

La hipófisis anterior está compuesta por células especializadas, que sintetizan, almacenan y liberan hormonas, en general estimulantes. Está compuesta por células basófilas, acidófilas o cromóforas, de acuerdo al colorante que tomen y si no se colorean. Los nidos de células especializadas sintetizan hormonas folículo-estimulantes, FSH; luteinizante, LH; hormona del crecimiento, GH; prolactina, PRL; hormona estimulante de la adrenal, ACTH y hormona estimulante de los melanocitos, MSH (Figura 3).

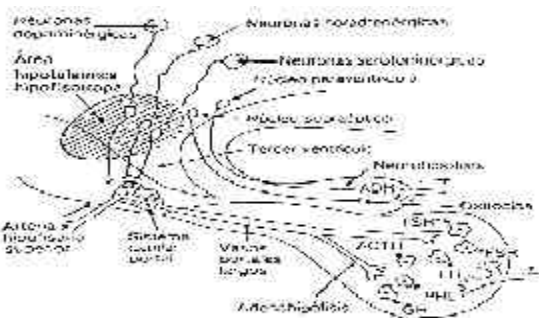


Figura 3. Unidad hipotalámico-hipofisis. Localización de las células productoras de hormonas en la hipófisis anterior. Referencia: Farreras-Rozman, *Medicina interna*. 12 ed. Ed. Doyma S.A., Barcelona, 1992; Tomo II, pág. 195.

Es decir que la hipófisis consta de dos partes que funcionan de manera distinta: la *hipófisis posterior* o *neurohipófisis*, que se encarga de almacenar y liberar las hormonas sintetizadas por el hipotálamo (oxitocina y vasopresina). Y la *hipófisis anterior* o *adenohipófisis*, que actúa como una glándula secretora por sí misma¹.

Hiperprolactinemia (HPRL) se define como la elevación consistente de los niveles de PRL por encima de niveles de 20 ng/ml en mujeres no lactantes². Después de excluir como causa el efecto de drogas, hipotiroidismo, falla renal crónica y cirrosis, los niveles elevados de PRL son altamente predictivos de enfermedad hipotalámica o tumores pituitarios.

El término **“enfermedad hipotalámica”** se usa para designar varios desórdenes que incluyen tumores diferentes al prolactinoma (craneofaringiomas, gliomas o meningiomas), disturbios vasculares y trauma del tallo de la silla, que pueden interferir con las vías dopaminérgicas a la hipófisis.

Un considerable porcentaje de hiperprolactinemia corresponde a prolactinomas. La incidencia de adenomas en la población general basada en exámenes radiológicos y postmortem es de 15-20%. Por su parte los adenomas pituitarios diagnosticados clínicamente corresponden a un 10% de todos los tumores intracraneanos³.

No todos los tumores hipofisiarios que se manifiestan con HPRL son prolactinomas. Hay tumores que crecen y por compresión seccionan el tallo hipofisiario y la circulación de dopamina con aumento de los niveles de PRL. Son usualmente grandes tumores con niveles de PRL por debajo de 200 ng/ml. Por su parte los prolactinomas guardan proporción entre su tamaño y los niveles de PRL. Estos son hipertrofia e hiperplasia de las células productoras de PRL en la hipófisis anterior³.

El concepto del prolactinoma apareció cuando se pudo identificar una lesión tumoral en la hipófisis. Desde entonces y a medida que llegan métodos imagenológicos de detección más precisos, la incidencia ha ido aumentando.

Inicialmente el diagnóstico se hacía por tomografía simple de hipófisis, se tenían imágenes sugestivas de prolactinoma cuando había doble piso de la silla o erosión de su piso óseo y algunas veces agrandamiento de la silla. Posteriormente con el advenimiento de la tomografía axial computarizada, TAC, el diagnóstico ha sido más preciso y se detectan lesiones más pequeñas. Posteriormente la resonancia nuclear magnética, RNM, ha aportado un poco más de detalle al diagnóstico y su influencia sobre las partes blandas adyacentes al tumor.

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

Se distribuyen equitativamente entre los dos sexos aunque la clínica más solapada en el hombre favorece que en las diferentes series se haya apreciado una incidencia cuatro veces superior en la mujer. En patrones ultraestructurales se han distinguido dos tipos de adenomas: el cromóforo con gránulos dispersos en el citoplasma, que es el más común y en

menos frecuencia los que tienen gránulos densos y acidófilos⁴. Los prolactinomas se pueden localizar en cualquier sitio de la hipófisis, pero el mayor acúmulo de células lactotropas está en situación lateral y posterior⁴.

La mayoría son lesiones solitarias, pero pueden producirse tumores múltiples. La invasión local de la duramadre y el hueso es común. No hay relación entre la invasión local y el tamaño del adenoma. La invasión no es indicativa de un proceso maligno. Los aspectos malignos que incluyen el pleomorfismo celular, la actividad mitótica y la atipia nuclear no se aplican a los prolactinomas. El diagnóstico de carcinoma es raro y sólo puede hacerse si hay metástasis alejadas. El prolactinoma invasor es un tipo de lesión compresiva que está bien encapsulada, si bien algunos casos se caracterizan por una extensa penetración capsular y el compromiso de la duramadre, el seno cavernoso y el tejido óseo⁵.

Tradicionalmente los prolactinomas se han dividido en micro y macro prolactinomas cuando su diámetro mayor es menor o mayor de 10 mm, respectivamente. El tumor tiene la opción de crecer en todos los sentidos y puede causar daños en las células adyacentes hacia los lados; comprimir el quiasma óptico hacia arriba y producir hemianopsia bitemporal y eventualmente ceguera; y crecer hacia abajo y romper el piso de la silla hacia el seno esfenoidal⁵ (macroprolactinomas con invasión extracelular). La mayor implicación clínica y patológica del tamaño radica en los efectos de compresión que pueden afectar el quiasma óptico, ya que en el desafortunado caso de producir ceguera esta es usualmente irreversible. Es exótico encontrar un tumor hipofisiario con características de verdadero carcinoma con invasión metastásica.

Historia natural del prolactinoma

Como sabemos la regulación de la secreción de PRL se hace principalmente por un mecanismo inhibitorio a través de una hormona y neurotransmisor, la dopamina. La secreción de dopamina se hace a través de los axones donde se depositan en terminales presinápticos neurales donde hay receptores de dopamina, estos entran a la célula al sitio específico de

recepción en el DNA donde hacen la acción inhibitoria de la secreción de PRL.

Se han propuesto dos hipótesis para explicar la patogénesis de los prolactinomas: la desregulación dopaminérgica y las mutaciones somáticas locales^{6,7}.

La desregulación inhibitoria de la dopamina se puede alterar en la producción o en el transporte, lo mismo que en la recepción de la dopamina por la célula lactotropa, con la consiguiente liberación de la síntesis de prolactina, la hipertrofia celular y posterior hiperplasia del lactotrofo.

Se ha encontrado desarrollo de prolactinomas grandes en ratones transgénicos con delección del D2R y en prolactinomas inducidos con estrógenos con neovascularización pituitaria y escape de la inhibición dopaminérgica, en ratas⁸. En humanos se ha visto resistencia de algunos prolactinomas a la acción de la dopamina, lo cual ha sido tomado como evidencia de alteración del receptor de dopamina o del control regulatorio posreceptor.

Los que no están de acuerdo con la teoría de falla dopaminérgica como causa de prolactinoma se basan en que pacientes que reciben neurolepticos que causan déficit prolongado de dopamina no desarrollan prolactinomas lo que está en contra de la inhibición de dopamina como causa de ellos; la mayoría de los tumores están circunscritos a una parte de la hipófisis en lugar de una hiperplasia diseminada y cuando hay resección exitosa no recurren⁹.

La hipótesis de la mutación somática local está basada en el análisis de la inactivación del cromosoma X que muestra que todos los adenomas pituitarios son monoclonales^{10,11}. Esto es consistente con el origen del tumor de una sola célula que ha tenido mutaciones genómicas seguidas por una expansión clonal. La clonalidad de los adenomas se alcanza por las anomalías genéticas tales como la pérdida de los genes supresores del tumor o activación de protooncogenes que pueden explicar la proliferación celular anormal. Sin embargo, las alteraciones en el p53 (gen antitumoral por excelencia) y el retinoblastoma son poco comunes en el prolactinoma, lo mismo que los rearrreglos, mutaciones y amplificaciones de oncogenes

como *myc*, *ras*, *c-erbB2 (neu)* y proteínas Gá. Las mutaciones somáticas en proteína G se han identificado en el 30-40% de los tumores secretantes de GH. A pesar de la pérdida de la heterozigocidad del brazo largo del cromosoma 11 donde se localiza el gen supresor del tumor de la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1), la inactivación de este gene se encuentra raramente en los adenomas pituitarios. Recientemente se ha descubierto un gen transformador de tumor pituitario (PTTG) sobre expresado en la mayoría de adenomas que secretan PRL y GH¹². Observaciones posteriores han mostrado que el gen PTT induce expresión del factor 2 de crecimiento de fibroblastos que a su vez promueve angiogénesis y se expresa en varios tipos de cáncer en humanos¹³. Su potencial en prolactinomas todavía no se ha definido ciertamente.

Las dos hipótesis anteriores se quieren conciliar en una tercera⁶. Esta propone alteraciones genómicas que transforman el lactotrofo como paso inicial. La célula transformada escapa a la regulación normal del ciclo celular y comienza la proliferación como respuesta a factores de crecimiento locales que existen en abundancia en las células pituitarias como el factor de crecimiento de fibroblastos, EGF; los factores de crecimiento tumoral, TGFα y TGFβ. Dado que estas células transformadas proliferan más rápido que las células normales, están expuestas a un mayor riesgo de alteraciones genéticas adicionales, que promueven un crecimiento tumoral posterior. Entre ellas puede haber pérdida de la respuesta a la dopamina debido a la mutación en el receptor D2R en sus señales de la vía postreceptor, pero esto se aplicaría a un 10 a 15% de prolactinomas que son resistentes a la terapia de dopamino sinérgicos. Hay que tener en cuenta que los microprolactinomas en general crecen lentamente y que normalmente no progresan a macroprolactinomas lo que sugiere un origen diferente en ambos tumores⁷.

Manifestaciones clínicas

El prolactinoma puede dar manifestaciones por su producción hormonal o por el efecto de masa. La hiperprolactinemia usualmente es alta y los niveles son de 100 ng/mL y más⁵.

La disfunción gonadal y la infertilidad son las manifestaciones clínicas más comunes. Los trastornos menstruales se inician aun con niveles de PRL de bajo riesgo (<50 ng/mL). La primera manifestación puede ser hemorragia disfuncional ovulatoria, con polimenorreas y manchado premenstrual, infertilidad e infecundidad con abortos repetidos antes de la semana 12⁵. A medida que se elevan los niveles de PRL aparece la anovulación y posteriormente la amenorrea. Usualmente cuando el tumor se deja ver por las técnicas imagenológicas actuales, la paciente está en amenorrea. La galactorrea es una manifestación frecuente, pero puede no existir, cuando el prolactinoma es de macroprolactina¹⁴. Los niveles altos de PRL inhiben la secreción de gonadotropinas afectando la pulsatilidad de GnRH. Se han encontrado receptores de PRL en el GT1 que expresa línea neuronal productora de GnRH. Y la supresión de GnRH de esas neuronas por la PRL¹⁵. También se ha postulado acción directa de la PRL en la hipófisis y en el ovario¹⁶.

El hipoestrogenismo resultante del aumento de la HPR puede causar pérdida de masa ósea, pero la PRL aumentada puede directamente, independiente del hipoestrogenismo, disminuir la DMO¹⁷.

Otra manifestación clínica más frecuente en el hombre que en la mujer es la pérdida de libido y puede llegar en el hombre hasta la impotencia en el caso de macroadenomas, que también se encuentran más frecuentemente en el hombre. En el 80-90% de los prolactinomas en el hombre producen efectos en la libido y la función sexual (15-20% de impotencia). La mayor frecuencia de los macro adenomas en el hombre, como se dijo antes, puede ser por el origen diferente al microadenoma o porque el diagnóstico es tardío por sus manifestaciones clínicas también tardías³. Un 10 a 20% de los hombres con prolactinomas pueden presentar galactorrea.

Síntomas por compresión (efecto de masa)

Se presentan cefaleas que en general son frontales o retrooculares y se informan como penetrantes. La compresión del tallo o de la hipófisis puede dar como resultado grados variables de hipopituitarismo, y cualquier exten-

sión supraselar puede asociarse con poliuria como consecuencia de la insuficiencia de la hormona antidiurética.

- La extensión superior puede producir compresión quiasmática y por tanto, una pérdida visual periférica e incluso papiledema.
- La extensión lateral hacia el seno cavernoso puede hacer presión sobre los pares craneales III, IV y VI y puede producir diplopía.
- La extensión superior hacia el hipotálamo puede dar como resultado trastornos del peso corporal, el patrón de sueño y la temperatura corporal central.
- La extensión hacia el lóbulo temporal puede originar convulsiones del lóbulo temporal.
- La extensión hacia abajo a través del seno esfenoidal puede producir rinorrea.
- La extensión extraselar masiva es rara en el prolactinoma.

Ocasionalmente se produce compromiso de estructuras diferentes a las paraselares inmediatas. Sin embargo, hay reportes en la literatura de dos casos de prolactinomas con signos neurológicos incluyendo hemiparesias^{2,3,5}.

La macroprolactinemia es más común en el hombre que en la mujer. No está claro si es una cuestión de género o es debido a la demora del diagnóstico en el hombre por falta de sintomatología temprana.

En los hombres el prolactinoma produce en alrededor del 80-90% disfunción sexual y algún grado de disminución de la libido e impotencia. La disminución de LH por la HPRL se relaciona con los síntomas de disfunción sexual y disminución de la espermatogénesis.

Varios estudios muestran que un 15%-20% de los hombres con impotencia tienen hiperprolactinemia. La causa exacta de la disfunción eréctil no se conoce, pero la disminución de testosterona está implicada. La galactorrea es rara en el hombre con prolactinomas y puede corresponder a un 10% a 20%¹⁸.

Diagnóstico

Estudios radiológicos. Los problemas anatómicos subyacentes se definen por medios radiológicos.

a. Rayos X de cráneo

Las vistas cónicas de la silla turca y el TAC cerebral dan altas tasas de resultados falsos positivos y falsos negativos en cuanto a la detección de prolactinomas. La silla turca normal tiene muchas variantes anatómicas comunes, algunas de las cuales pueden verse como un piso focalmente adelgazado. Por tanto, pueden observarse asimetría o pequeñas ampollas en las radiografías de cráneo de buena calidad, con TAC o sin ella, pero estos cambios pueden no ser patológicos. Vale la pena recordar que algunos pacientes con hipotiroidismo primario presentan alteraciones de la silla turca.

Una radiografía de cráneo normal puede ser suficiente para descartar un adenoma hipofisiario de gran tamaño (> 13 mm) y puede no estar indicada la realización de más estudios radiológicos a menos que se esté considerando llevar a cabo una cirugía. Aproximadamente el 75% de los pacientes con microadenomas demostrados en cirugía tienen silla turca normal y hay variaciones anatómicas normales que no pueden distinguirse de un tumor por esta técnica.

b. Tomografía axial computarizada (TAC)⁵

El TAC coronal directo con incremento por medio de la infusión rápida de una sustancia de contraste es el método más sensible para detectar un adenoma en la hipófisis. La demostración de un prolactinoma es menos confiable en los cortes axiales. El TAC se emplea para ver una lesión focal (y así diagnosticar un microadenoma) o una masa grande y también se utiliza en forma longitudinal para el seguimiento de los pacientes o para controlar los resultados del tratamiento.

Los adenomas en general se ven como una lesión hipodensa asociada con un efecto de masa ocupante dentro de la glándula, como un agrandamiento de la glándula, lesiones óseas sobre el seno esfenoidal, como adelgazamientos o ruptura al mismo, una superficie superior convexa o un desplazamiento del infundíbulo.

No hay criterio absoluto de que el TAC sea suficiente para permitir el diagnóstico definitivo de un adenoma intraselar, y los hallazgos deben ser interpretados en su conjunto.

Un adenoma de menos de 5 mm puede asociarse con un piso de la silla turca normal. Un área hipodensa redondeada dentro de la glándula se relaciona con un adenoma, pero también puede producirse en el caso de quistes, áreas de necrosis y hematomas; pueden identificarse pequeñas calcificaciones tumorales, pero se hallan sólo en el 2% de los prolactinomas en el TAC.

Puede hallarse una falta de homogeneidad, por medio de un TAC, compatible con un adenoma en una tercera parte de la población adulta normal y en el 40 al 50% de las mujeres con hiperprolactinemia. Por este motivo, también el TAC debe interpretarse con sumo cuidado.

El TAC no permite identificar los microadenomas de menos de 3 mm de diámetro, ofrece una exactitud de aproximadamente el 50% cuando los adenomas tienen de 3 a 5 mm y es muy confiable cuando miden más de 6 mm.

La técnica del TAC multicorte le ha dado una gran utilidad porque se puede determinar tamaño, localización y relación con los tejidos circundantes⁵.

c. Resonancia nuclear magnética (RNM)

Todavía no se ha determinado si la RNM (Figura 4) puede ser superior al TAC, pero ambas técnicas parecen tener una sensibilidad similar. El TAC tiene una ventaja, por cuanto puede revelar la presencia de erosiones óseas y áreas focales de calcificación dentro de la lesión, mientras que la RNM es mejor para definir la diseminación extraselar. Tiene la ventaja de demostrar la interrelación del tumor con el nervio óptico y el seno cavernoso. La RNM permite detectar un agrandamiento mínimo de la hipófisis. Debido a la falta de radiación, la RNM puede ser una técnica superior para el seguimiento prolongado de un adenoma conocido por medio de exámenes seriados, con tratamiento o sin él. Algunos la consideran la técnica ideal prequirúrgica²³.

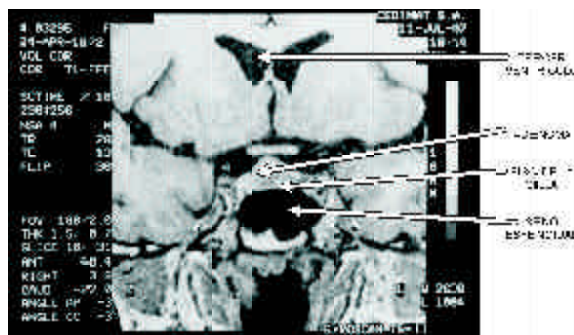


Figura 4. Microadenoma hipofisario en resonancia nuclear magnética de silla turca. Tomado y modificado de *Rev Méd Chile* 2004; 132: 75-80.

d. Estudios oftalmológicos

El examen de los campos visuales se documenta en forma objetiva utilizando la perimetría de Goldmann. Debe haber una prolongación supraselar para obtener una compresión quiasmática. Si bien pueden producirse diversos cambios en los campos visuales, la anomalía clásica es la hemianopsia bitemporal. Debe realizarse examen de campos visuales a todos los pacientes con un macroadenoma, porque puede producirse compresión quiasmática con prolongación supraselar y puede no ser apreciada por medio del TAC o la RNM. Si se detecta alguna anomalía, es necesario efectuar exámenes seriados para evaluar la respuesta al tratamiento.

Prolactinomas agresivos

Los prolactinomas agresivos corresponden a ciertos tumores que invaden los tejidos vecinos y estructuras remotas y que causan problemas en el tratamiento. Estos tumores están asociados a bajas tasas de cura y altas tasas de recurrencia comparados con los no invasivos. En estos tumores los niveles de PRL son más altos correlacionados con el tamaño del tumor, y la resistencia natural o adquirida a los agonistas de dopamina son más frecuentes.

Los prolactinomas invasivos están asociados a mayores índices de proliferación celular, aunque este no es un hallazgo universal. Aumento de expresión de la molécula de adhesión celular neural polisialilada y reducción de la expresión del complejo E-caderin/cateni puede implicar un cambio en la migración y adhe-

sión célula-célula. La expresión reducida del complejo E-caderin/catenon parece ser relativamente específica para prolactinomas invasivos, pero no para otros tumores hipofisarios activos o inactivos. La inducción local de factores angiogénicos como FGF y VEGF vía acción estrogénica induce la sobreexpresión de genes (PTTG, *hst* y *Edpm5*) que aumentan la proliferación de células lactotropas. La sobreexpresión del gen *hst* es relativamente específica para prolactinomas invasivos. También se ha encontrado mutaciones con pérdida de genes supresores en varios *locus* incluyendo *11q13* en tumores invasivos de la hipófisis incluyendo prolactinomas²³.

Manejo del prolactinoma

En la actualidad hay cierta tendencia hacia un manejo más conservador como resultado del reconocimiento de la evolución natural benigna de la hiperprolactinemia patológica.

Objetivos del tratamiento

1. Normalizar el nivel sérico de PRL: esto puede no ser necesario en todos los casos; para lograr ciclos regulares (mejorar la fertilidad), sí se requieren niveles de prolactina normales.
2. Reducir la masa tumoral: sobre todo cuando el agrandamiento tumoral produce síntomas como anormalidades de los campos visuales.
3. Restablecer la función gonadal: para normalizar los esteroides sexuales y/o revertir la infertilidad.
4. Evitar cualquier daño como el hipopituitarismo: es muy importante tomar en cuenta la preferencia personal de cada paciente en cuanto a la toma de decisiones.
5. Prevenir recaídas.

El tratamiento del prolactinoma puede ser resección quirúrgica, radiación, y terapia con agonistas dopaminérgicos. Grandes estudios han mostrado que la cirugía transesfenoidal para la remoción del tumor tiene hasta un 60 a 70% de PRL normales posteriores en pacientes con microadenomas y 25 a 30% en pacientes con macroadenomas. La mortalidad por la cirugía es

de menos del 1% y las complicaciones más frecuentes son rinorrea y diabetes insípida transitoria.

La irradiación pituitaria es menos común como tratamiento para el prolactinoma y los datos de éxitos son más limitados.

Tratamiento médico

Desde la década de 1970 para acá la cirugía sola o con radiación ha ido dando paso al tratamiento médico con dopaminosinérgicos y en la actualidad está reservada para los pacientes que no responden a los agonistas de dopamina, no los toleran o no quieren tratamiento médico por años^{19,20}.

La medicación más usada ha sido la bromocriptina que se ha visto efectiva en la reducción de los niveles de prolactina y del tamaño del tumor. La efectividad de la bromocriptina en la reducción del tamaño del tumor varía entre pacientes y la duración del tratamiento no siempre correlacionan bien con los niveles circulantes de PRL. El 5 a 15% de los tumores que no responden a la bromocriptina parece ser debido a la baja expresión de D2R y posiblemente resulta de una disminución en la proporción relativa de la isoforma corta del receptor²¹.

Los estudios han demostrado que se necesitan dosis de hasta más de 20-30 mg para lograr el objetivo.

El problema de la bromocriptina está en sus efectos secundarios que a veces han sido causa de la suspensión del tratamiento, sobre todo cuando hay que usar dosis muy altas.

La vía vaginal ha sido una opción para tratar de disminuir los efectos secundarios, sobre todo los gastrointestinales directos.

La carbegolina (CB) ha surgido como medicamento alternativo para la hiperprolactinemia y tiene como ventajas menos efectos secundarios y la dosis solo es máximo dos veces por semana. En 41 hombres con macroadenomas (edad 17-70 años) y 10 con microadenomas (edad 18-53 años) después de 24 meses de tratamiento con carbegolina, la PRL se normalizó en 75.6% de macroprolactinomas y 80% de

los microprolactinomas; la galactorrea desapareció de todos los pacientes que ingresaron con ella (53.6%); el diámetro máximo del tumor se redujo en un $73.7 \pm 22.6\%$ en macros y 72.8 ± 28.3 en microprolactinomas ($p=0.91$) y 15 macros (30%) y 7 micros (46.7%) desaparecieron; los defectos de los campos visuales desaparecieron en 15 pacientes (75%) con macroprolactinomas y la cefalea desapareció en 15 (83%) de los pacientes con macros²⁷.

Se ha usado en el tratamiento de los prolactinomas incluidos los macroprolactinomas y prolactinomas gigantes. Un estudio reciente²² mostró su efectividad en el tratamiento de prolactinomas gigantes en 12 hombres, los cuales fueron sometidos a tratamiento de 0.5 mg de CB tres veces a la semana, hasta 7 mg semanales. En 10 pacientes en que la terapia de primera línea fue CB, los niveles hormonales se normalizaron (de un promedio de 14 579 ng/dL) en un periodo de 1-84 meses (promedio 25.3 meses). El diámetro del tumor que media 40-70 mm al diagnóstico inicial disminuyó $47 \pm 21\%$. Los autores concluyen que la CB podría ser el tratamiento de primera línea en los prolactinomas agresivos²².

La terapia médica es el tratamiento inicial de escogencia. Cuando la infertilidad es la indicación primaria del tratamiento, el uso de la bromocriptina tiene una experiencia extensa y es el preferido; sin embargo, la cabergolina parece ser más eficaz y mejor tolerada²⁰.

Situaciones complicadas como las que se encuentran en casos de resistencia a la dopamina, embarazo y prolactinomas gigantes o prolactinomas malignos pueden requerir terapia multimodal incluyendo cirugía, radioterapia o ambas²⁶.

Tratamiento quirúrgico

*Indicación de cirugía hipofisiaria*³⁰

- Apoplejía hipofisiaria.
- Deterioro visual rápido y/o progresivo.
- Tumores productores de ACTH y TSH.
- Productores de gonadotropinas.
- Productores de Hormona del Crecimiento (manejo médico difícil por el costo económico).

- Áreas hemorrágicas y necróticas en imágenes. Deseo del paciente.
- Prolactinomas que no se controlan con bromocriptina, cabergolina o quinagolida o que producen efectos secundarios indeseables.
- Todos los tumores que producen efecto masa.
- En aquellos casos en que el diagnóstico es incierto.

Se utiliza la vía transesfenoidal, endonasal o transcraneal según la expansión tumoral.

Siempre que sea posible se utilizará la vía endonasal o la transesfenoidal por tener estos menos riesgos.

Ha sido, desde la segunda mitad del pasado siglo, la alternativa de solución más versátil y utilizada, alcanzando más del 95% de las operaciones cuyo blanco es la silla turca.

El uso del endoscopio en la cirugía pituitaria a través de los senos paranasales fue reportado por vez primera en la década de 1970 en la literatura médica alemana. En 1989, Papay emplea el abordaje transeptal endoscópico para reparar fístulas del LCR secundarias a cirugía pituitaria y en 1992 Jankowski reporta la resección endonasal endoscópica exitosa de adenomas hipofisarios en tres pacientes. Dos años después, Gamea expone su experiencia en 10 casos de tumores hipofisarios abordados por vía sublabial transeptal transesfenoidal utilizando el microscopio quirúrgico y apoyándose con el endoscopio. Este autor concluyó que el endoscopio facilitaba la disección del tumor de la glándula normal.

En 1996, Sethi publica una serie de 40 pacientes tratados consecutivamente mediante la aplicación del abordaje transnasal endoscópico para el tratamiento de adenomas hipofisarios y craneofaringiomas y en el mismo año y el siguiente Jho y Carrau publicaron en sendos artículos, su experiencia inicial primero y luego en 50 pacientes, con ayuda de otro cirujano que sostiene el endoscopio después de la esfenoideotomía y le permite la operación bimanual. Inmediatamente reportan la introducción de un soporte mecánico con este fin.

Según Rodziewicz y Heilman, la descompresión endoscópica de los tumores pituitarios puede realizarse alcanzando buenos resultados con mínima morbilidad quirúrgica.

Aldo Stamm señala varias ventajas de la cirugía pituitaria endonasal endoscópica. La primera y más importante es proveer un acceso más directo y rápido a la silla sin craneotomía, lo que reduce la morbilidad asociada a este tipo de proceder. También mejora la visualización, el ángulo visual, y amplía la perspectiva panorámica de importantes estructuras anatómicas del seno esfenoidal, silla turca y región paraselar, permitiendo un manejo dinámico y con seguridad durante la cirugía. Algunos autores han llegado a plantear que el endoscopio ha reemplazado al microscopio quirúrgico en la cirugía de los adenomas hipofisarios.

Radioterapia/ Radiocirugía

La radioterapia es un tratamiento establecido para tumores recurrentes y recidivas²⁴.

En determinados pacientes la radiocirugía estereotáctica puede ser eficaz, especialmente en aquellos no subsidiarios de tratamiento médico o quirúrgico o en casos de restos tumorales al nivel de seno cavernoso. La radiocirugía recientemente ha mostrado un control tumoral para tumores residuales y recidivas de adenomas de hipófisis²⁵.

En caso de recidiva el manejo ideal es la reintervención.

Prolactinoma y embarazo

El embarazo en paciente con prolactinomas no es una entidad rara. Usualmente los pacientes con microadenomas evolucionan sin complicación y al final tienen un parto normal. Las pacientes con macroadenomas merecen seguimiento estricto por las posibilidades de crecimiento del tumor, expansión supraselar y compromiso eventual del quiasma óptico.

El seguimiento y control lo hacemos con campos visuales macros realizados en el consultorio en cada control y campos visuales realizados por oftalmología cada dos meses. Las determinaciones de PRL no son confiables por-

que normalmente suben en el embarazo y sus valores son erráticos. Estas pacientes deben ser tamizadas para diabetes durante la gestación porque tienen un mayor riesgo de desarrollar diabetes en el embarazo.

No hay datos de efectos adversos con el uso de bromocriptina en el primer trimestre ni durante todo el embarazo²⁸.

El uso de carbergolina parece un poco mejor y aunque los datos son menos extensos no tiene efectos en el desarrollo del feto cuando su uso se suspende cuatro a seis semanas después de la concepción²⁹.

Declaración de conflicto de intereses. El autor declara recibir honorarios de laboratorios Pfizer.

Referencias

1. www.proyectosalohogar.com/.../Hipofisis.htm
2. Blackwell RE. Hyperprolactinemia: evaluation and management. *Reprod Endocrinol* 1992; 21: 105-124.
3. Vance ML, Thorner MO. Prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1987; 16: 731-753 [Medline].
4. Espinós GJJ, Calaf J. Prolactina, Hiperprolactinemia. En *Endocrinología Reproductiva e Infertilidad*. Ed. Gómez GT. Editora Catorce. 1999; 245-264.
5. Gómez GT, Posada GE, Martínez CM. Prolactina y Prolactinomas. Una visión global. *Rev Col Menop* 2000; 6: 244-269.
6. Asa SL, Ezzat S. The cytogenesis and pathogenesis of pituitary adenomas. *Endocr Rev* 1998; 19: 798-827 [Abstract/Free Full Text].
7. Spada SA, Vallar L, Faglia G. Cellular alterations in pituitary tumors. *Eur J Endocrinol* 1994; 130: 43-52 [Abstract].
8. Asa SL, Kelly MA, Grandy D, Low MJ. Pituitary lactotroph adenomas develop after prolonged lactotroph hyperplasia in dopamine D2 receptor-deficient mice. *Endocrinology* 1999; 140: 5348-5355 [Abstract/Free Full Text].
9. Ben-Jonathan N. Dopamine: a prolactin inhibiting hormone. *Endocr Rev* 1985; 6: 564-589 [Medline].

10. Herman V, Fagin J, Gonsky R, Kovacs K, Melmed S. Clonal origin of pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 1427-1433 [Abstract].
11. Alexander JM, Biller BM, Bikkal H, Zervas NT, Arnold A, Klibanski A. Clinically nonfunctioning pituitary tumors are monoclonal in origin. *J Clin Invest* 1990; 86: 336-340 [Medline].
12. Zhang X, Horwitz GA, Heaney AP, Nakashima M, Prezant TR, Bronstein MD, Melmed S. Pituitary tumor transforming gene (PTTG) expression in pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 761-767. [Abstract/Free Full Text].
13. Heaney AP, Horwitz GA, Wang Z, Singson R, Melmed S. Early involvement of estrogen-induced pituitary tumor transforming gene and fibroblast growth factor expression in prolactinoma pathogenesis. *Nature Med* 1999; 5: 1317-1321 [CrossRef][Medline].
14. Sophie Vallette-Kasic, Isabelle Morange-Ramos, Adel Selim, et al. Macroprolactinemia Revisited: A Study on 106 Patients. *JCEM* 2002; 87: 581-588.
15. Milenkovic L, D'Angelo G, Kelly PA, Weiner RI. Inhibition of gonadotropin hormone-releasing hormone release by prolactin from GT1 neuronal cell lines through prolactin receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 1244-1247 [Abstract/Free Full Text].
16. Ginsburg KA. Luteal phase defect. Etiology, diagnosis, and management. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992; 21: 85-104 [Medline].
17. Sanfilippo JS. Implications of not treating hyperprolactinemia. *J Reprod Med* 1999; 44: 1111-1115 [Medline].
18. Leonard MP, Nickel CJ, Morales A. Hyperprolactinemia and impotence: why, when and how to investigate. *J Urol* 1989; 142: 992-994 [Medline].
19. Ho KY, Thorner MO. Therapeutic applications of bromocriptine in endocrine and neurological diseases. *Drugs* 1988; 36: 67-82.
20. Molitch ME. Medical treatment of prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28: 143-169, vii [CrossRef][Medline].
21. Caccavelli L, Feron F, Morange I, Rouer E, Benarous R, Dewailly D, Jaquet P, Kordon C, Enjalbert A. Decreased expression of the two D2 dopamine receptor isoforms in bromocriptine-resistant prolactinomas. *Neuroendocrinology* 1994; 60: 314-322 [Medline].
22. Ilan Shimon^{1,3}, Carlos Benbassat^{1,3} and Moshe Hadani². Effectiveness of long-term cabergoline treatment for giant prolactinoma: study of 12 men. *European Journal of Endocrinology* 2007; 156: 225-231.
23. Gurlek A, Karavitaki N, Ansorge O, et al. What are the markers of aggressiveness in prolactinomas? Changes in cell biology, extracellular matrix components, angiogenesis and genetics. *European Journal of Endocrinology* 2007; 156: 143-153.
24. Breen P, Flickinger JC, Kondziolka D, Martinez AJ. Radiotherapy for non-functional pituitary adenoma: analysis of long-term tumor control. *J Neurosurg* 1998; 89: 933-938.
25. Pollock BE, Carpenter PC. Stereotactic radiosurgery as an alternative to fractionated radiotherapy for patients with recurrent or residual nonfunctioning pituitary adenomas. *Neurosurgery* 2003; 53: 1086-1091; discussion 1091-1084.
26. Gillam, et al. Advances in the Treatment of Prolactinomas. *Endocr Rev* 2006; 27: 485-534.
27. Colao A, Vitale G, Cappabianca P, et al. Outcome of cabergoline treatment in men with Prolactinoma: Effects of a 24-Month Treatment on Prolactin Levels, Tumor Mass, Recovery of Pituitary Function, and Semen Analysis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004; 89: 1704-1711.
28. Christin-Maître S, Delemer B, Touraine P, Young J. Prolactinoma and estrogens: pregnancy, contraception and hormonal replacement therapy. *Ann Endocrinol (Paris)* 2007. May 25.
29. Molitch ME. Management of prolactinomas during pregnancy. *J Reprod Med* 1999; 44: 1121-1126.
30. www.neurocirugia.com/.../adenomahip.htm