

# Estados hiperprolactinémicos.

## Hyperprolactinemia.

SOLÍS VILLANUEVA Jose<sup>1</sup>, CORNEJO ARENAS Pilar<sup>2</sup>.

### SUMMARY

In this paper we revised the relevant aspects of hyperprolactinemia in the fields of physiology, physiopathology, prevalence, etiology, clinical evaluation and treatment; we emphasize the peruvian problematic. (*Rev Med Hered 2006;17:234-245*).

**KEY WORDS:** Hyperprolactinemia, physiopathology, clinical evaluation, treatment, prolactin and high altitude.

### RESUMEN

En el presente artículo revisamos los aspectos relevantes de la hiperprolactinemia, en los campos de la fisiología, fisiopatología, prevalencia, etiología, evaluación clínica y tratamiento; enfatizándose la problemática peruana. (*Rev Med Hered 2006;17:234-245*).

**PALABRAS CLAVE:** Hiperprolactinemia, fisiopatología, evolución clínica, tratamiento, prolactina, grandes alturas.

### *Fisiología*

La prolactina (PRL) es una hormona producida en los lactótrofos de la hipófisis anterior como fuente predominante, siendo también elaborada en el aparato genital, especialmente en el endometrio, miometrio y leiomiomas uterinos. Esta hormona lactogénica ha sido y es indispensable para la preservación de la especie, permitiendo a la madre continuar brindando nutrientes al niño después del nacimiento.

Su identificación en 1970 y posterior medición por

radioinmunoensayo (RIA) en 1971, han permitido incrementar el conocimiento sobre la fisiología y fisiopatología de la secreción de PRL en los humanos. La PRL es un polipéptido que contiene 198 aminoácidos con tres puentes de disulfuro, su peso molecular (PM) es de 22 kD, y su gen se encuentra en el cromosoma 6, existiendo gran similitud entre las moléculas de PRL, hormona de crecimiento y lactógeno placentario.

Los niveles de PRL medidos por RIA no siempre correlacionan con los hallazgos clínicos, probablemente existen diferencias en la bioactividad e inmunoreactividad.

<sup>1</sup> Profesor Principal de Medicina. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Jefe del Servicio de Endocrinología - Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Lima-Perú.

<sup>2</sup> Profesora Auxiliar de Medicina. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Endocrinóloga Asistente - Servicio de Endocrinología - Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Lima-Perú.

Se han descrito 4 isoformas de PRL, los cuales son: PRL “pequeña” (PM: 23 kD), PRL glicosilada (PM: 25 kD), PRL “grande” o big PRL (PM: 50 kD), PRL “grande-grande” o big-big PRL (PM: 200 kD).

La primera es la forma con mayor bioactividad y la segunda la predominante en el plasma. Las formas grandes de PRL son las de menor bioactividad y explicarían algunos casos de hiperprolactinemia severa en mujeres sin galactorrea y con ciclo menstruales normales.

La síntesis y liberación de PRL están reguladas por un complejo sistema hipotalámico inhibitorio y estimulador.

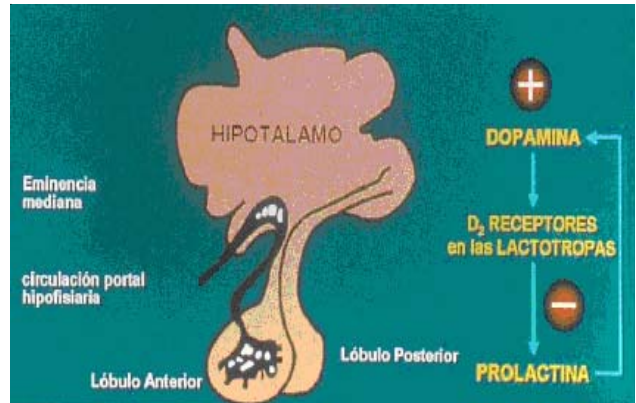
La PRL se libera en pulsos de amplitud variable, superimpuestos sobre una secreción basal continua. La secreción de PRL está dominada por un mecanismo hipotalámico inhibitorio tónico, dado fundamentalmente por dopamina que actúa sobre las células lactotróficas a nivel de receptores de alta afinidad tipo D2.

Sin embargo, parece ser necesario un rol funcional de factores liberadores de PRL para actividades secretoras agudas. La PRL autorregula su secreción a nivel hipotalámico mediante un sistema de retroalimentación positiva sobre la secreción de dopamina (Figura N°1).

Entre las hormonas y neurotransmisores que estimulan la secreción de PRL, se encuentran: péptido intestinal vasoactivo (VIP), TRH, angiotensina II, serotonina, histamina H1, sustancia P, neurotensina, colecistoquinina (CCK), GnRH, b-endorfinas y estradiol. Y entre las hormonas y neurotransmisores que inhiben su secreción, se encuentran: dopamina, GABA, histamina H2, péptido asociado a GnRH (GAP), somatostatina, dexametasona y vitamina D.

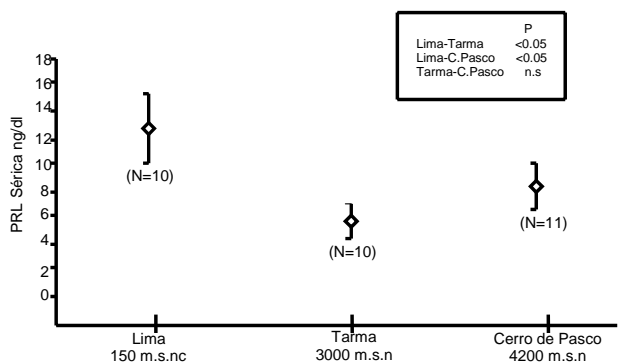
*Prolactinemia en humanos nativos de grandes alturas*

Solís J (1) ha demostrado que los hombres nativos normales de altura (por encima de los 3000 m.s.n.m) tienen niveles sanguíneos de PRL menores que los nativos del nivel del mar. Similar hallazgo para mujeres fue reportado posteriormente por Gonzáles G (2). Estos interesantes hallazgos son necesarios tenerlos presentes ya que niveles de PRL en la parte superior del rango normal para los habitantes del llano, podría significar una hiperprolactinemia en la altura, de tal manera que los valores de PRL de los nativos de altura deben ser referidos a sus niveles normales propios de la región. (Gráfico N°2).



**Figura N°1. Diagrama esquemático del eje hipotálamo-hipófisis de dopamina en la regulación de la secreción de la prolactina.**

**Gráfico N°1. Valores basales de prolactina en hombres a nivel del mar y grandes alturas (1).**



**Definición**

La hipersecreción de la prolactina producida por alguna alteración en el sistema de regulación, determina un incremento de su concentración en el sistema sanguíneo por encima de los niveles normales: hecho que se conoce como hiperprolactinemia.

Los valores normales de prolactina varían de acuerdo al laboratorio y la metodología empleada. En nuestro laboratorio, usando radioinmunometría (IRMA) varían entre 3ng/ml y 16 ng/ml en la mujer y de 2ng/ml a 13 ng/ml en el varón.

**Prevalencia de la hiperprolactinemia**

La hiperprolactinemia, es la alteración hipofisiaria más frecuente. El 13-23% de mujeres con amenorrea presentan hiperprolactinemia y el 30-90% de mujeres hiperprolactinémicas tienen galactorrea. En al menos 30% de las hiperprolactinemias existe evidencia radiológica de tumor hipofisiario.

La hiperprolactinemia es más rara en el varón (8% de los hombres con disfunción eréctil).

### *Efecto de la hiperprolactinemia sobre la función gonadal*

Los efectos de la hiperprolactinemia sobre la función gonadal varían dependiendo si esta ocurre en mujeres o varones. A continuación se describe lo más importante de cada uno de ellos:

#### a) Mujeres:

La PRL modula los efectos de las gonadotropinas, estimulando el número de los receptores de LH y la esteroidogénesis en el cuerpo lúteo. Sin embargo, la hiperprolactinemia, perturba la función del eje hipotálamo hipófisis gonadal fundamentalmente a dos niveles:

**Hipotalámico:** Determina disturbios en la concentración de dopamina inhibiendo la secreción de GnRH, ocasionando alteraciones menstruales.

**Ovárico:** Inhibe la síntesis de andrógenos mediada por LH (interferencia en la captación de LH por el ovario), la actividad de la aromataza y, por consiguiente, la síntesis de estrógenos. Además, favorece la atresia folicular por aumento en la producción del factor inhibidor de la meiosis del oocito e inhibe la síntesis de progesterona.

Como resultado final se produce un estado de anovulación crónica e hipoestrogenismo, que pueden determinar infertilidad y osteoporosis, entre otras consecuencias.

#### b) Varones :

En forma similar a las mujeres la hiperprolactinemia también afecta el eje hipotálamo hipófisis gonadal a dos niveles:

**Hipotalámico:** La hiperprolactinemia inhibe la secreción de GnRH por aumento del tono dopaminérgico y posiblemente del tono de los opioides endógenos.

Inhibe la secreción pulsátil de LH y FSH y sobre todo los niveles plasmáticos de LH y por ende disminuyen la secreción de testosterona y arresta la espermatogénesis.

**Testicular:** Hay evidencias que sugieren una acción directa de la hiperprolactinemia a nivel de las células de Leydig suprimiendo la secreción de testosterona (3).

Puede ocurrir disminución del volumen seminal lo cual sugiere una acción directa de la hiperprolactinemia sobre las glándulas sexuales accesorias (4,5).

### *Etiología de los estados hiperprolactinémicos*

La hiperprolactinemia tiene una variada etiología y podemos dividirla en 2 grupos: fisiológica y no fisiológica (Tabla N°1). Las causas fisiológicas son estados de la vida en los cuales la hiperprolactinemia cumple un fin necesario o importante en dicho estado y deben ser tomados en cuenta cuando se determina la PRL en sangre.

Las causas patológicas de la hiperprolactinemia son muchas pero 4 son las más frecuentes e incluyen disturbios del sistema nervioso central que alteran la concentración de dopamina (hiperprolactinemia funcional), prolactinomas, hipotiroidismo primario y fármacos. En nuestra serie en el Hospital Arzobispo Loayza (Tabla N°2) (6) la causa más frecuente fue la funcional (59%) seguida de la tumoral (18%). En los países desarrollados la causa farmacológica está en aumento y posiblemente es la más prevalente, siendo fundamental en la anamnesis indagar sobre esta causa.

Los prolactinomas pueden ser de dos tipos, los microprolactinomas cuando su diámetro es menor de 10 mm y los macroprolactinomas cuando su diámetro es de 10 mm ó más.

No se conoce con precisión la historia natural de los prolactinomas (7,8) (Tabla N°3). El 1,5-27% con una media de 11,1% de los individuos tienen adenomas pituitarios en la autopsia y la gran mayoría son asintomáticos (8).

El 40% de los tumores pituitarios son positivos para PRL por inmunocitoquímica. Los niveles de PRL y/o tamaño del tumor se incrementan en la minoría de los pacientes.

Se ha sugerido que la administración de anticonceptivos orales pudiera ser la causa de los prolactinomas pero no se ha demostrado, los prolactinomas probablemente surgen de novo y son monoclonales en su origen.

### *Evaluación de los estados hiperprolactinémicos*

En ellos es muy importante tener presente en primer lugar el cuadro clínico y este es diferente según el sexo.

Las mujeres con hiperprolactinemia pueden presentar oligomenorrea o amenorrea (anovulación crónica), galactorrea, ligero hirsutismo, pubertad tardía y otras manifestaciones dependientes de la etiología y del grado

**Tabla N°1. Causas de hiperprolactinemia.**

**CAUSAS FISIOLÓGICAS**

Estimulación de las mamas  
Embarazo  
Lactancia materna  
Puerperio  
Estrés  
Ejercicio  
Vida fetal  
Coito  
Infancia temprana (primeros 6 meses)

**CAUSAS PATOLÓGICAS**

Desórdenes hipotalámicos  
Cráneoofaringeomas  
Gliomas  
Granulomas: sarcoidosis, tuberculosis  
Disfunción hipotalámica.  
Tumores pituitarios  
Prolactinomas  
Otros tumores pituitarios  
Sección del tallo pituitario  
Fármacos: Fenotiacinas, antidepresivos tricíclicos, haloperidol, metoclopramida, olanzapina, risperidona, mirtazapina, nomifensina, inhibidores de la monoamino oxidasa, opiáceos, alucinógenos, cimetidina, sulpirida, reserpina,  $\alpha$  metildopa, verapamilo, estrógenos.  
Hipotiroidismo primario  
Producción ectópica de PRL  
Lesiones de la pared torácica  
Insuficiencia renal crónica.  
Cirrosis

de compromiso como cefalea, defectos en campos visuales o manifestaciones de hipotiroidismo etc.

En los varones, por lo general la primera manifestación es el hipogonadismo que puede ser parcial o completo y sus manifestaciones serán diferentes dependiendo de si se trata de un adulto o de un niño o adolescente. En los niños y adolescentes se da arresto de la pubertad, hábito eunocóide, testículos pequeños y blandos (9).

En el adulto ocurre disminución de la libido, disfunción eréctil, oligospermia, azoospermia, astenoazoospermia, e infertilidad, puede ocurrir disminución del vello sexual y de la consistencia testicular. Muchas veces la cefalea y defectos en los campos visuales son los motivos de consulta (10), rara vez ocurre galactorrea, adiposidad, apatía y ginecomastia. La osteoporosis es una manifestación tardía y se presenta en ambos sexos (11,12,13).

A los pacientes con estos síntomas se les debe determinar PRL en sangre ("PRL basal"), la cual constituye un elemento de diagnóstico fundamental (14) y debe ser hecha teniendo presente las siguientes consideraciones:

El paciente debe estar en ayunas o haber pasado por lo menos una hora después del último alimento.

Tener en cuenta las causas fisiológicas que elevan la prolactina tales como embarazo, el coito, la manipulación de las mamas, etc.

Su determinación debe hacerse en un "pool" de muestras, para ello se toman 2 ó 3 muestras de sangre con intervalos de 30' luego de un reposo de 20' en el laboratorio.

Debe realizarse en un laboratorio que lleve un adecuado control de calidad, su determinación requiere cuidado y hay notable variación en los resultados de los diversos laboratorios (14).

Tener presente la existencia de las isoformas de la PRL, las cuales tienen diferente actividad biológica (macroprolactinemia) y pueden ser detectados por la mayoría de los inmunoensayos automatizados para medir PRL y puede ser la causa de niveles altos de PRL (seudohiperprolactinemia), lo cual puede llevar a investigación y tratamiento inapropiado, por eso recientemente se ha sugerido un tamisaje de rutina para macroprolactinemia en todos los sueros hiperprolactinémicos mediante precipitación con polietilenglicol (PEG) (15).

Confirmada la hiperprolactinemia, determinar la causa de la misma es un reto diagnóstico para el médico. En todo paciente con hiperprolactinemia debe descartarse la posibilidad de un hipotiroidismo subclínico o manifiesto mediante la determinación TSH y T4; para el diagnóstico de la causa farmacológica la pesquisa anamnésica es fundamental; la mayor dificultad diagnóstica está en distinguir entre la causa tumoral y la funcional, las diferentes pruebas dinámicas que se diseñaron con esta intención no tienen valor diagnóstico definido de tal manera que en la práctica clínica no se usan con este objetivo (14,16).

El nivel de la "PRL basal" obtenido con las consideraciones antes indicadas constituye una herramienta fundamental y es altamente predictivo (14), si es 200 ng/ml o más casi siempre es un prolactinoma, si está entre 100 ng/ml y 200 ng/ml hay un 50% de probabilidad que se trate de un tumor, y entre 50 ng/ml y 100 ng/ml la probabilidad es un 25%, sin embargo si la cifra está por debajo de 50 ng/ml no descarta la posibilidad de tumor, en consecuencia toda paciente eutiroides en la que se haya descartado la causa farmacológica y que tenga hiperprolactinemia debe tener un estudio de imagen radiográfico de hipófisis cualquiera

que sea su nivel de PRL, obviamente con mayor énfasis si el nivel de PRL es mayor de 100 ng/ml (14,17,18).

La radiografía de silla turca no tiene mayor valor diagnóstico ya que generalmente no se altera en los microprolactinomas (< 10 mm de diámetro); los estudios de elección son la tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética (MRI) de hipófisis, ambos detectan tumores de 2 mm de diámetro, es importante destacar que en ambos estudios hay algún porcentaje de falsos positivos por ello el diagnóstico final lo debe establecer el médico tratante teniendo en cuenta el cuadro clínico general, los exámenes auxiliares ya descritos y su experiencia.

### **Tratamiento de los estados hiperprolactinemicos**

Los objetivos en la terapia de la hiperprolactinemia, incluyen la supresión de la excesiva producción de prolactina, la reducción de la masa tumoral, la corrección de cualquier anomalía visual o de algún nervio craneal, la preservación o restauración de cualquier función pituitaria comprometida así como la prevención de la progresión o recurrencia de la enfermedad.

Al elegir la terapia de un paciente con hiperprolactinemia, esta debe realizarse basándose en la etiología de la misma, es decir si es funcional, tumoral o secundaria a fármacos u otras enfermedades.

Cualquier decisión terapéutica debe ser basada en los objetivos, hallazgos clínicos, riesgos, resultados de la terapia y de la preferencia del paciente. Algunos de ellos requieren más de una opción terapéutica para normalizar el nivel de prolactina o disminuir el tamaño tumoral.

En la hiperprolactinemia secundaria a fármacos u otras enfermedades debe controlarse en lo posible la

causa primaria de la enfermedad. En la producida por fármacos se debe tratar de sustituirlos e eliminarlos, si esto no fuera posible, administrar simultáneamente agonistas dopaminérgicos carece de sentido, ya que la competencia por el receptor comprometería la eficacia del tratamiento principal y exigiría dosis más elevadas de ambos productos; por lo cual en estos casos específicos, se podría aceptar la hiperprolactinemia, a excepción de que la terapia sea de larga duración, entonces se debería administrar estrógenos para evitar la osteoporosis.

En la hiperprolactinemia por hipotiroidismo el tratamiento de la enfermedad primaria reducirá la secreción de TRH por el hipotálamo y con ello se normalizarán los niveles de prolactina. En la IRC, la diálisis o el trasplante podrían controlar la hiperprolactinemia.

La bromocriptina usada desde 1971, es considerada el tratamiento de primera elección en la hiperprolactinemia funcional y en aquellas producidas por microadenomas y macroadenomas hipofisarios (6).

### *Tratamiento de la hiperprolactinemia funcional*

Si la hiperprolactinemia funcional crea problemas que afectan la función gonadal como oligomenorrea, infertilidad, e impotencia, el tratamiento será con agonistas de la dopamina, pero si esta no afecta el eje gonadal, sólo requerirá observación. El tiempo de tratamiento es indefinido, pero puede evaluarse después de un año para ver si hubo remisión de la enfermedad.

### *Tratamientos de los prolactinomas*

#### *Observación*

La indicación de terapia en pacientes con prolactinomas se realiza de acuerdo a los efectos del tamaño tumoral y de la hiperprolactinemia.

**Tabla N°2. Causas de hiperprolactinemia en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza(6).**

CAUSA	CASOS n (%)	— PRL X ng/ml	RANGO ng/ml
Funcional	39 (59)	53	26-165
Farmacológica	11 (17)	54	30-118
Hipotiroidismo primario	4 (6)	50	30-65
<b>TOTAL</b>	<b>66 (100)</b>	<b>62</b>	

**Tabla N°3. Historia natural del microadenoma secretor de Prolactina sin tratamiento.**

Autor, Año	Número de pacientes	Duración media de observación (años)	Nivel de Prolactina Sérica		
			Sin cambios	Aumentada	Disminuida
March et al, 1981	45	4	38	5	2
Von Werder et al, 1983	30	3,6	26	2	2
Koppelman et al, 1984	20	5,3	2	14	4
Martín et al, 1985	41	5,5	11	23	7
Sisam et al, 1987	38	4,2	5	21	12

En aproximadamente 95% de pacientes, los microprolactinomas no crecen después de un período de observación de 4-6 años (7,8,16,19). Entonces el simple argumento de que se indica terapia para evitar que el microadenoma crezca carece de sustento. Si se documenta la existencia de un adenoma es necesario seguirlo cercanamente para controlar si crece. Son necesarios los medios radiológicos, ya que un prolactinoma puede crecer sustancialmente sin mayor incremento del nivel de prolactina. Si se detecta crecimiento en un microadenoma, está justificada la terapia por el sólo incremento del tamaño del tumor, ya que este podría corresponder al 5% que crecerá hasta ser macroadenoma (8).

Los pacientes con macroadenomas están propensos a que el tumor siga creciendo, estos pacientes no deben permanecer en observación, a menos que tengan contraindicación para otro tipo de tratamiento. La invasión local o difusa o compresión de las estructuras adyacentes son indicaciones adicionales para iniciar terapia.

Otras indicaciones para iniciar terapia son las relacionadas a la hiperprolactinemia *per se*, ya que puede producir disminución de la libido, disfunción menstrual, galactorrea, infertilidad, hirsutismo impotencia y osteoporosis prematura (19).

La facilidad para el seguimiento de los pacientes con la medición de los niveles de prolactina, la observación de la imagen hipofisiaria a través de la tomografía axial computarizada, la resonancia magnética nuclear y la medición de la masa ósea con la densitometría, permiten estimar la eficacia del método de terapia elegido, pudiéndose individualizar la terapia y el seguimiento del paciente.

#### *Tratamiento médico*

El tratamiento médico se basa en restablecer el tono dopaminérgico inhibitor sobre las células lactotropas, utilizando sustancias que se unan en forma selectiva a los receptores D2 de la dopamina. Actualmente es la terapia de elección en los microprolactinomas y macroprolactinomas.

La bromocriptina (2 BR alfa-ergocriptina-mesilato) es el fármaco más usado, con el que más experiencia se tiene y es el modelo de los restantes dopaminérgicos ensayados (14). Sus principales acciones se explican por la estimulación prolongada de los receptores dopaminérgicos, actúa como agonista sobre los receptores D2 y antagonista sobre los receptores D1.

Reduce o normaliza la secreción de prolactina independientemente de la etiología y la prolactina basal.

En una serie de más de 400 pacientes con hiperprolactinemia tratados con bromocriptina, el 80-90% normalizó la hiperprolactinemia y se restauraron las menstruaciones y fertilidad. Se encontró que una sustancial reducción de la prolactina, sin llegar aún a los límites normales, era suficiente para suprimir la galactorrea y restaurar la función gonadal tanto en varones como en mujeres. Los pacientes sin evidencia radiográfica de tumor, respondieron mejor que aquellos con evidencia de tumor (20).

Con bromocriptina también se disminuye el tamaño tumoral, desaparecen las alteraciones de campo visual y otras deficiencias hormonales que pudieran haberse presentado. Los pacientes con microprolactinomas, normalizan los niveles de prolactina en el 80% y solo en 50-60% de los portadores de macroadenomas (21).

Aunque, con el tratamiento, la mayoría de mujeres tiene disminución de la galactorrea, esta podría persistir a pesar de haber disminuido la prolactina a niveles normales (22).

En una revisión de series de prolactinomas en la literatura, la reducción del volumen tumoral mayor del 50% se da en el 48% de los casos, una reducción entre el 25-50% se da en el 18,5% y menos del 25% en el 33,5%(23).

La reducción ocurre durante los tres primeros meses de tratamiento, aunque otros no se reducen hasta pasados los 6 meses (24).

El grado de reducción del volumen tumoral, no se relaciona con la prolactina basal ni con el porcentaje de reducción de prolactina ni con la normalización de la prolactina después del tratamiento, aunque primero disminuye la prolactina antes de notarse la reducción del volumen tumoral (23,24).

El defecto en los campos visuales mejora antes de que se demuestre una reducción del tumor por la tomografía computarizada o la resonancia magnética, enfatizando que un cuidadoso monitoreo de los campos visuales es un indicador más sensible de la respuesta del tumor que los estudios por imágenes. El mecanismo por el que se produce esta reducción, está condicionado inicialmente por una disminución de la actividad mitótica y la síntesis del DNA, y posteriormente por la fibrosis y el infarto o necrosis tumoral (25). Respecto a la sintomatología, los efectos ya son apreciables a los dos o tres meses de tratamiento.

La hiperprolactinemia raramente se cura con tratamiento médico, requiriéndose terapia de por vida. Después de conseguir la respuesta máxima se puede reducir la dosis a lo mínimo posible para evitar el incremento de prolactina y la reexpansión tumoral (26). Thorner (27) señala que si la bromocriptina es descontinuada en pacientes con macroprolactinomas que habían empezado a reducir su tamaño, el tumor puede reexpandirse dentro de las dos semanas siguientes de su supresión.

Se podría disminuir la bromocriptina gradualmente controlando los niveles de prolactina y solamente descontinuar la droga si no hay incremento en los niveles de prolactina o del volumen tumoral con dosis de 2,5 mg/día. En aquellos tumores con extensión suprasellar o invasivos que redujeron significativamente de tamaño con la terapia, probablemente nunca debería de suspender la medicación ya que podrían presentar un agrandamiento súbito del tumor.

Se ha descrito falta de respuesta al tratamiento médico en prolactinomas, lo cual puede deberse a intolerancia del paciente a la dosis prescrita, o a resistencia al fármaco, esta resistencia puede aparecer al inicio o en el transcurso del tratamiento. Se reporta una resistencia entre 7 - 12% con bromocriptina (28). En algunos de estos tumores se ha observado que las células tienen menor densidad de receptores dopaminérgicos D2, mientras que en otros ni siquiera están presentes. Se ha demostrado baja expresión del gen que codifica este receptor y las alteraciones post-receptor (mutación del gen que codifica para las proteínas Gs) condicionarían la resistencia al tratamiento. Se ha apreciado que un alto número de estos pacientes responde al tratamiento con dopaminérgicos de última generación (29).

En general la tolerancia a la bromocriptina es buena. La mayoría de los pacientes (83%) refieren algún síntoma adverso inicialmente pero estos suelen ceder con el tiempo o con la disminución de la dosis. Los más frecuentes son náuseas, vómitos, congestión nasal y mareo. Se describe el fenómeno a la primera dosis en los pacientes sensibles a ergóticos (1%), consiste en una hipotensión brusca que dura 15 a 60 minutos. Otros efectos secundarios descritos son: cefalea, vértigo, confusión, visión borrosa, pesadillas, insomnio, reacciones psicóticas con alucinaciones, dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, reagudización de angina, disnea, fenómeno de Raynaud, eritromelalgia y libedo reticularis. Los síntomas generalmente desaparecen cuando se suspende la medicación.

La incidencia de abortos y malformaciones fetales

en niños de madres que consumieron bromocriptina fue similar a la registrada en la población general y las contraindicaciones de la bromocriptina son en forma relativa: cardiopatía isquémica, enfermedad vascular periférica, trastornos mentales con alteración del nivel de conciencia, alucinaciones, hepatopatía y embarazo.

El 5 a 10% de los pacientes no tolera medicación por vía oral y se ha buscado alternativas de administración por vía vaginal que produce mayor concentración de niveles séricos de bromocriptina, así como de la reducción de al menos 90% de los niveles basales de prolactina, por esa vía se producen menores efectos colaterales gastrointestinales (30). La vía intramuscular en su forma de depósito es una buena alternativa para los pacientes que no toleran el fármaco por vía oral.

Existen finalmente pacientes que no toleran la bromocriptina en ninguna de sus formas. La intolerancia al tratamiento es consecuencia del efecto de las bromocriptina sobre el aparato digestivo, también por su unión a receptores adrenérgicos y serotoninérgicos.

Para evitar los efectos indeseables del fármaco se recomienda iniciar el tratamiento con 1,25 mg/día se aumentará la dosis 1,25 mg cada dos días hasta obtener la máxima respuesta. La hiperprolactinemia suele controlarse con 5 a 7,5 mg/día. Convencionalmente la dosis diaria se divide en 2 a 4 tomas. En hiperprolactinemia se ha observado que es igual de efectivo administrar la dosis total en una sola toma con la cena.

#### *Otros agonistas dopaminérgicos*

La industria farmacéutica ha desarrollado otros fármacos intentando mejorar la eficacia, la tolerancia y prolongar el tiempo de acción, los cuales pasaremos a describir a continuación:

**Lisurida:** Es una ergolina, más potente que la bromocriptina. Se administra dosis de 0,8-4 mg/día repartidas en tres a cuatro tomas. A largo plazo los resultados de estos dos fármacos son similares(26).

**Cabergolina:** Es una ergolina sintética con alta afinidad por los receptores D2; de creciente uso en el tratamiento de la hiperprolactinemia. Su principal característica es su prolongado tiempo de acción lo cual permite su administración una a dos veces por semana. Con una única dosis se detecta descenso de prolactina a las tres horas y su efecto persiste hasta los 21 días. La inhibición máxima de los niveles de prolactina se obtiene a las 4-8 semanas de tratamiento.

Se recomienda iniciar el tratamiento con 0,25 mg dos veces por semana, con incrementos semanales de 0,5 mg hasta conseguir el efecto. La dosis de mantenimiento habitual es de 0,5-1 mg dos veces por semana.

Los efectos secundarios más frecuentes son náusea y vómitos (35%), cefalea (30%) y mareo (20%). Se registra hipotensión hasta en el 59% de los pacientes pero rara vez es sintomática. Se han descrito abortos y malformaciones congénitas en niños de madres tratadas con este fármaco pero no existe ningún patrón concreto y la frecuencia es la misma que la de la población general.

Se han realizado estudios comparativos de bromocriptina y cabergolina siendo los resultados diversos. Webster (31) trató a 459 mujeres con hiperprolactinemia y amenorrea (se excluyeron las portadoras de macroprolactinomas) con bromocriptina y cabergolina y encontró que la cabergolina fue más eficaz en lograr la normoprolactinemia (83% vs. 59%) y normalizar la función gonadal (72% vs. 52%). La galactorrea desapareció en el 90% de las pacientes tratadas con cabergolina y en 78% en las que recibían bromocriptina. Los efectos adversos fueron menos comunes en el grupo de cabergolina.

Un estudio mostró que los pacientes con cabergolina que normalizan prolactina y no tenían evidencia de tumor podían suspender medicación, después de 2 años, sin riesgo de recaída (32).

**Pergolida:** Muy potente por lo que precisa dosis muy bajas 0,05-0,3 mg/día. Puede ser útil en pacientes que no responden a la bromocriptina. Se ha utilizado poco en la patología hipotálamo hipofisiaria tras el hallazgo de una elevada incidencia de neoplasias uterinas en roedores. Está disponible para el tratamiento de la enfermedad de parkinson (33).

**Quinagolida:** Es un antagonista dopaminérgico de naturaleza no ergótica, ha sido diseñado como agonista puro D2. Tiene alta potencia, se usa en dosis de 0,075-0,45 mg/día en una sola toma diaria. La quinagolida tiene una buena tolerancia oral en más del 90% de los pacientes(34,35).

**Tergurida:** Es un derivado dihidrogenado de lisurida. Su eficacia es similar a la bromocriptina en cuanto a reducción de prolactina y volumen tumoral. Es más potente, se usan dosis de 0,25-1,5 mg/día. La incidencia de efectos adversos es muy baja (7%) y sólo se presentan después de la primera dosis. Pacientes que

no toleran la dosis más alta de bromocriptina o lisurida toleran este fármaco (36).

**Mesulergina:** Es más potente que la bromocriptina y precisa dosis menores (8 mg/día). El perfil de mejoría clínica y bioquímica es similar. Como diferencia destaca el bajo efecto sobre el sistema cardiovascular. No produce hipotensión severa. Los otros efectos adversos se presentan con menor frecuencia (37).

**Roxindol:** Es un agonista D2 no ergónico, actúa también sobre receptores serotoninérgicos y se administra en dosis de 7,5-30 mg/día. Posee una eficacia similar, pero mejor tolerancia que la bromocriptina. Los pacientes refieren mejoría física y psicológica. Tiene además efecto ansiolítico, antipsicótico y antidepressivo.

El costo de los nuevos fármacos y la gran experiencia clínica con bromocriptina, hacen que esta siga desempeñando el principal papel dentro de los agonistas dopaminérgicos en el tratamiento de la hiperprolactinemia(38).

#### *Tratamiento quirúrgico*

Antes del desarrollo del tratamiento médico, la cirugía era el tratamiento más efectivo para el prolactinoma. Los mejores resultados de la cirugía transesfenoidal estaban limitados a los centros con mayor experiencia.

El tratamiento quirúrgico actualmente está indicado para aquellos pacientes con prolactinomas que no responden a terapia médica, no toleren medicación, que rechacen el tratamiento a largo plazo o para aquellos portadores de microprolactinomas con prolactina menor de 200 ng/ml como una alternativa de la terapia médica (39).

Cuando las características del tumor y la disociación entre su volumen y los niveles de prolactina sugieren que se trata de un tumor no secretor, lo más adecuado es realizar la prueba terapéutica. Si al mes de normalización de los valores de prolactina no se observa una reducción significativa del tamaño tumoral debe sospecharse que no es un prolactinoma y la indicación es quirúrgica.

En los tumores secretores de otras hormonas acompañados de hiperprolactinemia el tratamiento es quirúrgico. Además son indicaciones relativas de cirugía un prolactinoma con extensión suprasellar y el deseo de la paciente de una gestación en un período más o menos inmediato.



La cirugía transesfenoidal es el procedimiento utilizado para los microadenomas y para la mayoría de los macroadenomas hipofisarios.

La resección transesfenoidal de los prolactinomas se ha realizado en un gran número de pacientes en varios centros quirúrgicos. El éxito de la cirugía depende de tres factores: el tamaño del tumor, el nivel preoperatorio de prolactina y la experiencia del neurocirujano.

Los reportes de los centros donde este procedimiento se practica frecuentemente señalan que se logra normalizar el nivel de prolactina entre 1 y 12 semanas después de la cirugía en el 60-80% de pacientes con microadenomas y en rangos que van de 0-76% en pacientes con macroadenomas (40-46). Hardy (40) reportó un gran número de curas en pacientes con prolactinoma y una buena correlación entre el tamaño del prolactinoma, el nivel de prolactina pre-operatoria y la tasa de curación con un nivel normal de prolactina en el postoperatorio. Cuando el nivel pre-operatorio de prolactina era menor de 200 ng/ml en pacientes con micro o macroadenomas, el 80% de éstas normalizaron el nivel de prolactina en el postoperatorio. En pacientes con microadenomas cuando el nivel pre-operatorio de prolactina estuvo entre 200-500 ng/ml la tasa de normalización de prolactina fue obtenida con similar éxito. En pacientes con macroprolactinoma y nivel de prolactina mayor de 200 ng/ml la tasa de normalización de prolactina fue menor del 50% y cuando el nivel pre-operatorio de prolactina fue >1 000 mg/ml solamente el 6% tuvo un nivel normal de prolactina después de la cirugía.

Orrego(46) en nuestro medio realizó un estudio entre 1986 y 1997, evaluó a 67 pacientes portadores de macroprolactinomas. De los pacientes con un nivel previo de prolactina entre 201 - 500 ng/ml, 70% lograron el control, los que presentaban un nivel entre 501- 1000 ng/ml se logró el control en 50% y de los que tuvieron una prolactina mayor de 1000 solo se controló al 21%.

En general se indica que niveles de prolactina mayores a 200 ng/ml parece ser un factor de riesgo para un pobre pronóstico quirúrgico independientemente del tamaño del tumor (40,47,48).

Las complicaciones operatorias de la cirugía transesfenoidal para microadenomas son raras, la mortalidad es 0,27%, la morbilidad de 0,4% (la rinorrea de LCR ocurre en 1,3%, la pérdida de visión 0,1% parálisis oculomotora 0,1%, accidente cerebrovascu-

lar 0,2%, meningitis o abscesos 0,1%). La mortalidad para cirugía transesfenoidal de todos los tipos de macroadenomas es 0,9% y la morbilidad de 6,5% (la pérdida de visión 1,5%, accidente cerebrovascular 0,6%, meningitis o abscesos 0,5%, parálisis oculomotora 0,6%, y rinorrea de LCR 3,3%). La diabetes insípida transitoria es común en la cirugía transesfenoidal de los macro y microadenomas hipofisarios y el estado permanente ocurre en el 1% de los pacientes operados de macroadenomas (49,50).

El riesgo quirúrgico para pacientes quienes han recibido un tratamiento previo, particularmente la cirugía previa es mayor en comparación a pacientes que aún no han recibido el tratamiento quirúrgico (51). De otro lado la cirugía ofrece la oportunidad de una rápida descompresión del prolactinoma y una cura potencial.

Landlot y Bevan reportaron en (52-54) que cuando la cirugía siguió a la terapia con bromocriptina, se encontró en los exámenes anatómo-patológicos el desarrollo de fibrosis. Pero la mayoría de las series sugiere que la bromocriptina tiene poco o ningún efecto para los resultados de la cirugía por un microadenoma (55).

La recurrencia de la hiperprolactinemia y el crecimiento del tumor debe ser considerada. Un reporte de seguimiento a 120 pacientes tratados con microcirugía transesfenoidal, mostró que el 64% de pacientes logró normalizar la prolactina en el postoperatorio y la hiperprolactinemia recurrió en el 17% después de 5 años y 75,9% permaneció libre del tumor (56).

En 16 pacientes que tuvieron macroadenomas 5 normalizaron la prolactina en el postoperatorio, la hiperprolactinemia recurrió en el 80% 2,5 años después de la cirugía (57). La mayoría de la recurrencia ocurre dentro del primer año después de la cirugía esto podría ser atribuido a crecimiento del remanente del tumor. En otro estudio de recurrencia tardía del tumor se reportó una recurrencia del 17%, cincuenta meses después de la cirugía en un grupo de mujeres con microprolactinomas (58).

La recurrencia de la hiperprolactinemia generalmente va asociada a aparición de sintomatología por lo que estos pacientes requerirían terapia médica para reducir los niveles de prolactina.

En conclusión, la mayor tasa de cura quirúrgica se da en pacientes con microadenoma y nivel preoperatorio de prolactina menor a 200 ng/ml. Aunque

estos pacientes tienen un riesgo significativo de recurrencia de la enfermedad.

### *Radioterapia*

El paciente con un adenoma hipofisiario productor de prolactina obtiene mejores resultados con el tratamiento médico o la cirugía, por lo que la radioterapia no se considera como tratamiento de primera elección.

Se reporta que pacientes tratados únicamente con radioterapia tuvieron una disminución de los niveles de prolactina del 12%, pero ninguno logró normalizarla en un período de seguimiento de 1-6 años (41). La obtención de la normoprolactinemia con radioterapia es más factible de lograr cuando los niveles de prolactina pre-tratamiento son poco elevados (59).

Orrego (46) reportó que en un grupo de pacientes con macroprolactinomas sometidos a radioterapia por presencia de tumor residual post cirugía hubo una remisión completa del adenoma residual en el 34%, 51% logró controlar la recurrencia y no fue útil en el 15% de los pacientes.

Las dosis recomendadas en la radioterapia de 45 Gy administrados 1.8 Gy/día por unos 25 días ó 50 Gy en 30 días, han demostrado ser efectivas con un adecuado control del tumor y con baja toxicidad (60).

Cuando se utilizó la terapia combinada de radioterapia más bromocriptina 22% normalizaron la prolactina en un seguimiento de 5 años (61), otro estudio mostró que se normalizó la prolactina en 5 de 12 pacientes (42%) en un seguimiento de 9 años; en este último caso 9 de 12 pacientes tuvieron cirugía previa (62).

Cuando la radioterapia se utiliza después del fracaso quirúrgico, la normalización de los niveles de prolactina es infrecuente. Antúnez (41) reportó la normalización de la prolactina en 1 de 11 pacientes (9%) después de 3 meses a 16 años de seguimiento con radioterapia. Sheline (63) encontró que 13 pacientes irradiados después de la cirugía sólo 3 lograron la normalización de la prolactina después de un período de seguimiento de 29 meses.

El mayor efecto colateral de la radioterapia es el hipopituitarismo, variando la frecuencia entre 5,5-12,5% (61,64) Otras complicaciones incluyen insuficiencia hipotalámica, injuria de los nervios o quiasma óptico, accidente cerebrovascular, necrosis cerebral y desarrollo de tumores malignos (fibrosarcoma y osteosarcoma).

En conclusión de los pacientes tratados solo con radioterapia una pequeña parte de ellos logra normalizar los niveles de prolactina y esto después de 10 a 15 años. Esta parece ser efectiva en la prevención de la progresión de la enfermedad a través de los años, por lo que la radioterapia debe ser reservada como terapia adjunta para aquellos pacientes con tumores muy grandes que no hayan respondido a la terapia médica ni a la cirugía.

### **Correspondencia:**

Dr. José Solís Villanueva  
Hospital Nacional Arzobispo Loayza  
Av. Alfonso Ugarte 848  
Lima 1 – Perú  
Correo electrónico: josolvi@mixmail.com

### **REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

1. Solís J. Función tiroidea y secreción de prolactina en hombres en situación de Hipoxia Crónica, Tesis Doctoral. Lima. Universidad Peruana Cayetano Heredia, 1992.
2. Gonzáles GF, Kaneku, L, Gómez C. Fisiología y patología de la reproducción en las grandes alturas. *Acta Andina* 1992;1:3-16.
3. Santana F, Fernández GM, Padrón RS. Hiperprolactinemia en el hombre: Estudio de 9 casos. *Rev Cubana Endocrinol* 1997; 9 (1): 29-33.
4. Falaschi P, Frajese G, Sciarra F, et al. Influence of hyperprolactinemia due to metoprolamide on gonadal function in men. *Clin Endocrinol* 1978; 8:427-34.
5. Costello LC, Franklin RB. Effect of prolactin on prostate. *Prostate* 1994;24:162-6.
6. Sobrevilla L, Solís J, Valdez L, Alarcón B. Hiperprolactinemia diagnóstico y tratamiento. Lima, Peru: II Congreso Peruano de Endocrinología;1987.
7. Schlechte J, Dolan K, Sherman B, et al. The natural history of untreated hyperprolactinemia: A prospective analysis. *J Clin Endocrinol Meta* 1989; 68:412-18.
8. Molitch ME. Prolactinomas. In: Melmed S. ed. *The pituitary*. 2nd ed. Malden: Blackwell; 2002. p. 455-95.
9. Colao A, Loche S, Capa M, et al. Prolactinomas in children and adolescents. Clinical presentation and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2777-2780.
10. Carter IN, Tyson JE, Toliy G, et al. Prolactin-screening tumors and hypogonadism in 22 men. *N Engl J Med* 1978;299:847-852.
11. Franks S, Murray MA, Joaquin AM, et al. Incidence and significance of hyperprolactinemia in women with amenorrhea. *Clin Endocrinol* 1975;4: 597-607.
12. Greenspan SL, Oppenheim DS, Klibanski A. Importance of gonadal steroids to bone mass in men with hyperprolactinemia hypogonadism. *Ann Intern Med* 1989;110: 526-531.

13. Vartel P, Poiana C, Vartel I. Effects of hyperprolactinemia on osteoporotic fracture risk in premenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2001;15:43-47.
14. Blackwell RE. Hyperprolactinemia: evaluation and management. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992;21:105-124.
15. Gibney J, Smith TP, McKenna TJ. The impact on clinical practice of routine screening for macroprolactin. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3927-3932.
16. Sisam D, Sheehan JP, Sheehan LR. The natural history of untreated microprolactinomas. *Fertil Steril* 1987;48:67-71.
17. Dollar J, Blackwell RE. Diagnosis and management of prolactinomas. *Cancer Metastasis Rev* 1986;5:125.
18. Klibanski A, Zervas NT. Diagnosis and management of hormone secreting pituitary adenomas. *N Engl J Med* 1991;324:811.
19. Kopelman MC, Jaffe MJ, Tutk KG. Hyperprolactinemia, amenorrhea, galactorrhea. *Ann Intern Med* 1984;100:115-12.
20. Molitch MC, Reichlin S. The galactorrhea, amenorrhea and hyperprolactinemia syndromes. In: Solerman GD. editor. *Advances in Internal Medicine Vol 26*. Chicago: Year Book Medical Publishers; 1980. p. 37-65.
21. Molich ME, Reichlin S. Hyperprolactinemic disorders. *Dis Mon* 1982;38:1-58.
22. Vance ML, Evans WS, Thorner MO. Bromocriptine. *Ann Intern Med* 1984;100:78-91
23. Molitch ME, Elton RL, Caldwell B. Bromocriptine as primary therapy for prolactin secreting macroadenomas: results of a prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;66:698-679.
24. Bevan JS, Webster J, Bruke CW, et al. Dopamine agonists and pituitary tumor shrinkage. *Endocr Rev* 1992;13:220-240.
25. Bevan JS, Ciccarelli E. Diagnosis and drug therapy of prolactinomas *Drugs* 1996;51:959-965.
26. Luizzi A, Dallabonzana D, Giuseppe MD, et al. Low doses of dopamine agonists in the long term treatment of macroprolactinomas. *N Engl J Med* 1985;313:656-659.
27. Thorner MO, Perriman RL, Rogol MD, et al. Rapid changes of prolactinoma volume after withdrawak and reinstitution of bromocriptine. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;53:480-483.
28. Pellegrini I, Rasolonjanahary R, Gunz G, et al. Resistance to bromocriptina in prolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:500-509.
29. Colao A, Di Sarno A, Sanacchiaro F, et al. Prolactinomas resistant to standar dopamine agonist respond to chronic cabergoline treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:876-883.
30. Katz E, Weiss BE, Hassell A, et al. Increased circulating levels of bromocriptine after vaginal compared with oral administration. *Fertil Steril* 1991;55:882-884.
31. Webster J, Piscitelli G, Polli A, et al. A comparison on cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. *N Engl J Med* 1994;331:904-909.
32. Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P. Withdrawal of long term cabergoline therapy on tumoral and nontumoral hyprolactinemia. *N Engl J Med* 2003;349:2023-33.
33. Kleinberg DL, Boyd AE, Wardlaw S, et al. Pergolide for the treatment of pituitary tumors secreting prolatin or growth hormone. *N Engl J Med* 1983;309:704-709.
34. Browell J. Quinagolide (Norprolac): Un nuevo inhibidor no ergótico de la prolactina. Sandoz-Pharma Ltda; 1996. <http://www.norprolac.com>. (Fecha de acceso: agosto del 2005)
35. Homburg R, West C, Brownell J, et al. A double blind study comparing a new non-ergot long-acting CV 205-502 with bromocriptine in women with hiperprolactinemia. *Clin Endocrinol* 1990;32:565-571.
36. Kocijancic A, Prezelj J, Vrhovec Y, Lancranjan I. Parlodel LAR in the treatment of macroprolactinomas. *Acta Endocrinol* 1990;122:272-276.
37. Eskildsen PC, Hommel E, Buchhave J. The effect of a new ergoline: CU 32-085 in the treatment of acromegaly. A controlled study. *Clin Endocrinol* 1985;22:189-200.
38. Jaspers C, Benker G, Reinwein D. Treatment of prolactinoma patients with a new non-ergot dopamine agonist roxindol: first results. *Clin Investig* 1994;72:451-456.
39. Liu J, Couldwell W. Contemporary management of prolactinemias. *Neurosurg Focus* 2004; 16: 1-11.
40. Hardy J. Transphenoidal microsurgery of prolactinomas. In: Black PMCL, Zervas NT, Ridway EC, Martin JB eds. *Secretory tumors of the pituitary gland*. New York: Raven Press; 1984. p. 73-81.
41. Antunes JL, Housepian EM, Frantz AG, et al. Prolactin-secreting pituitary tumors. *Ann Neurol* 1977;2:148-53.
42. Tindall GT, McLanahan CS, Christy JH. Transsphenoidal microsurgery for pituitary tumors associated with hyperprolactinemia. *J Neurosurg* 1978;48:840-60.
43. Chang RJ, Keye WR Jr, Young JR, Wilson CB, Jaffe RB. Detection, evaluation and treatment of pituitary microadenomas with galactorrhea and amenorrhea. *Am J Obstet Gynecol* 1977;128(4):356-63.
44. Randall RU, Laws ER, Abound ES. Transesphenoidal microsurgical treatment of prolactin producing pituitary adenomas. Results in 100 patients. *Mayo Clin Proc* 1983;58:108-121.
45. Pot KD, Beler BJ, Adelman LS, et al. Selective transphenoidal adenomectomy in women with galactorrhea- amenorrhea. *JAMA* 1979;242:158-163.

46. Orrego E, Heinicke H, Yépez V. Manejo quirúrgico de los macroprolactinomas. *Diagnóstico* 2002;41(1):6-14.
47. Nelson AT Jr, Tucker HS Jr, Becker DP. Residual anterior pituitary function following transsphenoidal resection of pituitary macroadenomas. *J Neurosurg* 1984;61(3):577-580.
48. Landolt AM. Surgical treatment of pituitary prolactinomas: postoperative prolactin and fertility in seventy patients. *Fertil Steril* 1981;35(6):620-36.
49. Zervas NT. Surgical results for pituitary adenomas: results of an international survey. In: Black PM, Zervas NT, Ridgway EC, Martiz JB, eds. *Secretory tumors of the pituitary gland*. New York: Raven Press; 1984. p. 377-385.
50. Laws ER. Pituitary surgery. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1987;16:647-665.
51. Laws ER, Fode NC, Redmond MJ. Transsphenoidal surgery following unsuccessful prior therapy. An assessment of benefits and risks in 158 patients. *J Neurosurg* 1985;63(6):823-829.
52. Landolt AM, Keller PJ, Froesch ER, Mueller J. Bromocriptine: Does it jeopardise the result of later surgery for prolactinomas?. *Lancet* 1982; 2(8299):657-658.
53. Landolt AM, Osterwalder V. Perivascular fibrosis in prolactinomas: Is it increased by prolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58:1179-1183
54. Bevan JS, Adams CBT, Burke CW, et al. Factors in the outcome of transsphenoidal surgery for prolactinoma and non-functioning pituitary tumor, including pre-operative bromocriptine therapy. *Clin Endocrinol* 1987;26:541-556.
55. Weiss MH, Wycoff RR, Yadley R, Gott P, Feldon S. Bromocriptine treatment of prolactin secreting tumors: surgical implications. *Neurosurgery* 1983;12(6):640-642.
56. Losa M, Mortini P, Barzaghi R, Gioia L, Giovanelli M. Surgical treatment of prolactin-secreting pituitary adenomas: early results and long-term outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(7): 180-3186.
57. Serri O, Rasio E, Beauregard H, Somma M. Recurrence of hyperprolactinemia after selective transsphenoidal adenomectomy in women with prolactinoma. *N Engl J Med* 1983;309:280-283.
58. Rodman EF, Molitch MF, Post Kd, et al. Long-term follow-up of transsphenoidal selective adenomectomy for prolactinoma. *JAMA* 1984;252:921-924
59. Mehta AE, Reyes FI, Faiman C. Primary radiotherapy of prolactinomas. Eight- to 15-year follow-up. *Am J Med* 1987;83(1):49-58.
60. Jalali R, Brada M, Perks JR, et al. Stereotactic conformal radiotherapy for pituitary adenomas: Technique and preliminary experience. *Clin Endocrinol* 2000;52(6):695-702.
61. Grossman A, Cohen BL, Charlesworth M, et al. Treatment of prolactinomas with megavoltage radiotherapy. *Br Med J* 1984;288(6424):1105-1109.
62. Johnston DG, Hall K, Kendall-Taylor P, et al. The long term effect of mega-voltage radiotherapy a sole or combined therapy for large prolactinomas: studies with high definition computerized tomography. *Clin Endocrinol* 1986;24(6): 675-85.
63. Sheline GE, Grossman A, Jones AE, et al. Radiation therapy for prolactinomas. *Secretory tumors of the pituitary gland*. New York :Raven Press; 1984. p. 93-108
64. Gomez F, Reyes F, Faiman C. Nonpuberal galactorrhea and hyperprolactinemia *Am J Med* 1977;62:648-660 .

Recibido: 17/01/06  
Aceptado para publicación: 07/09/06