pueden plantearse situaciones que requieren cirugía inmediatamente:

- 1- Rinorrea de LCR.
- 2- Hidrocefalia.
- 3- Pérdida de la visión.

IV-E PROLACTINOMA EN EL VARÓN

Aunque los síntomas derivados del hipogonadismo son los más frecuentes en el hombre, son los síntomas secundarios al efecto masa del tumor a los que llevan a consultar.

Un tercio de los varones tienen síntomas debidos al tamaño del tumor. Los síntomas por orden de mayor a menor frecuencia de aparición son los siguientes (19, 366- 381):

- 4- Disfunción eréctil (36,6%).
- 5- Defectos del campo visual (36,6%).
- 6- Hipopituitarismo parcial o completo (33,8%).
- 7- Cefalea (29,1%).
- 8- Galactorrea (10,9%).

En el varón los macroprolactinomas son más frecuentes que en la mujer. Una teoría para explicar la diferencia de presentación del prolactinoma en ambos sexos es la que sostiene que se debe al retraso en el diagnóstico en el varón. Esta teoría no resulta válida ya que los estudios sobre la evolución natural del prolactinoma han revelado que su crecimiento es poco frecuente.

Otra posible explicación sería que la actividad proliferativa y la agresividad del tumor son mayores en los prolactinomas de los varones que en los de las mujeres. Las bases moleculares de esta diferencia no se han determinado.

Los datos sobre la eficacia del tratamiento en los varones son todavía limitados, hay pocos estudios publicados que comparen los resultados en hombres frente a mujeres (4, 113, 370, 374, 379- 385). Parece que el sexo no influye en la eficacia del tratamiento.

El tratamiento médico, en particular con cabergolina, es efectivo y seguro y puede usarse como tratamiento primario independientemente del tamaño del tumor.

Los varones que permanecen hipogonadales a pesar de la normalización de la PRL o aquellos que no consiguen normalizar la PRL a pesar de usar la dosis máxima de agonista dopaminérgico, pueden recibir tratamiento con testosterona.

La testosterona exógena tiene potencial para aumentar la PRL por aromatización a estrógenos, pero la frecuencia de este fenómeno se desconoce.

IV-F PROLACTINOMA EN LA NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE

Los prolactinomas pueden estar presentes en el seno de la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN 1). Se producen en un 20% de los pacientes afectados de este síndrome y son el tipo de tumor hipofisario más frecuente en el MEN 1 (12, 386, 387).

Los prolactinomas en el seno del síndrome MEN 1, tienen un comportamiento más agresivo que los prolactinomas esporádicos. Son más frecuentes los macroprolactinomas y responden peor al tratamiento, siendo más frecuentes las resistencias.

IV-G PROLACTINOMAS GIGANTES

Se definen como aquellos prolactinomas mayores de 4 cm de diámetro máximo y/o con más de 2 cm de extensión supraselar (388 - 392).

Son poco frecuentes, su prevalencia es de 0,5% entre todos los tumores hipofisarios (274, 393).

Generalmente se asocian a altos niveles de PRL: 20.000-100.000 ng/mL. A veces los niveles de PRL aparecen falsamente normales o elevados discretamente, este fenómeno se conoce como el efecto hook (58, 394, 395).

El efecto hook (gancho) se puede dar cuando los niveles de PRL son extremadamente elevados, mayores de 5.000 ng/mL, y consiste en la saturación tanto de los anticuerpos señal como los anticuerpos de captura de los métodos de análisis inmunométricos de “sandwich”.

Por tanto, hay que tener precaución en los casos de macroadenomas hipofisarios con niveles de PRL normales o poco elevados, y descartar la presencia del efecto hook, sobre todo cuando la clínica orienta hacia la existencia de una hiperprolactinemia, repitiéndose la determinación tras diluir la muestra a 1/100, antes de catalogarlos como

adenomas no funcionantes y plantear un tratamiento quirúrgico, que en los prolactinomas puede no ser necesario (57, 396, 397, 398).

El manejo de los prolactinomas gigantes es especial por dos razones:

- 1- Los objetivos de tratamiento son distintos que en los macroprolactinomas más pequeños.

Se pueden producir complicaciones específicas de estos tumores durante el tratamiento.

Los objetivos del tratamiento marcado anteriormente para los micro y macroprolactinomas (normalización de la prolactinemia, restaurar el eugonadismo y reducir el tamaño tumoral) no son realistas para los prolactinomas gigantes dado que la hiperprolactinemia es muy marcada, la disminución del 50-90% no alcanza valores cercanos a la normalidad y por tanto no es suficiente para restaurar la función gonadal.

Hay prolactinomas gigantes resistentes a la acción de los agonistas dopaminérgicos, que pueden invadir estructuras nerviosas críticas con serias complicaciones. Además en tumores que han estado comprimiendo durante mucho tiempo, las alteraciones del campo visual y el hipopituitarismo son irreversibles a pesar de disminuir el tamaño del tumor. Por tanto, el objetivo en los prolactinomas gigantes es evitar el crecimiento del tumor.

Si el prolactinoma gigante no disminuye de tamaño con tratamiento se puede producir una apoplejía hipofisaria.

Por el contrario, una disminución rápida de tamaño en aquellos grandes tumores que resulten ser muy sensibles al efecto de los agonistas dopaminérgicos, puede precipitar una rinorrea de LCR, al abrirse una destrucción ósea hasta entonces ocupada por el propio tumor (158, 161, 162, 267, 393).

Ambas complicaciones requieren tratamiento quirúrgico de urgencia y éste no evita que después se necesite tratamiento médico y/o radioterapia.

Las indicaciones absolutas de cirugía en pacientes con prolactinomas gigantes son las mismas que para el resto de prolactinomas:

- 1- Crecimiento del tumor a pesar de tratamiento médico.
- 2- Aparición de defectos neurológicos agudos que no responden al tratamiento médico.
- 3- Apoplejía hipofisaria inestable.

La curación quirúrgica no es un objetivo realista en los prolactinomas gigantes, pero sí puede ser necesaria para disminuir el tamaño del tumor en las situaciones descritas arriba.

La cirugía en el caso de los prolactinomas gigantes tiene una morbimortalidad mayor que para los adenomas hipofisarios de menor tamaño, que no son invasivos. En especial se incrementa cuando el abordaje se realiza por vía transfrontal.

Por tanto, para este tipo de prolactinomas la cirugía puede ser efectiva para disminuir el tamaño del tumor pero la curación es muy poco frecuente y la morbimortalidad es alta.

La radioterapia como terapia adyuvante debe indicarse para aquellos prolactinomas gigantes que no respondan al tratamiento con agonistas dopaminérgicos o para los tumores que crecen a pesar de estar bajo tratamiento con agonistas dopaminérgicos o tras resección quirúrgica incompleta (399).

Dados los buenos resultados potenciales de los agonistas dopaminérgicos y los malos de la cirugía, los autores recomiendan el uso de los agonistas dopaminérgicos como primera línea de tratamiento inicial en los prolactinomas gigantes, y reservar la cirugía para los pacientes que no respondan al tratamiento médico.

Incluso si hace falta tratamiento posterior con cirugía para reducir el tamaño del tumor, ésta raramente es curativa y es necesario el tratamiento posterior con agonistas dopaminérgicos.

Para los casos en los que no es posible la resección quirúrgica completa del tumor, el objetivo es evitar el crecimiento del mismo.

No está determinado si se deben extirpar quirúrgicamente los restos tumorales durante el tratamiento con agonistas dopaminérgicos. A veces esta intervención es difícil porque el tumor se hace fibrótico por efecto de los agonistas dopaminérgicos.

Si el tamaño del tumor se reduce lo suficiente como para mejorar/ desaparecer los síntomas derivados de la compresión sobre estructuras neurológicas, no hay razón para operar y extirpar el resto de tumor, ya que la resección quirúrgica completa rara vez es posible y va a seguir siendo necesario el tratamiento con agonistas dopaminérgicos para controlar la hiperprolactinemia.

Cuando se suspende el tratamiento con agonistas dopaminérgicos el tumor puede crecer de nuevo hasta su tamaño original en días o semanas. Esta potencial capacidad de volver a su tamaño pretratamiento hace que sea necesaria mucha cautela cuando se retira el tratamiento con agonistas dopaminérgicos en los prolactinomas gigantes, ya que el crecimiento rápido del tumor puede producir síntomas clínicamente más marcados que el crecimiento lento.

IV-H PROLACTINOMAS MALIGNOS

Los prolactinomas malignos son muy raros. No se conoce con certeza su incidencia exacta pero es menor del 0,5% de todos los tumores hipofisarios sintomáticos (400).

Existen publicados alrededor de 40 casos en la literatura inglesa (221, 238, 240-403) y 2 en la española (10, 404).

En su presentación generalmente son indistinguibles de los macroadenomas invasivos. No tienen una clínica típica salvo la falta de respuesta a los agonistas dopaminérgicos o la recurrencia tras la cirugía.

Inicialmente se presentan como tumores resistentes al tratamiento médico o con disociación entre la concentración de PRL y el tamaño tumoral. A veces la extensión a otras zonas no contiguas del SNC o las metástasis a distancia son la primera manifestación de un prolactinoma maligno.

El diagnóstico de un carcinoma hipofisario puede hacerse únicamente mediante la demostración de su extensión metastásica.

Actualmente no se dispone de métodos que permitan identificarlos precozmente antes de su progresión a carcinoma, aunque hay trabajos publicados en los que se ha

visto asociación a un aumento de marcadores histológicos de agresividad conocidos tales como el índice Ki 67/ MIB-1, aumento de la expresión de la molécula de adhesión neural polisialicada NCAM y pérdida de genes de supresión tumoral, pero los que parecen ser marcadores relativamente específicos de los prolactinomas invasivos comparados con otros adenomas hipofisarios son la disminución en la expresión de la E-cadherina/catenina y la sobreexpresión del gen hst.

Recientemente se han revisado las características epidemiológicas, clínicas e histopatológicas de 47 prolactinomas malignos (12); de este análisis se ha concluido que manifestaciones clínicas atípicas tales como diplopía o parálisis de los pares craneales, asociadas a un desarrollo de resistencia a los agonistas dopaminérgicos, debe alertar al médico a obtener información histológica. La presencia de aspectos histológicos atípicos, tales como pleomorfismo nuclear, numerosas mitosis e índice Ki 67 aumentado, podrían indicar el potencial de transformación maligna (405, 406).

En la historia natural de los prolactinomas malignos se ha visto que típicamente existe un período de latencia prologado (de años) entre el tratamiento del tumor original y la recurrencia o progresión del tumor residual y aparición de metástasis. Es menos frecuente el desarrollo de un comportamiento agresivo inicial con múltiples recurrencias y rápido desarrollo de metástasis.

Una vez que se diagnostican las metástasis, la supervivencia por lo general es corta, unos 10 meses de media, y ni la cirugía ni la radioterapia logran prolongarla significativamente, aunque hay algunos casos descritos de supervivencia libre de síntomas, que respondieron al tratamiento con agonistas dopaminérgicos (407, 408).

Por desgracia, una vez diagnosticadas las metástasis, las opciones terapéuticas tienen escasa eficacia, y el tratamiento es fundamentalmente paliativo. La cirugía y la radioterapia son solo paliativas y la quimioterapia proporciona escaso o nulo beneficio.

La cirugía puede ser útil para aliviar la clínica compresiva. La quimioterapia con infusión de somatostatina, procarbazona, vincristina, lomustina, cisplatino, carboplatino y etopósido no ha demostrado todavía ser efectiva. Existen casos aislados de respuesta satisfactoria al agente alquilante temozolomide.

A excepción de estos casos, no existe evidencia de que ni la cirugía ni la radioterapia, ni la quimioterapia prolonguen la supervivencia en los prolactinomas malignos.

IV- I CONCLUSIONES Y DETALLES PRÁCTICOS RESPECTO AL TRATAMIENTO DE LOS PROLACTINOMAS

IV- I.1 CONCLUSIONES

Actualmente, el tratamiento de elección de un adenoma hipofisario productor de PRL es el farmacológico con agonistas dopaminérgicos.

Estos fármacos normalizan los niveles de PRL sérica y disminuyen el tamaño tumoral en la mayoría de los pacientes. Una amplia experiencia ha demostrado su utilidad en el tratamiento de prolactinomas de todos los tamaños.

El tratamiento prolongado con agonistas dopaminérgicos es bien tolerado, y la dosis puede reducirse considerablemente en la mayor parte de los casos a lo largo del tiempo. Con cualquiera de los agonistas dopaminérgicos empleados, debe mantenerse la dosis más baja capaz de producir respuesta terapéutica y mantener los niveles de PRL dentro de la normalidad.

En aquellos casos en que el paciente no responda adecuadamente al tratamiento con un determinado fármaco, se considera que el prolactinoma es resistente. En esos casos, deberá aumentarse la dosis hasta la máxima tolerada, o se podrá sustituir el tratamiento por otro agonista dopaminérgico, ya que en ocasiones el nuevo fármaco sí es eficaz (409). Cuando el agonista dopaminérgico no sea bien tolerado, debe cambiarse por otro.

Con el tratamiento farmacológico, los valores de PRL disminuyen a las dos o tres semanas de iniciar el tratamiento, precediendo a una disminución del tamaño tumoral y a la restauración de la función hipofisaria.

Cuando los valores de PRL se normalizan se puede disminuir la dosis del fármaco, pero la retirada definitiva, debido al posible riesgo de recurrencia de la secreción de PRL y del tumor siguen siendo motivo de controversia. Puede considerarse

la supresión del tratamiento en presencia inicial de un microprolactinoma sin signos de invasión, cuando se ha conseguido la normalización de la PRL durante aproximadamente dos años con el tratamiento, si las dosis de agonistas dopaminérgicos que se están recibiendo son bajas, y cuando se haya comprobado la desaparición del microadenoma en la resonancia magnética.

La bromocriptina y la cabergolina son los compuestos con los que se tiene más amplia experiencia en el tratamiento de los prolactinomas. Diferentes estudios comparativos entre bromocriptina y cabergolina han demostrado la superioridad de este último, presentando mejor tolerabilidad, disminución de la secreción de PRL, restablecimiento de la función gonadal y disminución del tamaño tumoral, los pacientes desarrollan menos resistencias al tratamiento con cabergolina e incluso aquellos que presentan resistencia al efecto terapéutico de la bromocriptina responden a la cabergolina, por lo que constituye, hoy en día, el fármaco más utilizado en esta patología.

La experiencia es menor con pergolida y quinagolida empleadas como tratamiento primario de los pacientes con prolactinomas. Aunque parecen tener similar eficacia y efectos adversos que la bromocriptina. La pergolida empleada a altas dosis se ha asociado a fibrosis de las válvulas cardíacas, por tanto no debe emplearse pergolida si se requieren altas dosis de la misma.

La bromocriptina es el tratamiento de primera elección en las mujeres con prolactinoma que desean quedar embarazadas ya que los datos sobre la seguridad de la bromocriptina son mayores que los de los otros fármacos. Pergolida y quinagolida deben de evitarse si se desea gestación ya que los datos disponibles sobre su seguridad son muy escasos (9).

La cirugía se reserva para los grandes tumores que no responden adecuadamente a los agonistas dopaminérgicos y plantean problemas de compresión. En la mayoría de los casos no es curativa y es necesario el tratamiento farmacológico posterior con agonistas dopaminérgicos (410).

Actualmente, las indicaciones de la cirugía son las siguientes:

1) Apoplejía hipofisaria inestable

2) fallo del tratamiento médico (disminución de los niveles de PRL insuficientes para restaurar la función gonadal, aumento del tamaño tumoral, aumento del tamaño tumoral a pesar de disminución de los niveles de PRL)

3) Deseo de embarazo (embarazo previo complicado por expansión sintomática del tumor, elección personal para evitar tratamiento con agonistas dopaminérgicos durante el embarazo)

4) crecimiento tumoral sintomático durante el embarazo que no responde al tratamiento médico con agonistas dopaminérgicos

5) intolerancia total a los agonistas dopaminérgicos.

La cirugía sólo consigue controlar la hiperprolactinemia en un 50-60% de los casos con una tasa de recidiva del 35% mientras que los agonistas dopaminérgicos reducen el tamaño tumoral en un 80% de los casos en una proporción variable de 25-75% del tamaño (9).

La radioterapia en cualquiera de sus formas es de uso excepcional en el tratamiento del prolactinoma y generalmente es complementaria a la cirugía (9).

IV- I. 2 DETALLES PRÁCTICOS

IV- I. 2.1 MICROPROLACTINOMAS:

El principal objetivo en el caso de microadenomas productores de PRL es el restablecimiento de la función gonadal, ya que en más de un 90 % de los casos, los microprolactinomas no aumentan de tamaño.

La cabergolina es el tratamiento de elección, por su eficacia, comodidad y buena tolerancia. Si al valorar la respuesta, entre el primer y tercer mes de tratamiento, la tolerancia es buena y se han normalizado los valores de PRL sérica, se continúa con la misma dosis. Si, por el contrario, la tolerancia es buena pero no se ha normalizado la

prolactinemia, se debe aumentar la dosis progresivamente. En los casos en que no haya respuesta a pesar de dosis altas, se procede a sustituir el fármaco. Si no se tolera el tratamiento con agonistas dopaminérgicos se optará por el tratamiento quirúrgico.

Si el tratamiento médico es eficaz y no hay evidencia de tumor en la resonancia magnética, puede discontinuarse el tratamiento tras dos años del mismo. Éste se reanuda si, en controles posteriores, aumentan los valores de PRL.

IV- I 2.2 MACROPROLACTINOMAS:

En la mayoría de los pacientes con macroadenomas el tratamiento con agonistas dopaminérgicos consigue normalizar los niveles de prolactina y disminuye el tamaño tumoral, por lo que, incluso en pacientes con afectación de vías ópticas, constituyen, como en el caso de los microprolactinomas, el tratamiento de elección.

La resonancia magnética no debería repetirse hasta pasados seis meses desde que se inició el tratamiento, ya que la reducción tumoral suele tener lugar meses después de la normalización de la PRL sérica, y puede seguir disminuyendo durante años.

El tratamiento debe iniciarse a dosis bajas para controlar los efectos secundarios, sobre todo la intolerancia digestiva, incrementando gradualmente las dosis. Una vez que se consigue la respuesta al tratamiento, la dosis de agonistas dopaminérgicos puede disminuirse lentamente, manteniendo los niveles de PRL sérica en límites normales.

Cuando la prolactinemia es normal al menos durante dos años, y el tamaño tumoral ha disminuido más del 50 % del tamaño inicial, la dosis de fármaco puede disminuirse gradualmente.

En aquellos casos de intolerancia o falta de respuesta al tratamiento médico, estaría indicada la cirugía transesfenoidal, con radioterapia posterior si existe evidencia de restos tumorales significativos.

La interrupción del tratamiento en los prolactinomas es controvertida, ya que no es infrecuente un aumento de tamaño tumoral y la recurrencia de hiperprolactinemia en pacientes con macroprolactinomas en los que se suspende el tratamiento.

IV- I 2.3 PROLACTINOMAS MALIGNOS:

La experiencia con prolactinomas malignos es muy escasa. En estos casos, se intenta tratamiento quirúrgico y radioterapia, que en la mayoría de casos son tratamientos sólo paliativos, ya que este tipo de tumores tiene un desenlace fatal, pero afortunadamente son tumores muy raros.

V. MATERIAL Y MÉTODOS

V. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se realizó un estudio descriptivo, de prevalencia de casos, en una serie de pacientes con prolactinoma (micro y macroprolactinoma), seleccionados entre los que realizan su seguimiento periódico en el servicio de Endocrinología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM), y fueron diagnosticados y tratados desde 1975 a 2010.

Población de estudio

Pacientes diagnosticados de prolactinoma, tratados y seguidos en el Servicio de Endocrinología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

Se revisaron un total de 82 casos, de éstos se incluyeron 63 (57 con microprolactinoma y 6 con macroprolactinoma) y se excluyeron 19 (15 mujeres y 4 varones), siguiendo los criterios de inclusión y exclusión que a continuación se detallan, de los que 12 tenían microprolactinoma y 7 macroprolactinoma (los 4 varones tenían macroprolactinoma), por no cumplir uno o varios de los criterios de inclusión (haber recibido cirugía, ser varones, carecer de datos suficientes, etc.).

Criterios de inclusión

1. Sexo femenino.
2. Diagnóstico de prolactinoma.
3. Tratamiento exclusivo con agonistas dopaminérgicos.
4. Tener 2 o más años de evolución.

Criterios de exclusión

1. Sexo masculino.
2. Tratamiento con cirugía y/o radioterapia.

Criterio diagnóstico

Basamos el diagnóstico de prolactinoma en los criterios clínicos habituales: PRL > 50 ng/mL con imagen confirmatoria de adenoma hipofisario.

Como excepciones, se han incluido algunos (N=3) con concentraciones entre 33 y 40 ng/mL, con clínica evidente e imagen positiva.

Criterios para suspender la medicación

Se siguieron los siguientes:

- Desaparición de todos los síntomas (amenorrea, baches amenorreicos, anovulación, galactorrea, cefalea...).
- Desaparición del tumor: RMN normal o STVP.
- PRL mantenida < 20 ng/mL con dosis adecuada de agonista dopaminérgico, al menos durante 2 años.
- Reducción de la dosis del fármaco de forma paulatina hasta su total suspensión después de otro año de niveles de PRL < 10 ng/mL con dosis mínima del agonista.

Pautas de actuación tras suspensión de la medicación

- Revisión clínica y PRL cada 3 meses durante el primer año y cada 6 meses durante el 2º año.
- Reanudar el tratamiento si la PRL > 20-30 ng/mL en cualquier momento tras la suspensión del fármaco y realizar también RMN.
- Considerar curada si la PRL < 20 ng/mL a los 2 años de haber suspendido la medicación, con RMN normal o STVP.

Criterios de curación

La paciente se consideraba curada cuando reunía las 4 condiciones siguientes:

1. Desaparición de la clínica: galactorrea, alteraciones menstruales y anovulación. Restauración de menstruaciones regulares y ciclos ovulatorios (salvo en la postmenopausia).
2. Desaparición de la imagen de adenoma en la RM (bien con RM normal o STVP).
3. Normalización de la prolactinemia con PRL < 20 ng/mL.
4. Persistencia de las condiciones anteriores durante un mínimo de 2 años después de suspendida la medicación.

Recurrencia

Se definió como el desarrollo de hiperprolactinemia (PRL > 20 ng/mL), con o sin clínica, en cualquier momento posterior a la retirada del fármaco.

Periodo de estudio

Desde el año 1975 hasta 2010.

Recogida de datos

Se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes diagnosticados de prolactinoma en el Servicio de Endocrinología del Hospital General Gregorio Marañón, desde 1975 a 2010 y se recogieron los datos más relevantes acerca del diagnóstico, tratamientos utilizados y evolución posterior (ver “HOJA DE RECOGIDA DE DATOS”), de cada visita, desde la primera a la última. Para ello se ha acudido personalmente al Archivo general del Hospital de forma continuada hasta la total recogida de los datos, consultando cada una de las historias clínicas. Además, en muchos casos, las pacientes han sido revisadas personalmente en la consulta externa del Servicio.

Estudios clínicos, analíticos y de imagen

El estudio clínico se realizó de forma ambulatoria a través de las consultas externas del Servicio de Endocrinología del HGUGM.

Los estudios analíticos generales y determinaciones hormonales específicas se practicaron en el Servicio de Análisis Clínicos del Hospital.

Además colaboraron en la realización de este proyecto los servicios de Radiodiagnóstico y Oftalmología del Hospital.

Otros datos

Se utilizaron los sistemas informáticos y de documentación de la Biblioteca del propio Hospital, el sistema de documentación del Archivo del Hospital y el apoyo del Servicio de Estadística del Hospital Clínico San Carlos.

Variables estudiadas y Técnicas utilizadas

-Características clínicas

La recogida de datos en cuanto al diagnóstico, tratamiento y evolución clínica de cada paciente se ha realizado directamente de la historia clínica, siguiendo la hoja de recogida de datos diseñada para este estudio ver “HOJA DE RECOGIDA DE DATOS”.

-Estudios analíticos

a) A todas las pacientes se les practicó en cada consulta hemograma y bioquímica básica incluyendo glucemia, urea, creatinina, fracciones de colesterol, triglicéridos y enzimas hepáticas.

b) Las determinaciones hormonales se realizaron en muestras de sangre obtenida en ayunas entre las 8.30 y las 9.30 horas de la mañana. Se midieron: tirotrófina (TSH), tiroxina total (T4t) y libre (T4L), prolactina (PRL), foliculotrofina (FSH), luteotrofina (LH), estradiol (E), testosterona total (Tt), testosterona libre (TL), Δ 4androstenediona (4A), dehidroepiandrostendiona sulfato (DHEA-S), cortisol (C), corticotrofina (ACTH), 17-OH-progesterona y progesterona (P), (ésta última en algunos casos).

La mayoría de los análisis hormonales se realizaron por radioinmunoanálisis con kits comerciales y rangos normales siguientes: Serono para FSH (3-10 mU/mL) y LH (4-12 mU/mL); Nordicláb para estradiol en plasma (20-30 pg/mL) y testosterona (600-1000 ng/dl); Miles-Amersham para el cortisol plasmático (8-20 µg/dl), ACTH (25-65 pg/mL) y cortisol libre urinario (CLU) (20-80 µg/24 h.); Abbot para PRL (5-15 ng/mL), progesterona en plasma (0,5-20 ng/mL), Beckman Coulter para T3- total (80-180 ng/dl), T4-total (5-12 µg/dL),

T4 libre (0,6-1,9 ng/dl) y TSH (1,5-4,5 µU/mL). Determinación cuantitativa manual mediante RIA (Zentech) para Δ 4-androstendiona (0,5-4,7 µg/L) e Immulite 2000 para DHEA-S (120-360 µg/dL).

Las pruebas de estímulo se realizaron con 250 µg de Synacthen-1-24 para el cortisol en plasma (basal y 60 min.), LRH 100 µg i.v. para FSH y LH (basal y 30 min.), TRH 200 µg para TSH y PRL (basal y 30 min.).

Se recogieron para el análisis los valores hormonales al diagnóstico de la enfermedad y en las sucesivas revisiones.

En los casos de hipotiroidismo primario, además se determinó la tasa de auto-anticuerpos: anticuerpos anti-tiroglobulina (<5,0 UI/mL) y anticuerpos anti-ioduroperoxidasa (<10,0 UI/mL).

-Pruebas de imagen

La evaluación morfológica del tumor realizó por resonancia magnética (RM) de Hipófisis: antes de iniciar el tratamiento, durante el mismo y tras su suspensión.

La RMN de la región hipotálamo-hipofisaria se hizo con un sistema de 1,5 -T, Philips Intera Achieva o Philips ACS (Eindhoven, The Netherlands) con secuencias múltiples en los planos sagital y coronal, en secuencias T1. Las imágenes se tomaron antes y después de la administración de gadolinio. Para cada medida, se obtuvieron 7-11 cortes, de 2-3 mm de grosor y con una resolución espacial de 0,70 - 0,97 mm.

El diámetro máximo del tumor se calculó en milímetros. El prolactinoma se clasificó según el tamaño de su diámetro máximo, microprolactinoma, con diámetro

máximo menor de 1cm (intraselares) y macroprolactinoma, si el diámetro máximo era mayor de 1cm.

En los macro, además de su tamaño se describieron sus relaciones con las estructuras vecinas en su extensión más allá de la silla turca, clasificándose según su grado de extensión, de acuerdo a Hardy (391, 411, 412, 413), en: macroprolactinomas con extensión extraselar al seno cavernoso lateral (extensión paraselar), al quiasma óptico (extensión supraselar) o al seno esfenoidal (extensión inferior); y según su capacidad para perforar la pared ósea de la silla turca o extenderse fuera de la duramadre, se clasificaron en tumores invasivos o no invasivos.

La evolución del tumor también fue evaluada mediante RM hipofisaria, y clasificada según los hallazgos encontrados en hipófisis normal, restos tumorales intraselares y silla turca vacía parcial (STVP).

Los estudios de RM se hicieron antes de iniciar el tratamiento, a los 3, 6 y 12 meses durante el primer año de tratamiento; y después cada 6-12 meses, según la reducción del tamaño del tumor.

Tras la suspensión de la medicación, la RM se repitió cada 6 meses durante el primer año y después cada año. Si se produjo recurrencia de la hiperprolactinemia, se hizo una RM en el momento del diagnóstico.

- Campimetría

A todos los pacientes con macroprolactinoma se les hizo una evaluación del campo y agudeza visual en el momento del diagnóstico y después cada 6 meses en aquellos pacientes con alteraciones visuales.

- Tratamiento médico

Se recogió el tratamiento médico empleado por las pacientes incluidas en el estudio durante su seguimiento incluyendo los ajustes de dosis, variaciones en la medicación y suspensión del tratamiento.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se resumen en su media, desviación estándar (DE) y rango. En todos los casos se ha comprobado la distribución de la variable frente a los modelos teóricos y en caso de asimetría se ha calculado la mediana y su rango intercuartílico (RIQ).

Se ha evaluado la asociación entre variables cualitativas con el test de Chi cuadrado de Pearson (χ^2) o prueba exacta de Fisher, en el caso de que más de un 25% de los esperados fueran menores de 5. Se ha analizado el comportamiento de las variables cuantitativas por cada una de las variables independientes categorizadas mediante el test de la t de Student (en comparaciones de una variable con dos categorías).

En todos los contrastes de hipótesis se ha rechazado la hipótesis nula con un error de tipo I o error α menor a 0.05.

El análisis estadístico se ha realizado con el paquete informático SPSS para Windows versión 15.0.

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS: INICIAL Y EVOLUCIÓN

EVOLUCIÓN DEL PROLACTINOMA A LARGO PLAZO CON TRATAMIENTO MÉDICO

MUJERES

Nombre 1º Apellido 2º Apellido

Telef.

NHC (Número de Historia Clínica)

Edad Años de Evolución

Datos clínicos

Amenorrea **Baches amenorreicos** **Otras irregularidades**

Galactorrea **Hirsutismo** **Cefaleas** **Alterac.Visuales**

Variaciones en el peso corporal

Exploración física

Peso (kg)

Talla (m)

Índice de Masa Corporal (IMC)

Tensión Arterial (TA)

Datos analíticos

Hemograma

Bioquímica

Glucemia Cr Col.tot c-LDL c-HDL otra BQ alterada

PRL ng/mL (X)

FSH mU/mL

LH mU/mL

Estradiol pg/mL

Testosterona T. μ g/l

Testost. L. ng/l Δ 4-Androstendiona ng/dl

DHEA-S μ g/dl

Cortisol μ g/dl

TSH μ U/mL

T4L ng/dl

T4-Total μ g/dl

RM

Microprolactinoma (tamaño en mm).

Macroprolactinoma (tamaño en mm).

(expansión) Lateral / Supraselar / Inferior.

Silla Turca Vacía (STV)

OTROS DIAGNÓSTICOS:

EVOLUCIÓN:

	1°-2°a	3°-4°a	5°-6°a	7°-8°a	9°-10°a	11°-12°año
BRM (mg/día)						
PRL (ng/mL)						

Tiempo empleado en normalizar la PRL

Tiempo empleado en normalizar las reglas

Tiempo empleado en normalizar la ovulación

EMBARAZOS

Año de evolución

Tto con BRM en embarazo

Dosis máxima

Nº meses de tratamiento

Sexo del RN. Peso del R.N. en kg

RM HIPÓFISIS (año de evolución)

2°a:

4°a:

6°a:

8°a:

Suspensión definitiva del tratamiento:

Año de evolución:

Número de intentos previos con recidiva:

PRL a los 2 años de suspender el tratamiento:

RM a los 2 años de suspender el tratamiento:

OTROS DATOS

VI. RESULTADOS

VI. RESULTADOS

VI-1. MUESTRA GLOBAL

La muestra inicial ha incluido en total 82 pacientes con prolactinoma (78 mujeres y 4 varones): 69 (84,2%) con microprolactinoma y 13 (15,9%) con macroprolactinoma.

De los 82 pacientes se excluyeron 19 (15 mujeres y 4 varones), de los que 12 tenían microprolactinoma y 7 macroprolactinoma (los 4 varones tenían macroprolactinoma), por no cumplir uno o varios de los criterios de inclusión (haber recibido cirugía, ser varones, carecer de datos suficientes, etc.).

De esta forma la muestra final incluyó sólo mujeres en número de 63: 57 con microprolactinoma (90,5%) y 6 con macroprolactinoma (9,5%) (Fig.VI-1).

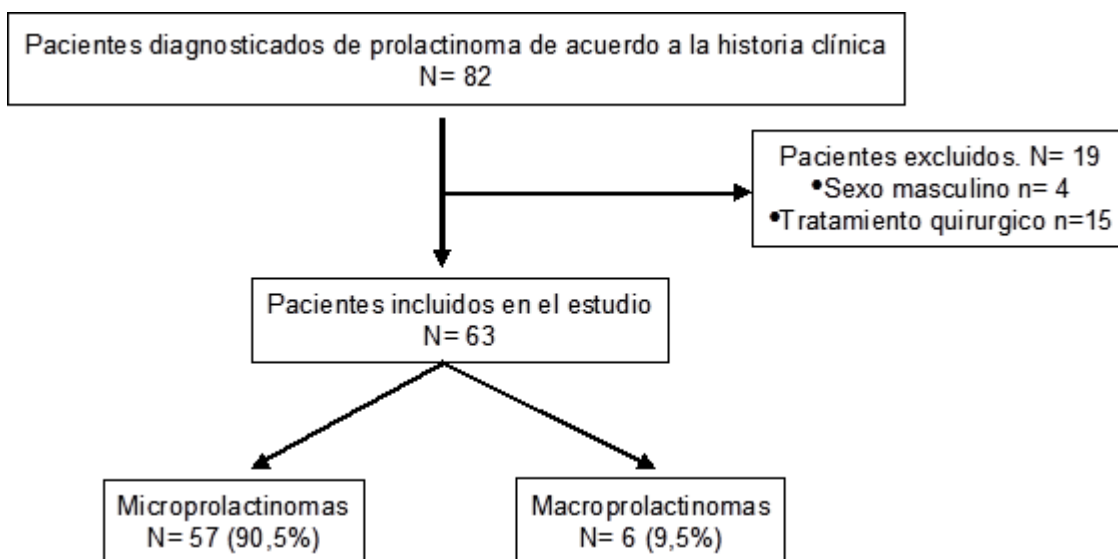


Figura VI- 1 Esquema del estudio: pacientes evaluadas en función de los criterios de inclusión empleados

A todas ellas se les recogieron una serie de datos, de acuerdo a lo expresado en el apartado “Métodos”, cuyos resultados globales se resumen en la tabla VI-1a como “Distribución de frecuencias de las variables estudiadas”, que comentaremos brevemente, y las características clínicas de la muestra se resumen en la tabla VI- 1b.

La edad media de las pacientes en el momento del diagnóstico fue 29,6 años (DE 8,1), con un rango entre 16 y 45 años. El nivel medio de PRL inicial fue 125,0 ng/mL (DE 81,9), con un rango entre 33 y 522 ng/mL. Los valores de las prolactinas al diagnóstico de los 6 macroprolactinomas se han excluido de los cálculos debido a que el límite máximo de lectura de la técnica empleada era de 200 ng/ml por lo que para recuentos de PRL por encima de este valor no ofrecía valores concretos.

El tiempo medio de evolución ha sido 13,9 años (DE 5,1), con un rango de 2 a 35 años. Las pacientes estudiadas recibieron tratamiento médico durante 11,4 años de media (DE 7,8), con un rango entre 2 y 29 años.

Tabla VI- 1a: Distribución de frecuencias de las variables estudiadas

N = 63	
Edad Diagnóstico (años): media (DE)	29,6 (8,1)
Edad Actual (años): media (DE)	43,1 (9,9)
PRL inicial (ng/mL): media (DE)	125,0 (81,9)
PRL actual: n (%)	
Normal (<20 g/mL)	55 (87,3)
Elevada	8 (12,7)
Tratamiento: n (%)	
Bromocriptina sola	25 (39,7)
Cabergolina sola	15 (23,8)
Quinagolida sola	2 (3,2)
B/ C	20 (31,7)
B/ C/ Q	1 (1,6)
RM inicial: n (%)	
microprolactinoma	57 (90,5)
macroprolactinoma	6 (9,5)
Años de evolución: media (DE)	13,9 (5,1)
Años de tratamiento: media (DE)	11,4 (7,8)
RM actual: n (%)	
Normal	31 (49,2)
STVP	11 (17,5)
Persistencia de resto tumoral	21 (33,3)
Microprolactinomas	57 (90,5)
Curados: n (%)	24 (38,1)
No curados: n (%)	30 (57,1)
En observación: n (%)	3 (4,8)
Macroprolactinomas: n (%)	6 (9,5)
Curados: n (%)	0
No curados: n (%)	6 (9,5)
Hipotiroidismo primario autoinmune: n (%)	11 (17,5)
Otras patologías concomitantes: n (%)	20 (32,0)
Menopausia: n (%)	16 (25,4)
Embarazo/mujeres embarazadas, durante el tratamiento	36/25
Abortos: n (%)	4 (6,3)
Malformaciones: n (%)	0 (0,0)

B: bromocriptina; C: cabergolina; Q: quinagolida; El símbolo / indica alternancia de fármaco. DE: desviación estándar. RIQ: rango intercuartil; PRL: prolactina; STVP: silla turca vacía parcial

Tabla VI-1b: Características antropométricas, clínicas, bioquímicas y hormonales basales de la muestra estudiada

N = 63	
Peso (kg): media (DE)	64,0 (12,0)
Talla (m): media (DE)	1,61 (0,1)
IMC (kg/m ²): media (DE)	24,6 (4,4)
TAS (mmHg): media (DE)	114,1 (9,9)
TAD (mmHg): media (DE)	69,0 (7,2)
Amenorrea: n (%)	32 (51,0)
Baches amenorreicos: n (%)	25 (40,0)
Infertilidad: n (%)	50 (79,4)
Galactorrea: n (%)	35 (56,0)
Cefalea: n (%)	30 (47,6)
Alteraciones visuales: n (%)	1 (1,6)
Hirsutismo: n (%)	11 (17,5)
Cambios en el peso corporal: n (%)	4 (7,0)
Glucemia (mg/dl): media (DE)	80 (10,0)
Colesterol total (mg/dl): media (DE)	157 (20,5)
Colesterol HDL (mg/dl): media (DE)	56 (9,5)
Colesterol LDL (mg/dl): media (DE)	120 (10,0)
Triglicéridos (mg/dl): media (DE)	88 (15,0)
Creatinina (mg/dl): media (DE)	0,8 (0,2)
GOT (mg/dl): media (DE)	25 (2,6)
GPT (mg/dl): media (DE)	26 (3,2)
GGT (mg/dl): media (DE)	21 (2,8)
Estradiol (ng/l): media (DE)	16 (12,5)
TSH (mUI/l): media (DE)	1,2 (0,5)
T4 libre (ng/dl): media (DE)	0,9 (0,5)
FSH (UI/l): media (DE)	12 (10,3)
LH (UI/l): media (DE)	10 (8,1)
Δ4A (μg/l): media (DE)	3,0 (0,8)
Testosterona total (μg/l): media (DE)	0,6 (0,1)
Testosterona libre (ng/l): media (DE)	0,9 (0,2)
DHEA-S (μg/dl): media (DE)	112 (30,4)
17-α-hidroxiprogesterona (μg/l): media (DE)	1,2 (0,1)
GH (μg/l): media (DE)	1,0 (0,1)
IGF-1 (μg/l): media (DE)	123 (17,0)
Cortisol basal (μg/dl): media (DE)	14,5 (10,3)
ACTH (ng/l): media (DE)	24,5 (8,0)

ACTH: corticotropina; DE: desviación estándar; DHEA-S: dehidroepiandrosterona sulfato; Δ4A: delta 4 Androstendiona; FSH: hormona folículo-estimulante; GGT: gama glutamil transpeptidasa; GH: hormona de crecimiento; GOT: glutámico-oxalacética transaminasa; GPT: glutámico-pirúvica transaminasa; HDL: lipoproteínas de alta densidad; IMC: índice de masa corporal; LDL: lipoproteínas de baja densidad; LH: hormona luteinizante; TAD: tensión arterial diastólica; IGF-1: factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1; TAS: tensión arterial sistólica; TSH: Tirotrofina.

Para el análisis de las variables recogidas se dividió la muestra de 63 pacientes en grupos de estudio, según el tipo de prolactinoma (micro o macroprolactinoma) y según la evolución (curado, no curado y en observación).

De esta forma quedaron definidos los **4 grupos** siguientes:

- A- Microprolactinomas curados (N=24).
- B- Microprolactinomas no curados (N=30).
- C.- Microprolactinomas en observación con suspensión provisional del tratamiento (N=3).
- D.- Macroprolactinomas (N=6).

La tabla VI- 2 muestra los resultados según el tamaño inicial del adenoma y su evolución clínica, de acuerdo a los grupos antes señalados.

Tabla VI-2 Distribución de frecuencias de las variables demográficas y clínicas según los grupos de estudio.

	Micro. Curados n (%)	Micro. No curados n (%)	Macroprol n (%)	Micro en observación n (%)	Total
Tamaño muestral	24 (42,1)	30 (52,6)	6 (100,0)	3 (5,3)	63 (100,0)
Edad (años)*	27,9 (8,5)	32,4 (7,1)	23,3 (4,7)	27,3 (11,7)	29,6 (8,1)
PRL dx (ng/mL)*	109,8 (41,8)	136,4 (50,2)	>200	130,3 (61,4)	125,0 (81,9)
PRL actual					
Normal	24 (100,0)	26 (86,7)	4 (66,7)	2 (75,0)	56 (88,9)
Elevada	--	4 (13,3)	2 (33,3)	1 (25,0)	7 (11,1)
Años de evolución*	17,9 (8,0)	11,1 (5,1)	17,0 (7,4)	14,0 (6,0)	13,9 (5,1)
Años de tratamiento*	11,7 (5,1)	11,1 (5,1)	17,0 (7,4)	11,0 (6,1)	11,4 (7,8)
Tratamiento					
B	13 (54,2)	10 (33,3)	2 (33,3)	0 (0,0)	25 (39,7)
O	11 (45,8)	20 (66,7)	4 (66,7)	3 (100,0)	38 (60,3)
RM actual					
Normal	18 (75,0)	11 (36,7)	1 (16,7)	1 (25)	31 (49,2)
STVP	6 (25,0)	2 (6,7)	3 (50,0)	0 (0,0)	11 (17,5)
Tumor	--	17 (56,7)	2 (33,3)	2 (75,0)	21 (33,3)
Hipotiroidismo primario autoinmune	8 (33,3)	2 (6,7)	1 (16,7)	0 (0,0)	11 (17,5)
Menopausia	7 (29,2)	9 (30,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	16 (25,4)
Otras patologías concomitantes	10 (42,0)	9 (30,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	20 (32,0)
Embarazos/Pacientes					
Previos al dx	7/6	23/9	0/6	0/3	30/24
En los 12 primeros años de evolución	19/13	10 /7	6/4	1/1	36/25
Tratamiento durante el embarazo/Embarazos en los 12 primeros años de evolución	6/19	6/10	4/6	1/1	17/36

B: bromocriptina sola; O: otros agonistas dopaminérgicos distintos a bromocriptina; PRL: prolactina; STVP: silla turca vacía parcial.

La columna con el grupo de macroprolactinomas curados se ha omitido por no hallar ningún caso curado dentro del grupo de macroprolactinomas.

*Datos expresados en media (desviación estándar)

VI A. MICROPROLACTINOMAS CURADOS

A-1. DATOS GENERALES

De las 57 pacientes con microprolactinoma, 24 (42,1%) se consideraron curadas, todas ellas sin clínica relacionada y con niveles de PRL normales durante los 2 años posteriores a la suspensión del tratamiento.

Los años transcurridos hasta la curación fueron de media 11,7 (DE 5,1), con rango entre 4 y 23 años.

En este grupo, la edad media de diagnóstico fue 27,9 (DE 8,5) años, con un rango entre los 16 y 45 años (Tabla VI- 2).

El nivel medio de PRL basal fue 109,8 (DE 41,8) ng/mL, con valores registrados entre 40 ng/mL y 180 ng/mL.

La medicación recibida fue: sólo bromocriptina en 13 casos (54,2%); bromocriptina inicialmente y después cabergolina en 9 casos (37,5%); sólo cabergolina en 1 caso (4,2%); bromocriptina inicialmente, después quinagolida y finalmente cabergolina en 1 caso (4,2%).

Las RM de control mostraron una evolución hacia RM normal (RMN) en 18 pacientes y a STVP en 6.

La media de años de evolución, período comprendido desde el diagnóstico hasta el momento actual, fue 17,9 (DE 8,0), 6 años la paciente con menor tiempo de evolución y 35 años la que más.

Tras la retirada del tratamiento médico se siguió a las pacientes durante $6,0 \pm 3,0$ años. Al final de este período todas permanecen con normoprolactinemia y sin imagen de tumor en la RM hipofisaria.

En este grupo se objetivaron las siguientes enfermedades concomitantes (Tabla VI-3): hipotiroidismo primario autoinmune en 8 casos; diabetes gestacional 1 caso; cardiopatía isquémica e HTA 1 caso; artrosis 1 caso; depresión 1 caso; déficit del factor

V de la coagulación 1 caso; obesidad 1 caso; ovario poliquístico 2 casos y endometriosis 2 casos.

En cuanto a los 8 casos de hipotiroidismo primario autoinmune, 3 se dieron en las pacientes que habían evolucionado a STVP y los 5 restantes en el grupo de RM normal. Los datos individuales, edad, tiempo de aparición y de tratamiento, se exponen en la tabla VI- 3 bis. Uno era previo al diagnóstico de microprolactinoma, dos aparecieron durante el tratamiento y cinco después de curados.

Tabla VI-3 Frecuencia de enfermedades concomitantes en las pacientes con microprolactinoma curados (N= 24)

	RMN	STVP
	Nº casos	Nº casos
Hipotiroidismo primario autoinmune	5	3
Diabetes Gestacional	1	0
Cardiopatía Isquémica con HTA	0	1
Artrosis	0	1
Depresión	0	1
Déficit del FV de coagulación	1	0
Obesidad	1	0
OPQ	2	0
Endometriosis	1	1
Menopausia	4	3

HTA: hipertensión arterial; OPQ: ovario poliquístico; RMN: resonancia magnética normal; STVP: silla turca vacía parcial

Tabla VI- 3bis Hipotiroidismo primario autoinmune en un “microprolactinoma no curado” y en 8 “curados”.

	RM-T			RMN			STVP		
Casos (n)	1			5			3		
Edad (años)	26	18	16	37	23	26	28	45	21
PRL inicial (ng/mL)	79	137	92	70	150	160	62	156	110
Aparición HPA (año de evol.)	2°	1°	13°	prev	15°	21°	13°	6°	2°
TSH (mUI/L)	11,2	5,1	5,3	12,1	4,6	4,8	13,9	4,7	4,9
T4I (ng/dL)	1,1	1,3	0,5	1,2	1,0	1,0	1,5	1,0	0,9
TPO (UI/mL)	+	+	+++	++	+	+++	++	+++	+++
ATG (UI/mL)	-	-	+++	++	-	-	-	-	-
Tratamiento	B (2 m) C (5 a)	B	B	B (15 a) C (2 a)	B	B	B	B	B (18 a) C (5 a)
Dosis									
B (mg/d)	5	5/7,5	5/7,5	5/7,5			5/7,5	5/7,5	7,5/10,0/15,0
C (µg/s)	0,5			0,5					0,5
T de tratamiento (años)	5	10	11	17	10	17	12	5	23
T hasta desaparición del adenoma (años)	No ha desaparecido	2	2	4	6	10	9	5	10
T desde RMN/STVP hasta curación (años)	No ha curado	8	9	13	4	7	3	0	13
Años de evolución	5	16	34	20	11	29	35	11	32
Embarazos	No								
Previos al dx	No	No	No	1	No	No	1	No	1
En los 12 primeros años de evolución	No	No	1(11°)	No	No	2(1°y6°)	1(5°)	No	1(4°)
Tratamiento durante el embarazo			No			Si/No	No		No

ATG: anticuerpos anti-tiroglobulina; B: bromocriptina; C: cabergolina; HPA: hipotiroidismo primario autoinmune; PRL: prolactina; RMN: resonancia magnética normal; RM-T: resonancia magnética con restos tumorales; STVP: silla turca vacía parcial. TPO: anticuerpos anti-ioduroperoxidasa.

En la tabla VI-4 se pueden ver los resultados de la comparación de las variables estudiadas según la evolución de la RM hipofisaria hacia la normalidad o hacia STVP en las pacientes con microprolactinomas curadas. Obsérvese que la edad de diagnóstico y los años desde que se inicia el tratamiento hasta que desaparece el tumor muestran una tendencia a ser superiores en las pacientes que han desarrollado STVP. Para el resto de variables no se encontraron diferencias.

Tabla VI-4 Distribución de frecuencias (%) de las variables demográficas y clínicas según la evolución de la RMN, en las pacientes con microprolactinoma curados

	RMN	STVP	p
Tamaño Muestral	18	6	
Edad (años)*	25,6 (7,1)	34,8 (9,3)	0,038
PRL inicial (ng/mL)*	114,1 (42,3)	97,2 (41,3)	0,526
Tratamiento n (%)			
B	10 (55,5)	3 (50,0)	0,813
O	8 (44,4)	3 (50,0)	
Tiempo de tratamiento (años) *	10,9 (4,6)	14,0 (6,1)	0,239
Tiempo hasta desaparición del adenoma (años)*	4,9 (2,8)	8,2 (4,0)	0,086
T desde RMN o STVP hasta curación (años)*	5,9 (3,8)	5,8 (6,9)	0,615
Tiempo total de evolución (años) *	16,5 (7,2)	22,0 (9,4)	0,254
Embarazos/Pacientes	16 /11	10/5	0,621
Previos al dx	2/2	5/4	0,147
En los 12 primeros años de evolución	14/9	5/4	0,706
Tratamiento durante el embarazo/Embarazos en los 12 primeros años de evolución			
Si	6/14	0/5	> 0,999
No	8/14	5/5	0,033

*Datos expresados en media (desviación estándar)

B: bromocriptina sola; O: otros agonistas dopaminérgicos distintos a bromocriptina; PRL: prolactina; RMN: resonancia magnética normal; STVP: silla turca vacía parcial

La edad de diagnóstico de las pacientes con RMN (25,6 [DE 7,1]) fue 9 años inferior a la de las que tenían STVP (34,8 [DE 9,3]) ($p=0,038$).

La PRL en el momento del diagnóstico de las pacientes con RMN varió entre 40 ng/mL y 180 ng/mL, con una media de 114,1 (DE 42,3) ng/mL. En el grupo con STVP osciló entre 47 ng/mL y 156 ng/mL, con una media de 97,2 (DE 41,3) ng/mL. Esta diferencia no resultó ser estadísticamente significativa.

El tiempo de tratamiento previo a la desaparición del adenoma o STVP fue más largo en los casos de STVP ($8,2 \pm 4,0$ vs. $4,9 \pm 2,8$), pero con poca significación estadística ($p = 0,086$). Pero el tiempo posterior hasta la curación fue similar en ambos subgrupos (5,9 y 5,8 años) (Fig. VI- 2). La curación se consiguió a los $10,9 \pm 4,6$ años y a los $14,0 \pm 6,1$ respectivamente.

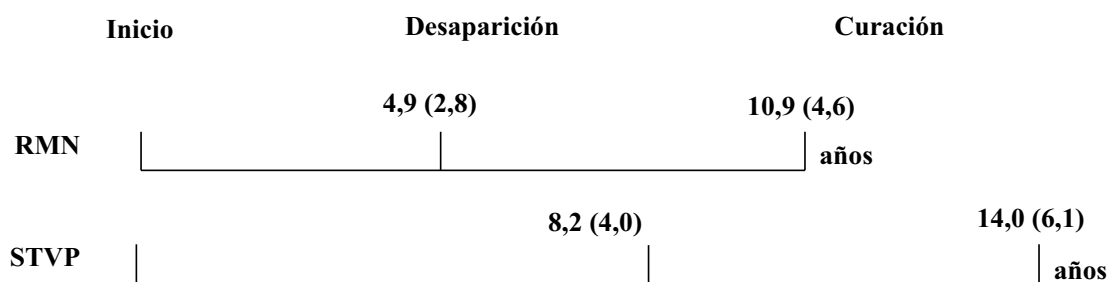


Figura VI- 2 Comparación de las medias (desviación estándar) de los años hasta la desaparición del adenoma y hasta la curación, en las pacientes con microprolactinomas curados, según la evolución de la RM.

RMN: resonancia magnética normal; STVP: silla turca vacía parcial.

En cuanto al tiempo total de tratamiento hasta la curación, 5 pacientes necesitaron de 4,0 a 6,0 años; 3 pacientes de 7,0 a 9,0 años; 4 pacientes de 10,0 a 12,0 años; 6 pacientes de 13,0 a 15,0; 4 pacientes de 16,0 a 18,0; 1 paciente de 19,0 a 21,0 años y 1 paciente de 22,0 a 24,0 años (Figura VI- 3).

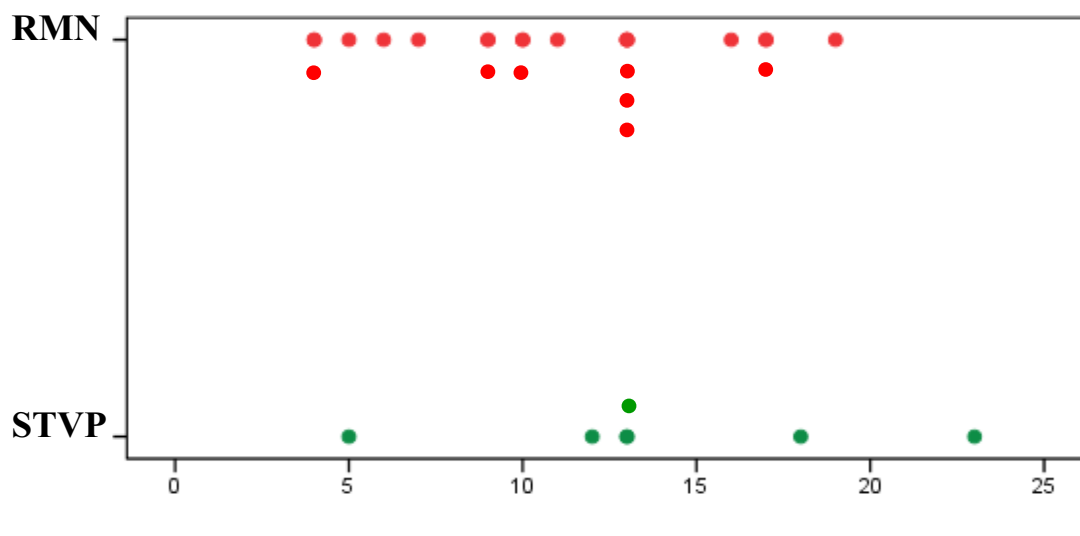


Figura VI-3 Microprolactinomas curados. Resultados individuales de tiempo de tratamiento total hasta la curación

RMN: resonancia magnética normal; STVP: silla turca vacía parcial

En ninguno de los casos de STVP hubo afectación de las restantes hormonas hipofisarias. Tampoco se observó ninguna afectación en los casos de RMN.

En estos dos subgrupos (RMN y STVP) comparamos a las pacientes tratadas con bromocriptina frente a cabergolina u otros agonistas dopaminérgicos (Tabla VI-5). En el subgrupo de RMN se empleó sólo bromocriptina en 10 casos (55,5%); bromocriptina inicialmente y después cabergolina en 7 casos (38,8%); sólo cabergolina en 1 caso (5,5%). La curación en este subgrupo se produjo entre el 4º y 19º año de evolución, con una media de 10,9 (DE 4,6) años; las que tomaron sólo bromocriptina curaron en $9,4 \pm 3,9$ años y las tratadas con otros agonistas en $12,8 \pm 5,0$ años, siendo la $p = 0,117$ (Tabla VI-5). Además, las pacientes que fueron tratadas con B fueron diagnosticadas a una edad más temprana ($22,3 \pm 5,6$ años) que las otras ($29,8 \pm 6,8$ años) ($p = 0,029$), con 7,5 años de diferencia.

Se vio que había una tendencia a acortar el intervalo de tiempo transcurrido desde la normalización de la RM hasta la curación en los que recibieron tratamiento sólo con bromocriptina (3,5 [1,8]) frente a los tratados con otros agonistas dopaminérgicos (8,0 [4,0]) años ($p=0,061$).

De las 6 pacientes que desarrollaron STVP, 3 recibieron bromocriptina como único tratamiento; 2 bromocriptina inicialmente y después cabergolina; y una primero bromocriptina, después quinagolida y por último cabergolina hasta que se le suspendió la medicación. La STVP apareció antes en los que recibieron bromocriptina ($5,3 \pm 3,5$ años vs $11,0 \pm 1,7$ con una $p= 0,046$).

Del total de las 24 mujeres curadas, 19 tuvieron embarazo y se constataron 26 gestaciones. Antes del diagnóstico de prolactinoma 6 mujeres tuvieron embarazo con un total de 7 embarazos; no se registró ningún aborto. Trece mujeres quedaron embarazadas tras tratamiento con agonistas dopaminérgicos, registrándose un total de 19 embarazos, cuatro se produjeron en el 1º año de evolución, 3 embarazos en el 2º, 2 en el 3º año, 1 en el 4º año, 1 en el 5º año, 2 en el 6º año, 2 en el 9º año, 1 en el 11º año, 1 en el 12º y 2 en el 14º año de evolución. Seis gestaciones recibieron tratamiento. Entre las que recibieron tratamiento se registró un solo aborto. En las embarazadas que no recibieron tratamiento también se registró un aborto. Todos los recién nacidos fueron sanos y normales.

En aquellas que desarrollaron STVP ($n=6$), 5 mujeres tuvieron embarazo. Todos ellos se produjeron antes del desarrollo de la STVP. Una de las pacientes relataba embarazo antes del diagnóstico, dio a luz a un recién nacido vivo y normal. Tres pacientes tuvieron embarazo antes y después del diagnóstico de prolactinoma, con un total de 6 hijos vivos, tres antes (1; 1; 1) y 3 después (1; 1; 1), en el año 1º, 4º y 5º de evolución. Una paciente quedó embarazada tras tratamiento con agonistas dopaminérgicos, en el 1º y 2º año de evolución, tuvo 1 hijo vivo y 1 aborto, en ninguna de las gestaciones recibió tratamiento. Este último hallazgo resultó significativo al contrastarlo con las pacientes gestantes que evolucionaron hacia RM hipofisaria normal, pues varias de ellas sí recibieron tratamiento durante el embarazo (6 gestaciones de 15 frente a ninguna de las 4 gestaciones del grupo con STVP; $p= 0,033$). En todos los casos los recién nacidos fueron normales.

Por tanto, las diferencias entre los subgrupos en cuanto a los embarazos no resultaron relevantes.

Tabla VI- 5 Distribución de frecuencias (%) de las variables demográficas y clínicas según la evolución de la RMN y fármaco empleado en las pacientes con microprolactinoma curados

	RMN			STVP		
	B	O	p	B	O	p
Tamaño Muestral	10	8		3	3	
Edad (años)*	22,3 (5,6)	29,8 (6,8)	0,029	38,7 (9,3)	31,0 (9,2)	0,275
PRL inicial (ng/mL)*	113,7 (40,1)	114,5 (47,7)	> 0,999	124,0 (30,2)	70,3 (34,5)	0,127
T de tratamiento (años)*	9,4 (3,9)	12,8 (5,0)	0,117	11,7 (6,5)	16,3 (5,8)	0,268
Tiempo desde RMN/STVP hasta la curación (años)**	3,5 (1,8)	8,0 (4,0)	0,061	7,3 (4,2)	5,0 (2,3)	0,822
Tiempo hasta desaparición del adenoma (años)*	5,1 (3,4)	4,8 (1,8)	0,650	5,3 (3,5)	11,0 (1,7)	0,046
T total de evolución (años)*	16,1 (9,2)	17,0 (4,0)	0,474	21,7 (12,2)	22,3 (8,4)	0,827
Embarazos/Pacientes	10/5	6/6	0,367	4/2	6/3	>0,999
Previos al dx	0/0	2/2	0,028	3/2	2/2	0,317
En los 12 primeros años de evolución	10/5	4/4	0,264	1/1	4/3	0,564
Tratamiento durante embarazo/embarazos en los 12 primeros años de evolución						
Si	4/10	2/4	0,371	0/1	0/4	>0,999
No	6/10	2/4		1/1	4/4	

*Datos expresados en media (desviación estándar)

**Datos expresados en mediana (rango intercuartil)

B: bromocriptina sola; O: otros agonistas dopaminérgicos distintos a bromocriptina; PRL: prolactina; RMN: resonancia magnética normal; STVP: silla turca vacía parcial

VI-A.2 MICROPROLACTINOMAS CURADOS ANTES Y DESPUÉS DE 12 AÑOS DE TRATAMIENTO

Considerando que el tiempo de tratamiento necesario para la curación de los 24 microprolactinomas fue de 11,7 (DE 5,1), años, nos pareció conveniente comparar los curados antes y después de los 12 años (corte de la mediana p50), para estudiar posibles factores que pudieran intervenir en acortar o alargar el plazo de curación (Tabla VI- 6)

Tabla VI-6 Distribución de frecuencias de las variables demográficas y clínicas, según el tiempo mediano en el que alcanzan la curación de las pacientes con microprolactinoma curados

	Curación < 12 años n (%)	Curación ≥ 12 años n casos (%)	P
Tamaño Muestral	12	12	
Edad Dx (años)*	26,1 (8,5)	29,8 (8,5)	0,224
PRL inicial (ng/mL)*	115,8 (38,2)	103,8 (46,0)	0,686
RM actual			
Normal	10 (83,3)	8 (66,7)	0,640
STVP	2 (16,7)	4 (33,3)	
Tratamiento			
B	10 (83,3)	3 (25,0)	0,012
O	2 (16,7)	9 (75,0)	
Tiempo de tratamiento (años)*	7,7 (2,8)	15,7 (3,3)	<0,001
Tiempo hasta desaparición del adenoma *	4,1 (2,1)	7,4 (3,6)	0,015
T desde la RMN o STVP hasta la curación (años)*	3,6 (2,6)	8,3 (5,0)	0,029
T total de evolución (años)*	14,9 (9,5)	20,8 (4,8)	0,006
Hipotiroidismo primario	5 (41,7)	3 (25,0)	0,667
Menopausia	1 (8,3)	6 (50,0)	0,069
Otras patologías concomitantes	6 (50,0)	4 (33,3)	0,117
Embarazos/pacientes	10/6	16/10	0,193
Previos al dx	2/2	5/4	0,480
En los 12 primeros años de evolución	8/5	11/8	0,734
Tratamiento durante el embarazo/gestaciones			
Si	3/8	3/11	0,447
No	5/8	8/11	

*Datos expresados en media (desviación estándar)

B: bromocriptina sola; O: otros agonistas dopaminérgicos distintos a bromocriptina; PRL: prolactina; STVP: silla turca vacía parcial

La edad media de diagnóstico de las pacientes que curaron en menos de 12 años (26,1 [DE 8,5]) fue 3 años inferior que la de las pacientes que necesitaron 12 o más años para alcanzar la curación (29,9 [DE 8,5]) pero esta diferencia no resultó significativa ($p= 0,224$).

No se encontraron diferencias significativas, en nivel de PRL inicial entre las pacientes que curaron en menos de 12 años y las de 12 o más años.

La evolución de la RM hacia STVP se observó en 4 pacientes después de los 12 años y solo en 2 antes de los 12 años, pero la muestra es muy pequeña para valorarla.

En el grupo que curó en menos de 12 años, el porcentaje de pacientes tratadas con bromocriptina fue superior que en el grupo de las que curaron en 12 o más años (83,0% vs 25,0%, con $p = 0,012$).

La normalización de la RM y el tiempo transcurrido desde la normalización de la RM hasta la curación son menores en el primer grupo de acuerdo a la división arbitraria de la muestra.

No se encontraron diferencias en la prevalencia de hipotiroidismo primario autoinmune en ambos grupos y tampoco de otras patologías concomitantes.

Sí se vieron más casos con menopausia entre las pacientes que curaron en 12 o más años ($p= 0,069$), de acuerdo a la división de la muestra. Las diferencias en cuanto a los embarazos no fueron significativas.

VI-B MICROPROLACTINOMAS NO CURADOS

VI-B.1 DATOS GENERALES

Del total de 57 pacientes con microprolactinoma, 30 (52,6%) se consideraron no curadas por lo que no se les retiró el tratamiento médico.

Cuando se analizó este grupo se observó que 10 de las pacientes tenían un tiempo de evolución inferior a 4 años y, por otro lado, todos los casos que habían curado, lo habían hecho a partir del 4º año de evolución. Esta observación hizo que estas 10

pacientes con microprolactinoma y no curadas, con menos de 4 años de evolución, no fueran incluidas para las comparaciones con el grupo de microprolactinoma curados.

Esos 10 casos excluidos tenían una imagen actual de microprolactinoma, sus edades de diagnóstico estaban comprendidas entre los 21 y 45 años ($31,7 \pm 10,3$ años). La PRL media inicial fue de 92,1 (DE 22,8) ng/mL. En cuanto al tratamiento, 2 de ellos recibieron solo bromocriptina y los restantes cabergolina. Entre ellos se registró un caso de hipotiroidismo primario autoinmune, uno de alopecia y ningún caso de menopausia.

De esta manera quedaron 20 casos de microprolactinomas no curados y con 4 o más años de evolución cuyos datos generales se exponen en la tabla VI- 7.

Tabla VI- 7 Distribución de frecuencias (%) de las variables demográficas y clínicas del grupo de microprolactinomas no curados

	n (%)
Tamaño muestral	20(42,5)
Edad (años)*	32,8 (7,3)
PRL dx (ng/mL)*	136,4 (50,2)
PRL actual	
Normal	17 (85,0)
Elevada	3 (15,0)
T de tratamiento/evolución (años)*	15,0 (8,1)
Tratamiento	
B	8 (40,0)
O	12 (60,0)
RM actual	
Normal	11 (55,0)
STVP	2 (10,0)
Tumor	7 (35,0)
Hipotiroidismo primario autoinmune	1 (5,0)
Menopausia	9 (45,0)
Otras patologías concomitantes	8 (40,0)
Embarazos/Pacientes	
Previos al dx	25/10
En los 12 primeros años de evolución	10 /7
Tratamiento durante el embarazo/Embarazos en los 12 primeros años de evolución	
Si	5/10
No	5/10

B: bromocriptina sola; O: otros agonistas dopaminérgicos distintos a bromocriptina; PRL: prolactina; STVP: silla turca vacía parcial.

*Datos expresados en media (desviación estándar)

La edad media de diagnóstico fue 32,8 años (DE 7,3), con un rango entre 20 y 45 años. La PRL en el momento del diagnóstico fue: 136,4 (50,2) ng/mL, con un rango entre 33 y 522 ng/mL.

Ocho casos (40,0%) recibieron bromocriptina como único tratamiento; 6 casos (30,0%) fueron tratadas con bromocriptina inicialmente y después cabergolina; 4 casos (20,0%) recibieron sólo cabergolina; 1 caso (5,0%) sólo quinagolida y 1 caso (5,0%) recibió primero cabergolina y después bromocriptina.

Los años de evolución en este grupo coinciden con los años de tratamiento puesto que a ninguna paciente se le ha suspendido la medicación al no ser consideradas curadas. El rango varió de 4 a 27 años, con una media de 15,0 (DE 8,1) años; 10 pacientes tienen un tiempo de evolución inferior a 12 años y 10 pacientes tienen más de 12 años de evolución.

La evolución del adenoma hipofisario, en este grupo de 20 pacientes, permite distinguir 3 subgrupos: 11 pacientes (55,0%) muestran una RM hipofisaria normal (RMN), 2 (10,0%) han desarrollado STVP y en 7 (35 %) persiste la tumoración (RM-T) de las que en 5 pacientes (25,0%) no se ha modificado la imagen radiológica y 2 pacientes (10,0%) presentan una disminución del microadenoma.

En la Tabla VI- 8 se exponen los resultados de comparar las variables estudiadas según la evolución de la RM a RMN, a STVP o persistencia de restos tumorales.

Tabla VI- 8 Distribución de frecuencias (%) de las variables demográficas y clínicas según la evolución de la RMN, en el grupo de pacientes con microprolactinoma no curados

	RMN	RM-T	STVP	P
Tamaño Muestral	11 (55,0)	7 (35,0)	2 (10,0)	
Edad (años)*	31,6 (6,8)	34,6 (9,0)	32 y 33	0,883
PRL inicial (ng/mL)*	164,6 (154,0)	149,0 (79,8)	57 y 150	0,242
PRL actual (ng/mL)				
Normal	10 (59,0)	5 (29,4)	12,0 y 10,0	0,400
Alta	1 (33,3)	2 (67,0)	0	
Tratamiento n (%)				
B	5 (45,5)	3 (42,9)	0	0,333
O	6 (54,6)	4 (57,1)	Q y Cab.	
T de tratamiento/evolución (años)**	19,0 (11,0-23,0)	7,0 (4,0-25,0)	9,5 8,0 y 11,0	0,445
Tiempo de desaparición del adenoma**	6,0 (2,0-6,0)	--	8,0 y 1,0	0,037
Hipotiroidismo primario autoinmune	0 (0,0)	1 (5,0)	0	0,333
Menopausia	6 (67,0)	3 (33,3)	0	0,246
Otras patologías concomitantes	4 (20,0)	2 (10,0)	2	0,472
Embarazos/Pacientes	19/8	14/6	2/1	0,580
Previos al dx	13/4	10/5	2/1	>0,999
En los 12 primeros años de evolución	6/4	4/3	0/1	0,430
Tratamiento durante el embarazo				
Si	2/6	3/4		>0,999
No	4/6	1/4		

*Datos expresados en media (desviación estándar)

**Datos expresados en mediana (rango intercuartil)

B: bromocriptina sola; O: otros agonistas dopaminérgicos distintos a bromocriptina PRL: prolactina; RMN: resonancia magnética normal; RM-T: resonancia magnética con restos tumorales; STVP: silla turca vacía parcial.

En los 1 casos de STVP se indican los dos datos individuales.

No se observaron diferencias en la edad de diagnóstico, niveles de PRL iniciales, al comparar los subgrupos.

Tampoco se vieron diferencias en cuanto a la prevalencia de hipotiroidismo primario, menopausia u otras patologías concomitantes entre los subgrupos de RMN y STV.

En cuanto al tipo de tratamiento con bromocriptina o con otros agonistas dopaminérgicos, no hubo diferencias entre los subgrupos de RMN y RM-T. Además, se estudió dentro de cada mismo subgrupo, en las pacientes con RMN y RM-T, las posibles diferencias entre las tratadas con bromocriptina o con otros agonistas (cabergolina sola en 1 de las pacientes con RMN y en 3 con RM-T, y tras haber empleado bromocriptina, en 5 de los casos con RMN y en 2 con RM-T) (Tabla VI- 9), sin observarse diferencias significativas. La quinagolida sólo se usó en un caso con STVP, por lo que no se pudieron sacar conclusiones para ellos en cuanto al fármaco usado.

Las 2 pacientes de este grupo que desarrollaron STVP, fueron diagnosticadas de microprolactinoma a los 32 y 33 años respectivamente. La PRL en el momento del diagnóstico fue 57 ng/mL en la primera y 150 ng/mL en la segunda mujer. La primera paciente recibió quinagolida como único tratamiento y evolucionó hacia STVP a los pocos meses de iniciar el tratamiento, continuando 7 años más sin interrupción. La segunda fue tratada con cabergolina y presentó la STVP a los 8 años, continuando con 3 años más de tratamiento al cierre de los datos.

No se observó diferencia significativa en el tiempo de evolución entre los subgrupos con RMN y RM-T, quizá por la amplitud de los rangos. Los casos de STVP no sirven para la comparación al ser sólo 2. En la Fig. VI- 4 se muestran los datos individuales del tiempo de tratamiento total en los 3 subgrupos, observándose en los microprolactinomas no curados con RMN que continuaron con tratamiento muchos años después de la desaparición del adenoma.

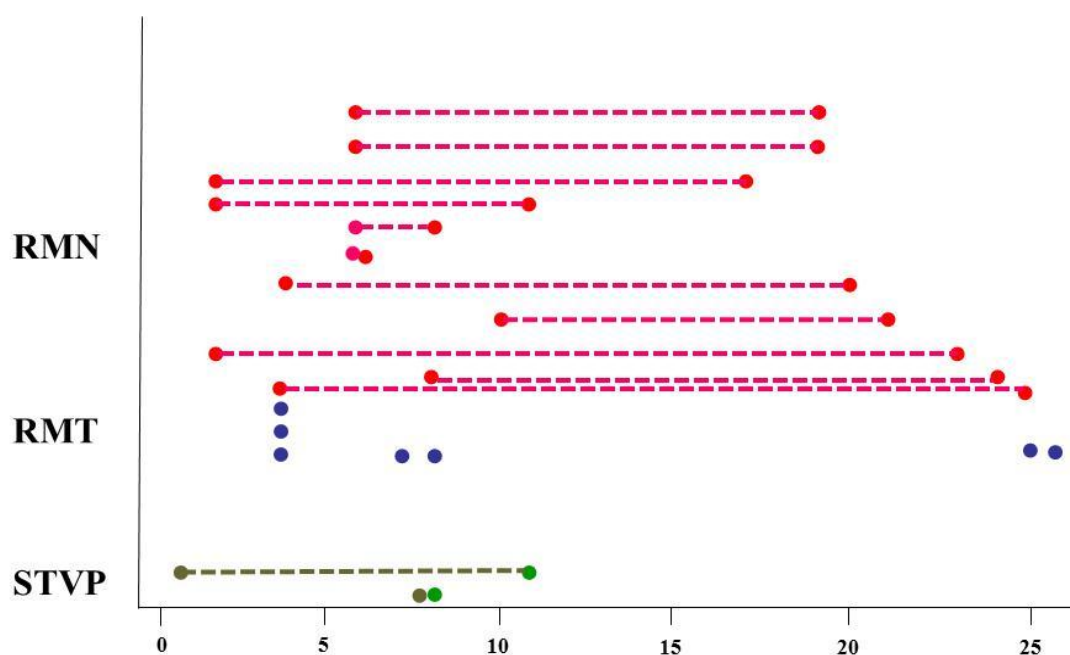


Figura VI- 4 Microprolactinomas no curados. Resultados individuales de tiempo de tratamiento en los 3 subgrupos: el primer punto es la RMN o STVP y el segundo es el tiempo total de tratamiento.

RMN: resonancia magnética normal; RM-T: resonancia magnética con restos tumorales; STVP: silla turca vacía parcial.

En cuanto a los datos de utilización de bromocriptina u otros fármacos, se indican en la tabla VI- 9.

Tabla VI- 9 Distribución de frecuencias (%) de las variables demográficas y clínicas según la evolución de la RMN y fármaco empleado en las pacientes con microprolactinoma no curados

	RMN			RM-T		
	B	O	p	B	O	p
Tamaño Muestral	5	6		3	4	
Edad (años)*	33,8 (6,9)	29,8 (6,9)	0,271	29,3 (3,5)	38,5 (10,4)	0,289
PRL inicial (ng/mL)**	145,0 (33,5-346,5)	100,5 (81,0-220,3)	>0,999	165,0 (79,0-250,0)	129,0 (61,3-221,5)	0,480
T de tratamiento/evolución (años)**	17,0 (8,5-20,0)	21,5 (16,3-24,3)	0,120	8,0 (4,0-25,0)	5,5 (4,0-22,0)	0,714
Tiempo hasta desaparición del adenoma*	5,2 (3,3)	5,0 (2,1)	>0,999	--	--	--
Embarazos/Pacientes	6/3	13/5	0,545	5/2	9/4	0,429
Previos al dx	2/1	11/3	>0,999	2/2	8/3	0,068
En los 12 primeros años de evolución	4/2	2/2	0,083	3/2	1/1	0,480
Tratamiento durante el embarazo						
Si	1/4	1/2	>0,999		1/1	>0,999
No	3/4	1/2			0/1	

*Datos expresados en media (desviación estándar)

**Datos expresados en mediana (rango intercuartil)

B: bromocriptina sola; O: otros agonistas dopaminérgicos distintos a bromocriptina; PRL: prolactina; RMN: resonancia magnética normal; RM-T: resonancia magnética con restos tumorales

Las enfermedades concomitantes que se observaron en este grupo microprolactinomas no curados fueron expuestas concisamente en la tabla VI- 8 y ahora de forma más detallada en la tabla VI- 10. Destaca sólo 1 caso de hipotiroidismo primario autoinmune frente a los 8 que se observaron en los microprolactinomas curados. Hubo 6 casos de menopausia en las que tenían RMN y sólo 3 en las pacientes con RMT. En las pacientes con STVP no se observó ninguna patología concomitante.

Tabla VI-10 Distribución de las enfermedades concomitantes en las pacientes con microprolactinoma no curado (N= 20) en los 3 subgrupos de evolución de la RM hipofisarias.

	RMN (N =11)	RM-T (N =7)
Hipotiroidismo primario autoinmune	0	1
Obesidad	2	0
OPQ	1	0
VIH	0	1
Brote psicótico	0	1
Depresión	0	1
Fibromialgia	0	1
Acné	1	0
Mastopatía fibroquística	1	0
Menopausia	6	3

OPQ: ovario poliquístico; RMN: resonancia magnética normal; STVP: silla turca vacía parcial; RM-T: resonancia magnética con restos tumorales.

VI-B.2. COMPARACIÓN ENTRE LAS PACIENTES CON MICROPROLACTINOMA NO CURADAS CON MENOS VS. MÁS DE 12 AÑOS DE TRATAMIENTO/EVOLUCIÓN

De igual modo que en los microprolactinomas curados se hizo esta comparación en los no curados, obteniendo los datos expresados en la tabla VI- 11.

Tabla VI- 11 Distribución de frecuencias de las variables demográficas y clínicas según el tiempo mediano de tratamiento/evolución, menos y 12 ó más años, en las pacientes con microprolactinoma no curados

	< 12 años n (%)	≥ 12 años n (%)	P
Tamaño Muestral	10	10	
Edad de Dx. (años)*	37,0 (6,9)	28,5 (4,9)	0,012
PRL inicial (ng/mL)*	139,0 (144,5)	167,3 (102,3)	0,199
PRL actual			
Normal	9 (90,0)	8 (80,0)	>0,999
Elevada	1 (10,0)	2 (20,0)	
Tto. B	4 (40,0)	4 (40,0)	
Dosis media (mg/d)	7,5	7,5	>0,999
Tto.O	6 (60,0)	6 (60,0)	
T de tratamiento/evolución (años)**	8,0 (4,0-9,0)	22,0 (19,0-25,0)	<0,001
Resonancia			
Normal	3 (30,0)	8 (80,0)	0,040
Tumor	5 (50,0)	2 (20,0)	
STVP	2 (20,0)	0 (0,0)	
Hipotiroidismo primario	1 (10,0)	0 (0,0)	>0,999
Menopausia	3 (30,0)	6 (60,0)	0,174
Otras patologías concomitantes	3 (30,0)	4 (40,0)	0,201
Embarazos/Pacientes	25/8	10/7	>0,999
Previos al dx	21/7	4/3	0,094
En los 12 primeros años de evolución	4/2	6/5	0,074
Tratamiento durante el embarazo			
Si	1/4	4/6	0,462
No	3/4	2/6	

*Datos expresados en media (desviación estándar)

**Datos expresados en mediana (rango intercuartil)

B: bromocriptina sola; O: otros agonistas dopaminérgicos distintos a bromocriptina; PRL: prolactina; STVP: silla turca vacía parcial

Curiosamente la edad media a la cual fueron diagnosticados los pacientes que llevaban 12 o más años de evolución fue $28,5 \pm 4,9$, casi 9 años inferior a la de las pacientes que tenían menos de 12 años de evolución $37,0 \pm 6,9$ ($p = 0,012$).

Las diferencias entre los niveles iniciales de PRL no fueron significativas.

Salvo escasas excepciones, todas las pacientes tenían la PRL normalizada con el tratamiento, ya fuera bromocriptina u otros agonistas dopaminérgicos.

Como es lógico, el tiempo de tratamiento/evolución fue mayor en el subgrupo con >12 años, así como el número de pacientes con imagen de RMN, mientras que había más persistencia del tumor en la de <12 años.

No se hallaron diferencias significativas en la prevalencia patologías concomitantes. Sólo hubo un caso de hipotiroidismo en el subgrupo con <12 años.

El número de embarazos previos al diagnóstico fue mayor en el subgrupo con <12 años, pero se explica porque su edad media era mayor. Sin embargo, con posterioridad al tratamiento fue mayor en las que llevaban más tiempo de evolución. Durante la gestación 5 recibieron tratamiento, con un aborto provocado, otro espontáneo y 3 recién nacidos sanos. En otras 5 gestaciones sin tratamiento todos los recién nacidos fueron normales.

VI-B.3. COMPARACIÓN ENTRE MICROPROLACTINOMAS CURADOS (A) Y NO CURADOS (B)

Tratando de buscar factores relacionados con la curación de los microprolactinomas se han realizado comparaciones entre los curados (apartado VI- A) y los no curados (apartado VI- B) de forma general (Tabla VI- 12) y con los subgrupos de menos y más de 12 años de tratamiento (Tablas VI- 13 y VI- 14).

Este estudio tiene un valor descriptivo clínico, más que una serie de respuestas concluyentes debido al reducido tamaño muestral, por tanto es un análisis representativo.

Tabla VI- 12 Comparación de las variables demográficas y clínicas en las pacientes con microprolactinoma curados y no curados

	MICRO CURADOS n (%)	MICRO NO CURADOS n (%)	P
Tamaño Muestral	24	20	
Edad (años)*	27,9 (8,5)	32,8 (7,3)	0,073
PRL inicial (ng/mL)*	109,8 (41,8)	136,4 (50,2)	0,502
PRL actual			
Normal	24 (59,0)	17 (42,0)	0,025
Elevada	0 (0,0)	3 (100,0)	
Tratamiento			
B	13 (62,0)	8 (38,1)	0,348
O	11 (48,0)	12 (52,2)	
T de tratamiento (años)*	11,7 (5,1)	15,0 (8,1)	0,316
Tiempo hasta desaparición del adenoma**	4,5 (3,0-8,8)	3,0 (0,0-6,0)	0,032
T de evolución(años)*	17,5 (11,0-20,8)	14,0 (7,3-23,0)	0,282
Resonancia			
STVP	6 (75,0)	2 (25,0)	< 0,001
Normal	18 (62,1)	11 (38,0)	
Tumor	0 (0,0)	7 (100,0)	
Hipotiroidismo primario	8 (89,0)	1 (11,1)	0,014
Menopausia	7 (44,0)	9 (56,3)	0,277
Otras patologías concomitantes	10 (58,8)	7 (41,2)	0,107
Embarazos/Pacientes	26/16	35/15	0,742
Previos al dx	7/6	25/10	0,039
En los 12 primeros años de evolución	19/13	10/7	0,963
Tratamiento durante el embarazo			
Si	6/19	5/10	0,291
No	13/19	5/10	

*Datos expresados en media (desviación estándar)

**Datos expresados en mediana (rango intercuartil)

B: bromocriptina sola; O: otros agonistas dopaminérgicos distintos a bromocriptina; PRL: prolactina; STVP: silla turca vacía parcial

Se observó que la edad media de diagnóstico de las pacientes curadas tendía a ser inferior que la de las no curadas: $27,9 \pm 8,5$ vs $32,8 (7,3)$ $p= 0,073$.

No se vio que existiera diferencia significativa en cuanto al nivel de PRL en el momento del diagnóstico entre las pacientes que curaron y las que no habían curado ($p=0,502$).

En el grupo de curados todas las pacientes tenían niveles de PRL normales en el momento del cierre del estudio, mientras que en el grupo de no curados el 15,0 % de las pacientes tenían los niveles de PRL todavía alterados ($p=0,025$).

Aunque parecía que había más pacientes tratadas con bromocriptina en el grupo de curadas, esta diferencia no resultó ser significativa.

En relación al tiempo medio de tratamiento no se objetivó diferencia del grupo de curadas respecto al de no curadas.

La mediana de tiempo transcurrido hasta la normalización radiológica resultó ser algo superior para los microprolactinomas curados cuando se compararon con los microprolactinomas del grupo de pacientes no curadas pero sin tumor en la RM: 4,5 (RIQ 3,0-8,8) años vs. 3,0 (RIQ 0,0-6,0) y $p=0,032$.

Entre las pacientes curadas se encontró un mayor porcentaje de RM normales (75,0 %) y de STVP (25,0 %) que en el grupo de no curadas (55,0 y 10,0 %, respectivamente). Por otro lado, en el grupo de curadas no había ninguna paciente con imagen de tumor en la RM mientras que en el grupo de no curadas un 35,0 % de las pacientes tenían imagen con tumor en la RM ($p < 0,001$).

Se registraron 8 casos de hipotiroidismo primario autoinmune en el grupo de curadas (33,3 %) frente a uno en el grupo de no curados (5,0 %) ($p=0,014$).

No se observaron diferencias en la proporción de pacientes con menopausia ni con otras patologías concomitantes en ambos grupos.

Respecto a los embarazos se observó mayor proporción de embarazos por mujer entre las mujeres con microprolactinoma no curadas que entre las curadas, en aquellas que habían quedado embarazadas antes de ser diagnosticadas (2,5 vs 1,2; $p=0,039$).

No se hallaron diferencias en la proporción de embarazos posteriores al diagnóstico ni tampoco en el número de gestaciones que recibieron tratamiento con

bromocriptina que pudieran explicar una posible influencia sobre la evolución del adenoma o sobre la curación.

Tabla VI- 13 Comparación de las variables demográficas y clínicas en las pacientes con microprolactinoma curados y no curados con menos de 12 años de tiempo de evolución del tumor.

	MICRO CURADOS n (%)	MICRO NO CURADOS n (%)	P
Tamaño muestral	12	10	
Edad (años)*	26,1 (8,5)	37,0 (7,0)	0,045
PRL inicial (ng/mL)*	115,8 (38,2)	139,0 (144,5)	0,505
PRL actual			
Normal	12/12	9/10	0,269
Elevada	0/12	1/10	
Tratamiento			
B	10 (83,3)	4 (40,0)	0,132
O	2 (16,7)	6 (60,0)	
Dosis media de bromocriptina	5,0	7,5	0,037
T. de tratamiento (años)**	5,5 (4,3-8,5)	8,0 (4,0-9,0)	0,528
T. hasta desaparición del adenoma (años)**	3,5 (3,0-5,8)	2,0 (0,0-6,0)	0,242
T. evolución (años)**	11,0 (8,0-11,0)	8,0 (4,0-9,0)	0,034
Resonancia			
STVP	2 (16,7)	2 (20,0)	0,013
Normal	10 (83,3)	3 (30,0)	
Tumor	0 (0,0)	5 (50,0)	
Hipotiroidismo primario autoinmune	5 (41,7)	1 (10,0)	0,396
Menopausia	1 (8,3)	3 (30,0)	0,364
Otras patologías concomitantes	6 (50,0)	3 (30,0)	0,172
Embarazos/Pacientes	10/6	25/8	0,145
Previos al dx	2/2	21/7	0,174
En los 12 primeros años de evolución	8/5	4/2	>0,999
Tratamiento durante el embarazo			
Si	3/8	1/4	0,317
No	5/8	3/4	

*Datos expresados en media (desviación estándar)

**Datos expresados en mediana (rango intercuartil)

B: bromocriptina sola; O: otros agonistas dopaminérgicos distintos a bromocriptina; PRL: prolactina; STVP: silla turca vacía parcial

Las pacientes que habían curado fueron diagnosticadas de media a una edad 11 años inferior que las no curadas: 26,1 frente a 37,0; respectivamente ($p= 0,045$).

El nivel medio de PRL inicial era inferior en las no curadas, pero esta diferencia no alcanzó nivel de significación estadística.

La PRL actual es normal en todas las pacientes curadas y elevada en 1 de las no curadas, sin que esto sea significativo desde el punto de vista estadístico.

En el grupo de pacientes con microprolactinoma curadas había mayor proporción tratadas sólo con bromocriptina (83,3 %) que en el de no curadas (40,0%) pero esta diferencia no resultó estadísticamente significativa ($p= 0,132$). Sin embargo, la dosis recibida de bromocriptina fue menor en el grupo de curadas 5,0 mg/d frente a 7,5 mg/d para las no curadas $p= 0,037$.

Las diferencias en el tiempo de tratamiento para cada grupo no fueron significativas.

La normalización radiológica se produjo casi al mismo tiempo tanto en las curadas como en las no curadas en las que desapareció el tumor, de menos de 12 años de evolución.

En cuanto al tiempo medio de evolución fue superior para las curadas a pesar de que tanto curadas como no curadas tenían una evolución por debajo de los 12 años ($p= 0,034$).

Entre los pacientes curados se encontró mayor proporción de RM normal (83,3 %) y de STVP (16,7 %) respecto al grupo de no curados (30,0 y 20,0 %, respectivamente). Por otro lado, en el grupo de curados no había ningún paciente con imagen de tumor en la RM mientras que en el grupo de no curados un 50,0 % de los pacientes tenían imagen con tumor en la RM ($p= 0,013$).

No se vieron diferencias en la proporción de casos con hipotiroidismo primario, menopausia ni de otras patologías concomitantes en ambos grupos.

Tabla VI- 14 Comparación de las variables demográficas y clínicas en las pacientes con microprolactinoma curados y no curados con 12 ó más años de tiempo de evolución.

	MICRO CURADOS n (%)	MICRO NO CURADOS n (%)	P
Tamaño Muestral	12	10	
Edad (años)*	29,8 (8,5)	28,5 (4,9)	0,874
PRL inicial (ng/mL)**	103,8 (46,0)	167,3 (102,3)	0,140
PRL actual (ng/mL)			
Normal	12/12	8/10	0,043
Elevada	0/12	2/10	
Tratamiento			
B	3 (25,0)	4 (40,0)	>0,999
O	9 (75,0)	6 (60,0)	
Dosis media de bromocriptina	5,0 mg	7,5	0,065
T de tratamiento (años)*	15,7 (3,3)	22,0 (3,3)	< 0,001
Tiempo hasta desaparición del adenoma**	6,0 (4,0-10,0)	4,0 (1,5-6,5)	0,121
T de evolución (años)*	20,8 (4,8)	22,0 (3,3)	0,355
Resonancia			
STVP	4 (33,3)	0 (0,0)	0,012
Normal	8 (66,7)	8 (80,0)	
Tumor	0 (0,0)	2 (20,0)	
Hipotiroidismo primario	3 (25,0)	0 (0,0)	0,009
Menopausia	6 (50,0)	6 (60,0)	0,262
Otras patologías concomitantes	4 (33,3)	4 (40,0)	0,198
Embarazos/Pacientes	16/10	10/7	0,644
Previos al dx	5/4	4/3	0,693
En los 12 primeros años de evolución	11/8	6/5	0,526
Tratamiento durante el embarazo			
Si	3/11	4/6	0,117
No	8/11	2/6	

*Datos expresados en media (desviación estándar)

**Datos expresados en mediana (rango intercuartil)

B: bromocriptina sola; O: otros agonistas dopaminérgicos distintos a bromocriptina; PRL: prolactina; STVP: silla turca vacía parcial

No se encontraron diferencias en la edad media en la que fueron diagnosticadas las pacientes en los curadas y no curadas de 12 o más años de evolución.

El nivel medio de PRL inicial fue superior para las pacientes no curadas de más de 12 años de evolución al compararlo con el de las curadas pero esta diferencia no fue significativa al hacer el análisis estadístico.

En cuanto al porcentaje de pacientes con niveles elevados de PRL en la actualidad, era mayor en el grupo de pacientes no curadas, 20,0%, ya que no había ningún caso entre las pacientes curadas ($p= 0,043$).

No se vieron diferencias en cuanto al tratamiento recibido, pero si una tendencia a recibir mayor dosis media de bromocriptina (7,5 mg/d) en el grupo de no curadas respecto al de curadas (5,0 mg/d) ($p= 0,065$).

Las pacientes que no han curado tienen mayor tiempo de tratamiento 22,0 (DE 3,3) que las que han curado 15,7 (DE 3,3) ($p < 0,001$).

No se vio que la normalización de la imagen radiológica se produjera antes en las pacientes curadas ($p= 0,121$).

Aunque en general ambos grupos tenían 12 o más años de evolución, al compararlos no se vieron diferencias en el tiempo de evolución de cada uno, 20,8 (DE 4,0) vs 22,0 (DE 3,3) años, para curadas y no curadas respectivamente.

Entre las pacientes curadas se encontró un 33,3 % de STVP, un 66,7% de RM normales. En las no curadas no se encontró ningún caso de STVP; un 80,0% de RMN y un 20,0 % con restos tumorales. Esta diferencia resultó significativa ($p= 0,012$).

Se registraron más casos de hipotiroidismo primario autoinmune en el grupo de curadas que en el grupo de no curadas: 3 vs 0 (25,0 % frente 0,0% y $p= 0,009$).

No se observaron diferencias en cuanto a la proporción de casos de menopausia ni de otras patologías concomitantes.

No se ha encontrado que las pacientes que curan normalicen antes la imagen radiológica que las que no curan ($p= 0,121$).

En cuanto a los embarazos tanto previos como posteriores al diagnóstico no se encontraron diferencias significativas. Tampoco se encontraron diferencias entre las gestaciones que recibieron o no tratamiento y el pronóstico posterior del

microprolactinoma. En las gestaciones que recibieron tratamiento no se registró mayor número de abortos y tampoco hubo ningún caso de malformación.

VI-C MICROPROLACTINOMAS EN OBSERVACIÓN, CON SUSPENSIÓN PROVISIONAL DEL TRATAMIENTO

Estas 3 mujeres fueron diagnosticadas de microprolactinoma a los 25, 40 y 17 años respectivamente.

La primera paciente, tenía una PRL inicial de 90 ng/mL, recibió tratamiento durante 13 años, los 10 primeros con bromocriptina y los 3 años siguientes con cabergolina. En el 18° año de evolución, cinco años después de haber suspendido la medicación quedó embarazada y sufrió un aborto al 3° mes de gestación. Tras 19 años de evolución se continúan viendo restos tumorales en la RM y mantiene niveles normales de PRL (8 ng/mL).

El segundo caso tenía un nivel inicial de PRL de 100 ng/mL. Ha recibido tratamiento con quinagolida (a dosis de 75 µg/d) durante 13 años. La desaparición del adenoma se constató al 2° año de evolución. Luego, 11 años después, con niveles de PRL bajos y estables (< 2 ng/mL) se le ha sido retirada la medicación en diciembre de 2009, continuando al año con PRL normal y RM normal. Nunca ha tenido embarazo.

La tercera tenía al inicio una PRL de 201 ng/mL. y sigue mostrando imagen de microprolactinoma en la RM. Hizo sólo 2 años de tratamiento con cabergolina y de forma irregular, pero lleva 8 años de evolución. Mientras tomó la medicación sus niveles de PRL fueron < 2 ng/mL, pero lo suspendió por propio deseo y actualmente la PRL es de 21 ng/mL sin tratamiento y se mantiene estable desde hace 6 años. No ha tenido ningún embarazo. En la RM persiste una imagen anormal, pero quizá solo sea una cicatriz. Podría considerarse curada.

VI-D MACROPROLACTINOMAS

De las 6 pacientes con macroprolactinoma, aplicando los criterios de forma estricta, ninguna se ha considerado curada a pesar de un tiempo de evolución total de $17,0 \pm 7,5$ años, con rango entre 11 y 29 años (Tabla VI- 15).

La edad media de diagnóstico fue de 23,3 ($\pm 4,7$) años, con rango entre 17 y 29 años.

Los niveles de PRL al diagnóstico fueron en dos casos 81 y 86ng/ml y en los otros cuatro solo consta como > 200 dado que era el límite superior de la técnica usada en aquel momento. Los dos casos con PRL menor de 100 se podrían haber considerado como macroadenomas no funcionantes con hiperprolactinemia secundaria a compresión del tallo hipofisario, pero la buena respuesta radiológica y analítica al tratamiento con agonistas dopaminérgicos confirma el diagnóstico de prolactinoma y los valores anormalmente bajos de PRL podrían justificarse por error técnico o un posible efecto hook.

La media de tamaño estimado por RM fue de $24,0 \pm 0,5$ mm, con un rango entre 18 y 30 mm.

Cuatro de los 6 presentaban expansión extraselar, dos con afectación campimétrica moderada, que en ambos casos se normalizó al repetirla a los tres meses de iniciar el tratamiento; Los otros dos tenían expansión lateral e inferior respectivamente.

En 4 pacientes el tratamiento fue bromocriptina inicialmente (20,0; 15,0; 7,5 y 7,5 mg/d) y después se sustituyó por cabergolina (1,5; 1,0; 1,0 y 0,5 μ g/semana, respectivamente). Las otras 2 pacientes recibieron bromocriptina como única medicación (10,0 y 7,5 mg/d).

La PRL actual con tratamiento es de 23 ng/dL en la 1ª paciente (según orden de la tabla VI- 15) y totalmente normal en las otras 5 pacientes (13,0; 13,0; 12,0; 8,0 y 12,0 ng/mL).

Merece la pena comentarlas individualmente según el orden de la tabla VI- 15 porque todas podrían considerarse en proceso de suspensión del tratamiento.

La paciente nº 1 fue diagnosticada a la edad de 26 años con un adenoma de 20 mm y PRL de >200 ng/mL. Recibió tratamiento solo con bromocriptina, a dosis de 7,5; 5,0 y 2,5 mg/d, normalizó la RM al 2º año. Tras 12 años de evolución, mantiene niveles

de PRL en el límite de lo normal (23 ng/mL) por lo que se le ha suspendido el tratamiento y está en observación.

La segunda paciente fue diagnosticada a los 20 años con PRL de 81 ng/mL y un adenoma de 25 mm. Tras 11 años de evolución sólo muestra mínimos restos tumorales de 2 mm en la RM y la PRL es de 13 ng/dL, por lo que se está planeando la suspensión del tratamiento.

La tercera, fue diagnosticada a los 27 años con PRL de >200 ng/mL y un adenoma de 30 mm. A los dos años de iniciar tratamiento médico el adenoma redujo el tamaño a 8 mm. Lleva 11 años de evolución, observándose en la RM actual restos tumorales de 8 mm, la PRL es de 13 ng/dL y también se debería intentar la suspensión del tratamiento.

La cuarta paciente tenía 17 años cuando fue diagnosticada, con un adenoma de 18 mm y PRL >200 ng/mL. A los 3 meses de tratamiento con bromocriptina a dosis de 7,5 mg/día, desarrolló STVP. Lleva 16 años de evolución, 3 con bromocriptina (7,5 mg/d) y luego cabergolina 13 años (0,5 µg/semana). Ha tenido dos gestaciones, en el 12º y 14º año de evolución, sin recibir tratamiento durante los embarazos. Actualmente está asintomática, toma cabergolina (0,5 µg/semana), la PRL es 12 ng/mL, persiste la imagen de STVP y se va a considerar la retirada del tratamiento.

La quinta paciente, fue diagnosticada a los 21 años con un adenoma de 20 mm y PRL >200 ng/mL. Ha realizado tratamiento siempre con bromocriptina a dosis de 10,0; 7,5 y 5,0 mg/día. La RM muestra una STVP desde el 4º año de evolución. Lleva 23 años de evolución, y en el presente mantiene niveles normales de PRL (8 ng/mL) con 5,0 mg/día de bromocriptina. Se proyecta ir disminuyendo progresivamente la dosis con la intención de suspender el tratamiento.

La sexta paciente, tenía 29 años cuando fue diagnosticada. El adenoma era de 30 mm y la PRL 86 ng/mL. A los 8 años presentó STVP en la RM. Lleva 29 años de evolución, durante 15 años fue tratada con bromocriptina a dosis de 25,0; 20,0; 15,0; 10,0; 7,5 y 5,0 mg/d. Debido al tiempo que llevaba con de bromocriptina (15 años) sin conseguir adecuado control de los niveles de PRL, se decidió cambiar a cabergolina, con la que lleva 14 años, inicialmente a dosis de 1,5 µg/semana y en el momento actual

sólo toma 0,5 µg/ 15 días, siendo la PRL de 12 ng/mL y se está intentando suspenderle el tratamiento.

En ninguna de las pacientes con macroprolactinoma hubo afectación del resto de hormonas hipofisarias.

Tabla VI- 15 Datos individuales de la evolución en las 6 pacientes con macroprolactinoma

	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª
Paciente						
Edad (años)	26	20	27	17	21	29
Tamaño del adenoma (mm)	20	25	30	18	20	30
PRL inicial (ng/mL)	>200	81	>200	>200	>200	86
PRL actual	23	13	13	12	8	12
Tratamiento	B	B/C	B/C	B/C	B	B/C
Tratamiento/evolución (años)	12,0	11,0	11,0	16,0	23,0	29,0
Tiempo hasta desaparición del adenoma	2,0			0,3	4,0	8,0
Evolución de la RM	Normal	Restos	Restos	STVP	STVP	STVP
Embarazos	0	0	1	2	1	2
Previos al dx			0	0	0	0
En los 12 primeros años de evolución			1	2	1	2
Tratamiento durante el embarazo			Si	No	Si	Si

B: bromocriptina sola; B/C: tratamiento con cabergolina tras tratamiento inicial con bromocriptina; PRL: prolactina; RMN: resonancia magnética normal; STVP: silla turca vacía parcial; RM-T: resonancia magnética con restos tumorales

En cuanto a enfermedades concomitantes, se observó 1 caso de hipotiroidismo primario autoinmune y otro de anorexia nerviosa, ambos casos tenían STVP. Ninguna de las pacientes tenía menopausia.

Una vez que fueron diagnosticadas y comenzaron el tratamiento con agonistas dopaminérgicos, 4 de las 6 pacientes quedaron embarazadas, en el 1º, 2º, 4º, 6º, 12º y 14º año de evolución, con un total de 6 embarazos, 3 de ellas presentaba imagen de STVP y 1 con imagen de tumor en la RM hipofisaria. De los 6 embarazos, 4 recibieron tratamiento con bromocriptina durante la gestación. No se registró ningún aborto y los 6 recién nacidos fueron sanos y normales.

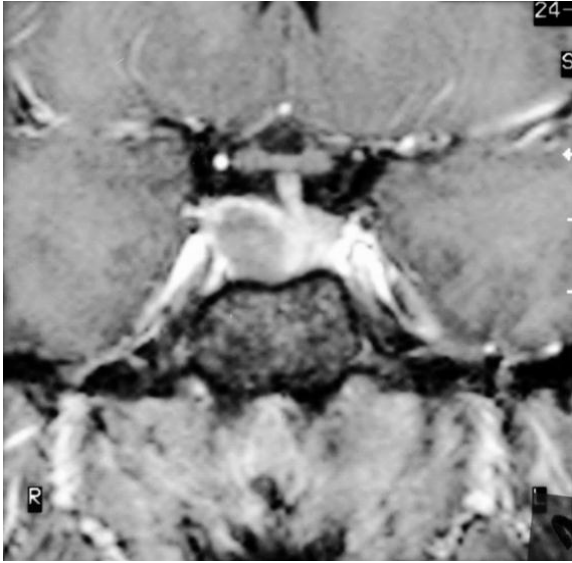


Fig VI- 5.
Caso (nº 21)
Microadenoma
de 8 mm
1993 (imagen al diagnóstico)
Sin contraste

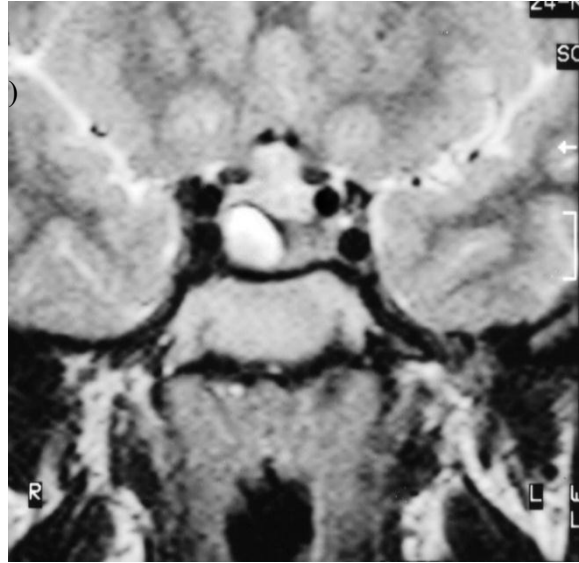


Fig VI- 6.
Caso (nº 21)
Microadenoma
de 8 mm
1993 (imagen al diagnóstico)
Con contraste

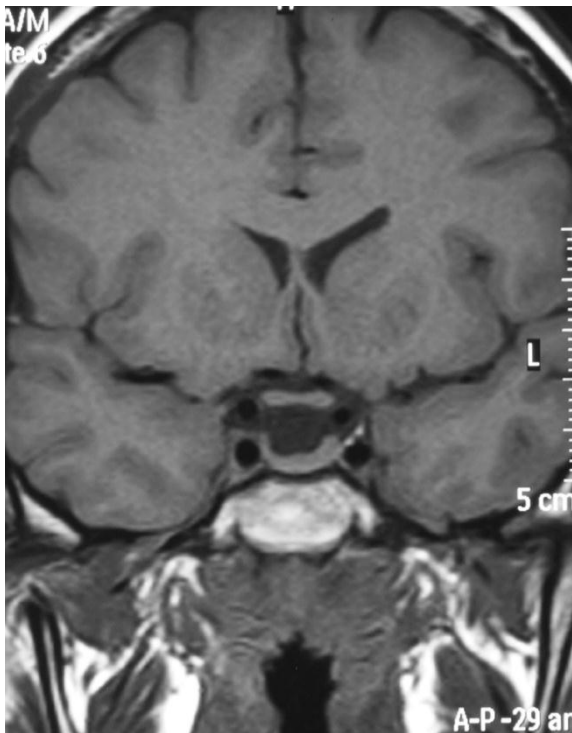


Fig VI- 7.
Caso (nº 21)
STVP
Proy. A.P.
2009 (16º de evolución)



Fig VI- 8.
Caso (nº 21)
STVP
Proy. Lateral.
2009 (16º de evolución)



Fig VI- 9.
Caso (n° 23)
Inicio de STVP 2004 (10° año de evolución)

VII. DISCUSIÓN

VII. DISCUSIÓN

En la actualidad persiste una cierta controversia sobre diversos aspectos clínico-terapéuticos en torno a los prolactinomas, especialmente en lo relativo a la duración del tratamiento con agonistas dopaminérgicos, con escasas publicaciones al respecto, motivo que nos ha inducido a revisar nuestra experiencia e intentar realizar alguna aportación sobre este tema, con el primer objetivo de conocer la duración del tratamiento para conseguir la curación del proceso y el segundo considerar posibles factores capaces de influir en esa evolución.

Todavía hay autores que consideran que el tratamiento de los prolactinomas con agonistas dopaminérgicos debe ser de por vida. En la encuesta en el Reino Unido (Mehmet y col 2003) (414) un 20 % de los endocrinólogos nunca intentan suspender el tratamiento.

Por otra parte, muchos estudios publican resultados de eficacia terapéutica en cuanto a la clínica, pero no hasta la curación del proceso y su seguimiento posterior. Así Webster y col (1993) (124) hablan de tratamiento prolongado con cabergolina en 162 casos, de los cuales 100 son microprolactinomas y su observación comprende 7 meses. De forma semejante, Verhelst et al (1999) (127) estudian 455 pacientes, de los que 353 eran mujeres con microprolactinoma, tratadas con cabergolina durante una media de 28 meses, pero es un estudio de tolerancia y eficacia, y para sustitución de la bromocriptina en casos de intolerancia o resistencia.

La casuística de nuestro estudio, que comprende un total de 63 mujeres con prolactinoma (57 microprolactinomas y 6 macroprolactinomas), seleccionados a partir de un total inicial de 82 casos, es importante comparada con las mencionadas en la literatura médica, no tanto en base al número de pacientes, sino por el tiempo de observación que ha sido un promedio de $13,9 \pm 5,1$ años, con un rango de entre 2 y 35 años.

Una de las mayores es la Webster y col (1994) (125) con 459 casos, de ellos 279 microprolactinomas, pero sólo es para comparar la eficacia del tratamiento con cabergolina y bromocriptina y además su duración es de 6 meses. Passos y col. (2002)

(255) estudian 131 pacientes en total, de los que 42 tenían microprolactinomas tratados solamente con bromocriptina durante un promedio de 47 meses, obteniendo curación en 27 (64 %) sin recidiva después de 44 meses sin medicación. Colao y col (2003) (256) estudian 200 casos tratados con cabergolina, entre los cuales había 105 microprolactinomas (94 mujeres y 11 varones), que recibieron tratamiento durante 4 años de media. Biswas y col (2005) (245) estudian 84 mujeres con microprolactinoma, con planteamientos parecidos a los nuestros, que luego comentaremos, pero con diferencias como el seguimiento mínimo de un año posterior a la retirada del medicamento. En la guía de la Pituitary Society (Casanueva y col 2006) (5) se citan sólo como estudios a largo plazo los de Passos y Colao ya mencionados. Más recientemente Kharlip y col (2009) (259) estudian 46 pacientes, de los que 31 son microprolactinomas y la media de seguimiento es de 15 meses. Además muchas de las publicaciones estudian las hiperprolactinemias en su conjunto, lo que aumenta la cantidad global, aunque luego las desglosen en no tumorales, microprolactinomas y macroprolactinomas.

De forma semejante a otras publicaciones la patología de la mayoría de nuestra cohorte inicial consistía en microprolactinomas (84 %), mientras que los macroprolactinomas representaban el 16 %. El hecho de que Colao y col (2003) (256) estudien 105 microprolactinomas y 70 macroprolactinomas, supone una proporción del 60y 40% respectivamente, que seguramente es artificial y que tiene que ver con el método de selección de la muestra no claramente especificado en su publicación. En el estudio de Kharlip (2009) (259) antes mencionado la proporción de microprolactinomas es del 67,3 % y macroprolactinomas 23,9 %, además de 4 (8,7 %) hiperprolactinemias de origen no tumoral.

En cuanto al estudio a largo plazo para conocer la duración del tratamiento necesaria para la curación de la enfermedad, nuestro trabajo se inició con una base empírica, de acuerdo a los resultados iniciales y a la observación clínica de las pacientes. Los denominados “criterios de retirada de la medicación” han surgido recientemente. Así Colao y col (2003) (256) mantiene el tratamiento (cabergolina) entre 36 y 48 meses y lo retiran cuando los niveles de PRL son normales y a partir del año posterior a que la RM sea normal o muestre una reducción del adenoma igual o mayor del 50 %. En la guía del comité de expertos de la Pituitary Society (Casanueva y col

2006) (5) se indica un mínimo de 3 años de PRL normal con tratamiento y marcada reducción del tumor antes de proceder a la retirada del agonista dopaminérgico.

En otras publicaciones (9, 256, 259) se señala también que 1 año tras la RM normal no es suficiente para evitar la recidiva del microprolactinoma y que el tratamiento debería mantenerse al menos dos años después de observar la desaparición del adenoma o su reducción igual o mayor del 50 %.

En base a estos datos nuestros criterios de retirada de la medicación han sido los siguientes:

- a) desaparición de la clínica y normalización de los niveles de PRL
- b) desaparición de la imagen de adenoma en la RM, con RM-N o STVP
- c) PRL < 20 ng/mL mantenida al menos durante dos años bajo tratamiento
- d) iniciar la disminución de la dosis del agonista dopaminérgico 6-12 meses después para retirarlo después de otro año de niveles de PRL < 10 ng/mL con dosis mínima del agonista
- d) posterior seguimiento de un mínimo de 2 años comprobando la ausencia de clínica y niveles de prolactina normales (< 20 ng/mL).

Nuestros criterios de curación han sido los siguientes:

- a) desaparición de la clínica (galactorrea, alteraciones menstruales y anovulación, salvo en la postmenopausia)
- b) desaparición de la imagen de adenoma en la RM (bien con RM normal o STVP)
- c) normalización de la prolactinemia con PRL < 20 ng/mL
- d) persistencia de las condiciones anteriores durante un mínimo de 2 años después de suspendida la medicación.

En el conjunto de la muestra hemos considerado una serie de factores (tablas VI- 1a y VI- 1b) en relación con cada uno de los **subgrupos estudiados**:

- A) Microprolactinomas curados (N=24)
- B) Microprolactinomas no curados (N=30)
- C) Microprolactinomas en observación con suspensión provisional del tratamiento (N=3)
- D) Macroprolactinomas (N=6).

En el grupo de 24 “microprolactinomas curados” (42,1 % de los microprolactinomas) la media de años de evolución, período comprendido desde el diagnóstico hasta el momento del final del estudio, fue de $17,9 \pm 8,0$ años, con un rango de 6 a 35. Por tanto, ese periodo comprende la fase de desaparición del tumor, la retirada de la medicación, la consideración de curación y el seguimiento posterior.

La clínica habitual de los microprolactinomas (alteraciones menstruales o amenorrea, anovulación, galactorrea, etc.) suele desaparecer en pocas semanas de tratamiento, aspecto a considerar y que conviene advertir a las pacientes, ya que pueden recuperar la fertilidad y quedarse embarazadas sin proyectarlo. Esa normalización clínica no significa la curación del proceso, pues basta suspender la medicación 2-3 semanas para que los síntomas reaparezcan.

Por ello, lo razonable es vigilar la imagen hipofisaria cada año y no comenzar a disminuir la dosis e intentar suspender la medicación hasta que la imagen del adenoma haya desaparecido.

En nuestros casos esta normalización morfológica en la RM se ha observado a los 4,5 años en los microprolactinomas curados, mientras en los no curados fue a los 3,0 años ($p= 0,032$) (Tabla VI- 12). El grupo de Colao (2003) (256) mantuvo el tratamiento de cabergolina 4 años de media, pero el 30 % recidivó a los 12 meses, aunque no tuvieran evidencia de tumor.

En nuestra experiencia la curación de la enfermedad, después de la desaparición de la imagen de adenoma en RM, de acuerdo a los criterios antes señalados, ha necesitado un tiempo de tratamiento medio de 5,9 años (DE 3,8) para los curados con RMN y de 5,8 años (DE 6,9) para los curados con STV (Tabla VI- 4), lo cual haría recomendable mantener el tratamiento al menos 2-3 años después de la desaparición del adenoma en la RM.

Para Colao y col (2003) (256) basta la reducción del adenoma de un 50 % para iniciar la suspensión del tratamiento médico, pero posteriormente la misma Colao (9) y otros autores (5, 259) señalan también que 1 año tras la RM normal no es suficiente para evitar la recidiva del microprolactinoma y aconsejan esperar 2-3 años más.

En nuestra cohorte de 57 microprolactinomas, 24 han sido considerados curados después de 11,7 (DE 5,1) años de terapia, con un rango entre 4 y 23 años. Tras la retirada del tratamiento médico se siguió a las pacientes durante 6,0 (DE 3,0) años, periodo durante el cual todas permanecen con normoprolactinemia y sin imagen de tumor en la RM hipofisaria.

Arafah y Nasrallah (2001) (415) aconsejan un mínimo de 5-6 años de tratamiento antes de intentar la suspensión. Colao (2003) (256) encuentra un 30 % de recidivas tras 48 meses de terapia con cabergolina, a los 12 meses de promedio de seguimiento, pero resaltando que las recidivas se observaron con más frecuencia en aquellos que conservaban restos tumorales al suspender la medicación en comparación con los que tenían RM sin tumor, lo que indica que su 70 % de remisiones estaban sobrestimadas pues no eran auténticas curaciones, con lo que la diferencia con nuestros resultados no sería tanta.

Biswas y col (2005) (245) obtiene un 36 % de remisiones entre 89 casos tratados con cabergolina o bromocriptina, resultados similares a los nuestros pero con un tratamiento que duró 3,1 años de media; también considera sobrestimado el porcentaje del 70 % de curaciones de Colao (2003) (256). Asimismo, en la serie de Kharlip (2009) (259) con 31 microadenomas las recidivas llegan al 52 % a los 15 meses de suspensión de cabergolina, después de un promedio de tratamiento de 3,6 años; además la mitad de los pacientes en remisión fueron seguidos menos de 15 meses, lo que sugiere una mayor proporción de fracasos y en el 64 % de los casos persistía el tumor, aunque disminuido. Dekkers y col. (2010) (416) han realizado un metaanálisis de 19 publicaciones con un total de 743 pacientes con hiperprolactinemia (idiopática, por microprolactinomas y macroprolactinomas) hallando que la remisión sin recidiva posterior es de un 21 % en los microprolactinomas, con rango de 10-37 %, aconsejando un mínimo de 3-5 años de tratamiento.

En nuestra cohorte de **microprolactinomas curados**, la edad media de diagnóstico fue 27,9 (DE 8,5) años, con un rango entre los 16 y 45 años (Tabla VI- 2) y el nivel medio de PRL basal fue 109,8 (DE 41,8) ng/mL con valores registrados entre 40 ng/mL y 180 ng/mL. Parecidos son los datos y conclusiones de muchos de los estudios publicados (245, 255, 259).

Es interesante señalar que en nuestro estudio la práctica seriada de las RM ha permitido observar que 18 evolucionaron hacia RM normal mientras que 6 mostraron una imagen de silla turca vacía parcial (STVP) sin imagen de adenoma y que interpretamos semejante a la desaparición del adenoma (RM normal). La comparación de estos dos subgrupos (Tabla VI- 4) permite observar que la edad del diagnóstico es algo mayor en las que presentaron STVP (34,8 vs 25,6 años), así como el tiempo hasta la desaparición del adenoma (8,2 años frente a 4,9), mientras que en las demás variables (niveles de PRL, bromocriptina o cabergolina, etc.) no hay diferencia. Un dato interesante es que el tiempo desde que se normaliza la RM o desarrolla STVP hasta la curación es similar en ambos subgrupos ($5,9 \pm 3,8$ vs $5,8 \pm 6,9$ años), lo que indicaría que las dos imágenes son equivalentes en cuanto a pronóstico y que no significan curación [Martin de Santa-Olalla (Rouen, 2010) (417)].

Las mujeres más jóvenes tardan menos en normalizar la imagen hipofisaria, tienen menos tendencia a desarrollar STVP y curan unos 3 años antes que las menos jóvenes ($10,9 \pm 4,6$ vs $14,0 \pm 6,1$ años) (Tabla VI- 4).

La asociación de STVP y microprolactinomas se había observado en casos sin tratamiento (52, 421) y pronto se empezó a observar después de tratamiento con bromocriptina (422), pero este hallazgo es más frecuente en los macroprolactinomas.

En ninguno de los dos subgrupos se observaron alteraciones funcionales de otras hormonas hipofisarias.

La medicación recibida fue bromocriptina en la mayoría, 13 casos, ya que es el más antiguo de los agonistas dopaminérgicos. En los 9 casos en que se cambió a cabergolina la curación no se aceleró, de forma que en conjunto el tiempo de tratamiento para la curación fue menor para las que sólo recibieron bromocriptina. Aunque pudiera indicar una mayor eficacia de la bromocriptina, las pacientes eran más jóvenes, lo que pudiera influenciar esa evolución como se señalaba antes al hablar de la edad. También podría indicar que estos casos eran resistentes a bromocriptina y por eso necesitaron más tiempo de tratamiento: el “no curativo” con bromocriptina + el “el curativo” con cabergolina.

También se observó que los 6 microprolactinomas que evolucionaron hacia STVP, lo hicieron en la mitad de tiempo cuando fueron tratados sólo con bromocriptina

(3 casos) que cuando recibieron tratamiento con otros agonistas dopaminérgicos ($5,3 \pm 3,5$ años, vs $11,0 \pm 1,7$ años, $p= 0,046$) (Tabla VI- 5).

Estos hallazgos contrastan aparentemente con lo hasta ahora publicado sobre la supuesta superioridad de la cabergolina sobre la bromocriptina en cuanto a remisión de la hiperprolactinemia y disminución del tamaño tumoral (125, 127). Es importante el metaanálisis de 19 publicaciones realizado por Dekkers y col (2010) (416), quienes observan una cierta superioridad de la cabergolina. Una explicación para nuestros datos puede residir en que el estudio es retrospectivo y no válido para comparar ambas medicaciones. De todas formas las publicaciones sobre este tema no son tan convincentes salvo en el caso de intolerancia o resistencia a la bromocriptina.

Respecto a las enfermedades concomitantes destacan 8 casos de hipotiroidismo primario autoinmune, 3 se dieron en las pacientes que habían evolucionado a STVP y los 5 restantes en el grupo de RM normal, lo que invita a pensar que ese dato no influyó en la posible evolución a STVP. Uno era previo al diagnóstico de microprolactinoma, dos aparecieron durante el tratamiento y cinco se diagnosticaron después de su curación, lo que excluye una supuesta relación con la evolución clínica de los microprolactinomas. Tampoco se observó relación con la edad de las pacientes o con el tiempo de tratamiento.

Aunque algunas mujeres tenían antecedente de embarazos previos, éstos fueron más numerosos después de iniciado el tratamiento, tanto en el subgrupo de RM normal como en el de la STVP, indicando probablemente que uno de los motivos de consulta sería la infertilidad, revertida con el tratamiento.

La conducta terapéutica durante los embarazos fue variable, lo que refleja las diversas valoraciones según la evolución individual de cada paciente o el momento evolutivo del microadenoma. De todas formas, en ninguno de los 6 casos que recibieron tratamiento (siempre bromocriptina) se observó algún tipo de malformación en el recién nacido, que fueron normales. Se registró un solo aborto entre las tratadas, pero también hubo uno entre las no tratadas.

No hemos observado que el embarazo haya influido sobre la evolución hacia la curación del adenoma en este grupo de pacientes con microprolactinoma curado.

En cuanto a la presencia de menopausia, fue más numerosa entre las pacientes que curaron en 12 o más años ($p= 0,069$), lógicamente de acuerdo con una mayor edad.

El grupo de **“prolactinomas no curados”** inicialmente lo constituían 30 mujeres, el 52,6% del total de microprolactinomas, que al cerrar la recogida de datos aún continuaban con tratamiento por no reunir las características señaladas para ser consideradas como curadas.

Sin embargo, al observar que 10 de las pacientes tenían un tiempo de evolución inferior a 4 años, que había sido el tiempo mínimo para la curación en el grupo de “microprolactinomas curados”, nos hizo tomar la decisión de excluirlas del estudio para homogeneizar la muestra en las comparaciones entre ambos grupos. De esta manera **quedaron 20 casos de microprolactinomas no curados**, que representarían el 42,5 %, lo que aumentaría el porcentaje de curados hasta el 51,1 %.

El tiempo de evolución de este grupo presenta un rango de 4 a 27 años, con una media de $15,0 \pm 8,1$ años (Tabla VI- 7). De ellas 10 pacientes tienen un tiempo de evolución inferior a 12 años y otras 10 pacientes tienen más de 12 años de evolución.

Sólo en 7 pacientes persiste la imagen tumoral, aunque en 2 haya disminuido, mientras que 11 han normalizado la RM y 2 han desarrollado STVP. Estos datos indican la falta de paralelismo entre la desaparición del adenoma y la curación del mismo. Es posible que se deba a su pequeño tamaño no detectable por los aparatos de RM actuales, pues resultaría inadmisibles que una patología persista si desaparece el substrato anatómico que la sustenta.

Las pacientes que normalizaron la RM llevaban más tiempo de evolución [19,0 (RIQ 11,0-23,0)] que aquellas que todavía mantenían imagen de adenoma en RM [7,0 (RIQ 4,0-25,0)], pero esta diferencia no fue significativa. La evolución a STVP varió ampliamente en los dos casos, ya que en uno apareció a los pocos meses de iniciado el tratamiento y en el otro a los 8 años. Posteriormente, se ha seguido a la primera durante 7 años sin lograr la curación; a la segunda se le sigue revisando pasado 1 año después de aparecer la STVP y está pendiente de suspender el tratamiento ya que mantiene niveles normales de PRL.

Respecto a los tratados con bromocriptina no se observaron diferencias frente a los tratados con otros agonistas dopaminérgicos tanto en las pacientes que evolucionan hacia RM normal como en las que mantuvieron imagen de tumor en la RM. Algo semejante comentábamos con los microprolactinomas curados. Coincidimos con Biswas y col (2005) (245) quienes en sus 84 mujeres con microprolactinomas no hallaron diferencias entre remisiones (36%) y recidivas (64%) después de 1 año de suspensión del tratamiento con cabergolina o con bromocriptina. Sin embargo en la literatura médica se suele indicar como más eficaz la cabergolina (5, 9, 23) y con una serie de ventajas, pero sin excluir la bromocriptina que es más económica y en muchos casos muy eficaz, además de ser el único agonista dopaminérgico más experimentado en cuanto a seguridad durante el embarazo, si es que se considera indicado (9, 17, 103, 106, 109- 120).

Respecto al hipotiroidismo primario autoinmune, que se observó en 8 casos de las curadas, aquí se observó un solo caso, lo que apoyaría la idea de que el hipotiroidismo pudiera significar un factor pronóstico de curación. Sin embargo, ya comentábamos que de los 8 casos antes mencionados, sólo uno era previo al diagnóstico de microprolactinoma y dos aparecieron durante el tratamiento, siendo los otros 5 restantes posteriores a la curación, lo que invalida ese supuesto valor de factor pronóstico.

Gestaciones hubo en todos los subgrupos, no apreciándose aparentemente diferencias significativas. Entre los 10 embarazos posteriores al diagnóstico, descontando los abortos provocados, hubo 1 aborto entre 5 mujeres tratadas durante el embarazo y ninguno entre 4 no tratadas. La muestra es muy escasa como para obtener conclusiones.

La menopausia se constató en 6 pacientes con RMN y en 3 con persistencia tumoral, confirmando que la menopausia no es un pronóstico de curación, como igualmente señalan Passos (2002) (255) y Colao (2003) (256).

Al comparar los grupos de **microprolactinomas CURADOS y NO CURADOS** se observó que la edad media de diagnóstico de las pacientes curadas tendía a ser inferior que la de las no curadas ($27,9 \pm 8,5$ vs $32,8 \pm 7,3$, $p= 0,073$) (Tabla VI- 12), como si la edad inferior indicara mejor pronóstico. Colao (2003) (256) también

encuentra menores recurrencias entre las más jóvenes (28 años de media vs 35, $p < 0.001$).

No se vio que existiera diferencia significativa en cuanto al nivel de PRL en el momento del diagnóstico entre las pacientes que curaron y las que no habían curado (418). Esto concuerda con los resultados obtenidos en otros estudios (9, 255, 256, 259), salvo Biswas (2005) (245) que sí encontró niveles iniciales más altos de PRL entre las que recidivaron.

Tampoco se vio diferencia en relación con la menopausia o embarazos previos y posteriores al diagnóstico, situaciones que se observaron en ambos grupos. Sin embargo algunos autores (89, 95, 258) sí consideran el embarazo y la menopausia como factores favorecedores de la remisión de la hiperprolactinemia. En la práctica, ambas situaciones merecen consideración especial y una supervisión más estrecha de la evolución de las pacientes.

Comparando en los dos grupos aquellas que estuvieron más de 12 años tratadas, el tiempo de tratamiento fue mayor en las no curadas ($22,0 \pm 3,3$ años) que en las curadas ($15,7 \pm 3,3$ años). Se desconoce el motivo por el que estos casos no curaron, ya que no se justifica por un menor tiempo de seguimiento que los curados (21 y 22 años respectivamente). Una hipotética explicación pudiera residir en que los no curados pudieran mostrar mutaciones resistentes al tratamiento, como se ha descrito en jóvenes varones con macroprolactinomas (423).

No estamos de acuerdo con Sisam (1987) (91) y otros (13, 90, 419), en que pueda haber curaciones espontáneas de los microprolactinomas sin necesidad de tratamiento. Quizá pudiera ocurrir en algunos casos de forma excepcional, pero no con la frecuencia de un 55% que apunta. Tampoco con Klibanski (2009) (250) que también admite las curaciones espontáneas como algo frecuente, aconsejando no tratar los microprolactinomas si a la mujer no le importa la infertilidad y la RM no revela variaciones en unos años, aunque persista la clínica y la hiperprolactinemia.

Muchos autores como Johnston 1983 (246), Ferrari 1992 (420), Colao 2003 (256) y Klibanski (2009) (250), incluyen entre los microprolactinomas a casos sin imagen de microadenoma, dato muy discutible y que no ha ocurrido en nuestra cohorte al ser contrario a nuestro criterio diagnóstico y de inclusión.

De nuestros 3 casos en observación, al menos 2 podrían considerarse curadas. Una que lleva 6 años sin tratamiento y con PRL normal, presenta en la RM aparentes restos tumorales que pudieran ser cicatrices fibrosas. La segunda lleva 11 años sin imagen de adenoma y 1 año sin tratamiento, permanece en observación. Y la tercera ha seguido el tratamiento de modo irregular y lleva 6 años sin tratamiento y con PRL cercanas a 20 ng/mL, pero en la RM persiste la imagen de adenoma.

En cuanto a los macroprolactinomas, la edad media es más baja que los microprolactinomas, entre 17 años y 29 años. Llama la atención que 2 pacientes presentaban niveles de PRL inferiores a 100 ng/dL, siendo el adenoma de 25 mm en la primera y de 30 mm en la otra (Tabla VI- 15). Aunque a priori pudieran haberse considerado como adenomas no funcionantes con hiperprolactinemia secundaria a compresión del tallo hipofisario, la buena respuesta analítica y radiológica al tratamiento con agonistas dopaminérgicos, nos induce a pensar que se trataban de macroprolactinomas y la discordancia entre los niveles de PRL y el tamaño tumoral pudiera obedecer a un efecto hook.

Aunque estrictamente no las hemos considerado curadas, una está en observación tras suspender el tratamiento y las otras 5 están en proceso de suspensión de la medicación, por lo que podríamos preguntarnos si podría haberse acertado el tratamiento.

De hecho una paciente normalizó la RM a los 2 años y otras dos tenían restos tumorales de solo 2 y 6 mm. Las demás (3 casos) presentaron STVP a los 3 meses; 4,0 y 8,0 años y llevan 16, 29 y 23 años de tratamiento, respectivamente. Este hecho refuerza el comentario que expuesto anteriormente sobre las limitaciones de la sensibilidad de la RM actual, ya que si una imagen de STVP con apenas parénquima hipofisario aún es capaz de segregar PRL en exceso, sugiere la presencia de masa tumoral aunque sea mínima, dato también señalado en la literatura médica con hipersecreciones como la de ACTH en casos de Cushing (423-425), de corticotrofinomas secundarios a enfermedad de Addison (426, 427), y de GH en la acromegalia (52, 428).

La aparición de STVP en los macroprolactinomas es más frecuente que en los microprolactinomas aunque en muchos estudios se menciona sólo la reducción del tumor sin mencionar si aparece o no STVP (125, 256). Ahmed y col (1992) (429) lo

describen en sus 4 casos presentados, y Essais y col. (2002) (430) en 5 de 29 macroprolactinomas tratados con bromocriptina. Pero se debe dar por hecho, pues cuando se describe que los macroadenomas se reducen más del 50 %, es comprensible que aparezca una STVP en mayor o menor grado.

En nuestro grupo se incluyen casos tratados con bromocriptina y con cabergolina, siendo la muestra muy escasa para valorar posibles diferencias entre una y otra. En 4 de los 6 casos había expansión extraselar que se resolvió en poco tiempo con bromocriptina. Colao (2003) (256) utilizó cabergolina en sus 70 macroprolactinoma (37 mujeres y 33 varones) obteniendo un 64 % de curaciones, sin observar diferencias en cuanto a la edad. Las PRL iniciales eran muy altas, con 915 ng de media, mientras que entre nuestros casos hay dos que no superaron los 200 ng/ml. El tamaño de su casos era menor que los nuestros ($17,1 \pm 6,4$ vs $24,0 \pm 5$) así como el tiempo de tratamiento (24-72) meses. Esto indicaría una aparente superioridad de la cabergolina sobre la bromocriptina y mayor efecto antitumoral.

Colao (2003) (256) y Kharlip (2009) (259), hallan una estrecha correlación entre el tamaño de los restos tumorales y la recidiva de la hiperprolactinemia. Colao también considera que casos con aparentes restos y sin recurrencia pueden interpretarse como cicatrices fibróticas sin actividad tumoral ni endocrina. Delgrange (2009) (431) describe la regresión en el 82 % de 119 macroadenomas con 1,5 mg semanales de cabergolina, mientras que casi un 20 % necesitan dosis mayores por resistencia al medicamento, lo que pudiera ocasionar afectación valvular cardíaca, por lo que siempre es recomendable huir de dosis altas y mantenidas, si es posible (432).

Bhansali y col (2010) (433) consiguen con cabergolina buenos resultados en hombres, ya que al mes casi se había normalizado la PRL y la afectación del campo visual, a los 6 meses la testosterona era normal en el 50 % de los pacientes y el tumor se había reducido más del 50 % en el 73 % de los casos.

Por tanto, nuestros casos, aunque en escaso número, apoyan también el tratamiento médico de los macroprolactinomas y la posible curación de los mismos, incluso en menos tiempo de lo que antes se estimaba. La desaparición total del tumor no parece ser un requisito necesario para la curación, pero sí debe reducirse más del 50 % y controlarse con dosis bajas antes de proceder a la retirada de la medicación.

VIII. RESUMEN

VIII. RESUMEN

Se ha realizado un estudio retrospectivo de los prolactinomas tratados sólo con agonistas dopaminérgicos en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón, desde 1975 a 2010.

La muestra inicial comprendía un total de 82 pacientes (78 mujeres y 4 varones) con prolactinoma: 69 (84,2%) microprolactinomas y 13 (15,9%) macroprolactinomas.

De estos 82 pacientes se excluyeron 19 (15 mujeres y 4 varones), 12 eran microprolactinomas y 7 macroprolactinomas, por no cumplir uno o varios de los criterios de inclusión, quedando la muestra final con 63 mujeres, de ellas 57 con microprolactinoma (90,5%) y 6 con macroprolactinoma (9,5%).

De todos los casos se recogieron variables antropométricas, bioquímicas, hormonales y las relacionadas con la clínica, diagnóstico, tratamiento y evolución del prolactinoma.

La edad media de diagnóstico de las pacientes fue $29,6 \pm 8,1$ años, con un rango entre 16 y 45 años. El nivel medio de PRL inicial, en el momento del diagnóstico, fue $125,0 \pm 81,9$ ng/mL, con un rango entre 33 y 522 ng/mL. Los valores de las prolactinas al diagnóstico de los 6 macroprolactinomas se han excluido de los cálculos debido a que el límite máximo de lectura de la técnica empleada era de 200 ng/ml por lo que para recuentos de PRL por encima de este valor no ofrecía valores concretos.

El tiempo medio de evolución ha sido $13,9 \pm 5,1$ años, con un rango de 2 a 35 años.

Las pacientes estudiadas recibieron tratamiento médico durante $11,4 \pm 7,8$ años, con un rango entre 2 y 29 años. Se prescribió bromocriptina sola a 25 pacientes (39,7 %), cabergolina sola a 15 (23,8%) y quinagolida sola a 2 (3,2 %).

Para el análisis de las variables recogidas se dividió la muestra de 63 pacientes en grupos de estudio, según el tipo de prolactinoma (micro o macroprolactinoma) y según la evolución (curados, no curados, en observación), quedando definidos los 4 grupos siguientes:

- A. Microprolactinomas curados (N=24).
- B. Microprolactinomas no curados (N=30).
- C Microprolactinomas en observación con suspensión provisional del tratamiento (N=3).
- D Macroprolactinomas (N=6).

Como criterio de curación de los microprolactinomas se consideró necesario la normalización clínica y de la PRL sérica, desaparición del adenoma (RM normal o silla turca vacía parcial) y persistencia de todo ello durante al menos 2 años después de suspendido el tratamiento.

Microprolactinomas curados (N 24 = 42,1%).

En este grupo, la edad media de diagnóstico fue de $27,9 \pm 8,5$ años, con un rango entre los 16 y 45 años. El nivel medio de PRL al diagnóstico fue $109,8 \pm 41,8$ ng/mL, con un rango entre 40 y 180 ng/mL. El tiempo medio de evolución de estas pacientes, desde el momento del diagnóstico hasta el cierre del estudio, ha sido $17,9 \pm 8,0$ años, con un rango de 6 a 35 años.

En el total de las 24 mujeres del grupo, la curación se consiguió tras $11,7 \pm 5,1$ años de tratamiento, con rango entre 4 y 23 años; ninguna curó antes de 4 años y cinco lo consiguieron entre el 4º y 6º año de evolución.

Tras la retirada del tratamiento médico se siguió a las pacientes durante una media de $6,0 \pm 3,0$ años.

La RM evolucionó hacia RM normal (RMN) en 18 pacientes y a silla turca vacía parcial (STVP) en 6, en un periodo de $4,9 \pm 2,8$ y $8,2 \pm 4,0$ años, respectivamente, ninguna de las RMN evolucionaron a STVP durante el seguimiento. Posteriormente, el tratamiento se mantuvo 5,9 años más en el caso de RMN y 5,8 años más en las pacientes con STVP, de forma que el tiempo total de tratamiento para conseguir la curación fue de $10,9 \pm 4,6$ años y $14,0 \pm 6,1$ respectivamente. Además las pacientes que normalizaron la RM eran más jóvenes (9años de media) que las que desarrollaron STVP, lo que parece indicar que las mujeres más jóvenes evolucionan menos a STVP.

No hubo afectación de las restantes hormonas hipofisarias en los casos de RMN ni en los de STVP. Las diferencias entre ambos subgrupos en cuanto a los embarazos no resultaron relevantes así como el estudio de otras variables.

La medicación recibida fue: sólo bromocriptina en 13 casos (54,2%); bromocriptina inicialmente y después cabergolina en 9 casos (37,5%); sólo cabergolina en 1 caso (4,2%); bromocriptina inicialmente, después quinagolida y finalmente cabergolina en 1 caso (4,2%).

Entre las enfermedades concomitantes en este grupo de microprolactinomas curados resalta el hipotiroidismo primario autoinmune en 8 casos, 5 con RMN y 3 con STVP, pero la mayoría aparecieron después de la curación, sin poderse relacionar con la evolución clínica.

Al comparar las mujeres que curaron antes o después de los 12 años de tratamiento, no se encontraron diferencias significativas, aunque hubo más pacientes tratadas con bromocriptina (83,0% vs 25,0% con $p = 0,012$) en el subgrupo que curó en menos de 12 años.

Microprolactinomas no curados (N 30 = 52,6%).

Para la comparación de este grupo con los microprolactinomas curados se excluyeron 10 pacientes con evolución inferior a 4 años ya que ninguno de los microprolactinomas curados consiguieron la curación antes de 4 años. De esta manera, de los 30 iniciales quedaron 20 casos de microprolactinomas no curados con 4 o más años de evolución salvo la edad de diagnóstico que fue 9 años menor en las pacientes con 12 ó más años de evolución ($p = 0,012$).

La edad media de diagnóstico fue $32,8 \pm 7,3$ años, con rango 20 a 45 años. El nivel medio de PRL inicial fue 136,4 ng/mL (DE 50,2) y rango 33 a 522 ng/mL.

Siete casos (35%) recibieron bromocriptina como único tratamiento; 6 casos (30%) fueron tratadas con bromocriptina inicialmente y después cabergolina; 5 casos (25%) recibieron sólo cabergolina; 1 caso (5%) sólo quinagolida y 1 caso (5%) recibió primero cabergolina y después bromocriptina.

El tiempo medio de evolución en este grupo fue $15,0 \pm 8,1$ años con un rango de 4 a 27 años.

En 11 pacientes (55%) la RM hipofisaria se normalizó (RMN), 2 (10%) desarrollaron STVP y en 7 (35%) persiste la tumoración (RM-T), si bien 2 pacientes (10%) presentan una disminución del microadenoma y en 5 (25%) no se ha modificado. Entre estos subgrupos no se observaron diferencias respecto al tipo de tratamiento con bromocriptina o cabergolina. Tampoco en cuanto a la prevalencia de hipotiroidismo primario autoinmune, menopausia u otras patologías concomitantes.

Diez de las 20 pacientes presentaron un tiempo de evolución fue inferior a 12 años. No se observaron diferencias significativas entre las que llevaban más o menos de 12 años de evolución, salvo la edad de diagnóstico, que fue 9 años menor en las pacientes con 12 ó más años de evolución ($p = 0,012$).

Al comparar el total de los microprolactinoma curados y no curados, la edad media al diagnóstico de las pacientes curadas fue inferior ($27,9 \pm 8,5$ años vs $32,8 \pm 7,3$ $p = 0,073$). Esta diferencia se aprecia de nuevo en los primeros 12 años de evolución, pero no después.

No hubo diferencia entre los niveles de PRL inicial ni en el tiempo total de tratamiento para ambos grupos.

El tiempo hasta la normalización radiológica (RMN) resultó ligeramente superior en los microprolactinomas curados (4,5 años con RIQ 3,0-8,8 vs. 3,0 con RIQ 0,0-6,0; con $p = 0,032$). Resultó significativo el hecho de la desaparición del adenoma en los curados (18 casos = 62.1 % vs. 11 = 38 % y $p < 0,001$), explicable porque la imagen de tumor (RMT) persistía en el 35 % de las pacientes no curadas ($p = 0,013$).

Se registraron más casos de hipotiroidismo primario autoinmune en el grupo de curadas (8 = 33,3 %) que en el grupo de no curadas (1 = 5,0%) ($p = 0,014$), diferencia apreciada solamente después de 12 años de evolución. Pero la mayoría aparecieron después de la curación, sin poderse relacionar con la evolución clínica.

No se observaron diferencias en la proporción de pacientes con menopausia ni con otras patologías concomitantes en ambos grupos.

Tampoco parece haber influido el número de embarazos previos ni posteriores al diagnóstico.

No se constataron diferencias en los resultados comparando los diversos tipos de agonistas dopaminérgicos empleados.

Microprolactinomas en observación (N 3 = 5,3%).

De nuestros 3 casos en observación, al menos 2 podrían considerarse curadas ya que llevan 6 años sin tratamiento, sin clínica, una con PRL normal y otra con niveles cercanos a 20 ng/d, pero conservan restos tumorales que podrían interpretarse como cicatriciales.

La otra, sin imagen de adenoma y con PRL normal solo lleva 1 año en observación.

Macroprolactinomas (N 6 = 100%).

Se exponen los datos de 6 pacientes con macroprolactinoma, de inicio a una edad de $23,3 \pm 4,7$ años (rango 17- 29) y tiempo de evolución total de $17,0 \pm 7,5$ años, con rango entre 11 y 29 años.

El tamaño medio de los adenomas, estimado por RM, ha sido de $24 \pm 0,5$ mm.

Existía expansión extraselar en 4 casos que se resolvió en poco tiempo con bromocriptina.

Aplicando los criterios de forma estricta ninguna de las pacientes se ha considerado como curada, pero en una se ha suspendido el tratamiento y en las demás se está en proceso de suspensión del mismo. Ello en base a que en una ha desaparecido el tumor, en dos hay restos mínimos del adenoma inicial, 3 presentan STVP y todas excepto una (con 23 ng/dL) mantienen PRL normales.

Dos pacientes recibieron bromocriptina como única medicación y 4 bromocriptina inicialmente y después cabergolina.

No se ha observado afectación de otras hormonas hipofisarias.

IX. CONCLUSIONES

IX. CONCLUSIONES

- Nuestra casuística (microprolactinomas 57 casos y macroprolactinomas 6 casos) es numéricamente de moderada importancia comparada con otras publicadas. Nos proponemos aumentarla en base a estudios multicéntricos.

- Establecemos unos criterios de retirada del tratamiento y de curación, con algunas reservas, más claros y precisos que los habituales de la literatura médica.

- Consideramos importante comprobar la desaparición del adenoma en la RM conservando la morfología normal de la hipófisis o su transformación en STVP.

- Sin embargo, tanto la RM Normal como la STVP no aseguran la curación del proceso. Lo interpretamos como falta de sensibilidad de la RM para detectar mínimos adenomas no visibles con los aparatos actuales.

- Por otra parte, en casos muy seleccionados con clínica ausente y niveles bajos de PRL con dosis mínimas de agonistas dopaminérgicos, la presencia de aparentes restos tumorales pueden ser simples imágenes de fibrosis sin repercusión clínica.

- Nuestro porcentaje de curaciones ha sido del 42,1 % y se ha conseguido tras $11,7 \pm 5,1$ años de terapia. Confirma que el tratamiento no tiene que ser de por vida, aunque sea largo. No hemos encontrado ningún caso con curación antes de 4 años de tratamiento, por lo que si se excluyen los no curados con menos de 4 años de tratamiento el porcentaje de curación sería del 51,1 %.

- Es posible que ese periodo teórico de 11,7 años de media pudiera reducirse adelantando el intento de retirada del medicamento.

- No hemos observado que las variables de PRL inicial, embarazos o menopausia influyan en el proceso de curación del microprolactinoma.

- La edad más joven en el grupo de microprolactinomas curados ($27,9 \pm 8,5$ frente a $32,8 \pm 7,3$ en los no curados) parece ser un factor relativamente favorable ($p= 0,073$) para la curación. Incluso en el grupo de curados, al comparar los subgrupos de RMN

[más joven: 25, 6 (DE 7,1)] y STVP [de más edad: 34,8 (DE 9,3)] también curaron en menos años ($10,9 \pm 4,6$ años, vs $14,0 \pm 6,1$).

- La aparición de hipotiroidismo primario autoinmune se ha observado con una mayor frecuencia (8 vs 1) en los microprolactinomas curados, pero no se ha podido relacionar con la evolución clínica, ya que la mayoría aparecieron después de la curación. Tampoco se ha podido relacionar con la edad o los años de tratamiento.

- No hemos observado diferencias significativas entre bromocriptina y cabergolina, quizá por emplear la cabergolina después de fracasos o intolerancia a la bromocriptina, aunque en algunos subgrupos la bromocriptina ha sido más favorable.

- La exigencia de 2 años sin clínica y con PRL normal, posteriores a la retirada del tratamiento, como requisito de curación parece razonable, aunque no exime de posteriores controles (clínicos y de PRL) ya que se han publicado algunos casos (escasos) de recidivas pasado 3 o más años.

- En ningún caso hemos observado crecimiento del adenoma, lo que indica la eficacia antitumoral de los agonistas dopaminérgicos, tanto con bromocriptina como con cabergolina.

- En cuanto a los macroprolactinomas al ser solo 6 casos, no podemos obtener conclusiones definitivas, pero parecen señalar la posibilidad de un buen control (ausencia de clínica, PRL normal y desaparición o disminución importante de la masa tumoral) y una posible curación, aunque se tarden más años que en los microprolactinomas ($17,0 \pm 7,4$ vs. $11,7 \pm 5,1$ años).

-No se ha visto afectación de otras hormonas hipofisarias, indicando la selectividad de la terapia con agonistas dopaminérgicos, lo que significa una gran ventaja respecto al uso terapéutico de cirugía o radioterapia.

X. BIBLIOGRAFÍA

X. BIBLIOGRAFÍA

1. Schlechte, J.A. (2003) Clinical practice. Prolactinoma. *N Engl J Med* 349: 2035–2041.
2. Andía Melero, VM. Prolactina. Hiperprolactinemias. Prolactinomas. En: Jara Albarrán A, editor. *Endocrinología*. Madrid: Médica Panamericana, 2ª ed. 2010 pp 96-105.
3. Mindermann T, Wilson CB. (1994) Age-related and gender-related occurrence of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*.41:359–64.
4. Delgrange E, Trouillas J, Maiter D, Donckier J, Tourniaire J (1997) Sex-related difference in the growth of prolactinomas: a clinical and proliferation marker study. *J Clin Endocrinol Metab*. 82:2102–2107.
5. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, Brue T, Cappabianca P, Colao A, Fahlbusch R, Fideleff H, Hadani M, Kelly P, Kleinberg D, Laws E, Marek J, Scanlon M, Sobrinho LG, Wass JA, Giustina A. (2006). Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 65:265-73.
6. Kars M, Dekkers OM, Pereira AM, Romijn JA (2010) Update in prolactinomas. *Neth J Med*. 68:104-12.
7. Randeva HS, Schoebel J, Byrne J, Esiri M, Adams CB, Wass JA (1999) Classical pituitary apoplexy: clinical features, management and outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 51:181–188.
8. Molitch, M.E (1995) Prolactinoma. In: S. Melmed ed. *Pituitary*. Blackwell Science, Cambridge: 433–477.
9. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. (2006) Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev*. 27:485-534.

10. Lamas C, Nunez R, Garcia-Uria J, Salas C, Saucedo G, Estrada J, Parajon A, Lucas T (2004) Malignant prolactinoma with multiple bone and pulmonary metastases. Case report. *J Neurosurg* 101:116–121.
11. Kaltsas GA, Nomikos P, Kontogeorgos G, Buchfelder M, Grossman AB. (2005). Clinical review: Diagnosis and management of pituitary carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 90:3089-99.
12. Verges B, Boureille F, Goudet P, Murat A, Beckers A, Sassolas G, Cougard P, Chambe B, Montvernay C, Calender A (2002) Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1): data from the France-Belgium MEN1 multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 87:457–465.
13. Schlechte, J., Dolan, K., Sherman, B., Chapler, F. & Luciano, A. (1989) The natural history of untreated hyperprolactinaemia: a prospective analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 68: 412–418.
14. March CM, Kletzky OA, Davajan V, et al. (1981) Longitudinal evaluation of patients with untreated prolactin-secreting pituitary adenomas. *Am J Obstet Gynecol.* 139:835-844.
15. Weiss MH, Teal J, Gott P, Wycoff R, Yadley R, Apuzzo ML, Giannotta SL, Kletzky O, March(1983) Natural history of microprolactinomas: six-year follow-up. *Neurosurgery.* 12:180-3.
16. Spada A, Mantovani G, Lania A. Pathogenesis of prolactinoma. (2005). *Pituitary.* 8:7–15.
17. Molitch ME, Elton RL, Blackwell RE, Caldwell B, Chang RJ, Jaffe R, Joplin G, Robbins RJ, Tyson J, Thorner MO (1985) Bromocriptine as primary therapy for prolactin-secreting macroadenomas: results of a prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 60:698–705.
18. Bevan JS, Webster J, Burke CW, ScanlonMF (1992). Dopamine agonists and pituitary tumor shrinkage. *Endocr Rev* 13:220–240.

19. Bevan JS, Adams CB, Burke CW, Morton KE, Molyneux AJ, Moore RA, Esiri MM (1987). Factors in the outcome of transsphenoidal surgery for prolactinoma and non-functioning pituitary tumour, including pre-operative bromocriptine therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 26:541–556.
20. Losa, M., Mortini, P., Barzaghi, R., Gioia, L. & Giovanelli, M. (2002) Surgical treatment of prolactin-secreting pituitary adenomas: early results and long-term outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 3180–3186.
21. Nomikos, P., Buchfelder, M. & Fahlbusch, R. (2001) Current management of prolactinomas. *Journal of Neuro-Oncology*, 54:139–150.
22. Thomson, J.A., Davies, D.L., McLaren, E.H. & Teasdale, G.M. (1994) Ten year follow up of microprolactinoma treated by transsphenoidal surgery. *Brit Med J* 309: 1409–1410.
23. Mancini, T. (2008), «Hyperprolactinemia and Prolactinomas», *Endocrinol Metab Clin N A* 37: 67-99.
24. Konopka, P., Raymond, J.P., Merceron, R.E. & Seneze, J. (1983) Continuous administration of bromocriptine in the prevention of neurological complications in pregnant women with prolactinomas. *Am J Obst Gyn* 146: 935–938.
25. Krupp, P. & Monka, C. (1987) Bromocriptine in pregnancy: safety aspects. *Klin Wochenschr*, 65: 823–827.
26. Molitch ME (2003) Dopamine resistance of prolactinomas. *Pituitary* 6:19–27.
27. Sinha YN. (1995) Structural variants of PRL: occurrence and physiological significance. *Endocr Rev* 16:354–369.
28. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, et al. (2000). PRL: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev* 80:1523–1631.
29. Horseman, N.D., Yu-Lee, L.Y. (1994). Transcriptional regulation by the helix bundle peptide hormones: growth hormone, prolactin, and hematopoietic cytokines. *Endocr. Rev* 15: 627–649.

30. Sassin JF, Frantz AG, Weitzman ED, Kapen S. (1972). Human prolactin: 24-hour pattern with increased release during sleep. *Science* 177:1205–1207.
31. Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG (1998) Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev* 78:189–225.
32. Bole-Feysot C, Goffin V, Edery M, Binart N, Kelly PA. (1998). Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. *Endocr Rev* 19:225-68.
33. Bakowska JC, Morrell JI (1997). Atlas of the neurons that express mRNA for the long form of the prolactin receptor in the forebrain of the female rat. *J Comp Neurol* 386:161-77.
34. Haanwinckel MA, Antunes-Rodrigues J, De Castro e Silva E (1991) Role of central beta-adrenoceptors on stress-induced prolactin release in rats. *Horm Metab Res* 23:318-20.
35. Wojcikiewicz RJ, Dobson PR, Brown BL (1984). Muscarinic acetylcholine receptor activation causes inhibition of cyclic AMP accumulation, prolactin and growth hormone secretion in GH3 rat anterior pituitary tumour cells. *Biochim Biophys Acta* 805:25-9.
36. Hill JB, Nagy GM, Frawley LS (1991). Suckling unmasks the stimulatory effect of dopamine on prolactin release: possible role for alpha-melanocyte-stimulating hormone as a mammatrope responsiveness factor. *Endocrinology*. 129:843-7.
37. Giustina A, Licini M, Schettino M, Doga M, Pizzocolo G, Negro-Vilar A (1994). Physiological role of galanin in the regulation of anterior pituitary function in humans. *Am J Physiol*. 266 (1 Pt. 1):E57-61.
38. De Marinis L, Mancini A, Valle D, Bianchi A, Gentilella R, Milardi D, Mascadri C, Giustina A (2000). Effects of galanin on growth hormone and prolactin secretion in anorexia nervosa. *Metabolism*. 49:155-9.

39. Enjalbert A, Epelbaum J, Arancibia S, Tapia-Arancibia L, Bluet-Pajot MT, Kordon C (1982). Reciprocal interactions of somatostatin with thyrotropin-releasing hormone and vasoactive intestinal peptide on prolactin and growth hormone secretion in vitro. *Endocrinology* 111:42-7.
40. Giustina A, Veldhuis JD (1998). Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human. *Endocr Rev* 19: 717-97.
41. Racagni G, Apud JA, Cocchi D, Locatelli V, Iuliano E, Casanueva F, Müller EE. (1984) Regulation of prolactin secretion during suckling: involvement of the hypothalamo-pituitary GABAergic system. *J Endocrinol Invest* 7:481-7.
42. Giustina A, Wehrenberg WB (1992). The role of glucocorticoids in the regulation of Growth Hormone secretion: mechanisms and clinical significance. *Trends Endocrinol Metab* 3:306-11.
43. Sato K, Watanabe YG. (1998) Corticosteroids stimulate the differentiation of growth hormone cells but suppress that of prolactin cells in the fetal rat pituitary. *Arch Histol Cytol* 61:75-81.
44. Brann DW, Putnam CD, Mahesh VB (1990). Corticosteroid regulation of gonadotropin and prolactin secretion in the rat. *Endocrinology* 126:159-66.
45. De Maria JE, Livingstone JD, Freeman ME. (2000) Ovarian steroids influence the activity of neuroendocrine dopaminergic neurons. *Brain Res* 879: 139-47.
46. Snyder PJ, Jacobs LS, Utiger RD, Daughaday WH (1973). Thyroid hormone inhibition of the prolactin response to thyrotropin-releasing hormone. *J Clin Invest* 52:2324-9.
47. Low, M.J (2009) Neuroendocrinología. En: Williams, tratado de Endocrinología. Ed. 11ª. España. Barcelona. Elsevier. Cap. 7: 87-158. Fig. 7-27.
48. Giustina, A, Gola, M, Doga, M & Rosei, E.A (2001) Clinical review 136: primary lymphoma of the pituitary: an emerging clinical entity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 86: 4567–4575.

49. Yazigi, R.A, Quintero, C.H & Salameh, W.A (1997) Prolactin disorders. *Fertil Steril*, 67: 215–225.
50. Molitch, M.E. (2002) Medical management of prolactin-secreting pituitary adenomas. *Pituitary*, 5: 55-65.
51. Sobrinho, L.G. (1995) Familial prolactinoma. *Clinical Endocrinology* 43: 5-11.
52. Jara-Albarrán A, Bayort J, De Juan M, Benito C. (1984) Spontaneous partial empty sella. A study of 41 cases. *Exp Clin Endocrinol*83:63-72.
53. Andía Melero, VM, Arranz A, López-guzmán A, Martín Azcárate MD, Pardo MY. (2002) Hiperprolactinemia secundaria a hipotiroidismo primario con hiperplasia hipofisaria. *Endocrinol Nutr* 49 (supl. 1): 65.
54. Yavasoglu I, Kucuk M, Coskun A, Guney E, Kadikoylu G, Bolaman Z (2009). Polycystic ovary syndrome and prolactinoma association. *Intern Med* 48: 611-3.
55. Robles Rodríguez, José Luis; Castaño López, Miguel Ángel (2010). Empleo de un nuevo protocolo de extracción y disminución de las falsas hiperprolactinemias. *Endocrinol Nutr*. 57:296-300.
56. Petakov, M.S., Damjanovic, S.S., Nikolic-Durovic, M.M., Dragojlovic, Z.L., Obradovic, S., Gligorovic, M.S., Simic, M.Z. & Popovic, V.P. (1998) Pituitary adenomas secreting large amounts of prolactin may give false low values in immunoradiometric assays. The hook effect. *Journal of Endocrinological Investigation*, 21, 184–188.
57. Barkan AL, Chandler WF (1998) Giant pituitary prolactinoma with falsely low serum prolactin: the pitfall of the “high-dose hook effect”: case report. *Neurosurgery* 42:913–915.
58. St-Jean, E., Blain, F. & Comtois, R. (1996) High prolactin levels may be missed by immunoradiometric assay in patients with macroprolactinomas. *Clin Endocrinol* 44: 305–309.

59. Hauache, O.M., Rocha, A.J., Maia, A.C., Maciel, R.M. & Vieira, J.G (2002) Screening for macroprolactinaemia and pituitary imaging studies. *Clin Endocrinol* 57: 327–331.
60. Gibney, J., Smith, T.P. & McKenna, T.J. (2005) The impact on clinical practice of routine screening for macroprolactin. *J Clin Endocrinol Met* 90: 3927–3932.
61. Sawers, H.A., Robb, O.J., Walmsley, D., Strachan, F.M., Shaw, J. & Bevan, J.S. (1997) An audit of the diagnostic usefulness of PRL and TSH responses to domperidone and high resolution magnetic resonance imaging of the pituitary in the evaluation of hyperprolactinaemia. *Clinical Endocrinology*, 46: 321–326.
62. Naidich, M.J. & Russell, E.J. (1999) Current approaches to imaging of the sellar region and pituitary. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 28, 45–79.
63. Casanueva, F.F. (2004) Enfermedades del hipotálamo y la adenohipofisis. In: C. Rozman ed. *Internal Medicine Textbook*, 15 ed. Elsevier, Madrid, cap. 238:2018–2046.
64. Ciccarelli A, Daly AF, Beckers A (2005) The epidemiology of prolactinomas. *Pituitary* 8:3–6.
65. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A (2006) High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab* 91:4769–477.
66. Colao A, Sarno AD, Cappabianca P, Briganti F, Pivonello R, Somma CD, Faggiano A, Biondi B, Lombardi G (2003). Gender differences in the prevalence, clinical features and response to cabergoline in hyperprolactinemia. *Eur J Endocrinol* 148: 325-31
67. Colao A, Loche S, Cappa M, Di Sarno A, Landi ML, Sarnacchiaro F, Faccioli G, Lombardi G (1998) Prolactinomas in children and adolescents. Clinical presentation and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 83:2777–2780.

68. Colao A, Di Somma C, Loche S, Di Sarno A, Klain M, Pivonello R, Pietrosante M, Salvatore M, Lombardi G (2000) Prolactinomas in adolescents: persistent bone loss after 2 years of prolactin normalization. *Clin Endocrinol (Oxf)* 52(3):319-27.
69. Partington MD, Davis DH, Laws Jr ER, Scheithauer BW (1994) Pituitary adenomas in childhood and adolescence. Results of transsphenoidal surgery. *J Neurosurg* 80:209–216.
70. Mindermann T, Wilson CB (1995) Pediatric pituitary adenomas. *Neurosurgery* 36:259–268.
71. Fideleff, H.L, Boquete, H.R, Sequera, A, Suarez, M, Sobrado, P. & Giaccio, A. (2000) Peripubertal prolactinomas: clinical presentation and long-term outcome with different therapeutic approaches *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 13: 261–267.
72. Colao A (2004) Pituitary tumors in childhood. In: New MI, ed. *Pediatric endocrinology*, Chap. 3. www.endotext.org.
73. Karga HJ, Alexander JM, Hedley-Whyte ET, Klibanski A, Jameson JL (1992) Ras mutations in human pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 74:914–919.
74. Horwitz GA, Miklovsy I, Heaney AP, et al. (2003) Human pituitary tumor-transforming gene (PTTG1) motif suppresses PRL expression. *Mol Endocrinol* 17:600–9.
75. Sarkar DK (2006). Genesis of prolactinoma: studies using estrogen-treated animals. *Front Horm Res* 35:32–49.
76. Cristina C, Diaz-Torga GS, Goya RG, et al. (2007) PTTG expression in different experimental and human prolactinoma in relation to dopaminergic control of lactotropes. *Mol Cancer* 6:1–10.

77. Salmerón de Diego, J. (2001). Prolactina. Hiperprolactinemias. Prolactinomas. En: Jara Albarrán, A ed. Endocrinología. Ed. Médica Panamericana. Madrid. Cap 10: 73-81.
78. Klibanski A, Neer RM, Beitins IZ, Ridgway EC, Zervas NT, McArthur JW (1980) Decreased bone density in hyperprolactinemic women. *N Engl J Med* 303:1511–1514.
79. Misra, M., Papakostas, G.I. & Klibanski, A. (2004) Effects of psychiatric disorders and psychotropic medications on prolactin and bone metabolism. *Journal of Clinical Psychiatry*, 65, 1607–1618.
80. Kayath MJ, Lengyel AM, Vieira JG. (1993).Prevalence and magnitude of osteopenia in patients with prolactinoma. *Braz J Med Biol Res*26:933-41.
81. Naliato EC, Farias ML, Violante AH. (2005) Prolactinomas and bone mineral density in men. *Arq Bras Endocrinol Metabol*49:183-95.
82. Bussade I, Naliato EC, Mendonça LM, Violante AH, Farias ML. (2007).Decreased bone mineral density in pre-menopause women with prolactinoma. *Arq Bras Endocrinol Metabol*51: 1522-7.
83. Zadrozna-Sliwka B, Bolanowski M, Kałuzny M, Syrycka J. (2007).Bone mineral density and bone turnover in hyperprolactinaemia of various origins. *Endokrynol Pol* 58:116-22.
84. Klibanski, A., Biller, B.M., Rosenthal, D.I., Schoenfeld, D.A. & Saxe, V. (1988) Effects of prolactin and estrogen deficiency in amenorrheic bone loss. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 67, 124–130.
85. Molitch ME. (2001) Disorders of prolactin secretion. *Endocrinol Metab Clin North Am*30:585-610.
86. Hall WA, Luciano MG, Doppman JL, et al. (1994) Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population. *Ann Intern Med* 120:817–20.

87. Colao A, Di Sarno A, Landi ML, Scavuzzo F, Cappabianca P, Pivonello R, Volpe R, Di Salle F, Cirillo S, Annunziato L, Lombardi G (2000) Macroprolactinoma shrinkage during cabergoline treatment is greater in naive patients than in patients pretreated with other dopamine agonists: a prospective study in 110 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 85:2247–2252.
88. Popovic V, Simic M, Ilic L, Micic D, Damjanovic S, Djurovic M, Obradovic S, Dieguez C, Casanueva F (1998). Growth hormone secretion elicited by GHRH, GHRP-6 or GHRH plus GHRP-6 in patients with microprolactinoma and macroprolactinoma before and after bromocriptine therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 48:103-8.
89. Jeffcoate WJ, Pound N, Sturrock ND, Lambourne J (1996) Long-term follow-up of patients with hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 45:299–303.
90. Koppelman MC, Jaffe MJ, Rieth KG, Caruso RC, Loriaux DL (1984) Hyperprolactinemia, amenorrhea, and galactorrhea. A retrospective assessment of twenty-five cases. *Ann Intern Med* 100:115–121.
91. Sisam DA, Sheehan JP, Sheeler LR (1987) The natural history of untreated microprolactinomas. *Fertil Steril* 48:67–71.
92. Schlechte, J.A., Sherman, B.M., Chapler, F.K. & VanGilder, J. (1986) Long-term follow-up of women with surgically treated prolactin secreting pituitary tumours. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 62: 1296–1301.
93. Fahy UM, Foster PA, Torode HW, Hartog M, Hull MG (1992) The effect of combined estrogen/progestogen treatment in women with hyperprolactinemic amenorrhea. *Gynecol Endocrinol* 6:183–188.
94. Corenblum B, Donovan L (1993) The safety of physiological estrogen plus progestin replacement therapy and with oral contraceptive therapy in women with pathological hyperprolactinemia. *Fertil Steril* 59: 671–673.

95. Crosignani PG, Mattei AM, Severini V, Cavioni V, Maggioni P, Testa G (1992) Long-term effects of time, medical treatment and pregnancy in 176 hyperprolactinemic women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 44:175–180.
96. Molitch, M.E. (1999) Management of prolactinomas during pregnancy. *Journal of Reproductive Medicine* 44: 1121–1126.
97. Verhelst J, Abs R. (2003). Hyperprolactinemia: pathophysiology and Management. *Treatments in Endocrinology* 2: 23-32.
98. Kovacs K, Stefaneanu L, Ezzat S, Smyth HS (1994) Prolactin-producing pituitary adenoma in a male-to-female transsexual patient with protracted estrogen administration. A morphologic study. *Arch Pathol Lab Med* 118:562–565.
99. Garcia MM, Kapcala LP (1995) Growth of a microprolactinoma to a macroprolactinoma during estrogen therapy. *J Endocrinol Invest* 18:450–455.
100. Sisam DA, Sheehan JP, Schumacher OP (1986) Lack of demonstrable tumor growth in progressive hyperprolactinemia. *Am J Med* 80:279–280.
101. Laws Jr ER, Thapar K (1999) Pituitary surgery. *Endocrinol Metab Clin North Am* 28:119–131.
102. Hofle G, Gasser R, Mohsenipour I, Finkenstedt G (1998) Surgery combined with dopamine agonists versus dopamine agonists alone in long-term treatment of macroprolactinoma: a retrospective study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 106:211–216.
103. Merola B, Colao A, Caruso E, Sarnacchiaro F, Lancranjan I, Lombardi G, Schettini G (1992) Effectiveness and long-term tolerability of the slow release oral form of bromocriptine on tumoral and non-tumoral hyperprolactinemia. *J Endocrinol Invest* 15:173-6.

104. Mantegani S, Brambilla E, Varasi M (1999) Ergoline derivatives: receptor affinity and selectivity. *Farmaco* 54:288–296.
105. Wood DF, Johnston JM, Johnston DG (1991) Dopamine, the dopamine D2 receptor and pituitary tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 35:455–46.
106. Colao A, Di Sarno A, Pivonello R, di Somma C, Lombardi G (2002). Dopamine receptor agonists for treating prolactinomas. *Expert Opin Investig Drugs* 11:787-800.
107. Gen M, Uozumi T, Ohta M, Ito A, Kajiwara H, Mori S (1984). Necrotic changes in prolactinomas after long term administration of bromocriptine. *J Clin Endocrinol Metab* 59:463-70.
108. Trouillas J, Chevallier P, Claustrat B, Hooghe-Peters E, Dubray C, Rousset B, Girod C (1994) Inhibitory effects of the dopamine agonists quinagolide (CV 205–502) and bromocriptine on prolactin secretion and growth of SMtTW pituitary tumors in the rat. *Endocrinology* 134:401–410.
109. Liuzzi A, Dallabonzana D, Oppizzi G, Verde GG, Cozzi R, Chiodini P, Luccarelli G (1985) Low doses of dopamine agonists in the long-term treatment of macroprolactinomas. *N Engl J Med* 313:656–659.
110. Vance ML, Evans WS, Thorner MO (1984) Drugs five years later. Bromocriptine. *Ann Intern Med* 100:78–9.
111. Landolt AM, Osterwalder V (1984) Perivascular fibrosis in prolactinomas: is it increased by bromocriptine? *J Clin Endocrinol Metab* 58: 1179–1183.
112. Klibanski A, Greenspan SL (1986) Increase in bone mass after treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. *N Engl J Med* 315:542–546.
113. Di Somma C, Colao A, Di Sarno A, Klain M, Landi ML, Faccioli G, Pivonello R, Panza N, Salvatore M, Lombardi G (1998) Bone marker and bone density responses to dopamine agonist therapy in hyperprolactinemic males. *J Clin Endocrinol Metab* 83:807–813.

114. Merola B, Colao A, Caruso E, Sarnacchiaro F, Briganti F, Lancranjan I, Lombardi G, Schettini G.(1991) Oral and injectable long-lasting bromocriptine preparations in hyperprolactinemia: comparison of their prolactin lowering activity, tolerability and safety. *Gynecol Endocrinol* 5:267-76.
115. Merola B, Sarnacchiaro F, Colao A, Di Somma C, Di Sarno A, Caruso E, Lombardi G (1992) Usefulness of CV 205-502 in a case of allergy to ergot-derived drugs. *Horm Res* 38:190-2.
116. Colao A, Merola B, Sarnacchiaro F, Di Sarno A, Landi ML, Marzullo P, Cerbone G, Ferone D, Lombardi G (1995) Comparison among different dopamine-agonists of new formulation in the clinical management of macroprolactinomas. *Horm Res* 44:222-8.
117. De Rosa M, Colao A, Di Sarno A, Ferone D, Landi ML, Zarrilli S, Paesano L, Merola B, Lombardi G (1998) Cabergoline treatment rapidly improves gonadal function in hyperprolactinemic males: a comparison with bromocriptine. *Eur J Endocrinol* 138:286–293.
118. Beckers A, Petrossians P, Abs R, Flandroy P, Stadnik T, de Longueville M, Lancranjan I, Stevenaert A (1992) Treatment of macroprolactinomas with the long-acting and repeatable form of bromocriptine: a report on 29 cases. *J Clin Endocrinol Metab* 75:275–280.
119. Schettini G, Lombardi G, Merola B, Colao A, Miletto P, Caruso E, Lancranjan I (1990) Rapid and long-lasting suppression of prolactin secretion and shrinkage of prolactinomas after injection of long-acting repeatable form of bromocriptine (Parlodel LAR). *Clin Endocrinol (Oxf)* 33:161–169.
120. Van't Verlaat JW, Lancranjan I, Hendriks MJ, Croughs RJ (1988) Primary treatment of macroprolactinomas with Parlodel LAR. *Acta Endocrinol (Copenh)* 119:51–55.

121. Pontiroli AE, Viberti GC, Mangili R, Cammelli L, Dubini A (1987) Selective and extremely long inhibition of prolactin release in man by 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-3-(6-allylergoline-8-- carbonyl)- urea-diphosphate (FCE 21336). *Br J Clin Pharmacol* 23:433–43.
122. Eguchi K, Kawamoto K, Uozumi T, Ito A, Arita K, Kurisu K (1995) Effect of cabergoline, a dopamine agonist, on estrogen-induced rat pituitary tumors: in vitro culture studies. *Endocr J* 42:413–420.
123. Eguchi K, Kawamoto K, Uozumi T, Ito A, Arita K, Kurisu K (1995) In vivo effect of cabergoline, a dopamine agonist, on estrogen-induced rat pituitary tumors. *Endocr J* 42:153–1.
124. Webster J, Piscitelli G, Polli A, D'Alborton A, Falsetti L, Ferrari C, Fioretti P, Giordano G, L'Hermite M, Ciccarelli E, Crosignani PG, De Cecco L, Fadini R, Faglia G, Flamigni C, Tamburrano G, Ismail I, Scanlon MF (1993) The efficacy and tolerability of long-term cabergoline therapy in hyperprolactinaemic disorders: an open, uncontrolled, multicentre study. European Multicentre Cabergoline Study Group. *Clin Endocrinol (Oxf)* 39:323–329.
125. Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CI, Ismail I, Scanlon MF (1994) A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group. *N Engl J Med* 331:904–909.
126. Ferrari CI, Abs R, Bevan JS, Brabant G, Ciccarelli E, Motta T, Mucci M, Muratori M, Musatti L, Verbessem G, Scanlon MF (1997). Treatment of macroprolactinoma with cabergoline: a study of 85 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 46:409-13.
127. Verhelst J, Abs R, Maiter D, van den Bruel A, Vandeweghe M, Velkeniers B, Mockel J, Lamberigts G, Petrossians P, Coremans P, Mahler C, Stevenaert A, Verlooy J, Raftopoulos C, Beckers A (1999) Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 84:2518–2522.

128. Lemberger L, Crabtree R, Callaghan JT (1980) Pergolide, a potent long-acting dopamine-receptor agonist. *Clin Pharmacol Ther* 27:642–651.
129. Perryman RL, Rogol AD, Kaiser DL, MacLeod RM, Thorner MO (1981) Pergolide mesylate: its effects on circulating anterior pituitary hormones in man. *J Clin Endocrinol Metab* 53:772–778.
130. Franks S, Horrocks PM, Lynch SS, Butt WR, London DR (1981) Treatment of hyperprolactinaemia with pergolide mesylate: acute effects and preliminary evaluation of long-term treatment. *Lancet* 2:659–661.
131. L'Hermite M, Debusschere P (1982) Potent 48 hours inhibition of prolactin secretion by pergolide in hyperprolactinaemic women. *Acta Endocrinol (Copenh)* 101:481–483.
132. Lamberts SW, Quik RF (1991) A comparison of the efficacy and safety of pergolide and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 72:635–641.
133. Blackwell RE, Bradley Jr EL, Kline LB, Duvall ER, Vitek JJ, DeVane GW, Chang RJ (1983) Comparison of dopamine agonists in the treatment of hyperprolactinemic syndromes: a multicenter study. *Fertil Steril* 39:744–748.
134. Newman CB, Hurley AM, Kleinberg DL (1989) Effect of CV 205–502 in hyperprolactinaemic patients intolerant of bromocriptine. *Clin Endocrinol (Oxf)* 31:391–400.
135. Homburg R, West C, Brownell J, Jacobs HS (1990) A double-blind study comparing a new non-ergot, long-acting dopamine agonist, CV 205–502, with bromocriptine in women with hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 32:565–571.
136. Vance ML, Lipper M, Klibanski A, Biller BM, Samaan NA, Molitch ME (1990) Treatment of prolactin-secreting pituitary macroadenomas with the long-acting non-ergot dopamine agonist CV 205–502. *Ann Intern Med* 112:668–673.

137. Duranteau L, Chanson P, Lavoigne A, Horlait S, Lubetzki J, Kuhn JM (1991) Effect of the new dopaminergic agonist CV 205–502 on plasma prolactin levels and tumour size in bromocriptine-resistant prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 34:25–29.
138. Van der Lely AJ, Brownell J, Lamberts SW (1991) The efficacy and tolerability of CV 205–502 (a non ergot dopaminergic drug) in macroprolactinoma patients and in prolactinoma patients intolerant to bromocriptine. *J Clin Endocrinol Metab* 72:1136–1141.
139. Crottaz B, Uske A, Reymond MJ, Rey F, Siegel RA, Brownell J, Gomez F (1991) CV 205–502 treatment of macroprolactinomas. *J Endocrinol Invest* 14:757–762.
140. Vilar L, Burke CW (1994) Quinagolide efficacy and tolerability in hyperprolactinaemic patients who are resistant to or intolerant of bromocriptine. *Clin Endocrinol (Oxf)* 41:821–826.
141. Di Sarno A, Landi ML, Marzullo P, Di Somma C, Pivonello R, Cerbone G, Lombardi G, Colao A (2000) The effect of quinagolide and cabergoline, two selective dopamine receptor type 2 agonists, in the treatment of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 53:53–60.
142. Giusti M, Porcella E, Carraro A, Cuttica M, Valenti S, Giordano G (1994) A cross-over study with the two novel dopaminergic drugs cabergoline and quinagolide in hyperprolactinemic patients. *J Endocrinol Invest* 17:51–57.
143. Graf KJ, Neumann F, Horowski R (1976) Effect of the ergot derivative lisuride hydrogen maleate on serum prolactin concentrations in female rats. *Endocrinology* 98:598–605.
144. Liuzzi A, Chiodini PG, Oppizzi G, Botalla L, Verde G, De Stefano L, Colussi G, Graf KJ, Horowski R (1978) Lisuride hydrogen maleate: evidence for a long lasting dopaminergic activity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 46:196–202.

145. De Cecco L, Venturini PL, Ragni N, Rossato P, Maganza C, Gaggero Gillam et al. (2006) Treatment of Prolactinomas *Endocrine Reviews* 27:485–534 525.
146. Dallabonzana D, Liuzzi A, Oppizzi G, Cozzi R, Verde G, Chiodini P, Rainer E, Dorow R, Horowski R (1986) Chronic treatment of pathological hyperprolactinemia and acromegaly with the new ergot derivative terguride. *J Clin Endocrinol Metab* 63:1002–1007.
147. Kissner DG, Jarrett JC (1980) Side effects of bromocriptine. *N Engl J Med* 302:749–750.
148. Webster J (1996) A comparative review of the tolerability profiles of dopamine agonists in the treatment of hyperprolactinaemia and inhibition of lactation. *Drug Saf* 14:228–238.
149. Wass JA, Thorner MO, Besser GM (1976) Letter: Digital vasospasm with bromocriptine. *Lancet* 1:1135-11.
150. Dutz W (1992) Drugs stimuli on dopamine receptors. In: Dukes MNG, ed. *Meyler's side effects of drugs, an encyclopedia of adverse reactions and interactions*. 12th ed. Amsterdam: Elsevier 317–318.
151. Bende M, Bergman B, Sjogren C (1993) Nasal mucosal congestion after treatment with bromocriptine. *Laryngoscope* 103:1142–1144.
152. Vlissides DN, Gill D, Castelow J (1978) Bromocriptine-induced mania? *Br Med J* 1: 510-510.
153. Pearson KC (1981) Mental disorders from low-dose bromocriptine. *N Engl J Med* 305:173- 173.
154. Le Feuvre CM, Isaacs AJ, Frank OS 1982 Bromocriptine-induced psychosis in acromegaly. *Br Med J (Clin Res Ed)* 285:1315-1315.
155. Turner TH, Cookson JC, Wass JA, Drury PL, Price PA, Besser GM (1984) Psychotic reactions during treatment of pituitary tumours with dopamine agonists. *Br Med J (Clin Res Ed)* 289:1101–1103.

156. Paus S, Brecht HM, Koster J, Seeger G, Klockgether T, Wullner U (2003) Sleep attacks, daytime sleepiness, and dopamine agonists in Parkinson's disease. *Mov Disord* 18:659–667.
157. Aronoff SL, Daughaday WH, Laws Jr ER (1979) Bromocriptine treatment of prolactinomas. *N Engl J Med* 300:1391-1391.
158. Afshar F, Thomas A (1982) Bromocriptine-induced cerebrospinal fluid rhinorrhea. *Surg Neurol* 18:61–63.
159. Baskin DS, Wilson CB (1982) CSF rhinorrhea after bromocriptine for prolactinoma. *N Engl J Med* 306:178.
160. Landolt AM (1982) Cerebrospinal fluid rhinorrhea: a complication of therapy for invasive prolactinomas. *Neurosurgery* 11:395–401.
161. Kok JG, Bartelink AK, Schulte BP, Smals A, Pieters G, Meyer E, Merx H (1985) Cerebrospinal fluid rhinorrhea during treatment with bromocriptine for prolactinoma. *Neurology* 35:1193–1195.
162. Leong KS, Foy PM, Swift AC, Atkin SL, Hadden DR, MacFarlane IA (2000) CSF rhinorrhoea following treatment with dopamine agonists for massive invasive prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 52:43–49.
163. Giampietro O, Ferdeghini M, Petrini M (1981) Severe leukopenia and mild thrombocytopenia after chronic bromocriptine (CB-154) administration. *Am J Med Sci* 281:169–172.
164. Marshall AW, Jakobovits AW, Morgan MY (1982) Bromocriptine associated hyponatraemia in cirrhosis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 285: 1534–1535.
165. Eickman FM (1992) Recurrent myocardial infarction in a postpartum patient receiving bromocriptine. *Clin Cardiol* 15:781–783.
166. Blackard WG (1993) Edema an infrequently recognized complication of bromocriptine and other ergot dopaminergic drugs. *Am J Med* 94:445-445.

167. Larrazet F, Spaulding C, Lobreau HJ, Weber S, Guerin F (1993) Possible bromocriptine-induced myocardial infarction. *Ann Intern Med* 118:199–200.
168. Molitch ME (1999) Medical treatment of prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 28:143–169.
169. Rains CP, Bryson HM, Fitton A (1995) Cabergoline. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in the treatment of hyperprolactinaemia and inhibition of lactation. *Drugs* 49:255–279.
170. Bhatt MH, Keenan SP, Fleetham JA, Calne DB (1991) Pleuropulmonary disease associated with dopamine agonist therapy. *Ann Neurol* 30:613–616.
171. Frans E, Dom R, Demedts M (1992) Pleuropulmonary changes during treatment of Parkinson's disease with a long-acting ergot derivative, cabergoline. *Eur Respir J* 5:263–265.
172. Guptha SH, Promnitz AD (2005) Pleural effusion and thickening due to cabergoline use in a patient with Parkinson's disease. *Eur J Intern Med* 16:129–131.
173. Ling LH, Ahlskog JE, Munger TM, Limper AH, Oh JK (1999) Constrictive pericarditis and pleuropulmonary disease linked to ergot dopamine agonist therapy (cabergoline) for Parkinson's disease. *Mayo Clin Proc* 74:371–375.
174. Horvath J, Fross RD, Kleiner-Fisman G, Lerch R, Stalder H, Liaudat S, Raskoff WJ, Flachsbarth KD, Rakowski H, Pache JC, Burkhard PR, Lang AE (2004) Severe multivalvular heart disease: a new complication of the ergot derivative dopamine agonists. *Mov Disord* 19:656–662.
175. Pinero A, Marcos-Alberca P, Fortes J (2005) Cabergoline-related severe restrictive mitral regurgitation. *N Engl J Med* 353:1976–197.
176. Redfield MM, Nicholson WJ, Edwards WD, Tajik AJ (1992) Valve disease associated with ergot alkaloid use: echocardiographic and pathologic correlations. *Ann Intern Med* 117:50–52.

177. Connolly HM, Crary JL, McGoon MD, Hensrud DD, Edwards BS, Edwards WD, et al. (1997) Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med.* 337: 581-8.
178. Wakil A, Rigby AS, Clark AL, Kallvikbacka-Bennett A, Atkin SL (2008). Low dose cabergoline for hyperprolactinaemia is not associated with clinically significant valvular heart disease. *Eur J Endocrinol*159:R11-4.
179. Lancellotti P, Livadariu E, Markov M, Daly AF, Burlacu MC, Betaea D, Pierard L, Beckers A (2008) Cabergoline and the risk of valvular lesions in endocrine disease. *Eur J Endocrinol* 159:1–5.
180. Kars M, Pereira AM, Bax JJ, Romijn JA. (2008). Cabergoline and cardiac valve disease in prolactinoma patients: additional studies during long-term treatment are required. *Eur J Endocrinol*159:363-7.
181. Colao A, Galderisi M, Di Sarno A, Pardo M, Gaccione M, D'Andrea M, Guerra E, Pivonello R, Lerro G, Lombardi G (2008) Increased prevalence of tricuspid regurgitation in patients with prolactinomas chronically treated with cabergoline. *J Clin Endocrinol Metab* 93:3777–3784.
182. Bogazzi F, Buralli S, Manetti L, et al. (2008) Treatment with low doses of cabergoline is not associated with increased prevalence of cardiac valve regurgitation in patients with hyperprolactinaemia. *Int J Clin Pract* 62:1864-9.
183. Bogazzi F, Manetti L, Raffaelli V, Lombardi M, Rossi G, Martino E (2008) Cabergoline therapy and the risk of cardiac valve regurgitation in patients with hyperprolactinemia: a meta-analysis from clinical studies. *J Endocrinol Invest* 31:1119–1123.
184. Herring N, Szmigielski C, Becher H, Karavitaki N, Wass JA (2009). Valvular heart disease and the use of cabergoline for the treatment of prolactinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 70:104-8.

185. Vallette S, Serri K, Rivera J, et al. (2009) Long-term cabergoline therapy is not associated with valvular heart disease in patients with prolactinomas. *Pituitary* 12:153-7.
186. Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe E (2007) Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med* 356:29–38.
187. Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesei S, Pezzoli G (2007) Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 356:39–46.
188. Jähnichen S, Horowski R, Pertz H.H (2005). Agonism at 5-HT_{2B} receptors is not a class effect of the ergolines. *Eur J Pharmacol.* 513:225-8.
189. Kvernmo T, Härtter S, Burger E (2006). A review of the receptor-binding and pharmacokinetic properties of dopamine agonists. *Clin Ther.* 28:1065-78.
190. Judit H, Robin DF, Galit K-F, René L, Hans S, Suzanne L, et al. (2004) Severe multivalvular heart disease: A new complication of the ergot derivative dopamine agonists. *Mov Disord.* 19:656- 62.
191. Serratrice J, Disdier P, Habib G, Viallet F, Weiller PJ (2002). Fibrotic valvular heart disease subsequent to bromocriptine treatment. *Cardiol Rev* 10:334-6.
192. Muller T, Fritze J (2003). Fibrosis associated with dopamine agonist therapy in parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 26:109- 111.
193. Hofmann C, Penner U, Dorow R, Pertz HH, Jahnichen S, Horowski R, et al. (2006) Lisuride, a dopamine receptor agonist with 5- HT_{2B} receptor antagonist properties: absence of cardiac valvulopathy adverse drug reaction reports supports the concept of a crucial role for 5-HT_{2B} receptor agonism in cardiac valvular fibrosis. *Clin Neuropharmacol*29:80-6.
194. Bana DS, LeCompte PM, Shah Y, Graham JR (1974). Cardiac murmurs and endocardial fibrosis associated with methysergide therapy. *Am Heart J* 88:640-55.

195. Misch KA (1974). Development of heart valve lesions during methysergide therapy. *Br Med J* 2:365-6.
196. Hauck AJ, Danielson GK, Mullany CJ, Bresnahan DR (1990) Mitral and aortic valve disease associated with ergotamine therapy for migraine. Report of two cases and review of literature. *Arch Pathol Lab Med* 114:62-4.
197. Simula DV, Edwards WD, Tazelaar HD, Connolly HM, Schaff HV (. 2002) Surgical pathology of carcinoid heart disease: a study of 139 valves from 75 patients spanning 20 years. *Mayo Clin Proc*77:139-47.
198. Abad López A, Estrella Santos A, García Pavía P, González Mirelis J, Brito Sanfiel M, Palacios García N, et al. (2008) Tratamiento de la hiperprolactinemia con cabergolina a dosis bajas y riesgo de insuficiencia valvular. Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Bilbao. Abstract CO99.
199. Paniagua Ruiz A, Varela Da Costa C, Aragón Valera C, García-Esquinas E, Moya JL, Ruiz S, et al. (2008) Estudio casos-control de la función valvular cardíaca en pacientes tratados con dopaminérgicos ergóticos o similares por hiperprolactinemia. Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Bilbao. Abstract P 114.
200. Delorme S, Serri K, Beauregard C, Mircescu H, Bourdeau I, Houde G, et al. (2008) Long-term cabergoline therapy and prevalence of valvular heart disease in patients with prolactinomas: preliminary results from a prospective multicenter study. *Endocrine Society Congress*. San Francisco. Abstract P3-747.
201. Devin JK, Lakhani VT, Byrd 3rd BF, Blevins Jr LS (2008) Prevalence of valvular heart disease in a cohort of patients taking cabergoline for management of hyperprolactinemia. *Endocr Pract* 14:672–677.
202. Nachtigall LB, Valassi E, Lo J, et al. (2010) Gender effects on cardiac valvular function in hyperprolactinaemic patients receiving cabergoline: a retrospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 72:53-8.

203. Nachtigall LB, Valassi E, McCarty D, Passeri J, Whitely R, Utz A, et al. (2008) Cardiac valvular function in hyperprolactinemic patients receiving cabergoline. Endocrine Society Congress. San Francisco. Abstract OR 27-2.
204. Jagmeet PS, Jane CE, Daniel L, Martin GL, Lisa AF, Deborah LF, et al. (1999) Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 83:897-902.
205. Cheryl LR, Hoda AC, Carla Y, Julius MG (2007). Prevalence and clinical correlates of isolated mitral, isolated aortic regurgitation, and both in adults aged 21 to 35 years (from the CARDIA Study). *Am J Cardiol* 99: 830-4.
206. Choong CY, Abascal VM, Weyman J, Levine RA, Gentile F, Thomas JD, et al. (1989) Prevalence of valvular regurgitation by Doppler echocardiography in patients with structurally normal hearts by two-dimensional echocardiography. *Am Heart J* 117:636-42.
207. Cawood T, Bridgman P, Hunter L, Cole D (2009). Low-dose cabergoline causing valvular heart disease in a patient treated for prolactinoma. *Intern Med J* 39:266-7.
208. Lahera Vargas, M; Escobar Cervantes, C; Alameda Hernando, C; Varela da Costa, C. (2009) Cabergolina en la hiperprolactinemia y enfermedad vascular cardíaca. *Endocrinol Nutr* 56: 412-7.
209. Colao A, Di Sarno A, Sarnacchiaro F, Ferone D, Di Renzo G, Merola B, Annunziato L, Lombardi G (1997) Prolactinomas resistant to standard dopamine agonists respond to chronic cabergoline treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 82:876–883.
210. Avorn J, Schneeweiss S, Sudarsky LR, Benner J, Kiyota Y, Levin R, Glynn RJ (2005) Sudden uncontrollable somnolence and medication use in Parkinson disease. *Arch Neurol* 62:1242–1248.

211. Horowitz BL, Hamilton DJ, Sommers CJ, Bryan RN, Boyd 3rd AE (1983) Effect of bromocriptine and pergolide on pituitary tumor size and serum prolactin. *AJNR Am J Neuroradiol* 4:415–417.
212. Pritchett AM, Morrison JF, Edwards WD, Schaff HV, Connolly HM, Espinosa RE (2002) Valvular heart disease in patients taking pergolide. *Mayo Clin Proc* 77:1280–1286.
213. Lanier WL (2003) Additional insights into pergolide-associated valvular heart disease. *Mayo Clin Proc* 78:684–686.
214. Van Camp G, Flamez A, Cosyns B, et al. (2004) Treatment of Parkinson's disease with pergolide and relation to restrictive valvular heart disease. *Lancet* 363:1179-83.
215. Van Camp G, Flamez A, Cosyns B, Goldstein J, Perdaens C, Schoors D (2003). Heart valvular disease in patients with Parkinson's disease treated with high-dose pergolide. *Neurology. Lancet* 61: 859-61.
216. Vance ML, Cragun JR, Reimnitz C, Chang RJ, Rashef E, Blackwell RE, Miller MM, Molitch ME (1989) CV 205–502 treatment of hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 68:336–339.
217. Rasmussen C, Brownell J, Bergh T. (1991) Clinical response and prolactin concentration in hyperprolactinemic women during and after treatment for 24 months with the new dopamine agonist, CV 205-502. *Acta Endocrinol (Copenh)* 125:170-6.
218. Shoham Z, Homburg R, Jacobs HS (1991) CV 205–502—effectiveness, tolerability, and safety over 24-month study. *Fertil Steril* 55:501–506.
219. Brue T, Pellegrini I, Gunz G, Morange I, Dewailly D, Brownell J, Enjalbert A, JaquetP (1992) Effects of the dopamine agonist CV205–502 in human prolactinomas resistant to bromocriptine. *J Clin Endocrinol Metab* 74:577–584.

220. Barnett PS, Palazidou E, Miell JP, Coskeran PB, Butler J, Dawson JM, Maccabe J, McGregor AM (1991) Endocrine function, psychiatric and clinical consequences in patients with macroprolactinomas after long-term treatment with the new non-ergot dopamine agonist CV205–502. *Q J Med* 81:891–906.
221. Assies J, Verhoeff NP, Bosch DA, Hofland LJ (1993) Intracranial dissemination of a macroprolactinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 38:539–546.
222. Van der Heijden PF, Lappohn RE, Corbey RS, de Goeij WB, Brownell J, Rolland R (1989) The effectiveness, safety, and tolerability of CV205–502 in hyperprolactinemic women: a 12-month study. *Fertil Steril* 52:574–579.
223. Van der Heijden PF, de Wit W, Brownell J, Schoemaker J, Rolland R (1991) CV 205–502, a new dopamine agonist, versus bromocriptine in the treatment of hyperprolactinaemia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 40:111–118.
224. Pellegrini I, Rasolonjanahary R, Gunz G, Bertrand P, Delivet S, Jedynak CP, Kordon C, Peillon F, Jaquet P, Enjalbert A (1989) Resistance to bromocriptine in prolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 69:500–509.
225. Delgrange E, Maiter D, Donckier J (1996) Effects of the dopamine agonist cabergoline in patients with prolactinoma intolerant or resistant to bromocriptine. *Eur J Endocrinol* 134:454–456.
226. Di Sarno A, Landi ML, Cappabianca P, Di Salle F, Rossi FW, Pivonello R, Di Somma C, Faggiano A, Lombardi G, Colao A (2001) Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy. *J Clin Endocrinol Metab* 86:5256–5261.
227. Kukstas LA, Domec C, Bascles L, Bonnet J, Verrier D, Israel JM, Vincent JD (1991) Different expression of the two dopaminergic D2 receptors, D2415 and D2444, in two types of lactotroph each characterized by their response to dopamine, and modification of expression by sex steroids. *Endocrinology* 129:1101–1103.

228. Missale C, Boroni F, Losa M, Giovanelli M, Zanellato A, Dal Toso R, Balsari A, Spano P (1993) Nerve growth factor suppresses the transforming phenotype of human prolactinomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 90:7961–7965.
229. Hayes G, Biden TJ, Selbie LA, Shine J (1992) Structural subtypes of the dopamine D2 receptor are functionally distinct: expression of the cloned D2A and D2B subtypes in a heterologous cell line. *Mol Endocrinol* 6:920–926.
230. Montmayeur JP, Guiramand J, Borrelli E (1993) Preferential coupling between dopamine D2 receptors and G-proteins. *Mol Endocrinol* 7:161–170.
231. Senogles SE (1994) The D2 dopamine receptor isoforms signal through distinct Gi α proteins to inhibit adenylyl cyclase. A study with site directed mutant Gi α proteins. *J Biol Chem* 269:23120–23127.
232. Missale C, Losa M, Sigala S, Balsari A, Giovanelli M, Spano PF (1996) Nerve growth factor controls proliferation and progression of human prolactinoma cell lines through an autocrine mechanism. *Mol Endocrinol* 10:272–285.
233. Missale C, Spano P (1998) Nerve growth factor in pituitary development and pituitary tumors. *Front Neuroendocrinol* 19:128–150.
234. Fiorentini C, Guerra N, Facchetti M, Finardi A, Tiberio L, Schiaffonati L, Spano P, Missale C (2002) Nerve growth factor regulates dopamine D(2) receptor expression in prolactinoma cell lines via p75(NGFR)-mediated activation of nuclear factor-B. *Mol Endocrinol* 16:353–366.
235. Facchetti M, Uberti D, Memo M, Missale C (2004) Nerve growth factor restores p53 function in pituitary tumor cell lines via trk A-mediated activation of phosphatidylinositol 3-kinase. *Mol Endocrinol* 18:162–172.
236. Dallabonzana D, Spelta B, Oppizzi G, Tonon C, Luccarelli G, Chiodini PG, Liuzzi A (1983) Reenlargement of macroprolactinomas during bromocriptine treatment: report of two cases. *J Endocrinol Invest* 6:47–50.
237. Bredahl HD, Topliss DJ, Pike JW (1983) Failure of bromocriptine to maintain reduction in size of a macroprolactinoma. *Br Med J (Clin Res Ed)* 287:451–452.

238. Hurel SJ, Harris PE, Mc Nicol AM, Foster S, Kelly WF, Baylis PH (1997) Metastatic prolactinoma: effect of octreotide, cabergoline, carboplatin and etoposide; immunocytochemical analysis of proto-oncogene expression. *J Clin Endocrinol Metab* 82:2962–2965.
239. Delgrange E, Crabbe J, Donckier J (1998) Late development of resistance to bromocriptine in a patient with macroprolactinoma. *Horm Res* 49:250–253.
240. Winkelmann J, Pagotto U, Theodoropoulou M, Tatsch K, Saeger W, Muller A, Arzberger T, Schaaf L, Schumann EM, Trenkwalder C, Stalla GK (2002) Retention of dopamine 2 receptor mRNA and absence of the protein in craniospinal and extracranial metastasis of a malignant prolactinoma: a case report. *Eur J Endocrinol* 146:81–88.
241. Pascal-Vigneron V, Weryha G, Bosc M, Leclere J (1995) Hyperprolactinemic amenorrhea: treatment with cabergoline versus bromocriptine. Results of a national multicenter randomized double-blind study. *Presse Med* 24:753–757.
242. Radwanska E, Mc Garrigle HH, Little V, Lawrence D, Sarris S, Swyer GI (1979) Induction of ovulation in women with hyperprolactinemic amenorrhea using clomiphene and human chorionic gonadotropin or bromocriptine. *Fertil Steril* 32:187–192.
243. Leyendecker G, Struve T, Plotz EJ (1980) Induction of ovulation with chronic intermittent (pulsatile) administration of LH-RH in women with hypothalamic and hyperprolactinemic amenorrhea. *Arch Gynecol* 229:177–190.
244. Crosignani PG, Ferrari C, Scarduelli C, Picciotti MC, Caldara R, Malinverni A (1981) Spontaneous and induced pregnancies in hyperprolactinemic women. *Obstet Gynecol* 58:708–713.
245. Biswas M, Smith J, Jadon D, McEwan P, Rees DA, Evans LM, Scanlon MF, Davies JS (2005) Long-term remission following withdrawal of dopamine agonist therapy in subjects with microprolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 63:26–31.

246. Johnston DG, Prescott RW, Kendall-Taylor P, Hall K, Crombie AL, Hall R, McGregor A, Watson MJ, Cook DB (1983) Hyperprolactinemia. Long-term effects of bromocriptine. *Am J Med* 75:868–874.
247. Zárate A, Canales ES, Cano C, Pilonieta CJ (1983) Follow-up of patients with prolactinomas after discontinuation of long-term therapy with bromocriptine. *Acta Endocrinol (Copenh)* 104:139–142.
248. Johnston, D.J., Hall, K., Kendall- Taylor, P., Patrick, D., Watson, M., Cook, D.B. (1984) Effect of dopamine agonist withdrawal after long-term therapy in prolactinomas: studies with high-definition computerised tomography. *Lancet* 2: 187-192.
249. Maxson WS, Dudzinski M, Handwerger SH, Hammond CB (1984) Hyperprolactinemic response after bromocriptine withdrawal in women with prolactin-secreting pituitary tumors. *Fertil Steril* 41:218– 223.
250. Moriondo P, Travaglini P, Nissim M, Conti A, Faglia G (1985) Bromocriptine treatment of microprolactinomas: evidence of stable prolactin decrease after drug withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 60: 764–772.
251. Winkelmann W, Allolio B, Deuss U, Heesen D, Kaulen D (1985) Persisting normoprolactinemia after withdrawal of bromocriptine long-term therapy in patients with prolactinomas. In: MacLeod RM, Thorner MO, Scapagnini U, eds. *Basic and clinical correlates*. Padova, Italy: Liviana Press: 817–822.
252. Wang C, Lam KS, Ma JT, Chan T, Liu MY, Yeung RT (1987) Long-term treatment of hyperprolactinaemia with bromocriptine: effect of drug withdrawal. *Clin Endocrinol (Oxf)* 27:363-71.
253. Van 't Verlaat JW, Crougths RJ (1991) Withdrawal of bromocriptine after long-term therapy for macroprolactinomas; effect on plasma prolactin and tumour size. *Clin Endocrinol (Oxf)* 34: 175-8. Comment in: *Clin Endocrinol (Oxf)* 34: 173-4.

254. Cannavo S, Curto L, Squadrito S, Almoto B, Vieni A, Trimarchi F (1999) Cabergoline: a first-choice treatment in patients with previously untreated prolactin-secreting pituitary adenoma. *J Endocrinol Invest* 22:354–359.
255. Passos, V.Q., Souza, J.J., Musolino, N.R. & Bronstein, M.D. (2002) Long-term follow-up of prolactinomas: normoprolactinemia after bromocriptine withdrawal. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 87: 3578–3582.
256. Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P, Di Somma C, Pivonello R, Lombardi G. (2003) Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. *N Engl J Med* 349: 2023-33.
257. John AH Wass (2006). When to discontinue treatment of prolactinoma? *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism* 2: 298-299.
258. Karunakaran S, Page RC, Wass JA (2001) The effect of the menopause on prolactin levels in patients with hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 54:295–300.
259. Kharlip J, Salvatori R, Yenokyan G, Wand GS (2009) Recurrence of Hyperprolactinemia following Withdrawal of Long-Term Cabergoline Therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 94:2428–2436.
260. Klibanski, A (2009) Dopamine Agonist Therapy in Prolactinomas: When Can Treatment Be Discontinued?. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 94: 2247-2249.
261. Delitala G, Masala A, Alagna S, Devilla L, Lotti G (1977) Metergoline in the inhibition of puerperal lactation. *Br Med J* 1:744–746.
262. Crosignani PG, Lombroso GC, Caccamo A, Reschini E, Peracchi M (1978) Suppression of puerperal lactation by metergoline. *Obstet Gynecol* 51:113–115.
263. Bohnet HG, Kato K, De Moll H (1988) Prolactin stimulation tests: different response patterns after bromocriptine, lisuride, and metergoline treatment of puerperal women. *Obstet Gynecol* 71:53–55.

264. Jane JA (2004) Surgical techniques in transsphenoidal surgery: what is the standard of care in pituitary adenoma surgery? *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 14:264–270.
265. Feigenbaum SL, Downey DE, Wilson CB, Jaffe RB (1996) Transsphenoidal pituitary resection for preoperative diagnosis of prolactin-secreting pituitary adenoma in women: long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 81:1711–1719.
266. Amar AP, Couldwell WT, Chen JC, Weiss MH (2002) Predictive value of serum prolactin levels measured immediately after transsphenoidal surgery. *J Neurosurg* 97:307–314.
267. Landolt AM, Keller PJ, Froesch ER, Mueller J (1982) Bromocriptine: does it jeopardise the result of later surgery for prolactinomas? *Lancet* 2:657–658.
268. Weiss MH, Wycoff RR, Yadley R, Gott P, Feldon S (1983) Bromocriptine treatment of prolactin-secreting tumors: surgical implications. *Neurosurgery* 12:640–642.
269. Faglia G, Moriondo P, Travaglini P, Giovanelli MA (1983) Influence of previous bromocriptine therapy on surgery for microprolactinoma. *Lancet* 1:133–134.
270. Fahlbusch R, Buchfelder M, Rjosk HK, von Werder K (1984) Influence of preoperative bromocriptine therapy on success of surgery for microprolactinoma. *Lancet* 2: 520-520.
271. Giovanelli M, Losa M, Mortini P, Acerno S, Giugni E (1996) Surgical results in microadenomas. *Acta Neurochir Suppl* 65:11–12.
272. Tyrrell JB, Lamborn KR, Hannegan LT, Applebury CB, Wilson CB (1999) Transsphenoidal microsurgical therapy of prolactinomas: initial outcomes and long-term results. *Neurosurgery* 44:254–261.
273. Gokalp HZ, Deda H, Attar A, Ugur HC, Arasil E, Egemen N (2000) The neurosurgical management of prolactinomas. *J Neurosurg Sci* 44:128–132.

274. Shrivastava RK, Arginteanu MS, King WA, Post KD (2002) Giant prolactinomas: clinical management and long-term follow up. *J Neurosurg* 97:299–306.
275. Liu JK, Couldwell WT (2004) Contemporary management of prolactinomas. *Neurosurg Focus* 16: E2.
276. Shimon I, Yan X, Taylor JE, Weiss MH, Culler MD, Melmed S (1997) Somatostatin receptor (SSTR) subtype-selective analogues differentially suppress in vitro growth hormone and prolactin in human pituitary adenomas. Novel potential therapy for functional pituitary tumors. *J Clin Invest* 100:2386–2392.
277. Jaquet P, Ouafik L, Saveanu A, Gunz G, Fina F, Dufour H, Culler MD, Moreau JP, Enjalbert A (1999) Quantitative and functional expression of somatostatin receptor subtypes in human prolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 84:3268–3276.
278. Rocheville M, Lange DC, Kumar U, Patel SC, Patel RC, Patel YC (2000) Receptors for dopamine and somatostatin: formation of hetero-oligomers with enhanced functional activity. *Science* 288:154–157.
279. Ben-Jonathan N, Hnasko R (2001) Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor. *Endocr Rev* 22:724–763.
280. Gooren LJ, Assies J, Asscheman H, de Slegte R, van Kessel H (1988) Estrogen-induced prolactinoma in a man. *J Clin Endocrinol Metab* 66:444–446.
281. Serri O, Noiseux D, Robert F, Hardy J (1996) Lactotroph hyperplasia in an estrogen treated male-to-female transsexual patient. *J Clin Endocrinol Metab* 81:3177–3179.
282. Possinger K (2004) Fulvestrant: a new treatment for postmenopausal women with hormone-sensitive advanced breast cancer. *Expert Opin Pharmacother* 5:2549–2558.

283. Lamberts SW, Verleun T, Oosterom R (1982) Effect of tamoxifen administration on prolactin release by invasive prolactin-secreting pituitary adenomas. *Neuroendocrinology* 34:339–342.
284. Gillam MP, Middler S, Freed DJ, Molitch ME (2002) The novel use of very high doses of cabergoline and a combination of testosterone and an aromatase inhibitor in the treatment of a giant prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 87:4447–4451.
285. Grumbach MM, Auchus RJ (1999) Estrogen: consequences and implications of human mutations in synthesis and action. *J Clin Endocrinol Metab* 84:4677–4694.
286. Eastell R, Hannon R (2005) Long-term effects of aromatase inhibitors on bone. *J Steroid Biochem Mol Biol* 95:151–154.
287. Ciccarelli E, Faccani G, Longo A, Dalle Ore G, Papotti M, Grottoli S, Razzore P, Ghe C, Muccioli G (1995) Prolactin receptors in human pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 42:487–491.
288. Jin L, Qian X, Kulig E, Scheithauer BW, Calle-Rodrigue R, Abboud C, Davis DH, Kovacs K, Lloyd RV (1997) Prolactin receptor messenger ribonucleic acid in normal and neoplastic human pituitary tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 82:963–968.
289. Steger RW, Chandrashekar V, Zhao W, Bartke A, Horseman ND (1998) Neuroendocrine and reproductive functions in male mice with targeted disruption of the prolactin gene. *Endocrinology* 139:3691–3695.
290. Schuff KG, Hentges ST, Kelly MA, Binart N, Kelly PA, Iuvone PM, Asa SL, Low MJ (2002) Lack of prolactin receptor signaling in mice results in lactotroph proliferation and prolactinomas by dopamine dependent and -independent mechanisms. *J Clin Invest* 110:973–981.

291. Goffin V, Bernichtein S, Touraine P, Kelly PA (2005) Development and potential clinical uses of human prolactin receptor antagonists. *Endocr Rev* 26:400–422.
292. Davis JR, Mc Neilly AS (2001) Is pituitary gene therapy realistic? *Clin Endocrinol (Oxf)* 55:427–433.
293. Wilson JM (1996) Adenoviruses as gene-delivery vehicles. *N Engl J Med* 334:1185–1187.
294. Missale C, Boroni F, Frassine M, Caruso A, Spano P (1995) Nerve growth factor promotes the differentiation of pituitary mammothroph cells in vitro. *Endocrinology* 136:1205–1213.
295. Missale C, Losa M, Boroni F, Giovanelli M, Balsari A, Spano PF (1995) Nerve growth factor and bromocriptine: a sequential therapy for human bromocriptine-resistant prolactinomas. *Br J Cancer* 72:1397–1399.
296. Nguyen CB, Harris L, Szonyi E, Baughman SA, Hale VG, Dybdal NO, Sadick MD, Escandon E (2000) Tissue disposition and pharmacokinetics of recombinant human nerve growth factor after acute and chronic subcutaneous administration in monkeys. *Drug Metab Dispos* 28:598–607.
297. Schifitto G, Yiannoutsos C, Simpson DM, Adornato BT, Singer EJ, Hollander H, Marra CM, Rubin M, Cohen BA, Tucker T, Koralnik IJ, Katzenstein D, Haidich B, Smith ME, Shriver S, Millar L, Clifford DB, McArthur JC (2001) Long-term treatment with recombinant nerve growth factor for HIV-associated sensory neuropathy. *Neurology* 57:1313–1316.
298. Apfel SC, Schwartz S, Adornato BT, Freeman R, Biton V, Rendell M, Vinik A, Giuliani M, Stevens JC, Barbano R, Dyck PJ (2000) Efficacy and safety of recombinant human nerve growth factor in patients with diabetic polyneuropathy: a randomized controlled trial. rh NGF Clinical Investigator Group. *JAMA* 284:2215–2221.

299. Tuszynski MH, Thal L, Pay M, Salmon DP, U HS, Bakay R, Patel P, Blesch A, Vahlsing HL, Ho G, Tong G, Potkin SG, Fallon J, Hansen L, Mufson EJ, Kordower JH, Gall C, Conner J (2005) A phase 1 clinical trial of nerve growth factor gene therapy for Alzheimer disease. *Nat Med* 11:551–555.
300. Asa SL, Ezzat S (2002) The pathogenesis of pituitary tumours. *Nat Rev Cancer* 2:836–849.
301. Ezzat S (2003) Pituitary tumor pathogenesis—the hunt for novel candidate genes continues. *J Clin Endocrinol Metab* 88:5116–5118.
302. Heaney AP, Melmed S (2004) Molecular targets in pituitary tumours. *Nat Rev Cancer* 4:285–295.
303. Kohn EC, Lu Y, Wang H, Yu Q, Yu S, Hall H, Smith DL, Meric-Bernstam F, Hortobagyi GN, Mills GB (2004) Molecular therapeutics: promise and challenges. *Semin Oncol* 31:39–53.
304. Fagin JA (2004) How thyroid tumors start and why it matters: kinase mutants as targets for solid cancer pharmacotherapy. *J Endocrinol* 183:249–256.
305. Kallioniemi O (2004) Medicine: profile of a tumour. *Nature* 428:379–382.
306. Paez-Pereda M, Giacomini D, Echenique C, Stalla GK, Holsboer F, Arzt E (2005) Signaling processes in tumoral neuroendocrine pituitary cells as potential targets for therapeutic drugs. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord* 5:259–267.
307. Yin P, Arita J (2000) Differential regulation of prolactin release and lactotrope proliferation during pregnancy, lactation and the estrous cycle. *Neuroendocrinology* 72:72–79.
308. Rigg LA, Lein A, Yen SS (1977) Pattern of increase in circulating prolactin levels during human gestation. *Am J Obstet Gynecol* 129:454–456.

309. Ferriani RA, Silva-de-Sa MF, de-Lima-Filho EC (1986) A comparative study of longitudinal and cross-sectional changes in plasma levels of prolactin and estradiol during normal pregnancy. *Braz J Med Biol Res* 19:183–188.
310. Gonzalez JG, Elizondo G, Saldivar D, Nanez H, Todd LE, Villarreal JZ (1988) Pituitary gland growth during normal pregnancy: an in vivo study using magnetic resonance imaging. *Am J Med* 85:217–220.
311. Elster AD, Sanders TG, Vines FS, Chen MY (1991) Size and shape of the pituitary gland during pregnancy and post partum: measurement with MR imaging. *Radiology* 181:531–535.
312. Dinc H, Esen F, Demirci A, Sari A, Resit Gumele H (1998) Pituitary dimensions and volume measurements in pregnancy and post partum. MR assessment. *Acta Radiol* 39:64–69.
313. Gemzell C, Wang CF (1979) Outcome of pregnancy in women with pituitary adenoma. *Fertil Steril* 31:363–372.
314. Molitch ME (1985) Pregnancy and the hyperprolactinemic woman. *N Engl J Med* 312:1364–137.
315. Kupersmith MJ, Rosenberg C, Kleinberg D (1994) Visual loss in pregnant women with pituitary adenomas. *Ann Intern Med* 121:473–477.
316. Rossi AM, Vilska S, Heinonen PK (1995) Outcome of pregnancies in women with treated or untreated hyperprolactinemia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 63:143–146.
317. Musolino NR, Bronstein MD (2001) Prolactinomas and pregnancy. In: Bronstein MD, ed. *Pituitary tumors and pregnancy*. Norwell, MA: Kluwer Academic Publishers 91–108.
318. Bergh T, Nillius SJ, Wide L (1978) Clinical course and outcome of pregnancies in amenorrhoeic women with hyperprolactinaemia and pituitary tumors. *Br Med J* 1:875–880.

319. Thorner MO, Edwards CR, Charlesworth M, Dacie JE, Moulton PJ, Rees LH, Jones AE, Besser GM (1979) Pregnancy in patients presenting with hyperprolactinaemia. *Br Med J* 2:771–774.
320. Van Roon E, van der Vijver JC, Gerretsen G, Hekster RE, Wattendorff RA (1981) Rapid regression of a suprasellar extending prolactinoma after bromocriptine treatment during pregnancy. *Fertil Steril* 36:173–177.
321. Maeda T, Ushiroyama T, Okuda K, Fujimoto A, Ueki M, Sugimoto O (1983) Effective bromocriptine treatment of a pituitary macroadenoma during pregnancy. *Obstet Gynecol* 61:117–121.
322. Crosignani P, Ferrari C, Mattei AM (1984) Visual field defects and reduced visual acuity during pregnancy in two patients with prolactinoma: rapid regression of symptoms under bromocriptine. Case reports. *Br J Obstet Gynaecol* 91:821–823.
323. Belchetz PE, Carty A, Clearkin LG, Davis JC, Jeffreys RV, Rae PG (1986) Failure of prophylactic surgery to avert massive pituitary expansion in pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 25:325–330.
324. Tan SL, Jacobs HS (1986) Rapid regression through bromocriptine therapy of a suprasellar extending prolactinoma during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 24:209–215.
325. Liu C, Tyrrell JB (2001) Successful treatment of a large macroprolactinoma with cabergoline during pregnancy. *Pituitary* 4:179–185.
326. Krupp P, Monka C, Richter K (1988) The safety aspects of infertility treatments. *Proc of the Second World Congress of Gynecology and Obstetrics, Rio de Janeiro, Brazil* p 9.
327. Raymond JP, Goldstein E, Konopka P, Leleu MF, Merceron RE, Loria Y (1985) Follow-up of children born of bromocriptine-treated mothers. *Horm Res* 22:239–246.

328. Bigazzi M, Ronga R, Lancranjan I, Ferraro S, Branconi F, Buzzoni P, Martorana G, Scarselli GF, Del Pozo E (1979) A pregnancy in an acromegalic woman during bromocriptine treatment: effects on growth hormone and prolactin in the maternal, fetal, and amniotic compartments. *J Clin Endocrinol Metab* 48:9–12.
329. Morange I, Barlier A, Pellegrini I, Brue T, Enjalbert A, Jaquet P (1996) Prolactinomas resistant to bromocriptine: long-term efficacy of quinagolide and outcome of pregnancy. *Eur J Endocrinol* 135:413–420.
330. De Mari M, Zenzola A, Lamberti P (2002) Antiparkinsonian treatment in pregnancy. *Mov Disord* 17:428–429.
331. Molitch ME. (2010) Prolactinomas and pregnancy. *Clin Endocrinol* 73: 147-8.
332. Robert E, Musatti L, Piscitelli G, Ferrari CI (1996) Pregnancy outcome after treatment with the ergot derivative, cabergoline. *Reprod Toxicol* 10:333–337.
333. Ciccarelli E, Grottoli S, Razzore P, Gaia D, Bertagna A, Cirillo S, Cammarota T, Camanni M, Camanni F (1997) Long-term treatment with cabergoline, a new long-lasting ergoline derivate, in idiopathic or tumorous hyperprolactinaemia and outcome of drug-induced pregnancy. *J Endocrinol Invest* 20: 547–551.
334. Ricci E, Parazzini F, Motta T, Ferrari CI, Colao A, Clavenna A, Rocchi F, Gangi E, Paracchi S, Gasperi M, Lavezzari M, Nicolosi AE, Ferrero S, Landi ML, Beck-Peccoz P, BonatiM (2002) Pregnancy outcome after cabergoline treatment in early weeks of gestation. *Reprod Toxicol* 16:791–793.
335. Laws Jr ER, Fode NC, Randall RV, Abboud CF, Coulam CB (1983) Pregnancy following transsphenoidal resection of prolactin-secreting pituitary tumors. *J Neurosurg* 58:685–688.
336. Samaan NA, Schultz PN, Leavens TA, Leavens ME, Lee YY (1986) Pregnancy after treatment in patients with prolactinoma: operation versus bromocriptine. *Am J Obstet Gynecol* 155:1300–1305.
337. Molitch ME. (2006) Pituitary disorders during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 35:99-116.

338. Mc Garrigle HH, Sarris S, Little V, Lawrence D, Radwanska E, Swyer GI (1978) Induction of ovulation with clomiphene and human chorionic gonadotrophin in women with hyperprolactinaemic amenorrhoea. *Br J Obstet Gynaecol* 85:692–697.
339. Bergh T, Skarin G, Nillius SJ, Wide L (1985) Pulsatile GnRH therapy an alternative successful therapy for induction of ovulation in infertile normo- and hyperprolactinaemic amenorrhoeic women with pituitary tumours. *Acta Endocrinol (Copenh)* 110:440–444.
340. Gindoff PR, Loucopoulos A, Jewelewicz R (1986) Treatment of hyperprolactinemic amenorrhea with pulsatile gonadotropin-releasing hormone therapy. *Fertil Steril* 46:1156–1158.
341. Recombinant human luteinizing hormone (LH) to support recombinant human follicle-stimulating hormone (FSH)-induced follicular development in LH- and FSH-deficient anovulatory women: a dose-finding study. (1998) The European Recombinant Human LH Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 1507–1514.
342. El-Shawarby SA, Turner CF, Reddy N, Margara RA, Trew GH, Lavery SA (2004) Pregnancy following monofollicular ovulation induction with recombinant FSH, recombinant LH and timed coitus in an amenorrhoeic woman with long-standing hypogonadotropic hypogonadism. *BJOG* 111:1481–1484.
343. Littley MD, Shalet SM, Beardwell CG, Ahmed SR, Applegate G, Sutton ML (1989) Hypopituitarism following external radiotherapy for pituitary tumours in adults. *Q J Med* 70:145–160.
344. Tsang RW, Brierley JD, Panzarella T, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB, Simpson WJ (1994) Radiation therapy for pituitary adenoma: treatment outcome and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30:557–565.
345. Hoybye C, Grenback E, Rahn T, Degerblad M, Thoren M, Hulting AL (2001) Adrenocorticotrophic hormone-producing pituitary tumors: 12- to 22-year follow-up after treatment with stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery* 49:284–291.

346. Narita O, Kimura T, Suganuma N, Osawa M, Mizutani S, Masahashi T, Asai M, Tomoda Y (1985) Relationship between maternal prolactin levels during pregnancy and lactation in women with pituitary adenoma. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 37:758-762.
347. Divers Jr WA, Yen SS (1983) Prolactin-producing microadenomas in pregnancy. *Obstet Gynecol* 62:425-429.
348. Ruiz-Velasco V, Tolis G (1984) Pregnancy in hyperprolactinemic women. *Fertil Steril* 41:793-805.
349. Davis CH, Odom GL, Woodhall B (1956) Brain tumors in children; clinical analysis of 164 cases. *Pediatrics* 18:856-870.
350. Sano K 1987 Problems in the treatment of children with brain tumors. *Prog Exp Tumor Res* 30:1-9.
351. Laws ER, Scheithauer BW, Groover RV (1987) Pituitary adenomas in childhood and adolescence. *Prog Exp Tumor Res* 30:359-361.
352. Abe T, Ludecke DK, Saeger W (1998) Clinically nonsecreting pituitary adenomas in childhood and adolescence. *Neurosurgery* 42:744-750.
353. Abe T, Tara LA, Ludecke DK (1999) Growth hormone-secreting pituitary adenomas in childhood and adolescence: features and results of transnasal surgery. *Neurosurgery* 45:1-10.
354. Boop FA, Teo C, Pihoker K (1999) Pediatric pituitary tumors. In: Krisht AF, Tindall GT, eds. *Comprehensive management of pituitary disorders*. Hagerstown, MD: Lippincott Williams, Wilkins: 315-326.
355. Ludecke DK, Herrmann HD, Schulte FJ (1987) Special problems with neurosurgical treatments of hormone-secreting pituitary adenomas in children. *Prog Exp Tumor Res* 30:362-370.
356. Lafferty AR, Chrousos GP (1999) Pituitary tumors in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 84:4317-4323.

357. Tyson D, Reggiardo D, Sklar C, David R (1993) Prolactin-secreting macroadenomas in adolescents. Response to bromocriptine therapy. *Am J Dis Child* 147: 1057–1061.
358. Duntas LH (2001) Prolactinomas in children and adolescents—consequences in adult life. *J Pediatr Endocrinol Metab* 14 (Suppl 5):1227–1232.
359. Creemers LB, Zelissen PM, van't Verlaat JW, Koppeschaar HP (1991) Prolactinoma and body weight: a retrospective study. *Acta Endocrinol (Copenh)* 125:392–396.
360. Greenman Y, Tordjman K, Stern N (1998) Increased body weight associated with prolactin secreting pituitary adenomas: weight loss with normalization of prolactin levels. *Clin Endocrinol (Oxf)* 48:547–553.
361. Delgrange E, Donckier J, Maiter D (1999) Hyperprolactinaemia as a reversible cause of weight gain in male patients? *Clin Endocrinol (Oxf)* 50:271-271.
362. Cannavo S, Venturino M, Curto L, De Menis E, D'Arrigo C, Tita P, Billeci D, Trimarchi F (2003) Clinical presentation and outcome of pituitary adenomas in teenagers. *Clin Endocrinol (Oxf)* 58:519–527.
363. Schlechte J, el-Khoury G, Kathol M, Walkner L (1987) Forearm and vertebral bone mineral in treated and untreated hyperprolactinemic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 64:1021–1026.
364. Biller BM, Baum HB, Rosenthal DI, Saxe VC, Charpie PM, Klibanski A (1992) Progressive trabecular osteopenia in women with hyperprolactinemic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 75:692–697.
365. Oiwa A, Sakurai A, Sato Y, Sakuma T, Yamashita K, Katai M, Aizawa T, Hashizume K (2002) Pituitary adenomas in adolescent patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Endocr J* 49:635–64.
366. Antunes JL, Housepian EM, Frantz AG (1977) Prolactin-secreting pituitary tumors. *Ann Neurol* 2:148–153.

367. Carter JN, Tyson JE, Tolis G, VanVliet S, Faiman C, Friesen HG (1978) Prolactin-screening tumors and hypogonadism in 22 men. *N Engl J Med* 299:847–852.
368. Domingue JN, Richmond IL, Wilson CB (1980) Results of surgery in 114 patients with prolactin-secreting pituitary adenomas. *Am J Obstet Gynecol* 137:102–108.
369. Goodman RH, Molitch ME, Post KD, Jackson IMD (1980) Prolactin secreting tumors in the male. In: Post KD, Jackson IMD, Reichlin S, eds. *The pituitary adenoma*. New York: Plenum Press: 91–108.
370. Grisoli F, Vincentelli F, Jaquet P, Guibout M, Hassoun J, Farnarier P (1980) Prolactin secreting adenoma in 22 men. *Surg Neurol* 13:241–247.
371. Pelkonen R, Grahne B, Hirvonen E, Karonen SL, Salmi J, Tikkanen M, Valtonen S (1981) Pituitary function in prolactinoma. Effect of surgery and postoperative bromocriptine therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 14:335–348.
372. Prescott RW, Johnston DG, Kendall-Taylor P, Crombie A, Hall K, McGregor A, Hall R (1982) Hyperprolactinaemia in men response to bromocriptine therapy. *Lancet* 1:245–248.
373. Camanni F, Ghigo E, Ciccarelli A (1982) Follow-up of sixty nine patients after pituitary tumor removal for hyperprolactinemia. *Excerpta Med Int Congr Ser* 584:205–213.
374. Spark RF, Wills CA, O'Reilly G, Ransil BJ, Bergland R (1982) Hyperprolactinaemia in males with and without pituitary macroadenomas. *Lancet* 2:129–132.
375. Randall RV, Laws Jr ER, Abboud CF, Ebersold MJ, Kao PC, Scheithauer BW (1983) Transsphenoidal microsurgical treatment of prolactin-producing pituitary adenomas. Results in 100 patients. *Mayo Clin Proc* 58:108–12.
376. Murray FT, Cameron DF, Ketchum C (1984) Return of gonadal function in men with prolactin-secreting pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 59:79–85.

377. Hardy J (1984) Transsphenoidal microsurgery of prolactinomas. In: Black PM, Zervas NT, Ridgway EC, Martin JB, eds. *Secretory tumors of the pituitary gland*. New York: Raven Press: 73–81.
378. Dupuy M, Derome PJ, Peillon F, Jedynak CP, Visot A, Racadot J, Guiot G (1984) Prolactinoma in man. Pre- and post-operative study in 80 cases. *Sem Hop Paris* 60:2943–2954.
379. Hulting AL, Muhr C, Lundberg PO, Werner S (1985) Prolactinomas in men: clinical characteristics and the effect of bromocriptine treatment. *Acta Med Scand* 217:101–109.
380. Berezin M, Shimon I, Hadani M (1995) Prolactinoma in 53 men: clinical characteristics and modes of treatment (male prolactinoma). *J Endocrinol Invest* 18:436–441.
381. Walsh JP, Pullan PT (1997) Hyperprolactinaemia in males: a heterogeneous disorder. *Aust N Z J Med* 27:385–390.
382. Calle-Rodrigue RD, Giannini C, Scheithauer BW, Lloyd RV, Wollan PC, Kovacs KT, Stefanescu L, Ebright AB, Abboud CF, Davis DH (1998) Prolactinomas in male and female patients: a comparative clinicopathologic study. *Mayo Clin Proc* 73:1046–1052.
383. Eversmann T, Eichinger R, Fahlbusch R, Rjosk HK, von Werder K (1981) Hyperprolactinemia in the male: clinical aspects and therapy. *Schweiz Med Wochenschr* 111:1782–1789.
384. Somma M, Beauregard H, Rasio E (1981) Prolactinoma in the male. Preoperative evaluation of 40 patients. *Neurochirurgie* 27(Suppl 1): 37–39.
385. Pinzone JJ, Katznelson L, Danila DC, Pauler DK, Miller CS, Klibanski A (2000) Primary medical therapy of micro- and macroprolactinomas in men. *J Clin Endocrinol Metab* 85:3053–3057.

386. Burgess JR, Shepherd JJ, Parameswaran V, Hoffman L, Greenaway TM (1996) Spectrum of pituitary disease in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1): clinical, biochemical, and radiological features of pituitary disease in a large MEN 1 kindred. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 2642–2646.
387. O'Brien T, O'Riordan DS, Gharib H, Scheithauer BW, Ebersold MJ, van Heerden JA (1996) Results of treatment of pituitary disease in multiple endocrine neoplasia, type I. *Neurosurgery* 39:273–278.
388. Symon L, Jakubowski J, Kendall B (1979) Surgical treatment of giant pituitary adenomas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 42:973–982.
389. Pia HW, Grote E, Hildebrandt G (1985) Giant pituitary adenomas. *Neurosurg Rev* 8:207–220.
390. Murphy FY, Vesely DL, Jordan RM, Flanigan S, Kohler PO (1987) Giant invasive prolactinomas. *Am J Med* 83:995–1002.
391. Mohr G, Hardy J, Comtois R, Beauregard H (1990) Surgical management of giant pituitary adenomas. *Can J Neurol Sci* 17: 62–66.
392. Davis JR, Sheppard MC, Heath DA (1990) Giant invasive prolactinoma: a case report and review of nine further cases. *Q J Med* 74: 227–238.
393. Corsello SM, Ubertini G, Altomare M, Lovicu RM, Migneco MG, Rota CA, Colosimo C (2003) Giant prolactinomas in men: efficacy of cabergoline treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 58:662–670.
394. Haller BL, Fuller KA, Brown WS, Koenig JW, Eveland BJ, Scott MG (1992) Two automated prolactin immunoassays evaluated with demonstration of a high-dose “hook effect” in one. *Clin Chem* 38: 437–438.
395. Comtois R, Robert F, Hardy J (1993) Immunoradiometric assays may miss high prolactin levels. *Ann Intern Med* 119: 173-173.
396. Frieze TW, Mong DP, Koops MK (2002) “Hook effect” in prolactinomas: case report and review of literature. *Endocr Pract* 8:296–303.

397. Schofl C, Schofl-Siegert B, Karstens JH, Bremer M, Lenarz T, Cuarezma JS, Samii M, von zur Muhlen A, Brabant G (2002) Falsely low serum prolactin in two cases of invasive macroprolactinoma. *Pituitary* 5:261–265.
398. Al Sifri SN, Raef H (2004) The hook effect in prolactin immunoassays. *Saudi Med J* 25:656–659.
399. Grebe SK, Delahunt JW, Feek CM (1992) Treatment of extensively invasive (giant) prolactinomas with bromocriptine. *N Z Med J* 105: 129–131.
400. Pernicone PJ, Scheithauer BW, Sebo TJ, Kovacs KT, Horvath E, Young Jr WF, Lloyd RV, Davis DH, Guthrie BL, Schoene WC (1997) Pituitary carcinoma: a clinicopathologic study of 15 cases. *Cancer* 79:804–812.
401. Atienza DM, Vigersky RJ, Lack EE, Carriaga M, Rusnock EJ, Tsou E, Cerrone F, Kattah JG, Sausville EA (1991) Prolactin-producing pituitary carcinoma with pulmonary metastases. *Cancer* 68:1605–1610.
402. Petrossians P, de Herder W, Kwekkeboom D, Lamberigts G, Stevenaert A, Beckers A (2000) Malignant prolactinoma discovered by D2 receptor imaging. *J Clin Endocrinol Metab* 85:398–401.
403. Sironi M, Cenacchi G, Cozzi L, Tonnamelli G, Iacobellis M, Trere D, Assi A (2002) Progression on metastatic neuroendocrine carcinoma from a recurrent prolactinoma: a case report. *J Clin Pathol* 55:148–151.
404. Arias M, Pereiro I, Requena I, Ventura M, Iglesias C, Lema C (2000) Malignant prolactinoma with intra- and extracranial metastasis: clinico-radiologic study. *An Med Interna* 17: 192-4.
405. Kars M, Roelfsema F, Romijn JA, Pereira AM (2006) Malignant prolactinoma: case report and review of the literature *Eur J Endocrinol* 155:523-34.
406. Gürlek A, Karavitaki N, Ansorge O, Wass JA (2007) What are the markers of aggressiveness in prolactinomas? Changes in cell biology, extracellular matrix components, angiogenesis and genetics. *Eur J Endocrinol* 156:143-53.

407. Muhr C, Bergstrom M, Lundberg PO, Hartman M, Bergstrom K, Pellettieri L, Langstrom B (1988) Malignant prolactinoma with multiple intracranial metastases studied with positron emission tomography. *Neurosurgery* 22:374–379.
408. Popadic A, Witzmann A, Buchfelder M, Eiter H, Komminoth P (1999) Malignant prolactinoma: case report and review of the literature. *Surg Neurol* 51:47–54.
409. Tokhunts KA (2007). Comparative evaluation of effectiveness of treatment of hyperprolactinemia. *Georgian Med News* 142:14-9.
410. Webster J. Clinical management of prolactinomas (1999). *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 13:395-408.
411. Hardy J. (1969) Transsphenoidal microsurgery of the normal and pathological pituitary. *Clin Neurosurg* 16:185-217.
412. Hardy J. (1979) The transsphenoidal surgical approach to the pituitary. *Hosp Pract* 14:81-9.
413. Zhang X, Fei Z, Zhang J, Fu L, Zhang Z, Liu W, Chen Y. (1999) Management of nonfunctioning pituitary adenomas with suprasellar extensions by transsphenoidal microsurgery. *Surg Neurol* 52: 380-5.
414. Mehmet, S. & Powrie, J.K (2003) A survey of dopamine agonist withdrawal policy in UK endocrinologists treating patients with prolactinomas. *Clinical Endocrinology* 58: 111–113.
415. Arafah, B.M. & Nasrallah, M.P. (2001) Pituitary tumours: pathophysiology, clinical manifestations and management. *Endocrine- Related Cancer*, 8: 287–305.
416. Dekkers OM, Lagro J, Burman P, Jorgensen JO, Romijn JA, Pereira AM. (2010) Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of dopamine agonists: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 43-51.

417. Martin De Santa-Olalla M, Andía Melero VM, Sánchez-Cervigón P, Borda A and Jara-Albarrán A (2010). Initial prolactin levels as cure prognostic indicator in microprolactinomas, with or without empty sella. 7th International Congress of Neuroendocrinology Rouen, France. P-2-192. Abstract Book, page 288.
418. Martin de Santa-Olalla y Llanes M, Andía Melero VM, Jara Albarrán A. (2010) Silla turca vacía como indicador pronóstico de curación del microprolactinoma. 52 Congreso de la Soc. Esp. de Endocrinología y Nutrición. Salamanca, España. Poster 63. (*Endocrinol Nutr (Espec Cong)* 57: 43).
419. Martin TL, Kim M, Malarkey WB (1985) The natural history of idiopathic hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 60:855–858.
420. Ferrari C, Paracchi A, Mattei AM, de Vincentiis S, D'Alborton A, Crosignani P. (1992) Cabergoline in the long-term therapy of hyperprolactinemic disorders. *Acta Endocrinol (Copenh)* 126:489-94.
421. Swanson JA, Sherman BM, Van Gilder JC, Chapler FK. (1979) Coexistent empty sella and prolactin-secreting microadenoma. *Obstet Gynecol* 53:258-63.
422. Demura R, Kubo O, Demura H, Shizume K, Kitamura K. (1985) Changes in computed tomographic findings in microprolactinomas before and after bromocriptine. *Acta Endocrinol (Copenh)* 110:308-12.
423. Ganguly A, Stanchfield JB, Roberts TS, West CD, Tyler FH. (1976) Cushing's syndrome in a patient with an empty sella turcica and a microadenoma of the adenohypophysis. *Am J Med* 60: 306-9.
424. Leutenegger M, Gross A, Hublot C. (1982) Cushing's disease with corticotrophic microadenoma and empty sella turcica. *Nouv Presse Med* 11:454-5.
425. Le Nestour E, Abécassis JP, Bertagna X, Bonnin A, Luton JP. (1994) Silent necrosis of a pituitary corticotroph adenoma revealed by timely magnetic resonance imaging: a cause of spontaneous remission of Cushing's disease. *Eur J Endocrinol* 130:469-71.

426. Jara-Albarran A, Bayort J, Caballero A, Portillo J, Laborda L, Sampedro M, Cure C, Mateos JM. (1979) Probable pituitary adenoma with adrenocorticotropin hypersecretion (corticotropinoma) secondary to Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 49:236-41.
427. De Menis E, Roncaroli F, Calvari V, Chiarini V, Pauletto P, Camerino G, Cremonini N. (2005) Corticotroph adenoma of the pituitary in a patient with X-linked adrenal hypoplasia congenita due to a novel mutation of the DAX-1 gene. *Eur J Endocrinol* 153:211-5.
428. Hekimsoy Z, Yünter N, Sivrioglu S. (2004) Coexisting acromegaly and primary empty sella syndrome. *Neuro Endocrinol Lett* 25:307-9.
429. Ahmed M, al-Dossary E, Woodhouse NJ. (1992) Macroprolactinomas with suprasellar extension: effect of bromocriptine withdrawal during one or more pregnancies. *Fertil Steril* 58:492-7.
430. Essaïf O, Bouguerra R, Hamzaoui J, Marrakchi Z, Hadjri S, Chamakhi S, Zidi B, Ben Slama C (2002) Efficacy and safety of bromocriptine in the treatment of macroprolactinomas. *Ann Endocrinol (Paris)* 63: 524-31.
431. Delgrange E, Daems T, Verhelst J, Abs R, Maiter D. (2009) Characterization of resistance to the prolactin-lowering effects of cabergoline in macroprolactinomas: a study in 122 patients. *Eur J Endocrinol* 160: 747-52.
432. Valassi E, Klibanski A, Biller BM. (2010). Clinical Review: Potential cardiac valve effects of dopamine agonists in hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 95:1025-33.
433. Bhansali A, Walia R, Dutta P, Khandelwal N, Sialy R, Bhadada S. (2010) Efficacy of cabergoline on rapid escalation of dose in men with macroprolactinomas. *Indian J Med Res* 131:530-5.