

## Prolactinoma y embarazo

L.C. Tejerizo-López, M.M. Sánchez-Sánchez, R.M. García-Robles,  
A. Tejerizo-García, A. Leiva, E. Morán, A. Tejelo, A. Framiñán de Miguel\*,  
J.C. Paniagua y J.A. Pérez-Escamilla

Servicios de Obstetricia y Ginecología y \*Radiodiagnóstico. Hospital Virgen de la Vega. Salamanca. España.

### SUMMARY

Prolactinoma is the most frequent secreting pituitary adenoma and is easy to diagnose in women of childbearing age because of its association with amenorrhea and galactorrhea.

Data in the literature from large series indicate current risks of the interaction between prolactinoma and pregnancy. In the past these risks have been overestimated and it is now recognized that pregnancy can be allowed to continue providing it is strictly followed-up.

Dopaminergic drugs have no teratogenic effects and, in most cases, are known to allow tumoral control and recovery of fertility. The use of these medications also reduces indications for surgery.

Microprolactinomas are relatively unaffected by pregnancy, which can even induce tumor regression. Macroprolactinomas more frequently produce complications and require more aggressive tumor control and rigorous follow-up.

### INTRODUCCIÓN

Los adenomas de la hipófisis constituyen aproximadamente el 10-15% de todos los tumores intracra-neanos<sup>1</sup>. En series necrópsicas se hallaron adenomas hipofisarios en hasta el 20-30% de los casos<sup>2-6</sup>.

El adenoma hipofisario productor de prolactina, o prolactinoma, representa la primera causa de adenoma hipofisario funcional<sup>1,3,5,7-10</sup>.

Son varios los tipos de tumores que pueden aparecer en la región hipofisaria, pero los adenomas son los más comunes<sup>1-13</sup>. Los adenomas hipofisarios derivados de las células adenohipofisarias representan, como he-

mos mencionado, el 10-15% de los tumores endocraneales en distintas series quirúrgicas<sup>10,11,13-15</sup>. La mayoría de estas neoplasias son lesiones benignas, pequeñas y de crecimiento lento, limitadas a la silla turca, aunque pueden alcanzar gran tamaño y presentarse con síntomas de efecto de masa y con endocrinopatía o incluso apoplejía hipofisaria<sup>5</sup>. Las clasificaciones iniciales de los adenomas hipofisarios se basaban en la actividad endocrina, la tinción citoplasmática de las células o el patrón de crecimiento<sup>15</sup>. La clasificación sobre la base del tamaño subdivide a los adenomas en microadenomas (< 10 mm) o macroadenomas (> 10 mm), y tiene una aplicación práctica respecto del tratamiento<sup>16</sup>. La clasificación adicional se basa en características inmunoelectromicroscópicas<sup>15,17</sup>.

Kovacs y Horvat<sup>15</sup> clasificaron los adenomas en intraselares difusos, que pueden causar la erosión local de la pared de la silla turca, e invasores. Este último tipo puede invadir estructuras vecinas como el seno esfenoidal, los senos cavernosos y el quiasma óptico. Característicamente, la extensión supraselar puede causar hemianopsia bilateral, y la invasión de un seno cavernoso puede causar la parálisis del nervio oculomotor<sup>18</sup>.

En la serie de Kovacs et al<sup>17</sup>, de 1985, el 28,9% fueron adenomas de células prolactínicas o prolactinomas, el 18,2% de células secretoras, el 16% de células de la hormona de crecimiento, el 14,4% de células corticotróficas, el 12% adenomas plurihormonales, el 6,7% oncocitomas y el 3,8% fueron adenomas de células gonadotróficas o tirotróficas. Aproximadamente el 75% de las neoplasias pituitarias se asocian con evidencias clínicas y bioquímicas de secreción excesiva de una u, ocasionalmente, más de una hormona, y cerca del 25% son endocrinológicamente inactivos<sup>10,11,17</sup>. Una clasificación posterior de Kovacs y Horvath<sup>15</sup> refleja una prevalencia similar (tabla I).

Como decimos, los prolactinomas son los adenomas hipofisarios funcionantes más frecuentes. Cuando se realizan autopsias no seleccionadas, se observa una incidencia del 6 al 24% de microadenomas no diagnosticados<sup>10</sup>. El 40% de estos pequeños tumores

**TABLA I. Clasificación y prevalencia del adenoma hipofisario por microscopia electrónica<sup>15</sup>**

CLASIFICACIÓN	PREVALENCIA (%)
Adenoma lactotrópico o prolactinoma	27,00
Adenoma somatotrópico	14,00
Lactotrópico/somatotrópico mixto	4,80
Adenoma corticotrópico	8,00
Adenoma gonadotrópico	6,40
Adenoma tirotrópico	0,96
Adenoma de células nulas	25,20
Células totipotenciales acidófilas	2,20
Plurihormonal	3,70
Adenoma silencioso	5,90

contiene prolactina, como se demuestra por técnicas de tinción de inmunohistoquímica, aunque se ignora cuál es la zona secretora<sup>10,19</sup>. Aproximadamente el 70% de los macroadenomas, catalogados antes como no funcionantes, son, en realidad, prolactinomas<sup>10,20</sup>. El carcinoma hipofisario secretor de prolactina es infrecuente.

La prevalencia del prolactinoma es de un caso cada 1.000 mujeres<sup>10,13,15</sup>. En los últimos 20 años se ha observado un incremento de su incidencia en las mujeres en edad fértil, mientras que en varones y mujeres se mantuvo dicha incidencia aparentemente estable<sup>5</sup>. Se desconoce la razón de este cambio. Si bien se ha demostrado un aumento de los adenomas hipofisarios en animales de laboratorio que recibieron estrógenos, no se ha identificado ninguna relación clara entre los prolactinomas humanos y los anticonceptivos orales, aunque algunas series clínicas la sugieren<sup>21</sup>. Como los estrógenos estimulan la síntesis de ácido desoxirribonucleico (ADN) y la actividad mitótica de las células lactotrópicas, se ha estudiado mucho el efecto potencialmente adverso de la estrogenoterapia y el embarazo<sup>13,22</sup>. El Pituitary Adenoma Study Group (Grupo de Estudio de Adenomas Hipofisarios) formó un estudio multicéntrico de control de caso que no demostró un aumento del riesgo de aparición de prolactinoma como consecuencia del uso de anticonceptivos orales<sup>23</sup>, y la mayor parte de los estudios coinciden en que no hay asociación entre la administración de estrógenos y la incidencia del adenoma<sup>13</sup>.

El tamaño del prolactinoma (microprolactinoma si su diámetro es menor de 10 mm y macroprolactinoma si su diámetro es superior a 10 mm) se relaciona con la secreción hormonal, puesto que, en general, cuanto mayor es el tumor, mayores son las concentraciones de prolactina<sup>10,24,25</sup>. Los tumores hipofisarios voluminosos con elevación discreta de la prolactina (50 a 100 µg/l) no son verdaderos prolactinomas y tienen un comportamiento biológico diferente. Los micro-

prolactinomas sólo causan hiperprolactinemia e hipogonadotropismo, mientras que los macroprolactinomas modifican también otras hormonas hipofisarias y se asocian a cefaleas, defectos del campo visual y problemas de tipo expansivo<sup>10</sup>.

Los microprolactinomas son más frecuentes que los macroprolactinomas y el 90% de los pacientes con microprolactinomas son mujeres<sup>10</sup>. En cambio, el 60% de pacientes con macroprolactinomas son varones<sup>10</sup>. Las alteraciones menstruales, amenorrea y galactorrea suelen conducir al diagnóstico precoz y explican, probablemente, la preponderancia de los microprolactinomas en las mujeres<sup>10,25,26</sup>. En cambio, la mayoría de los varones con prolactinoma presentan disfunción sexual, que es el síntoma de presentación en un 15% o menos de los enfermos. El retraso del varón en acudir al médico explica probablemente la mayor frecuencia de tumores voluminosos en el sexo masculino, pero tampoco se ha descartado que el comportamiento del tumor sea más agresivo en estos casos<sup>10</sup>.

La fisiopatología del desarrollo del prolactinoma es desconocida<sup>10,26</sup>. Los oncogenes conocidos no desempeñan ningún papel en la mayor parte de los prolactinomas<sup>10,25</sup>. Sin embargo, una mutación ras puede ser importante en infrecuentes prolactinomas con capacidad fuertemente infiltrante y en los carcinomas hipofisarios metastásicos<sup>10</sup>.

Hasta 1968, la aparición de una gestación era considerada como improbable y poco deseable en mujeres afectadas con un prolactinoma<sup>27-37</sup>. La introducción de dopaminérgicos, y en particular de la bromocriptina, ha permitido modificar este concepto restaurando una fertilidad normal y controlando el proceso tumoral. Además, un mejor conocimiento de las repercusiones de la gestación sobre la evolución de adenomas productores de prolactina permite adoptar, en la actualidad, una posición más matizada y evitar una actitud resueltamente intervencionista ante el deseo de gestación en tales pacientes<sup>27-37</sup>.

Presentamos tres casos de prolactinoma asociados a un embarazo, siendo en los tres casos un microadenoma.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Aportamos tres casos de prolactinoma asociados a una gestación. En los tres casos la tumoración hipofisaria era un microadenoma. La edad de las mujeres en el momento del diagnóstico del tumor era, respectivamente, de 22, 25 y 27 años (24,66 ± 2,51).

Las circunstancias o síntomas para llegar al diagnóstico fueron, en las tres pacientes, un síndrome de

amenorrea-galactorrea. Las pacientes, adecuadamente estudiadas, fueron sometidas a tratamiento con bromocriptina (de 2 comprimidos diarios de 2,5 mg), comenzando desde el final del ciclo y manteniéndole durante todo el mismo.

Bajo dicho tratamiento las tres mujeres quedaron embarazadas, siendo el margen entre el diagnóstico del proceso y el tratamiento subsiguiente y la gestación de 13, 11 y 11 meses, respectivamente ( $11,66 \pm 1,18$ ).

Se suspendió la terapia con la bromocriptina al ser diagnosticado el embarazo que, en los tres casos, llegó a término sin complicaciones especiales, ni para la madre ni para el niño. El volumen tumoral no se modificó con la gravidez. En el posparto se reanudó el tratamiento dopaminérgico.

## DISCUSIÓN

Con el advenimiento de los ensayos para la determinación de la prolactina sérica en la década de los setenta, se hizo evidente la relativa frecuencia de los prolactinomas hipofisarios. Tur-Kaspa et al<sup>1</sup> subrayan que la hiperprolactinemia es el trastorno hipotálamo-hipofisario más común, y los adenomas secretores de prolactina constituyen el tipo más prevalente de tumores hipofisarios secretores<sup>1,7,8</sup>. Casi simultáneamente fue desarrollado un derivado de la ergotamina, la bromocriptina –un estimulador del receptor de la dopamina y un poderoso inhibidor de la prolactina–. La amenorrea, la galactorrea y la hiperprolactinemia producidas por los microadenomas de la hipófisis respondieron al tratamiento con bromocriptina<sup>37</sup>. Posteriormente, se observaron muchos embarazos en mujeres tratadas con bromocriptina. Afortunadamente, esta sustancia no parece afectar de manera adversa al feto. La bromocriptina ha sido utilizada extensamente en Europa durante el embarazo sin ninguna demostración de daño fetal<sup>37-39</sup>, pero no está aprobada durante el embarazo en los Estados Unidos y, por tanto, se suspende en el momento en que éste se diagnostica<sup>5</sup>.

Según los datos de la bibliografía, basándose en amplias series desde 1980, las interacciones entre el adenoma prolactínico y el estado gravídico permiten una mejor comprensión de los riesgos reales de cada etapa del enfoque de estas pacientes.

### Fisiopatología

De modo fisiológico, la gestación se acompaña de un incremento de volumen y de la vascularización de la hipófisis bajo el efecto de los estrógenos placentarios. Estos últimos producen un aumento de la sín-

tesis de prolactina e inducen el incremento del número y del tamaño de las células lactotropas. El estradiol actúa por estimulación directa de la adenohipófisis o por intervención sobre el contenido hipofisario o hipotalámico en la dopamina<sup>34,36</sup>. El conocido efecto estimulador de los estrógenos sobre las células lactotróficas es una causa de preocupación respecto del potencial desarrollo de un adenoma durante el embarazo<sup>1,40-42</sup>. Gemzell y Wang<sup>28</sup> informaron del resultado de 85 mujeres con un microadenoma no tratadas previamente al embarazo; 4 pacientes (4,7%) refirieron cefaleas, una de las cuales requirió la intervención quirúrgica posparto. De 46 mujeres con un macroadenoma, 19 (42,2%) refirieron cefaleas agudas y alteración de los campos visuales, y 5 de ellas fueron sometidas a intervención durante el embarazo. En comparación, sólo 5 de 70 mujeres con antecedentes previos de cirugía o radioterapia por un macroadenoma tuvieron síntomas relacionados con el tumor (en un caso el adenoma fue irradiado)<sup>28</sup>. Molich<sup>32</sup> analizó los datos de 16 series de distintos autores. Sobre 246 mujeres con microadenomas, 4 (1,6%) refirieron cefaleas o alteración de los campos visuales, lo cual se acompañó del aumento del tumor. Sólo en 11 pacientes (4,5%) se encontraron evidencias radiológicas de crecimiento tumoral. La intervención quirúrgica no estaba indicada en ninguna de estas mujeres. De los 45 casos revisados de macroadenomas no tratados previamente, 7 (15,5) tuvieron un crecimiento sintomático del adenoma y 4 (8,9%) tuvieron un agrandamiento asintomático. Dos mujeres fueron tratadas con bromocriptina y 4 requirieron cirugía. El autor<sup>32</sup> presenta datos de 46 pacientes con macroadenomas que fueron operadas o irradiadas antes del embarazo. Sólo 2 (4,3%) mujeres de este grupo tuvieron síntomas durante la gestación siguiente, sugerentes de crecimiento tumoral<sup>32</sup>. Existe, pues, un riesgo no sólo teórico de crecimiento tumoral desde el comienzo de la gestación. Biller y Daniels<sup>10</sup> son categóricos: las prolactinomas aumentan durante el embarazo. Este mismo efecto estimulante ejercido por los estrógenos ha llevado, según algunos autores, a la contraindicación de su utilización como contraceptivos en el contexto de este tumor hipofisario.

La aparición de los dopaminérgicos, no obstante, ha transformado el enfoque de este tipo de adenomas y permite abordar los problemas de fertilidad y gestación con relativa serenidad<sup>1,5,6,34,36,37</sup>.

### Fertilidad y prolactinoma

La paciente con una infertilidad hiperprolactinéica, con estudios radiológicos normales y que requiere

inducción de la ovulación presenta al médico un dilema terapéutico. La hiperprolactinemia constituye, según no pocos autores, la primera causa de infertilidad de origen endocrino de la mujer y es responsable del 8-33% de los ciclos anovuladores<sup>35,36</sup>, estando la gravedad del cuadro en relación con el valor de las concentraciones séricas de prolactina<sup>1</sup>.

La fisiopatología es compleja, puesto que el exceso de prolactina actúa en las tres áreas del eje gonadotropo: el hipotálamo, la hipófisis y el ovario. La inhibición de la función gonádica se ejerce en el estrato hipotálamo-hipófisis por medio de una elevación de la dopamina y de los opioides, pero igualmente en el ovario, por el sesgo o influencia de la oposición de la hiperprolactinemia a la esteroidogénesis folicular y lútea<sup>34</sup>. Tur-Kaspa et al<sup>1</sup> señalan que el exceso de prolactina tiene como resultado la disminución de la GnRH, con el consiguiente estado hipogonadotrópico. En los casos más leves, el acortamiento de la fase lútea puede ser causa de infertilidad.

La corrección médica o quirúrgica de la hiperprolactinemia restaura la ovulación y con ello la fertilidad si el sector gonadotropo no está alterado<sup>1,24,31,43</sup>. A veces es necesario asociar un tratamiento no específico de inducción con clomifeno, hormonas gonadotropas o administración de gonadoliberadores<sup>36</sup>. Desde su síntesis, se recomendó la bromocriptina como el fármaco de elección para la inducción de la ovulación en las pacientes hiperprolactinémicas<sup>26,37,44</sup>, en lugar del citrato de clomifeno. En algunas mujeres se logrará la ovulación sólo con bromocriptina y, en otras, con citrato de clomifeno<sup>26</sup>. Aquellas que no lograran responder pueden recibir tratamiento con gonadotropinas<sup>26,45-47</sup>, pero este último tratamiento, además de caro, añade el riesgo de un síndrome de hiperestimulación ovárica y nacimientos múltiples.

Para los microadenomas hipofisarios, se está informando cada vez más sobre la preferencia del tratamiento con bromocriptina<sup>13,48,49</sup> o pergolida<sup>5,13</sup>, tratamientos con pulsos de GnRH<sup>13</sup> sobre la resección transesfenoidal<sup>50</sup> o radioterapia<sup>47,50</sup>. La bromocriptina es el tratamiento de elección, debido a la alta tasa de inducción de la ovulación, del 80-90%, y el bajo riesgo de agrandamiento del tumor<sup>13,49,51</sup>. Jewelewicz y Vande Wiele<sup>49</sup> informaron, minuciosamente, sobre 25 embarazos logrados con bromocriptina en mujeres con microprolactinomas, subrayando que la inducción de la ovulación y el embarazo no deben estar contraindicados en una paciente con un microadenoma prolactínico sin síntomas neurológicos o visuales.

El tratamiento con hormona liberadora de gonadotropina (HMG) está limitado a las mujeres que no pueden tolerar la bromocriptina<sup>13</sup>. La cirugía trans-

esfenoidal tiene una tasa de morbilidad más alta e induce la ovulación sólo en el 60% de las mujeres tratadas, con una tasa de recurrencia de hiperprolactinemia en un período de seguimiento de 5 años<sup>5,13,52,53</sup>.

No obstante, se han observado ovulaciones y gestaciones espontáneas en el 9% de los casos de hiperprolactinemia, incluso en presencia de microadenomas<sup>35,54</sup>.

Con respecto al macroadenoma secretor de prolactina, Gardner<sup>13</sup> comenta que en este grupo, considerado como un todo, el agravamiento sintomático del tumor es más alto, pero aun así el riesgo es bajo en mujeres tratadas antes del embarazo<sup>13,32</sup>. Molitch et al<sup>55</sup>, portavoces del Bromocriptine Study Group (Grupo de Estudio de Bromocriptina), han sugerido que la bromocriptina u otro antagonista dopaminérgico debe ser el tratamiento inicial en mujeres con un macroprolactinoma que deseen concebir. Se debe reservar la cirugía o la irradiación para los casos en los que la bromocriptina no ha reducido el tamaño del tumor<sup>13,56,57</sup>.

#### **Evolución de los prolactinomas durante la gestación y actitud preventiva**

Los riesgos de agravamiento tumoral han sido, inicialmente, muy sobrestimados. Se considera, actualmente, que los mismos dependen del tamaño del adenoma y de su control evolutivo previo a la gestación<sup>1,5,6,9,36</sup>.

Una revisión de la bibliografía<sup>32</sup>, ya citada, referente al curso durante la gestación de los microadenomas no tratados, sobre un total de 246 mujeres gestantes, encuentra una tasa de complicaciones tumorales sintomáticas (cefaleas y alteraciones visuales) del 1,6%, y un 4,5% de exacerbaciones tumorales asintomáticas. Ninguna indicación quirúrgica fue necesaria<sup>32</sup>. Sólo 4 de estas mujeres desarrollaron agrandamiento durante el embarazo, y otras 11 que estaban asintomáticas tenían evidencias radiológicas de agrandamiento. En una revisión de 352 embarazos, en microadenomas no tratados previamente al embarazo, Albrecht y Betz<sup>58</sup> comunicaron un 2,3% con alteraciones visuales, un 4,8% con cefaleas y un 0,6% con diabetes insípida. Autores como Barnes y Abbott<sup>59</sup> y Dommerholt et al<sup>60</sup> han comunicado un aumento de la velocidad de crecimiento y del tamaño de los prolactinomas durante el embarazo, considerando que los cambios hormonales del mismo son probablemente los responsables. De los microprolactinomas que crecen durante el embarazo, alrededor del 25% de las pacientes desarrollan un compromiso visual que precisa tratamiento<sup>5,59,61</sup>.

A pesar de esta mínima frecuencia de complicaciones, en presencia de un microadenoma, se aconseja

actualmente instaurar una terapéutica preventiva antes de autorizar una gestación<sup>15,6,9,10,13,36</sup>.

La elección, como hemos señalado, se hará entre un tratamiento médico dopaminérgico o una adenolectomía selectiva. Todos los autores coinciden en que el tratamiento debe suspenderse cuando quede establecido el diagnóstico de embarazo.

Los microadenomas, previamente tratados, presentan un bajo riesgo de complicaciones relacionadas con la expansión de la hipófisis durante la gestación, especialmente si la inducción de la ovulación se efectúa con un agonista dopaminérgico<sup>12,13,62</sup>. Dado el bajo riesgo de expansión del tumor, la investigación periódica del campo visual perimétrico de Goldmann no es coste-efectiva<sup>13,62</sup>. El aumento asintomático del tamaño del microprolactinoma es evaluado por Biller y Daniels<sup>9</sup>, en un 5% aproximadamente de los casos. Los embarazos logrados con bromocriptina en mujeres con microadenomas prolactínicos, referidos por Jewelewicz y Vande Wiele<sup>49</sup>, se desarrollaron sin síntomas neurológicos o del campo visual y todos los neonatos fueron normales. Otros autores<sup>63,64</sup>, en gestaciones logradas mediante inducción de la ovulación con bromocriptina, refieren embarazos sin complicaciones. El efecto del embarazo sobre la secreción de prolactina en las pacientes con prolactinoma es variable<sup>9</sup>. Con respecto a los microprolactinomas, los valores de prolactina son muy variables durante el embarazo, debido a la producción hipofisaria y decidual combinadas, y la monitorización de la actividad del microadenoma por estimaciones de prolactina seriada durante la gestación carece de valor<sup>12,13,62</sup>. No obstante, no siempre se eleva la prolactina a lo largo del embarazo, ni siquiera en las pacientes con un crecimiento tumoral<sup>9</sup>.

Para los macroprolactinomas no previamente tratados, la frecuencia de las exacerbaciones evolutivas es muy superior durante el embarazo. La alteración de los campos visuales durante el embarazo se ha informado, por Kupermith et al<sup>65</sup>, en 6 de 8 mujeres con un microadenoma. Es decir, éste y otros estudios<sup>8,24,28,32,65</sup> demuestran que sólo una pequeña proporción de las mujeres que tienen un microadenoma (1,6-4,7%) desarrollan signos o síntomas relacionados con el crecimiento tumoral durante la gestación (un 4,5% puede tener un crecimiento asintomático del microprolactinoma); sin embargo, ésta no es la situación en el caso de pacientes con un macroadenoma, de las cuales puede esperarse que el 15,5-42,2% tengan un agrandamiento sintomático del tumor y sólo el 9% tenga un crecimiento asintomático. El tratamiento previo, ya sea por radiación o cirugía, disminuye estas cifras en forma considerable<sup>1,8,24,28,32,65</sup>. La mayoría de

las pacientes que presentan sintomatología durante el embarazo, en el caso de macroprolactinomas, lo hacen durante el primer trimestre. Gemzell y Wang<sup>28</sup> reflejan una expansión tumoral en el 33,9% de 56 gestaciones en 46 enfermas. Biller y Daniels<sup>10</sup>, al tiempo que subrayan que las complicaciones del macroprolactinoma por el crecimiento tumoral durante el embarazo son más frecuentes, señalan que al menos el 15% de las pacientes desarrollan síntomas provocados por el crecimiento tumoral, aunque el tratamiento previo con bromocriptina reduce significativamente el riesgo. Sobre 45 mujeres cogidas de 11 series, tampoco tratadas previamente, Molitch<sup>32</sup> refleja una sintomatología tumoral en el 15,5% de los casos, cifrando las anomalías radiológicas en el 8,9%. Albretch y Betz<sup>58</sup> comunicaron que, de 144 pacientes, el 15% tuvieron alteraciones visuales, el 15% cefaleas y el 1,4% desarrollaron diabetes insípida. Otros autores señalan que la incidencia de la expansión de un macroadenoma prolactínico, no tratado previamente, durante el embarazo es del 11%<sup>66</sup> y puede llegar al 19%<sup>62</sup>. Por ello, Loucontos y Jewelewicz<sup>47</sup> sugirieron que la cirugía o la radioterapia pueden ser los tratamientos de elección antes de intentar la inducción de la ovulación, coyuntura ya apuntada anteriormente.

Al igual que los microprolactinomas, todos los macroprolactinomas tratados con bromocriptina deben suspender el tratamiento al confirmar el embarazo, salvo en circunstancia que comentaremos más adelante<sup>12,13,62</sup>.

La evolución del macroprolactinoma, con tratamiento previo, difiere de la del no tratado antes de la gestación. La comparación de los resultados reflejados con anterioridad, sin tratamiento previo, con otra serie de enfermas previamente tratadas con bromocriptina, radioterapia o cirugía, marca una diferencia muy significativa, puesto que en estos casos las complicaciones se reducen hasta el 4-5% de los pacientes<sup>32,36</sup>. Estos datos llevan a algunos autores a proponer la exéresis de los macroprolactinomas por vía transesfenoidal antes de la gestación, a condición de que esta cirugía sea lo menos mutilante posible sobre la hipófisis sana. Esta intervención no es curativa más que en un 11% de los casos cuando el adenoma excede los 30 mm, mientras que la misma ofrece la oportunidad de curación definitiva en el 60-90% de los casos en que está más localizado y es menor<sup>67</sup>. Una vez realizada la intervención, como ya apuntamos antes, la prescripción postoperatoria de bromocriptina puede hacerse necesaria, algunas veces para inducir la ovulación si persiste una hiperprolactinemia<sup>36,47,64,66</sup>.

Algunos autores defienden el principio de un tratamiento estrictamente médico del macroadenoma

prolactínico<sup>68</sup>. Marnex et al<sup>69</sup> insisten en la normalidad del embarazo tras inducción de la ovulación con bromocriptina. Cuando la cirugía se hace necesaria, como segunda intención, los resultados quirúrgicos suelen ser buenos, en función de un aumento del contenido en tejido fibroso del tumor<sup>70</sup>. Bajo tratamiento dopaminérgico previo, las complicaciones durante el período gestacional no exceden nunca del 12%<sup>71</sup> y el riesgo disminuye prácticamente a cero cuando este tratamiento médico ha sido eficaz y prolongado durante al menos 12 meses antes de la gestación<sup>72</sup>.

La continuación del tratamiento con bromocriptina durante la gestación tiene una indicación excepcional, según Fossati et al<sup>71</sup>, en los macroprolactinomas más remanentes y hemorrágicos. Otros autores<sup>73</sup> consideran que es necesario valorar el tratamiento profiláctico continuo con bromocriptina durante toda la gestación o durante el segundo y el tercer trimestres, para reducir la posibilidad de crecimiento del macroprolactinoma. Se ha publicado el uso de la bromocriptina para el tratamiento de los síntomas neurológicos por un macroprolactinoma que se agrandó durante el embarazo, produciéndose la reversión de los síntomas y un embarazo normal<sup>74,75</sup>.

Las mujeres con un macroadenoma secretor de prolactina deben ser sometidas a monitorización estricta durante la gestación, evaluando mensualmente el campo visual perimétrico de Goldmann y confirmando mediante RM cualquier agrandamiento del tumor<sup>13</sup>. Durante el embarazo, la evidencia clínica de agrandamiento del macroprolactinoma, como cefalea, defectos del campo visual, diabetes insípida o, rara vez, apoplejía hipofisaria, tiene más probabilidad de aparecer durante el tercer trimestre<sup>76</sup>. Si no se ha efectuado el tratamiento profiláctico con bromocriptina, se debe indicar como medida inicial de elección en caso de que se observe una expansión tumoral<sup>13</sup>.

Sea cual sea la actitud terapéutica elegida, en el caso de los macroprolactinomas, la gestación no deberá ser autorizada más que después de un control estricto de la prolactinemia y del desarrollo tumoral<sup>36</sup>.

Aunque ya es un dato apuntado, el período de riesgo de las complicaciones derivadas del tumor en el curso de la gestación es variable y se reparte indistintamente en los tres trimestres, pero parece que la exacerbación edematosa complicada con alteraciones visuales, precedidas habitualmente de cefaleas, es más frecuente en el segundo y tercer trimestres<sup>13,36,73</sup>. El crecimiento tumoral, ya lo hemos dicho, puede ser responsable de una apoplejía local o del déficit de cualquier otra «línea» ante o poshipofisaria<sup>13,36,73,77</sup>. Lamberts et al<sup>77</sup> señalan que 3 de 9 mujeres embarazadas con politomogramas anormales desarrollaron complicaciones durante el segundo trimestre, habien-

do sido tratadas las 9 mujeres con bromocriptina para lograr el embarazo, y suspenderse el tratamiento al iniciarse éste. Una de las mujeres que presentó alteraciones del campo visual en el segundo trimestre había recibido con anterioridad irradiación externa de la hipófisis, y otra ya había sido tratada con una operación transfenoidal de urgencia<sup>77</sup>.

Hirohita et al<sup>78</sup> señalan que si los valores de prolactina aumentan fisiológicamente en el curso de la gestación, esta última no puede ser suficiente para inducir un prolactinoma ni para favorecer una recidiva tumoral postoperatoria<sup>55</sup>.

#### Métodos de vigilancia del prolactinoma durante el embarazo

La vigilancia biológica por dosificaciones reiteradas de la prolactina es de interpretación difícil en razón de la elevación fisiológica de esta hormona en el curso de la gestación. Es preciso tener en cuenta, además, la gran variabilidad individual de las concentraciones plasmáticas y la ausencia de variabilidad constatada entre los valores de la prolactina y el crecimiento tumoral<sup>79</sup>. Tur-Kaspa et al<sup>1</sup> señalan, no obstante, que los valores séricos de prolactina se deben medir durante todo el embarazo. Los valores de más de 400 µg/ml, por lo general, indican el crecimiento del tumor<sup>1</sup>.

En el curso de gestaciones de mujeres afectadas de prolactinoma, si la prolactinemia del primer trimestre resulta superior al de las mujeres control, las concentraciones permanecen estables posteriormente para alcanzar en el tercer trimestre un valor comparable al de mujeres indemnes de tumor hipofisario<sup>80</sup>.

La práctica sistemática de exámenes campimétricos y de diagnóstico por imagen del lecho hipofisario, a intervalos regulares, no parece necesario en los microprolactinomas y los adenomas intraselares<sup>81</sup>. Para Mollitch<sup>32</sup> los estudios por imágenes de la silla turca y la evaluación de los campos visuales están indicados sólo en mujeres sintomáticas. Para Garner<sup>13</sup> la investigación del campo visual y la obtención de imágenes de la glándula hipofisaria por tomografía computarizada (TC) (protegiendo el abdomen grávido) o resonancia magnética (RM), en el caso de microprolactinomas, se deben reservar para los casos asintomáticos. Se ha comunicado que la RM es segura en el embarazo, pero la experiencia es aún limitada<sup>13,82,84</sup>. La RM de cortes delgados (2,5-3 mm) puede ser superior en eficacia a la TC de la silla turca durante el embarazo<sup>85</sup>.

Aparte de las indicaciones orientadas por la clínica, un examen del campo visual se recomienda cada 2 meses<sup>87</sup> o cada trimestre<sup>37</sup> en los macroprolactinomas de expansión supraselar no operados antes de la

gestación. La sospecha de progresión tumoral debe ser confirmada por RM sin inyección de gadolinio<sup>75</sup>.

### Actitud terapéutica en caso de exacerbación tumoral. Tratamiento de la paciente embarazada

La elección terapéutica se guía por la gravedad y la fecha en que sobreviene la exacerbación tumoral. Los riesgos de una adenomectomía no parecen mayores que fuera de la gestación, pero el porcentaje de prematuridad parece mayor<sup>32,36</sup>.

La simple vigilancia expectante, sin intervención terapéutica, no se concibe más que hasta el sexto mes si la progresión de las alteraciones no es rápida<sup>36</sup>.

La bromocriptina se debe indicar como medida inicial de elección en caso de que se observe expansión tumoral. A este respecto numerosas observaciones reflejan una regresión bajo este tratamiento a la dosis de 5-10 mg por día<sup>13,36,37,74,75</sup>. Otros autores proponen asociar dexametasona a la dosis de 0,5 a 1 mg dos veces por día<sup>46</sup>.

Así, teniendo en cuenta la eficacia medicamentosa inmediata de esta terapia, la cirugía hipofisaria podría dirigirse a los raros casos de fracaso de tratamiento médico evaluados principalmente por los signos funcionales y la vigilancia continua del campo visual<sup>36,77</sup>.

Se debe optar por la inducción del parto en caso de fracaso terapéutico y en caso de deterioro a fines del tercer trimestre<sup>13,86,87</sup>.

Las posibles complicaciones de los macroadenomas hipofisarios asociados con el embarazo han sido tratados mediante la descompresión quirúrgica<sup>13,26,47,88,89</sup> y con el tratamiento con bromocriptina<sup>1,5,6,47,63,64,75</sup>, con resultados positivos y satisfactorios para la madre y el feto.

Si la bromocriptina falla, se recomienda la cirugía. La resección transfenoidal es el método quirúrgico preferido del tratamiento<sup>1,5,21,90</sup>. Algunas comunicaciones de pacientes embarazadas que se sometieron a cirugía por tumores hipofisarios indican que no existe ningún aumento importante del riesgo para la madre y el feto<sup>5,21,90-92</sup>. En las pacientes que se mantienen clínicamente estables durante el embarazo, se puede volver a instituir el tratamiento médico o intentar la cirugía después del parto.

### Pronóstico maternofetal

La bromocriptina franquea la barrera placentaria e inhibe la prolactinemia fetal<sup>13,26,37,93-96</sup>. Sin embargo, numerosos estudios han podido demostrar que esta molécula no es ni mutágena ni embriotóxica ni teratógena, por lo que su administración es segura en el em-

barazo sin que se hayan detectado riesgos inherentes para el feto<sup>13,26,37,93-98</sup>. La bromocriptina durante el embarazo disminuye tanto los valores fetales de prolactina como los maternos, pero no induce un aumento significativo del número de gestaciones ectópicas, abortos espontáneos, embarazo molar, embarazos múltiples o malformaciones congénitas<sup>24,26,31,32,38,68,75,93,99,100</sup>. Krupp y Turkalj<sup>93</sup> informaron sobre 1.400 embarazos expuestos a bromocriptina y observaron que las tasas de abortos espontáneos (11,2%), embarazo múltiple (1,8%) y malformaciones congénitas (mayores: 1%; menores: 2,5%) fueron similares a las tasas de embarazos no expuestos. Un estudio posterior de Krupp et al<sup>94</sup>, sobre un total de 6.000 embarazos tratados con bromocriptina, reflejan conclusiones similares. La serie de Wilson y Little<sup>95</sup> ofrece iguales resultados. Además, los estudios de seguimiento han confirmado estos hallazgos y el desarrollo posnatal de los niños hasta los 5 años de edad también es normal<sup>13,38,91</sup>. Raymond et al<sup>38</sup> estudiaron a 64 niños cuyas madres recibieron bromocriptina durante las primeras 4 semanas del embarazo y no hallaron ninguna anomalía en la evaluación efectuada entre los 6 meses y los 9 años. Por tanto, es recomendable instituir el fármaco habitualmente si la paciente está sintomática durante el embarazo<sup>1,4,5</sup>.

Por otra parte, esta inocuidad es importante señalarla porque es prácticamente imposible en la práctica interrumpir esta medicación, como inductora de ovulación, cuando la mujer se queda embarazada. No obstante, por razones éticas, clásicamente es recomendable suspender la toma de bromocriptina una vez se diagnostique la gestación en caso de un microadenoma, y no proseguir más que en casos de macroadenomas insuficientemente controlados. La decisión de restituir la bromocriptina cuando se reconoce el agrandamiento del tumor asintomático se debe tomar de forma individualizada. El uso de rutina de bromocriptina durante la gestación se debe considerar en las pacientes con un macroadenoma intraselar o inferior, así como en aquellas con una extensión supraselar<sup>32</sup>. En efecto, si las gestaciones bajo la terapia de bromocriptina no son de alto riesgo obstétrico o perinatal, debe suspenderse el tratamiento, según Garner<sup>13</sup>. Este autor subraya que hasta 1996 sólo se había administrado bromocriptina durante todo el embarazo a 114 casos, casuística aún corta, por lo que sólo será seguido el tratamiento en aquellas situaciones en que los seguimientos posnatales no han detectado anomalías del desarrollo físico o psicoafectivo<sup>1,5,6,13,26,38,94</sup>.

Los valores séricos maternos de estradiol, estriol, progesterona, testosterona, cortisol y lactógeno placentario humano no fueron alterados por la administración de bromocriptina<sup>1,101</sup>. El valor de prolactina en

el líquido amniótico está determinado por los estrógenos y la progesterona y, por tanto, no se ve afectado por este fármaco.

### Parto

Por lo general, el trabajo de parto y el parto (expulsivo) progresan sin complicaciones, aunque se ha sugerido que en las mujeres en las que se manifiesta una expansión del macroadenoma se debe proceder al parto electivo con fórceps, en vista del notable aumento de presión endocraneana provocado por los pujos maternos<sup>13,86</sup>.

La cesárea, como procedimiento de elección, no está indicada más que en los raros casos de exacerbaciones tumorales evolutivas, y se realizará cerca de término una vez lograda la madurez fetal. En los demás casos, el parto por vías naturales con asistencia instrumental en el expulsivo parece preferible<sup>13,86,102,103</sup>.

### Amamantamiento

La hiperprolactinemia no es un motivo, en sí misma, para evitar el amamantamiento<sup>1,24,32</sup>. La prolactina es crucial en la iniciación de la lactancia<sup>104</sup>. Pasadas 1-2 semanas del parto, la producción de leche se convierte primariamente en una función de la cantidad extraída del sistema ductal y la importancia del control endocrino del proceso disminuye. Éste es el motivo por el cual la lactancia no afecta a las mujeres hiperprolactinémicas, y la hiperprolactinemia no mejora la lactancia durante el puerperio avanzado<sup>105</sup>. El papel exacto de la prolactina en el establecimiento y el mantenimiento de la producción de leche más allá del estadio de la iniciación todavía no está claro, y el efecto de la prolactina sobre el neonato aún no se ha establecido<sup>1</sup>. La secreción de prolactina en la leche materna continúa hasta 40 semanas después del parto<sup>106</sup> y, por tanto, puede estar indicada la inhibición farmacológica de la lactancia en mujeres hiperprolactinémicas que no amamantan a sus hijos<sup>1,31</sup>.

La succión del pezón es un factor estimulante de la liberación de prolactina. Por ello, al menos teóricamente, la práctica de la lactancia natural favorecería el crecimiento tumoral de los prolactinomas. Los diferentes estudios al respecto, no obstante, no reflejan ningún agravamiento significativo, incluso en el caso de macroprolactinomas<sup>13,24,26,30,44,72,107,108</sup>.

El posparto se caracteriza, además, por un estado de hipoestronismo, especialmente durante la lactancia natural. Esta situación, que persiste en tanto que los ciclos menstruales regulares no reaparecen, constituye un clima hormonal hiperprolactinémico<sup>26</sup>.

Incluso en casos de macroprolactinoma tratado con bromocriptina, el amamantamiento no está contraindicado. Sin embargo, ciertas pacientes previamente hiperprolactinémicas se han revelado incapaces de amamantar, por la posibilidad de una hipoprolactinemia relativa espontánea o inducida por terapia<sup>26,71</sup>.

Algunos autores discuten, por el contrario, la oportunidad de la lactancia natural, al considerar que en caso de inhibición de la lactancia, la tasa del 5% de curaciones espontáneas de los prolactinomas en el posparto podría multiplicarse por 10<sup>109,110</sup>.

### Evolución del prolactinoma después de la gestación

Se ha observado una regresión espontánea de ciertos prolactinomas en el posparto. Bergh y Niliius<sup>111</sup> señalan que, después del parto, se han observado tasas de remisión espontánea en el 40-65% de las mujeres hiperprolactinémicas, especialmente si los valores de prolactina previos al embarazo eran inferiores a 60 ng/ml. Así, irónicamente, en muchos casos de microprolactinoma el embarazo puede ser más un tratamiento que un riesgo<sup>13,111</sup>. Varios autores señalan que los valores de prolactina, en general, retornan al nivel basal previo al embarazo después del parto, ya sea espontáneamente o después del tratamiento con bromocriptina<sup>1,31,112-118</sup>. Los valores elevados persistentes de prolactina después del parto indican, en general, agrandamiento del tumor y exigen, por tanto, la realización de una TC o una RMN<sup>1</sup>.

Las remisiones clínicas son, por tanto, muy frecuentes, y afectan más a los microprolactinomas que a los macroprolactinomas<sup>26</sup>. En el posparto, la prolactinemia permanece moderadamente elevada, y los ciclos menstruales son regulares, a veces ovulatorios. Las remisiones biológicas en las que la prolactina de base se normaliza y las curaciones, según criterios clínicos, radiológicos, biológicos-dinámicos, etc., no parecen observarse más que en los microprolactinomas.

El descenso de la prolactinemia, constatado después de una segunda gestación, es comparable a la primera<sup>119</sup> y puede incluso acentuarse en gestaciones sucesivas<sup>120</sup>.

La hipótesis patogénica evocada atribuye la causa a una necrosis tumoral durante la gestación en relación con las modificaciones del volumen y de la vascularización de la hipófisis, tal y como demuestran los controles mediante TC<sup>120</sup>.

La restauración del tratamiento dopaminérgico después del parto sigue siendo controvertido<sup>26</sup>. En caso

de microprolactinoma, el tratamiento no será sistemáticamente restablecido. Una dosificación periódica de la prolactina está, por el contrario, indicada si no se instaura otra gestación<sup>26</sup>. En el caso de macroadenomas prolactínicos, la existencia de remisión espontánea en el posparto justifica la necesidad de una reevaluación morfológica y hormonal después de la interrupción de, al menos, 6 semanas del tratamiento dopaminérgico<sup>119</sup>.

### Prevención

A pesar de todo lo comentado, el conocimiento respecto de muchos aspectos de las interrelaciones entre los prolactinomas y el embarazo es incompleto. No está de más plantear algunas preguntas, que incluyen:

- La evolución natural de los prolactinomas, con embarazo o sin él.
- Cómo predecir qué tumores provocarán complicaciones durante el embarazo.
- La inocuidad del uso de la bromocriptina, u otro dopaminérgico, durante la gestación.
- Qué efecto puede tener el proceso tumoral hipofisario sobre el embarazo.
- Cuál es la manera idónea para inducir la ovulación en las pacientes hiperprolactinélicas<sup>26,44,47</sup>.
- Cuál es el tratamiento adecuado para la paciente hiperprolactinélica amenorreica con valores disminuidos de estrógenos o incluso normales que no desee quedarse embarazada<sup>24,26,121</sup>.

Definitivamente, aún se requieren más datos clínicos antes de que conozcamos el tratamiento óptimo para los microadenomas o macroadenomas hipofisarios productores de prolactina durante la gestación.

### Contracepción

Después de una primera gestación inducida por el tratamiento específico del adenoma prolactínico, una segunda gestación espontánea no es infrecuente<sup>31</sup>. Así, en aquellas pacientes hiperprolactinélicas que soliciten un método contraceptivo, es posible aconsejar un método mecánico o bien un método contraceptivo oral de naturaleza progestativa pura en asociación con el tratamiento dopaminérgico. Los estrógenos están clásicamente contraindicados<sup>26</sup>, aunque ciertos autores autorizan su utilización<sup>71</sup>. Si el tratamiento con bromocriptina se inicia después del parto, en opinión de Tur-Kaspa et al<sup>1</sup>, se deben tomar las medidas anticonceptivas apropiadas a partir de los 14-21 días posparto, ya que la ovulación puede reanudarse rápidamente en estos casos.

Por último, parece establecido que los contraceptivos estroprogestativos no deben ser involucrados como causa de la génesis de los prolactinomas<sup>122</sup>. El descubrimiento de un síndrome de amenorrea-galactorrea después de la píldora posiblemente esté relacionado en estos casos con un prolactinoma preexistente.

En cualquier forma, no hay ningún motivo para desaconsejar un nuevo embarazo, a menos que el estado de la mujer sea inestable, debido al agrandamiento tumoral<sup>1</sup>. La inducción farmacológica de la ovulación no está contraindicada en estas mujeres<sup>123</sup>.

### EPÍLOGO

En los últimos años se han incorporado al arsenal terapéutico para el tratamiento de los síndromes hiperprolactinélicos dos nuevos fármacos: la cabergolina y la quinagolida (CV 205-502). Tanto la cabergolina<sup>124-138</sup> como la quinagolida<sup>134,136,138-155</sup> han sido utilizadas para la inhibición/supresión de la lactancia fisiológica, el tratamiento de disfunciones asociadas con hiperprolactinemia (incluyendo amenorrea, oligomenorrea, anovulación y galactorrea), el tratamiento de la hiperprolactinemia idiopática, o síndrome de la silla turca vacía, asociado con hiperprolactinemia, y el tratamiento de hiperprolactinemia originada por micro o macroadenoma hipofisario secretante de prolactina.

La cabergolina restaura la ovulación y la fertilidad en mujeres con hipogonadismo hiperprolactinélico y, debido a que podría presentarse un embarazo antes de la reanudación de la menstruación, se aconseja efectuar un test de embarazo al menos cada 4 semanas durante el período amenorreico y, una vez que las menstruaciones hayan comenzado de nuevo, cada vez que un período menstrual se retrase durante más de 3 días. Deberá recomendarse a las mujeres que no deseen un embarazo la utilización de contracepción mecánica durante el tratamiento y después de la retirada de cabergolina<sup>124-138</sup>.

Robert et al<sup>156</sup> han publicado los efectos de la cabergolina sobre la reproducción y resultados perinatales en 226 embarazos acontecidos en 205 mujeres bajo tratamiento con cabergolina, lo cual no aumentó la incidencia de abortos espontáneos ni con la de malformaciones fetales, y los 107 niños que se pudieron controlar en el período posnatal tuvieron un desarrollo normal. No se ha demostrado que la cabergolina tenga efectos inductores del aborto o efectos vasoconstrictores, ya que a las dosis utilizadas no causa vasoconstricción<sup>157</sup>.

No obstante, como consecuencia de la todavía limitada experiencia sobre la seguridad de la exposición

del feto a la cabergolina, se recomienda, mientras no existan más datos disponibles, que las mujeres que deseen el embarazo conciban al menos un mes después de la interrupción del tratamiento con el fármaco, dado que los ciclos ovulatorios persisten en la mayoría de las pacientes durante al menos 6 meses tras la retirada del preparado. En el caso de que se produjera el embarazo durante el tratamiento, la administración de cabergolina deberá interrumpirse. Como medida preventiva, las mujeres que estén embarazadas deberán ser controladas para detectar signos de una posible dilatación de la pituitaria, ya que una expansión de los tumores pituitarios preexistentes podría tener lugar durante el embarazo<sup>124,126,128-13,132-138,156,157</sup>.

Los datos hasta ahora recogidos apuntan a que las mujeres, con micro o macroadenomas hiperprolactinémicos, tratadas con cabergolina y que se quedan embarazadas presentan las mismas características que las reflejadas en esta revisión con respecto a la bromocriptina<sup>124-126,128-130,132-138,156,157</sup>. Habrá que esperar, sin embargo, más estudios y subsiguientes datos que informen sobre la concomitancia de prolactinomas tratados con cabergolina y posterior embarazo, suspendiendo o no en éste la terapia con el fármaco.

Los datos disponibles en animales no evidencian que la quinagolina tenga un efecto mutagénico, potencial embriotóxico o teratogénico<sup>154,155</sup>, pero la experiencia humana es aún limitada<sup>138-155</sup>. Se recomienda por ello, en general, que en pacientes que deseen concebir deberá interrumpirse el tratamiento con quinagolida cuando se confirme el embarazo, a menos que exista una razón médica para continuar con el mismo. No se ha observado un incremento en la incidencia de abortos tras la retirada del medicamento en estos casos<sup>154,155</sup>. Durante la fase de desarrollo de esta sustancia se controlaron 169 embarazos en 150 mujeres, sin que se detectase ningún riesgo particular para el embarazo<sup>158</sup>. No se produjo crecimiento del prolactinoma durante la gestación si la paciente mantenía el tratamiento con quinagolida, aunque dos pacientes que interrumpieron la terapia en el segundo trimestre sufrieron crecimiento tumoral, que respondió a la restauración terapéutica<sup>158</sup>. La incidencia de malformaciones en los hijos de madres tratadas con quinagolida fue similar a la recogida en la población normal<sup>157,158</sup>.

Si se produce un embarazo en presencia de un prolactinoma y se interrumpe la medicación con quinagolida, se procederá a una estrecha vigilancia de la mujer durante todo el embarazo<sup>152,155</sup>.

Siendo aún reducida la experiencia con quinagolida, algunos autores informan del seguimiento de gestaciones subsiguientes al tratamiento con este fármaco y la retirada del mismo cuando se confirma el

embarazo. Las fluctuaciones de los valores de prolactina durante la gestación son muy variables pero, en general, se constata que no existen modificaciones del volumen tumoral. No parece haber inconveniente en caso de exacerbación tumoral con quinagolida<sup>138-155</sup>. Se han publicado casos de mujeres en las que no se suprimió el tratamiento con quinagolida a pesar del embarazo, y éste transcurrió con absoluta normalidad para la madre y el feto<sup>150,151,154,155</sup>.

En resumen, habrá que seguir esperando estudios y datos que aporten nuevos conocimientos en el binomio prolactinoma-embarazo, en mujeres tratadas con cabergolina o quinagolida.

### Comentario final

Con el epígrafe «Seguimiento durante el embarazo», el renovado protocolo número 69 de la SEGO<sup>159</sup> señala que tan pronto exista evidencia de embarazo hay que suspender el tratamiento dopaminérgico, aunque conviene recordar que, en caso necesario, no existe contraindicación para el tratamiento con bromocriptina durante el embarazo, pues no se han comunicado malformaciones fetales asociadas al tratamiento.

No parece que la determinación analítica aporte algo positivo al control y es mucho más fiable el estudio campimétrico y la recogida de sintomatología, como la cefalea de aparición más o menos rápida. En caso de duda, puede efectuarse un estudio mediante RM e incluso TC de alta definición, si así lo cree el clínico encargado del caso<sup>159</sup>.

En cuanto a la lactación, no existe ninguna evidencia de que agrave un prolactinoma preexistente y, por tanto, estará, en principio, aconsejada<sup>159</sup>.

En cuanto a la conducta posterior, tras el puerperio, normalmente se produce un rebote de las concentraciones de prolactina a sus valores previos, y las pacientes deberán iniciar de nuevo el tratamiento previo establecido antes del embarazo, y el médico deberá aconsejar el método anticonceptivo más adecuado<sup>159</sup>.

### RESUMEN

El prolactinoma es el más frecuente de los adenomas secretores de la pituitaria. Es a menudo descubierto entre las mujeres en edad fértil presentando asociación de amenorrea y galactorrea. Datos en la bibliografía de largas series indican los posibles riesgos en la interacción entre prolactinoma y embarazo. Los riesgos han sido sobrevalorados en el pasado. Ahora se sabe que el embarazo puede ser permitido proporcionando un estricto seguimiento con lo que se consigue un éxito asegurado.

Drogas dopaminérgicas no tienen efectos adversos teratogénicos y se sabe que permiten el control del tumor recuperándose la fertilidad en la mayoría de los casos. El uso de esta medicación explica la reducción de la indicación de cirugía.

Los microprolactinomas están altamente influenciados por el embarazo y pueden incluso conducir a la regresión del tumor. Los macroprolactinomas producen complicaciones con mayor frecuencia, y se requiere un buen control del tumor y un riguroso seguimiento.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Tur-Kaspa I, Paz I, Gleicher N. Trastornos de la hipófisis y el hipotálamo. En: Gleicher N, Buttino L, Elkayam U, Evans MI, Galbraith RM, Gall SA et al, editores. Tratamiento de las complicaciones clínicas del embarazo (3.ª ed.). Buenos Aires: Panamericana, 2000; 501-511.
- Burrow GN, Wortzman G, Rewcastle NB. Microadenomas of the pituitary and abnormal sellar tomograms in an unselected autopsy series. *N Engl J Med* 1981; 304: 156-159.
- Tindall GT, Barrow DL. Disorders of the pituitary. St. Louis: Mosby, 1986.
- Molitch M. Evaluation and management of pituitary tumors during pregnancy. *Endocr Practice* 1996; 2: 287-292.
- Glick RP, Hart A. Diagnóstico y manejo de los tumores encefálicos durante el embarazo. En: Gleicher N, Buttino L, Elkayam U, Evans MI, Galbraith RM, Gall SA et al, editores. Tratamiento de las complicaciones clínicas del embarazo (3.ª ed.). Buenos Aires: Panamericana, 2000; 1500-1518.
- Sanfilippo JS, Akerman FM. Lactancia normal y anormal. En: Gleicher N, Buttino L, Elkayam U, Evans MI, Galbraith RM, Gall SA et al, editores. Tratamiento de las complicaciones médicas del embarazo (3.ª ed.). Buenos Aires: Panamericana, 2000; 1561-1568.
- Blackwell RE. Diagnosis and management of prolactinomas. *Fertil Steril* 1985; 43: 5-9.
- Vance ML, Thorner MO. Prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1987; 16: 731-764.
- Motlich ME, Russell EJ. The pituitary «incidentaloma». *Am Intern Med* 1990; 112: 925-931.
- Biller BMK, Daniels GH. Regulación endocrina y enfermedades de la hipófisis anterior y del hipotálamo. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JD, Kasper DL et al, editores. Harrison. Principios de medicina interna (II) (14.ª ed.). Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 1998; 2241-2271.
- Wilkins RH. Enfermedad neoplásica del cerebro. En: Gleicher N, editor. Medicina clínica en obstetricia. Buenos Aires: Panamericana, 1989; 1234-1242.
- Garner PR. Pituitary disorders in pregnancy. *Curr Obstet Med* 1991; 1: 143-147.
- Garner PR. Trastornos hipofisarios y suprarrenales. En: Burrow GN, Ferris TF, editores. Complicaciones médicas durante el embarazo (4.ª ed.). Buenos Aires: Panamericana, 1996; 187-208.
- Zülch KJ. Brain tumours: their biology and pathology (2.ª ed.). Nueva York: Springer, 1965.
- Kovacs K, Horvath E. Pathology of pituitary tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1987; 16: 529-551.
- Hardy J. Transphenoidal surgery of hypersecreting pituitary tumours. En: Kohler PO, Ross GT, editores. Diagnosis and treatment of pituitary tumours. Amsterdam: Excerpta Medica, 1973; 179-203.
- Kovacs K, Horvath E, Asa SL. Classification and pathology of pituitary tumors. En: Wilkins RH, Rengachary SS, editores. Neurosurgery. Nueva York: McGraw-Hill, 1985; 834-842.
- Melan O. Neuro-ophtalmologic features of pituitary tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1987; 16: 585-607.
- Cunnah D, Besser M. Management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991; 34: 231-235.
- Vance ML, Lipper M, Klibanaski A, Biller BM, Samaan NA, Molitch ME. Treatment of prolactin-secreting pituitary macroadenomas with the longacting non-ergot dopamine agonist CV 205-502. *Ann Intern Med* 1990; 112: 668-673.
- Wilson CB. A decade of pituitary microsurgery: the Herbert olivecrona lecture. *J Neurosurg* 1984; 16: 814-819.
- Franks S. Regulation of prolactin secretion by estrogens: physiological and pathological significance. *Clin Sci* 1983; 65: 457-462.
- Pituitary Adenoma Study Group. Pituitary adenomas and oral contraceptives: a multicentre case control study. *Fertil Steril* 1983; 39: 753-757.
- Speroff L, Glass RH, Kase NG. Amenorrhea. En: Speroff L, Glass RH, Kase NG, editores. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. Baltimore: Williams and Wilkins, 1989; 165-208.
- Schlechte J. The natural history of untreated hyperprolactinemia: A prospective analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 412-418.
- Holt JP Jr, Miller MM. Alteraciones del hipotálamo y de la hipófisis en el embarazo. En: Gleicher N, editor. Medicina clínica en obstetricia. Buenos Aires: Panamericana, 1989; 220-241.
- Bergh T, Nillius SJ, Wide L. Clinical course and outcome of pregnancies in amenorrheic women with hyperprolactinemia and pituitary tumours. *Br Med J* 1978; 1: 875-880.
- Gemzell C, Wang CF. Outcome of pregnancy in women with pituitary adenoma. *Fertil Steril* 1979; 31: 363-372.
- Hammond CB, Haney AF, Land MR, Van der Merwe JV, Orly SJ, Wiebe RH. The outcome of pregnancy in patients with treated and untreated prolactin secreting pituitary tumours. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147: 148-115.
- Berg T, Nillius SJ. Prolactinomas in pregnancy. En: Jacobs HS, editor. Prolactinomas in pregnancy. Lancaster: MTP Press, 1984; 39-44.
- Ruiz-Velasco V, Tolis G. Pregnancy in hyperprolactinemic women. *Fertil Steril* 1984; 41: 793-805.
- Molitch ME. Pregnancy and the hyperprolactinemic woman. *N Engl J Med* 1985; 312: 1364-1370.
- Nader S. Pituitary disorders in pregnancy. *Semin Perinatol* 1990; 14: 24-33.
- Bringer J, Monchotte I, Hedon B, Mares P, Giner B. Hyperprolactinémie et infertilité féminine. En: Fossati P, editor. La prolactinémie. París: Sandoz-Boehring, 1992; 191-206.
- Fossati P, Dewailly D. Les stérilités de la femme avec hyperprolactinémie. *Rev Pract* 1993; 33: 1641-1648.
- Helie C, Mayaudon H, Bauduceau B, Riveline JP, Ducorps M, Ponties JE et al. Prolactinome et grossesse. Mise a point à propos de 6 observations. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1996; 25: 174-178.

37. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hankis GDV et al. Enfermedades endocrinas. En: Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hankins GDV et al, editores. Williams obstetricia (20.<sup>a</sup> ed.). Buenos Aires: Panamericana, 1998; 1137-1150.
38. Raymond JP, Goldstein E, Konapka P, Leleu MF, Merleron RE, Loria Y. Follow-up children born of bromocriptine treated mothers. *Horm Res* 1985; 22: 239-246.
39. Bergh T, Nillius SJ, Enoksson P. Bromocriptine induced pregnancies in women with large prolactinomas. *Clin Endocrinol* 1986; 5: 325-331.
40. Tyson JE, Hwang P, Guyda H, Friesen H. Studies of prolactin secretion in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1972; 113: 14-19.
41. Rjosk HK, Fahbusch R, Von Werder K. Influence of pregnancies on prolactinomas. *Acta Endocrinol* 1982; 100: 337-342.
42. Maurer RA. Relationship between estradiol, ergocryptine, and thyroid hormone: effects of prolactin synthesis and prolactin messenger ribonucleic acid levels. *Endocrinology* 1982; 110: 1515-1521.
43. Dalkin AC, Marshall JC. Medical therapy of hyperprolactinemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989; 18: 259-284.
44. Pepperell RJ. Prolactin and reproduction. *Fertil Steril* 1981; 35: 267-274.
45. Gemzell C. Induction of ovulation in infertile women with pituitary tumors. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 121: 311-315.
46. Jewelewicz R, Zimmerman EA, Carmel PW. Conservative management of a pituitary tumor during pregnancy following induction of ovulation with gonadotropins. *Fertil Steril* 1977; 28: 35-40.
47. Loucopoulos A, Jewelewicz R. Prolactinomas and pregnancy. En: Speroff, Rosenwaks A, editores. *Seminars in reproductive endocrinology* (Vol 2). Nueva York: Thieme-Stratton, 1984; 83-88.
48. Jewelewicz R. Therapeutic use of bromocriptine in women with amenorrhea-galactorrhea and suspected pituitary microadenoma. En: Goldstein M, Lieberman A, Calne DB, editores. *Ergot compounds and brain function: neuroendocrine and neuropsychiatric aspects*. Nueva York: Raven Press, 1980; 209-225.
49. Jewelewicz R, Vande Wiele RH. Clinical course and outcome of pregnancy in twenty-five patients with pituitary microadenomas. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136: 339-343.
50. Landoldt AM, Keller PJ, Froesch ER. Bromocriptine: does it jeopardise the result of later surgery for prolactinomas? *Lancet* 1982; 2: 657-658.
51. Molitch ME. Management of prolactinomas. *Annu Rev Med* 1989; 40: 225-232.
52. Serri O, Rasio E, Beauregard H, Hardy J, Somma M. Recurrence of hyperprolactinemia after selective trans-sphenoidal adenomectomy in women with prolactinoma. *N Engl J Med* 1983; 309: 280-283.
53. Zervas NT. Surgical results for pituitary adenomas: results of an international survey. En: Black PM, Zervas NT, Ridway EC, Martiz JB, editores. *Secretory tumours of the pituitary gland*. Nueva York: Raven Press, 1984; 377-385.
54. Fossati P, Dewailly D, Buvat J. Les troubles de la fertilité d'origine endocrinienne. *Encycl Med Chir Glandes-Nutrition*. París: Elsevier, 1987; 100030-A-10.
55. Molitch ME, Elton RL, Blackwell RE, Caldwell B, Chang RJ, Jaffe R et al. Bromocriptine as primary therapy for prolactin-secreting macroadenomas: results of a prospective multicentre study. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 698-705.
56. Sheline GE, Grossman A, Jones AE. Reaction therapy for prolactinomas. En: Black PM, Zervas NT, Ridway EC, Martin EB, editores. *Secretory tumours of the pituitary gland*. Nueva York: Raven Press, 1984; 93-108.
57. Tan SL, Jacobs HS. Management of prolactinomas. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93: 1025-1029.
58. Albrecht BH, Betz G. Prolactin-secreting pituitary tumors and pregnancy. En: Olesfsky JM, Robinson RJ, editores. *Contemporary issues in endocrinology and metabolism: prolactinomas* (Vol VII). Nueva York: Churchill Livingstone, 1986; 195-217.
59. Barnes JE, Abbott KH. Cerebral complications incurred during pregnancy and the puerperium. *Am J Obstet Gynecol* 1961; 82: 192-197.
60. Dommerholt HBR, Assies J, Van der Werf AJM. Growth of a prolactinoma during pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; 88: 62-67.
61. Kempers RD, Miller RH. Management of pregnancy associated with brain tumors. *Am J Obstet Gynecol* 1963; 87: 858-863.
62. Garner PR. Pituitary and adrenal disorders in pregnancy. *Medicine* 1986; 35: 5592-5597.
63. Corenblum B. Successful outcome of ergocryptine-induced pregnancies in twenty-one women with prolactin-secreting pituitary adenomas. *Fertil Steril* 1979; 32: 183-186.
64. Bergh T, Nillius SJ, Larsson SG. Effects of bromocriptine-induced pregnancy on prolactin-secreting pituitary tumors. *Acta Endocrinol (Kbh)* 1981; 98: 333-338.
65. Kupersmith MJ, Rosenberg C, Kleinberg D. Visual loss pregnant women with pituitary adenomas. *Ann Intern Med* 1994; 121: 473-478.
66. Nelson PB, Robinson AG, Archer DF. Symptomatic pituitary tumor enlargement after induced pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1974; 34: 206-208.
67. Derome PJ, Visot A, Delalande O, Jedinak CP, Dupuis M. Traitement chirurgical des adénomes à prolactine. En: Fossati P, editor. *La prolactine*. París: Sandoz-Boehring, 1991; 167-174.
68. Konopka P, Raymond JP, Merceron RE, Seneze J. Continuous administration of bromocriptine in the prevention of neurological complications in pregnant women with prolactinomas. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146: 935-938.
69. Marnex R, Orgiazzi J, Hughes B. Normal pregnancies after treatment of hyperprolactinemia with bromocriptine, despite suspected pituitary tumors. *J Endocrinol Metab* 1978; 47: 290-295.
70. Esri MM, Bevan JS, Burke CW, Adams CBT. Effect of bromocriptine treatment on the fibrous tissue content on prolactin-secreting and non functioning macroadenomas of the pituitary gland. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 383-388.
71. Fossati P, Lamaire C, Cortet C, Dewailly D, Lamaire A, Fermon C et al. Prolactinomas et grossesse. *Rev Fr Endocrinol Clin* 1994; 35: 15-30.
72. Holmgren U, Bergstrand G, Hagenfeldt K, Werner S. Women with prolactinoma: effect of pregnancy and lactation on serum prolactin and on tumor growth. *Acta Endocrinol* 1986; 111: 452-459.
73. De Wit W, Coelingh-Bennink HJT, Gerards JL. Prophylactic bromocriptine treatment during pregnancy in women with macroprolactinomas: Report of 13 pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91: 1059-1069.

74. Van Roon E, Van der Vijver J, Gerretsen G. Rapid regression of a suprasellar extending prolactinoma after bromocriptine treatment during pregnancy. *Fertil Steril* 1982; 36: 173-177.
75. Maeda T, Ushiroyama T, Okuda F, Fujimoto A, Ueki M, Sugihoro O. Effective bromocriptine treatment of a pituitary macroadenoma during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 117-121.
76. O'Donovan PA, O'Donovan PL, Richie EH. Apoplexy into a prolactin secreting macroadenoma. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93: 389-395.
77. Lamberts SWJ, Klijn JG, De Lange SA. Incidence of complications during pregnancy after treatment of hyperprolactinemia with bromocriptine in patients with radiologically evident pituitary tumors. *Fertil Steril* 1979; 31: 614-619.
78. Hirohita T, Mazomi T, Mukada K, Arita K, Kurisu K, Yano T et al. Influence of pregnancy on the serum prolactin level following prolactinoma surgery. *Acta Endocrinol* 1991; 125: 259-267.
79. Nadalon S, De Buhan, Archambeaud-Mouveau F, Fournier MP, Huc MC, Laubie B. Traitement des adénomes à prolactine. *Rev Med Intern* 1990; 11: 172-180.
80. Lemaire C, Dewailly D, Fossati P. Devenir à long terme chez la femme des hyperprolactinémies (micro-adénomes et idiopathiques) traités par les agonistes dopaminergiques. *Rev Fr Endocrinol Clin Nutr Metab* 1989; 30: 346-347.
81. Lorcy Y. Hyperprolactinémie et grossesse. *Cycleos* 1990; 6 (Supl): 1-4.
82. Miyai I, Ichihara K, Kondo K, Mori S. Asymptomatic hyperprolactinemia in the general population-mass screening by paired assays of serum prolactin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1986; 25: 549-554.
83. Powell MC, Worthington BS, Buckley JM, Symonds EM. Magnetic resonance imaging (MRI) in obstetrics. I. Maternal anatomy. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95: 38-46.
84. Kanal R. An overview of electromagnetic safety considerations associated with magnetic resonance imaging. *Ann NY Acad Sci* 1992; 649: 204-224.
85. Stein AL, Levenick MN, Kletzky OA. Computed tomography versus resonance magnetic imaging for the evaluation of suspected pituitary adenomas. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 996-999.
86. Thorne MO, Edwards CRW, Charlesworth M, Dacie JE, Moulton PJ, Rees LH et al. Pregnancy in patients presenting with hyperprolactinemia. *Br Med J* 1979; 2: 771-774.
87. Donaldson JO. Complicaciones neurológicas. En: Burrow GN, Ferris TF, editores. *Complicaciones médicas durante el embarazo* (4.ª ed.). Buenos Aires: Panamericana, 1996; 482-498.
88. Burry KA, Schiller HS, Mills R. Acute visual loss during pregnancy after bromocriptine induced ovulation. *Obstet Gynecol* 1978; 52: 195-225.
89. Griffith RW, Turkal I, Braun P. Pituitary tumors during pregnancy in mother treated with bromocriptine. *Br J Clin Pharmacol* 1979; 7: 393-396.
90. Simon RH. Brain tumors in pregnancy. *Semin Neurol* 1988; 8: 214-220.
91. Hammond CH, Haney AF, Land MR. The outcome of pregnancy in patients with treated and untreated prolactin-secreting pituitary tumors. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147: 148-152.
92. Samaan NA, Schultz PN, Leavens TA. Pregnancy after treatment in patients with prolactinoma: operations versus bromocriptine. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 1300-1306.
93. Krupp P, Turkalj I. Surveillance of bromocriptine in pregnancy and offspring. En: Jacobs HS, editor. *Prolactinomas in pregnancy*. Lancaster: MTP Pres, 1984; 45-50.
94. Krupp P, Monka C, Ritcher K. The safety aspects of infertility treatments [resumen]. Río de Janeiro, Second World Congress of Gynecology and Obstetrics 1988; 9.
95. Wilson EE, Little BB. Endocrine disorders during pregnancy: embryotoxic versus fetal effects. En: Gilstrap LC III, Little BB, editores. *Drugs and pregnancy*. Nueva York: Elsevier, 1992; 209-245.
96. Prager D, Braunstein GD. Pituitary disorders during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995; 24: 1-4.
97. Del Pozo E, Darragh A, Lancranjan I. Effect of bromocriptine on the endocrine system and fetal development. *Clin Endocrinol* 1977; 6: 475-480.
98. Krupp P, Monka C. Bromocriptine in pregnancy: safety aspects. *Klin Wochenschr* 1987; 65: 823-827.
99. Bigazzi M, Ronga R, Lancranjan I. 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* 1979; 48: 9-14.
100. Turkalj I, Braun P, Krupp P. Surveillance of bromocriptine in pregnancy. *JAMA* 1982; 247: 1589-1594.
101. Ylirorkkala O, Kivihnen S, Ronnberg L. Bromocriptine treatment during early human pregnancy: effect on the levels of prolactin, sex steroids and placental lactogen. *Acta Endocrinol* 1980; 95: 412-417.
102. Scherrer H, Turpin G, Darbois Y, Metzger J, De Gennes JL. Grossesses et hyperprolactinémie. Révision des modalités thérapeutiques à propos d'une série de 35 patients. *Ann Med Intern* 1986; 137: 621-626.
103. Brotchi J, Barrat J, Faguer C. Pathologie neuro-chirurgicale. En: Vokaer R, Barrat J, Bossart H, Lewin D, Renaud R, editores. *Traité d'obstétrique (III)*. Paris: Masson, 1988; 147-151.
104. Speroff L, Glass RH, Kase NG. The breast. En: Speroff L, Glass RH, Kase NG, editores. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1989; 547-592.
105. Barguno JM, De Pozo E, Cruz M, Figueras J. Failure of maintained hyperprolactinemia to improve lactational performance in later puerperium. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 876-881.
106. Yuen BH. Prolactin in human milk: the influence of nursing and the duration of postpartum lactation. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136: 980-985.
107. Zarate A, Canales ES, Alger M. The effect of pregnancy and lactation on pituitary prolactin-secreting tumors. *Acta Endocrinol (Kbh)* 1979; 92: 407-412.
108. Tejerizo López LC, De Miguel Sesmero JR, Pérez Escanilla JA, Corredera Moro F. Implicaciones de las enfermedades maternas en la lactancia natural. En: Fabre González, editor. *Manual de asistencia al parto y puerperio patológicos*. Zaragoza: Wyeth-Lederle, 1999; 831-869.
109. Buvat J, Buvat-Herbaut M. Prolactine, bromocriptine et fonction gonadique de la femme: données récentes. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1982; 11: 509-521.
110. Mornex R, Hugues B. Hyperprolactinémie et grossesse. *Rev Fr Endocrinol Clin* 1989; 30: 339-343.
111. Bergh T, Nilius SJ. Prolactinomas: follow-up of medical treatment. En: Molinatte GM, editor. *A clinical Problem: microprolactinoma*. Oxford: Excerpta Medica, 1982; 115-130.

112. Vaughn TC, Haney AF, Wiebe RH. Spontaneous regression of prolactin-producing pituitary adenomas. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136: 980-984.
113. Martin TL, Kim M, Malarkey WB. The natural history of idiopathic hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 855-860.
114. Comtois R, Bertrand S, Beairegard H. Spontaneous regression of a prolactin-producing pituitary adenoma during pregnancy. *Am J Med* 1987; 83: 1005-1010.
115. Rasmussen C, Bergh T, Wide L. Prolactin secretion and menstrual function after long-term bromocriptine treatment. *Fertil Steril* 1987; 48: 550-556.
116. Pereira MC, Sobrinho LG, Alfonso AM. Is idiopathic hyperprolactinemia a transitional stage toward prolactinoma? *Obstet Gynecol* 1987; 70: 305-311.
117. Archer DF. Current concepts and treatment of hyperprolactinemia. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1987; 14: 979-1003.
118. Malarkey WB, Jackson R, Wortsman J. Long-term assessment of patients with macroprolactinemia. *Fertil Steril* 1988; 50: 413-419.
119. Bricaire C, Kerlan V, Kutten F, Mauvais-Jarvis P. La grossesse: une modalité de guérison des adénomes à prolactine? *Presse Med* 1988; 17: 2117-2119.
120. Daya S, Schewchuck A, Bryceland N. The effect of multiparity on intrasellar prolactinomas. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 512-515.
121. Schlechte J, Sherman B. Hyperprolactinemia and osteoporosis. En: Speroff L, Rosenwaks Z, editores. *Seminars in reproductive endocrinology (Vol 2)*. Nueva York: Academic Press, 1984; 89-92.
122. Zacur HA. Oral contraceptive pills and prolactin. *Seminars in reproductive. Endocrinology* 1989; 7: 239-245.
123. Blankstein J, Mashiach S, Lunenfeld B. Prolactin-inhibiting agents. En: Blankstein J, Mashiach S, editores. *Ovulation induction and in vitro fertilization*. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1986; 77-104.
124. Ferrari C, Barbieri C, Caldara R, Mucci M, Codecasa F, Paracchi A et al. Long-lasting in hyperprolactinemia patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 941-945.
125. Mattei GB, Ferrari C, Baroldi P, Cavioni V, Paracchi A, Galparoli C et al. Prolactin-lowering effect of acute and once weekly repetitive oral administration of cabergoline at two dose levels in hyperprolactinemia patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 193-198.
126. Ferrari C, Mattei A, Melis GB, Paracchi A, Muratori M, Faglia G et al. Cabergoline: long-acting oral treatment of hyperprolactinemia disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 1201-1206.
127. European Multicentre Study Group for Cabergoline in Lactation Inhibition. Single dose cabergoline versus bromocriptine in inhibition of puerperal lactation: randomized, double-blind multicentre study. *Br Med J* 1991; 302: 1367-1371.
128. Webster J, Piscitelli G, Polli A, D-Alberton A, Falsetti L, Ferrari C et al. Dose-dependent suppression of serum prolactin by cabergoline in hyperprolactinaemia: a placebo controlled, double blind, multicentre study. *Clin Endocrinol* 1992; 37: 524-541.
129. Webster J, Piscitelli G, Polli A, D-Alberton A, Falsetti L, Ferrari C et al. The efficacy and tolerability of cabergoline therapy in hyperprolactinemia disorder: an open, uncontrolled multicentre study. *Clin Endocrinol* 1993; 39: 323-329.
130. Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari C, Ismail I, Scanlon MF. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyper prolactinemia amenorrhea. *N Engl J Med* 1994; 331: 904-909.
131. Webster J. A comparative review of the tolerability profiles of dopamine agonists in the treatment of hyperprolactinaemia and inhibition of lactation. *Drug Safety* 1996; 14: 228-238.
132. Musolino NRC, Cunha Neto MB, Marino R, Bronstein MD. Cabergoline in the management of prolactinoma patients with intolerance and for resistance to bromocriptine (resumen). San Diego, California: International Pituitary Congress, 1996; 114.
133. Pharmacia and Upjohn. Dostinex (cabergolinum) dopamine agonista, prolactin inhibitor. *Arzneimittel-Kompodium der Schweiz* 1996; 633-634.
134. Jeffcoate WJ, Pound N, Sturrock NCD, Lambourne J. Longterm follow-up of patients with hyperprolactinemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 45: 299-303.
135. Biller BMK, Molitch ME, Vance ML, Cannistraro KB, Davis KR, Simons JA et al. Treatment of prolactin-secreting macroadenoma with once a week dopamine agonist cabergoline. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2338-2343.
136. Molitch ME, Thorne MO, Wilson C. Management of prolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 996-1000.
137. Colao A, Di Sarno A, Landi ML, Cirillo S, Sarnacchiaro F, Faccioli G et al. Long-term and low dose treatment with cabergoline induces macroprolactinoma shrinkage. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3574-3579.
138. Colao A, Loche S, Cappa M, Di Sarno A, Landi ML, Sarnacchiano F et al. Prolactinomas in children and adolescents. Clinical presentation and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2777-2780.
139. Verhelst J, Mahler C, Abs R, De Longueville M. Preliminary results with a new non ergot derived dopamine agonist in the treatment of prolactinomas. *J Endocr Invest* 1990; 13: (Supl 2): 140.
140. Homburg R, Shoham Z, Jacobs HS. Clinical aspects of female hyperprolactinemia: treatment with CV 205-502 compared with bromocriptine. En: Pepperell R, Crosignani PG, Franks S, editores. *Progress in prolactin-lowering therapy*. Carnforth: The Parthenon Publishing Group, 1991; 19-35.
141. Barnett PS, Coskeran P, Butler J, Dawson JM, Maccabe JJ, Mc Gregor AM. The role of CV 205-502 in the management of patients with prolactin-secreting pituitary macroadenomas. En: Pepperell R, Crosignani PG, Franks S, editores. *Progress in prolactin-lowering therapy*. Carnforth: The Parthenon Publishing Group, 1991; 37-44.
142. Duranteau L, Chanson P, Lavoine A, Horlait S, Lubetzki J, Kuhn JM. Effect of the new dopaminergic agonist CV 205-502 on plasma prolactin levels and tumour size in bromocriptine-resistant prolactinomas. *Clin Endocrinol* 1991; 34: 25-29.
143. Shoham Z, Homburg R, Jacobs HS. CV 205-502 effectiveness, tolerability, and safety over 24-month study. *Fertil Steril* 1991; 55: 501-506.
144. Pieter F, Van der Heijden M, De Uit W, Brownell J, Schomaker J, Rolland R. CV 205-502, a new dopamine agonist, versus bromocriptine in the treatment of hyperprolactinaemia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991; 40: 111-118.
145. Abrahamson MJ, Handler L, Isaacs M. Effects of CV 205-502 on growth hormone and prolactin secretion in acromegaly and hyperprolactinemic states including micro and macroprolactinomas. *J Endocr Invest* 1991; 14 (Supl 1): 105.
146. Beckers A, Ghuysen AE, Abs R, Verhelst J, De Longueville M, Mahler C et al. Le traitement des prolactinomes par un nouvel agoniste dopaminergique (CV 205-502): résultats chez 48 patients. *Med Hyg* 1992; 50: 2064-2067.

147. Razzaq R, O'Halloram DJ, Beardwell CG, Shalet SM. The effects of CV 205-502 in patients with hyperprolactinaemia intolerant and for resistant to bromocriptine. *Horm Res* 1993; 39: 218-222.
148. Fanghanel Salmón G, Sánchez Reyes L, Valdés E, Salgado Hoza JL, Espinoza Campos J. Eficacia, tolerabilidad y seguridad de la quinagolida en pacientes con hiperprolactinemia tumoral. *Invest Med Int* 1995; 22: 30-35.
149. Kousta E, White DM, Franks S, Johnston DG. Use of quinagolide in hyperprolactinaemia patients who are intolerant and for resistant to bromocriptine. *J Endocrinol* 1995; 114 (Supl 1): 158.
150. Morange L, Barbier A, Brue T, Jaquet P. Efficacité a long terme du quinagolide dans les prolactinomes résistants a la bromocriptine. *Ann Endocrinol* 1996; 57: 337.
151. Morange L, Barlier A, Pellegrini I, Bruet, Enjalbert A, Jaquet P. Prolactinomas resistant to bromocriptine: long-term efficacy of quinagolide and outcome of pregnancy. *Eur J Endocrinol* 1996; 135: 413-420.
152. Tremble JM, Barnet PS, Mc Gregor AM. Norprolac® in the management of macroprolactinomas. En: Brownell J, editor. *Norprolac® (quinagolide): an update*. Zeits: Medical Forum International, 1996; 12-15.
153. Brownell J, Monka C, Ksapp P. *Norprolac® in pregnancy*. En: Brownell J, editor. *Norprolac® (quinagolide): an update*. Zeits: Medical Forum International, 1996; 26-28.
154. Brownell J. Quinagolide (Norprolac®): a novel non-ergot prolactin inhibition. *Drugs Today* 1996; 32: 77-104.
155. Brownell J. Quinagolide in hyperprolactinaemia. *Rev Contemp Pharmacother* 1998; 9: 1-75.
156. Robert E, Musatti L, Pisticelli G. Pregnancy outcome after treatment with the ergot derivate cabergoline. *Reprod Toxicol* 1996; 10: 333-337.
157. Pérez-López FR. Hiperprolactinemia y antiprolactínicos. En: Pérez-López FR, editor. *Hormonas y antihormonas en Ginecología*. Zaragoza: Prensas Universitarias de Zaragoza, 1998; 135-149.
158. Brownell J. Quinagolide. *Drugs Today* 1996; 32 (Supl 7): 1-32.
159. Cabero Roura A. Hiperprolactinemia. Prolactinoma. Protocolos de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Madrid: SEGO, 2000; protocolo n.º 69.