



Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hiperprolactinemia

RESUMEN

Antecedentes: la hiperprolactinemia es un hallazgo frecuente en la práctica clínica diaria de endocrinólogos, ginecólogos, médicos generales y otros. Todos deben conocer las indicaciones y parámetros de la determinación de prolactina sérica para establecer el diagnóstico de hiperprolactinemia y enviar al paciente a la correcta valoración o iniciar el tratamiento.

Objetivo: formular una guía de práctica clínica basada en evidencia para el diagnóstico y tratamiento de la hiperprolactinemia.

Método: ensayo transversal y retrospectivo basado en la búsqueda de la evidencia más sólida disponible en el momento de su desarrollo y en el análisis de guías de diagnóstico y tratamiento estandarizadas para población adolescente y adulta con diagnóstico de hiperprolactinemia. En la búsqueda, selección y análisis de la bibliografía participaron los especialistas señalados enseguida del título de esta guía.

Resultados: se reunieron las evidencias de mayor utilidad clínica para establecer el diagnóstico oportuno de hiperprolactinemia y diseñar la mejor opción de tratamiento para cada paciente.

Conclusiones: se presentan las recomendaciones establecidas por el panel de expertos para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con niveles de prolactina elevados; así como el nivel de evidencia para diagnosticar la hiperprolactinemia, tratar la hiperprolactinemia inducida por medicamentos y los prolactinomas en pacientes embarazadas o no embarazadas.

Palabras clave: hiperprolactinemia, prolactina, agonistas dopaminérgicos, infertilidad.

Clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia

ABSTRACT

Background: Hyperprolactinemia is a common finding within clinical practice in both endocrinology and general practice fields, amongst other specialties. The general practitioner and other specialists must know the indications and serum prolactin determination parameters in order to, once detected, derive the patient for a correct assessment and begin treatment.

Carlos Gerardo Salazar-López-Ortiz,¹ José Alberto Hernández-Bueno,² David González-Bárcena,³ Mireya López-Gamboa,⁴ Alma Ortiz-Plata,⁵ Hans L Porias-Cuéllar,⁶ J Daniel Rembao-Bojórquez,⁷ Gabriel Alfredo Sandoval-Huerta,⁸ Rosario Tapia-Serrano,⁹ Gumersindo Gaspar Vázquez-Castillo,¹⁰ Víctor Saúl Vital-Reyes¹¹

¹ Profesor de asignatura en Biología de la reproducción, Departamento de posgrado, Facultad de Medicina, UNAM.

² Ginecoobstetra con subespecialidad en Endocrinología.

³ Endocrinólogo.

⁴ Directora operativa de Farmacovigilancia, Pro Pharma Research Organization.

⁵ Jefe del Laboratorio de Patología Experimental, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, México DF.

⁶ Endocrinólogo y biólogo de la reproducción.

⁷ Oncopatólogo, jefe del departamento de Neuropatología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

⁸ Jefe de la clínica de Andrología, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jal.

⁹ Ginecoobstetra con subespecialidad en Andrología.

¹⁰ Ginecoobstetra con subespecialidad en Ginecología endocrina.

¹¹ Ginecoobstetra.

Recibido: noviembre 2013

Aceptado: enero 2014

Correspondencia

Dr. Carlos Salazar-López-Ortiz
csalazar@hisparep.com

Este artículo debe citarse como

Salazar-López-Ortiz CG, Hernández-Bueno JA, González-Bárcena D, López-Gamboa M, Ortiz-Plata A, Porias-Cuéllar HL, Rembao-Bojórquez JD, Sandoval-Huerta GA, Tapia-Serrano R, Vázquez-Castillo GG, Vital-Reyes VS. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hiperprolactinemia. Ginecol Obstet Mex 2014;82:123-142.

Objective: Formulate a clinical practice guideline evidence-based for the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia.

Method: It took the participation of eight gynecologists, two pathologists and a pharmacologist in the elaboration of this guideline due their experience and clinical judgement. These recommendations were based upon diagnostic criteria and levels of evidence from treatment guidelines previously established, controlled clinical trials and standardized guides for adolescent and adult population with hyperprolactinemia.

Results: During the conformation of this guideline each specialist reviewed and updated a specific topic

and established the evidence existent over different topics according their field of best clinical expertise, being enriched by the opinion of other experts. At the end, all the evidence and decisions taken were unified in the document presented here.

Conclusions: It is presented the recommendations established by the panel of experts for diagnosis and treatment of patients with high levels of prolactin; also the level of evidence for the diagnosis of hyperprolactinemia, handling drug-induced hyperprolactinemia and prolactinomas in pregnant and non-pregnant patients.

Key words: hyperprolactinemia, prolactin, dopamine agonists, infertility.

OBJETIVO

Formular una guía de práctica clínica basada en evidencias que sirva de referencia para establecer el diagnóstico oportuno de hiperprolactinemia y formular el tratamiento adecuado con base en las recomendaciones establecidas y la experiencia de un grupo de especialistas.

JUSTIFICACIÓN

Los adenomas pituitarios tienen una importante actividad hormonal y proliferativa. Debido su alta prevalencia (16.7% según Ezzat y colaboradores¹), manifestaciones clínicas (aumento de prolactina circulante entre ellas) y complicaciones derivadas de la falta de identificación alteran los ciclos menstruales, originan infertilidad, galactorrea, disfunción eréctil e incluso tumores hipofisarios. Por todo esto es necesario estudiarlos y actualizar los conocimientos con base en la evidencia científica. Existen estudios que reportan la normalización de la hiperprolactinemia en 75 a 90% de los pacientes con micro-macroprolactinoma y disminución de 72 a 92% del volumen tumoral con el tratamiento

con agonistas dopaminérgicos.² Para esto es indispensable la identificación, diagnóstico y tratamiento oportuno y adecuado que se reflejan en mejor función gonadal y calidad de vida.

USUARIOS

La *Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hiperprolactinemia* está dirigida a: ginecólogos, endocrinólogos, neurólogos, internistas, neuropatólogos, urólogos, sexólogos y médicos familiares y generales y a los neurocirujanos y radiólogos que intervienen en el tratamiento interdisciplinario del paciente con hiperprolactinemia.

METODOLOGÍA

a) Conformación del grupo de trabajo

Se celebró una reunión con 11 expertos que definieron los objetivos a evaluar y discutieron el contenido de la guía. Se adaptó y adoptó como fundamento la *Guía de práctica clínica sobre diagnóstico y tratamiento de la hiperprolactinemia de la Sociedad de Endo-*



crinología (Melmed y colaboradores, 2011)³ porque es una guía completa, con conceptos basados en la evidencia y que permite evaluar la causa de la hiperprolactinemia, el tratamiento de la inducida por medicamentos, y de los prolactinomas en pacientes embarazadas y no embarazadas. Se reunió y analizó la información de las indicaciones y efectos secundarios de los agentes terapéuticos para hiperprolactinemia con o sin prolactinoma. La guía se enriqueció con la incorporación de nuevas preguntas clínicas relacionadas con el diagnóstico y tratamiento formuladas por el grupo de expertos.

b) Delimitación de la guía

Se respondieron las preguntas relacionadas con el diagnóstico y tratamiento de la hiperprolactinemia. Se abarcaron subtemas importantes como: tratamiento durante el embarazo, otras opciones terapéuticas, eficacia y seguridad del tratamiento médico.

c) Desarrollo de la guía

Protocolo de búsqueda. El proceso de búsqueda abarcó: guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados y metanálisis publicados, en español o inglés, entre los años 2003 y mayo de 2013, de población adulta (mayores de 18 años) de uno y otro sexo.

La búsqueda se realizó en PubMed, Biblioteca Cochrane y sitios web especializados. Se utilizó el descriptor "*Hyperprolactinemia*" en relación con los subencabezamientos MeSH "*Diagnosis*" y "*Drug therapy*".

Se consultaron los sitios web especializados: *National Guidelines Clearinghouse*, *Trip Database*, *NHS EVIDENCE*, *National Health and Medical Research Council*, *American College of Physicians*.

Desarrollo de evidencias y recomendaciones

Las evidencias y recomendaciones provenientes de las guías de práctica clínica utilizadas como documentos de referencia mantuvieron la gradación de acuerdo con la escala original empleada. Cuando no se contó con una guía de práctica clínica como documento de referencia, las evidencias y recomendaciones se obtuvieron del análisis crítico de revisiones sistemáticas, metanálisis, ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales. Para esto se utilizó la escala NICE (*National Institute for Clinical Excellence*) para emitir el nivel de evidencia (NE) y grado de recomendación (GR).

Las evidencias se clasificaron con números y las recomendaciones con letras, ambas en orden decreciente según el tipo de diseño del estudio y la calidad metodológica.

d) Alcance

Esta guía de práctica clínica está dirigida a médicos especialistas, generales y partícipes del grupo interdisciplinario que trata al paciente con hiperprolactinemia. Se consideran los puntos importantes del diagnóstico y tratamiento de la hiperprolactinemia en los tres niveles de atención de población adolescente y adulta de uno y otro sexo.

e) Exoneración

Ésta es una guía de práctica clínica basada en la mejor evidencia científica disponible en el momento de su desarrollo que pretende ser una herramienta útil que agilice la toma de decisiones para el diagnóstico y tratamiento. Siempre considera las necesidades y preferencias individuales del paciente, y la disponibilidad de los recursos locales del consultorio o institución. Los nuevos resultados de la investigación clínica proporcionarán evidencias actualizadas, por lo

que de manera general se recomienda la actualización cada tres años.

GLOSARIO

HPL:	hiperprolactinemia
PRL:	prolactina
FSH:	hormona folículo estimulante
LH:	hormona luteinizante
GH:	hormona del crecimiento
ACTH:	hormona adrenocorticotropa
TRH:	hormona liberadora de tiotropina
TSH:	hormona estimulante de la tiroides
RM:	resonancia magnética

INTRODUCCIÓN

La prolactina es una hormona que se sintetiza en la hipófisis anterior y está formada por 198 aminoácidos, codificada en el cromosoma 6 (locus; Cr. 6 p22.2-p21.3). Su acción principal es el inicio y mantenimiento de la lactancia. En el cuerpo humano se la encuentra en varias isoformas: monomérica (23,000 kD), dímero "big" (50,000 kD), tetrámero (100 000 kD) o "big big" y la glucosilada (25,000 kD), principalmente.⁴

La prolactina se produce con un patrón de secreción episódico, pulsátil, con 4 a 14 episodios secretorios por día, con duración del pico entre 67 y 76 minutos, con intervalos interpulso de 93 a 95 minutos. Se registra una amplitud aumentada de 60 a 90 minutos luego de la aparición del sueño. La vida media de la prolactina se estima en 14 minutos.⁵

En el recién nacido, las concentraciones de prolactina están aumentadas hasta 10 veces después del parto, sobre todo como respuesta al estímulo de los estrógenos maternos; retorna a concentraciones normales a los tres meses de edad. Se reduce a concentraciones más bajas entre los 3 meses y 9 años, y aumenta modestamente en la pubertad. Durante el embarazo, el

efecto estrogénico en el lactotrofo incrementa la prolactina incluso 10 veces (200 a 1000 ng/dL).⁵ En la lactancia aumenta de 3 a 5 veces, con picos de 10 minutos después del episodio de lactación. La prolactina regresa a la normalidad 3 horas después del episodio. A los 3 a 6 meses posparto, cuando se suspende la lactancia, la prolactina regresa a las concentraciones normales.

Es importante considerar que la prolactina aumenta con el estrés, la hipoglucemia y durante el ejercicio agudo, entre otros estímulos (Cuadro 1).⁵

Síntesis

La síntesis y secreción de prolactina (sus principales funciones son la inducción y mantenimiento de la lactancia materna) por las células lactotrofas de la glándula pituitaria está tónicamente suprimida por la dopamina hipotalámica, que atraviesa el sistema venoso portal para incidir en los receptores D₂ de los lactotrofos. Los factores que inducen la síntesis y secreción de prolactina incluyen: estrógenos, hormona liberadora de tiotropina, factor de crecimiento epidérmico y los antagonistas del receptor de dopamina (Cuadro 1).³

Cuadro 1. Factores que aumentan o disminuyen las concentraciones de prolactina⁶

Aumentan la prolactina	Disminuyen la prolactina
Endorfinas	Dopamina
17β-estradiol	GABA
GnRH	Somatostatina
Serotonina	
TRH	
VIP	
Relaciones sexuales	
Ejercicio	
Estrés/cirugía	

GnRH: hormona liberadora de gonadotropinas, TRH: hormona liberadora de tiotropina, VIP: péptido intestinal vasoactivo, GABA: ácido gamma aminobutírico.



Los valores normales de prolactina para el hombre son: 2 a 18 ng/mL y para las mujeres: 2 a 25 ng/mL; en las embarazadas se consideran concentraciones normales de 10 a 1,000 ng/mL.⁴

EPIDEMIOLOGÍA

La hiperprolactinemia es el trastorno más común del eje hipotálamo-hipofisario, responsable de 20 a 25% de los casos de amenorrea secundaria.⁷ La hiperprolactinemia es más frecuente en mujeres entre 20 y 50 años de edad (con una relación hombre-mujer de 10:1); después de la quinta década de la vida la frecuencia es la misma para hombres y mujeres. Es excepcional en niños y adolescentes. Se puede detectar hiperprolactinemia subclínica en más de 10% de la población (Cuadro 2).⁸

Cuadro 2. Prevalencia de la hiperprolactinemia ⁸

0.4%	en población no seleccionada
9%	en mujeres con amenorrea
25%	en mujeres con galactorrea
70%	en pacientes con amenorrea y galactorrea
5%	en hombres con disfunción eréctil o infertilidad

En un análisis de 1,607 pacientes con hiperprolactinemia tratada farmacológicamente, la prevalencia promedio calculada fue de aproximadamente 10 por cada 100,000 hombres y alrededor de 30 por cada 100,000 mujeres, con una prevalencia pico para mujeres entre los 25 y 34 años de edad. Sin embargo, la prevalencia de hiperprolactinemia no tratada fue de alrededor de 20 por 100,000 para los hombres y de 90 por 100,000 para las mujeres.^{3,9}

En 40% de los tumores hipofisarios puede encontrarse prolactinoma.⁸ La prevalencia de adenomas hipofisarios en estudios individuales se estima en 1 a 40% en estudios por imagen y en 1 a 35% en estudios *posmortem*.¹

En un metanálisis realizado por Ezzat S y su grupo se evaluaron 13 estudios de adenomas hipofisarios; en unos el diagnóstico se estableció con base en los resultados de la resonancia magnética y en otros durante la autopsia; en 50% de los casos se practicaron estudios de inmunohistoquímica. La prevalencia de adenomas hipofisarios en el total de los estudios *posmortem* fue de 14.4 *versus* 22.5% en estudios de resonancia magnética. La prevalencia total estimada fue 16.7%. En cuanto al diagnóstico de micro o macroadenoma, en dos estudios se evaluó la prevalencia de macroadenomas, y en esa población la tasa fue de 0.16 a 0.20%.¹

FISIOPATOLOGÍA

La hiperprolactinemia no puerperal es causada por adenomas lactotrofos (prolactinomas) que originan aproximadamente 40% de todos los tumores pituitarios.¹⁰ También puede originarse por la interrupción farmacológica o patológica de las vías hipotálamo-hipofisarias dopaminérgicas; en ocasiones también puede ser idiopática.³

Los pacientes suelen tener hipogonadismo, infertilidad, galactorrea o, en el caso de macroadenomas, síntomas relacionados con el efecto de masa (cefalalgia y defectos del campo visual), o en ocasiones pueden permanecer asintomáticos.¹¹

En el hombre la hiperprolactinemia se asocia con infertilidad masculina en 11%, y con oligo-asteno-teratozoospermia.¹⁰

Los estudios por inmunohistoquímica de los especímenes tumorales han demostrado que las células producen prolactinoma en 25 a 41%, hormona de crecimiento y adrenocorticotropa (ACTH), aunque son poco comunes.^{1,10}

En el año 2004 la Organización Mundial de la Salud clasificó a los tumores hipofisarios y agre-

gó su “tipificación histológica de los tumores hipofisarios”. En esta clasificación se describió a los mammosomatotropos, que son productores de prolactina y hormona de crecimiento y el grupo de adenomas plurihormonales en que se establece la relación entre células que producen diferentes hormonas, como la de crecimiento, prolactina, la estimulante de la tiroides (TSH) y la subunidad α de las hormonas glucoproteicas.¹²

ETIOLOGÍA

Las causas más frecuentes de hiperprolactinemia se mencionan en el Cuadro 3.³ Para orientarse acerca de la posible etiología deben tomarse en cuenta las concentraciones de prolactina, si son menores de 100 ng/mL debe pensarse en causas fisiológicas o asociadas con enfermedades sistémicas y si son mayores de 100 ng/mL debe pensarse en tumores hipofisarios o en patología hipotálamo-hipofisaria, aunque estas recomendaciones son sólo de orientación.¹⁰

Entre los factores fisiológicos que condicionan hiperprolactinemia están el embarazo y la lactancia. Es necesario descartar la hiperprolactinemia en los casos de interrupción del embarazo por aborto, embarazos prematuros y en la interrupción de la lactancia.

Por lo que se refiere al resto de los factores fisiológicos, sólo hay que destacar que el ejercicio de alto impacto o el estrés persistente pueden condicionar concentraciones elevadas de prolactina que se manifiestan clínicamente.³

Los adenomas hipofisarios son más frecuentes en las mujeres que en los hombres. Los prolactinomas son los tumores funcionantes de la hipófisis anterior más comunes en la práctica clínica y tienen una frecuencia de 25 a 30%. Los microadenomas son frecuentes en mujeres y los macroadenomas en hombres.¹⁰ Los tumores

Cuadro 3. Causas de la hiperprolactinemia

Fisiológicas

Embarazo
Lactancia
Sueño
Relaciones sexuales
Ejercicio
Estrés

Hipotálamo – hipofisarias

Tumores hipotalámicos: craneofaringioma, meningioma, germinoma, metástasis hipotalámicas.
Tumores hipofisarios: prolactinoma, adenomas plurihormonales (PRL más GH y/o TSH, subunidad alfa), adenomas no funcionales, extensión de masa hipofisaria supraselar.
Quiste de Rathke
Enfermedades granulomatosas: sarcoidosis, histiocitosis, linfomas.
Tratamientos quirúrgicos, radiaciones o trauma en la silla turca o supraselar.
Sección de tallo hipofisario.

Enfermedades sistémicas

Tórax: trauma neurogénico en la pared torácica, quirúrgico, herpes zoster
Renal: falla renal crónica
Hepática: cirrosis hepática
Neurológicas: epilepsia, enfermedad de Parkinson
Endocrinológicas: hipotiroidismo, enfermedad ovárica poliquistica, seudociesis (embarazo psicológico)

Farmacológica

Anestésicos, anticonvulsivantes, antidepresivos, antihistamínicos (H_2), antihipertensivos, agonistas colinérgicos, reductores de catecolaminas, bloqueadores de los receptores de dopamina, inhibidores de la síntesis de dopamina, opiáceos o antagonistas opiáceos.
Estrógenos: anticonceptivos orales, terapia de reemplazo hormonal.
Andrógenos: anabólicos, terapia de reemplazo hormonal.
Neuropéptidos.
Neurolépticos/antipsicóticos.

PRL: prolactina, GH: hormona del crecimiento, TSH: hormona estimulante de la tiroides.

Adaptado de Melmed.³

hipofisarios en niños son poco frecuentes, entre los tumores hipotalámicos, el craneofaringioma es más frecuente en los adolescentes y el meningioma en los adultos.

El resto de las enfermedades hipotálamo-hipofisarias pueden ser secuelas del tratamiento de los tumores hipofisarios e hipotalámicos, y



de las enfermedades granulomatosas, que son poco comunes.

Debe descartarse que la hiperprolactinemia no tenga una causa sistémica, como: traumatismo torácico, herpes zoster, insuficiencia renal crónica o cirrosis hepática. En algunas enfermedades, como la epilepsia, síndrome de Parkinson y endocrinas, como el hipotiroidismo o en la poliquistosis ovárica, debe descartarse la hiperprolactinemia.

Por lo que se refiere a la patología torácica, la hiperprolactinemia es secundaria a un estímulo neurogénico. En los pacientes con insuficiencia renal crónica puede haber hiperprolactinemia incluso en 30%, independientemente del tratamiento que reciba, como: diálisis peritoneal o hemodiálisis; puede revertirse con el trasplante renal. En 60% de los pacientes con cirrosis hepática coexiste hiperprolactinemia moderada y las concentraciones de prolactina no se correlacionan con la severidad de la cirrosis.¹³

Entre las causas endocrinas documentadas están el hipotiroidismo primario en 40%, con manifestaciones clínicas y el hipotiroidismo subclínico (cuando se encuentra TSH elevada y hormonas tiroideas normales) en 22%. En estos casos puede sospecharse porque la hiperprolactinemia recidiva luego de suspender el tratamiento para el hipotiroidismo. En la enfermedad ovárica poliquística puede haber hiperprolactinemia en 30% por el incremento de andrógenos y estrógenos, aunque esta aseveración es motivo de controversia. Estas causas endocrinas se asocian con infertilidad femenina.^{10,13}

En cuanto a las causas farmacológicas deben investigarse todos los medicamentos: terapia de reemplazo estrógenos-andrógenos, anticonceptivos o drogas recreativas. Si hay manifestaciones clínicas debe valorarse si puede suspenderse el

fármaco o cambiarlo por otro con el mismo efecto terapéutico pero de otro grupo farmacológico. Es muy importante conocer si son de administración a corto o largo plazo porque algunos medicamentos no se pueden discontinuar, como es el caso de los antipsicóticos.^{3,14}

En relación con los fármacos-drogas que inducen hiperprolactinemia a niveles “tumoraless” debe realizarse una resonancia magnética para tener un diagnóstico diferencial.³

Existe un número importante de fármacos que alteran la acción dopaminérgica en el sistema nervioso central (Cuadro 4) que disminuye la secreción o acción de la dopamina y causa hiperprolactinemia.

Cuadro 4. Fármacos causantes de hiperprolactinemia

Antipsicóticos: haloperidol, clorpromazina, tioridazina, tiotixeno, risperidona, amisulprida, molindona, zotepina.
 Antidepresivos: tricíclicos (amitriptilina, desipramina, clomipramina, amoxapina).
 Psicotrópicos: buspirona, alprazolam.
 Procinéticos: metoclopramida, domperidona.
 Antihipertensivos: alfa metildopa, reserpina, verapamilo.
 Opiáceos: morfina.
 Antagonistas H₂: cimetidina, ranitidina.

La mayor parte de los fármacos mencionados en el Cuadro 4 inducen hiperprolactinemia de leve a moderada. La metoclopramida (incluso con dosis terapéuticas de 10 mg)¹⁴ es un potente antagonista de los receptores de dopamina, que se indica como antiemético o procinético, puede inducir hiperprolactinemia mayor de 200 ng/mL.^{3,15}

Los agentes neurolépticos-antipsicóticos son los que más frecuentemente causan hiperprolactinemia con concentraciones parecidas a las tumorales (más de 200 ng/mL); sin embargo, la hiperprolactinemia se inicia lentamente. Los pacientes tratados con fenotiacinas o butirofenonas

la presentan entre 40 a 90%, y los que toman risperidona la padecen entre 50 a 100%.^{3,14}

La hiperprolactinemia idiopática es inexplicable con estudios normales de tomografía axial computada y resonancia magnética. En el estudio de Dekkers y su grupo, que consistió en una revisión sistemática por metanálisis, se incluyeron 19 estudios, y de 743 pacientes, 55 fueron idiopáticos, lo que corresponde a una frecuencia de 7.7%.¹⁶

TRATAMIENTO

El objetivo primario del tratamiento de la hiperprolactinemia idiopática es recuperar la función gonadal y sexual al normalizar las concentraciones de prolactina, mientras que en el caso de los macroprolactinomas es fundamental controlar el crecimiento tumoral.¹⁰

La primera línea de tratamiento son los agonistas de dopamina; la cirugía y la radioterapia se reservan para pacientes resistentes o intolerantes al medicamento. El tratamiento con agonistas dopaminérgicos puede restaurar las concentraciones normales de prolactina y la función gonadal, y promover la reducción del tumor en la mayoría de los pacientes; sin embargo, se han asociado con varios efectos adversos, como: náusea, vómito, psicosis y disquinesia.¹¹

Para fines prácticos de esta guía se abordarán los niveles de evidencia de acuerdo con las siguientes preguntas:

Preguntas abordadas

Diagnóstico de la hiperprolactinemia

1. Cómo se clasifica la hiperprolactinemia.
2. Cuáles son los factores de riesgo de hiperprolactinemia.
3. Cuáles son las manifestaciones clínicas de hiperprolactinemia.
4. Cuál es la utilidad y los niveles de corte de la medición de prolactina sérica para establecer el diagnóstico de hiperprolactinemia.

5. Cuál es la utilidad de otras pruebas de laboratorio.
6. Cuál es la utilidad de los estudios de imagen para el diagnóstico de hiperprolactinemia.
7. Cuál es la utilidad de otros estudios complementarios.

Tratamiento de la hiperprolactinemia

8. Cuándo está indicado el tratamiento de la hiperprolactinemia inducida por medicamentos.
9. Cuál es el tratamiento de elección para el control de la hiperprolactinemia inducida por medicamentos.
10. Cuáles son las indicaciones para el tratamiento del prolactinoma.
11. Cuáles son los objetivos del tratamiento del prolactinoma.
12. Cuáles son los medicamentos de elección en el tratamiento del prolactinoma.
13. Cuál es la eficacia y seguridad de los agonistas dopaminérgicos en el tratamiento del prolactinoma.
14. Cuáles son las indicaciones de tratamiento quirúrgico en el prolactinoma.
15. Cuáles son las indicaciones de radioterapia para el prolactinoma.
16. Cuáles son las opciones de tratamiento en pacientes con hiperprolactinemia y embarazo.
17. Cuáles son las opciones de tratamiento en pacientes con prolactinoma y embarazo.

1. Cómo se clasifica la hiperprolactinemia

La hiperprolactinemia se clasifica en:¹⁷ [NE 3]

- a) No patológica
 - Fisiológica
 - Farmacológica
- b) Patológica
 - Tumoral
 - No tumoral
- c) Idiopática

2. Cuáles son los factores de riesgo de hiperprolactinemia

Los factores de riesgo de hiperprolactinemia son: adenoma hipofisario (prolactinoma), ciertos medicamentos (Cuadro 4), inhibición de la producción hipotalámica de dopamina o una



interrupción en su transporte a la hipófisis, o inhibición de la efectividad en los receptores dopaminérgicos. Se recomienda que en pacientes con estos factores de riesgo se descarte la hiperprolactinemia. **[NE 3; GR D]** Otros factores de riesgo de hiperprolactinemia son: aumento de la masa encefálica (por tumores, edema, etc.), hipófisis hiperfuncionante, tirototoxicosis, estrés, consumo de drogas ilícitas, estimulación areolar, embarazo-lactancia, ejercicio, alimentación, traumatismo torácico, hipogonadismos, entre otros.¹⁰

3. Cuáles son las manifestaciones clínicas de la hiperprolactinemia

En los hombres, la hiperprolactinemia causa, principalmente, disfunción eréctil, disminución de la libido e infertilidad. En las mujeres da lugar a oligomenorrea o amenorrea (90%), galactorrea (80%) e infertilidad por anovulación crónica.¹⁰ **[NE 3; GR D]**

La galactorrea puede aparecer en mujeres posmenopáusicas que reciben terapia hormonal de reemplazo. En el caso del hipogonadismo crónico inducido por hiperprolactinemia, se asocia con disminución de la densidad mineral ósea en uno y otro sexo. Las manifestaciones en niños incluyen: retraso de la pubertad, galactorrea y amenorrea primaria en niñas y los niños con manifestaciones similares al adulto.¹⁰ **[NE 4]**

En las pacientes con macroprolactinemia hay galactorrea en 20%, oligo-amenorrea en 45% y adenoma pituitario en 20%.³ **[NE ++]**

4. Cuál es la utilidad y los niveles de corte de la medición de la prolactina sérica para establecer el diagnóstico de hiperprolactinemia

Las concentraciones séricas de prolactina deben medirse en sujetos con síntomas sugerentes de hiperprolactinemia, de compresión hipofisaria

y coexistencia de otras alteraciones pituitarias.⁷ **[NE 4; GR D]**

En los ensayos utilizados en la actualidad, los valores normales de prolactina corresponden a 25 ng/mL en mujeres y 20 ng/mL en hombres cuando se usa el *World Health Organization Standard* 84/500 (número o código asignado al catálogo de la WHO como estándar de biológicos a utilizar en ensayos inmunológicos para la determinación cuantitativa de prolactina humana en suero) y 1 ng/mL es equivalente a 21.2 mUI/L.^{10,18} **[NE 3]**

Se recomienda una medición única de prolactina sérica, que si se encuentra por encima del límite superior a la normalidad permite el diagnóstico de hiperprolactinemia.³ **[NE ++++; GR 1]**

En caso de duda en el diagnóstico se sugiere repetir la medición de prolactina en un día diferente, realizando dos determinaciones con intervalo de 15 y 20 minutos para evitar errores debidos a la secreción pulsátil de prolactina.^{19,20} **[NE 3; GR D]**

Embarazo y puerperio: durante el embarazo no se recomienda medir la prolactina sérica porque sus concentraciones se elevan incluso 10 veces lo normal, alcanzan 150 a 300 µg/L al término del mismo.³ **[NE ++++; GR 1]**

Técnica analítica: en pacientes con hiperprolactinemia asintomática se sugiere medir la macroprolactina porque ésta puede encontrarse incluso en 40% de los pacientes con hiperprolactinemia y la mayoría de los ensayos no diferencian entre prolactina monomérica y macroprolactina.^{21,22} Se recomienda, además, repetir la medición de la prolactina posterior en una dilución de 1:100 en pacientes con tumores hipofisarios de gran tamaño con hiperprolactinemia leve, porque este paso permite descartar un potencial efecto "hook" y distinguir entre

grandes prolactinomas y adenomas no funcionantes.³ [NE +++++; GR 1]

Este inconveniente puede evitarse con los nuevos ensayos de prolactina con límites más amplios de medición de sus concentraciones.²³ [NE 4; GR D]

Reporte e interpretación: entre el diagnóstico clínico y bioquímico puede haber dos posibles situaciones discordantes. En primer lugar, las hiperprolactinemias asintomáticas pueden deberse a las altas concentraciones de dímeros y polímeros de prolactina (“big” y “big big”, respectivamente) que muestran menor bioactividad, situación denominada macroprolactinemia. En segundo lugar pueden existir divergencias entre el tamaño tumoral y las concentraciones de prolactina, disociación secundaria a un efecto “hook”, artefacto de laboratorio que se observa ante altas concentraciones de prolactina capaces de saturar los anticuerpos de los ensayos inmunométricos que reportan resultados erróneamente bajos.^{23,24}

Es importante diferenciar los macroadenomas hipofisarios no secretores, que comprimen el tallo hipofisario y pueden cursar con valores séricos no demasiado elevados de prolactina, generalmente por debajo de 200 ng/mL (pseudoprolactinomas) de los verdaderos macroprolactinomas, que suelen encontrarse en concentraciones séricas de prolactina superiores a 200 ng/mL.^{10,23,27} [NE 3; GR D]

De igual forma, las concentraciones séricas de prolactina poco elevadas pueden coexistir con tumores descubiertos de forma incidental, de pequeño tamaño, que pueden dar lugar a falsos diagnósticos de microprolactinoma.^{20,26} [NE 3; GR D]

Valores entre 20 y 200 ng/mL, en coexistencia con una macrolesión selar, obligan a reevaluar las muestras con una dilución de 1:100 para

descartar el efecto “hook” descrito previamente, con el que valores muy elevados de prolactina sérica saturan los ensayos y dan una cifra aparentemente baja, que podría confundir el macroprolactinoma con un macroadenoma no productor.²⁷ [NE 3; GR D]

Los valores superiores a 250 ng/mL suelen indicar la existencia de un macroprolactinoma (Cuadro 5), las concentraciones superiores a 100 ng/mL aparecen en hiperprolactinemia inducida por fármacos-drogas, estrógenos, causas idiopáticas e, incluso, microprolactinomas, y menores de 100 mg/L se relacionan con condiciones que cursan con compresión del tallo hipofisario.^{19,24} [NE 3; GR D]

Cuadro 5. Relación de concentraciones de prolactina y probable etiología^{3,25}

Concentraciones Probable etiología (ng/mL)	
21 a 50	Etiología variable. Probablemente funcional.
50 a 100	Sospechoso de tumor o medicamentosa.
101 a 200	Altamente sospechoso de tumor
Más de 200	Muy posible macroprolactinoma

Opinión de expertos: características para la toma de muestra para determinación de prolactina

Ayuno, días dos a cinco del ciclo menstrual, abstinencia sexual de 24 a 48 horas, abstinencia de ejercicio físico de 24 a 48 horas, descanso adecuado, reposo mínimo de 30 minutos, evitar estrés excesivo por la venopunción.

5. Cuál es la utilidad de otras pruebas de laboratorio

Las pruebas de laboratorio, química sanguínea o función hepática, se recomiendan en



pacientes con hiperprolactinemia sintomática no fisiológica para excluir hiperprolactinemia causada por medicamentos, insuficiencia renal, hipotiroidismo y tumores paraselares.³ [NE ++++; GR 1]

6. Cuál es la utilidad de los estudios de imagen para el diagnóstico de hiperprolactinemia

Los estudios de neuroimagen deben realizarse ante cualquier grado de hiperprolactinemia no explicada, con la finalidad de descartar una lesión ocupante de espacio en la región hipotálamo-hipofisaria. Es necesario investigar los síntomas compresivos, como: cefalalgia, síndrome quiasmático y datos de disfunción hipofisaria en relación con un tumor hipofisario. La resonancia magnética con gadolinio con cortes en detalle del área selar proporciona los detalles anatómicos más precisos y permite medir el tamaño del tumor y su relación con el quiasma óptico y los senos cavernosos, por eso en la actualidad es el estudio de imagen de elección.²⁸ [NE 4; GR D]

7. Cuál es la utilidad de otros estudios complementarios

Las pruebas dinámicas para la determinación de prolactina (como la administración de TRH, L-dopa, nomifensina, metoclopramida, domperidona, y la hipoglucemia inducida por insulina) no son superiores a una medición única de prolactina; por lo tanto, no se recomienda el uso de esas pruebas para el diagnóstico de hiperprolactinemia.^{3,29} [NE ++++; GR 1]

Luego de establecer el diagnóstico de hiperprolactinemia se recomienda descartar causas secundarias como: embarazo, insuficiencia renal o hepática, hipotiroidismo, consumo de fármacos que pudieran desencadenar hiperprolactinemia y existencia de tumores paraselares.²⁹ [NE 3; GR D]

En los pacientes con hiperprolactinemia es importante determinar la acromegalia, pues la prolactina se eleva en 50% de los pacientes con tumores secretores de hormona de crecimiento.³ Si bien se sabe que el estrógeno estimula la secreción de prolactina, no hay evidencia que relacione la terapia estrogénica con la formación de prolactinomas. Algunas veces los prolactinomas pueden ser un componente del síndrome de neoplasia endócrina múltiple tipo I (NEM 1) y, aunque infrecuente, se recomienda la medición del calcio.¹⁰ [NE 3; GR D]

Adenoma hipofisario (prolactinoma). Tinción con inmunohistoquímica

Recomendaciones para el estudio microscópico de los adenomas de hipófisis productores de prolactina

Para el estudio microscópico de los tejidos es necesario utilizar soluciones químicas que permitan su conservación estructural. La fijación, como método de conservación, permite mantener las estructuras y componentes celulares lo más cercano al estado *in vivo*; por lo tanto, conocer las características físico-químicas de los principales fijadores, como el formaldehído y el glutaraldehído además de sus aplicaciones, permitirá que el anatomopatólogo, el clínico y el cirujano conozcan las ventajas en los resultados definitivos. La principal función del formaldehído es mantener la estructura secundaria de las proteínas para permitir la conservación estructural y la de los antígenos celulares para estudios de inmunohistoquímica cuando sean necesarios. Enseguida de obtener la biopsia debe inmediatamente introducirse en un contenedor con la cantidad adecuada de fijador preparado en una solución amortiguadora como PBS (amortiguador de fosfatos salino 0.1 M, pH 7.4). Otra consideración importante es el tamaño de la muestra porque es bien sabido que el espesor puede influir en la penetración

del fijador, y si no se hacen los cortes en tiempo y forma de manera adecuada, las porciones centrales del tejido quedarán "mal fijadas".³⁰ Lo común es que las muestras de tejido obtenidas de un adenoma de hipófisis se reciban fragmentadas en el laboratorio de histopatología. Para este caso no debe introducirse el tejido de manera forzada en recipientes pequeños, del tipo de tubos de ensayo, para evitar el "empaquetamiento" y fijación inadecuada, por lo que siempre será más recomendable el uso de recipientes con boca ancha. De manera sencilla y práctica puede calcularse la relación en volumen del tejido y el fijado; es decir, para cada centímetro cúbico de tejido es necesario sumergirlo en 10 cc de formaldehído amortiguado. Cuando estas indicaciones se realizan con toda precisión pueden planearse los posibles estudios histológicos del tipo de la inmunohistoquímica que permiten identificar los diferentes tipos de hormonas que pueden producir algunos adenomas de hipófisis (PRL, GH, hormona folículo estimulante [FSH], hormona luteinizante [LH] y TSH).

Es indispensable que el médico tratante de un paciente con prolactinoma de origen neoplásico envíe la solicitud para estudio histopatológico con los datos generales del paciente (nombre, edad, sexo y fecha de la cirugía), principales signos y síntomas, tiempo de inicio y progresión del padecimiento actual, tratamiento, antecedentes patológicos y no patológicos en probable relación con el padecimiento actual, hallazgos quirúrgicos y tipo de cirugía.³¹ Recordar que parte del diagnóstico se basa en estos datos y en los hallazgos radiológicos, además de los datos proporcionados por la anatomía macroscópica transoperatoria.³²

Recomendación: los adenomas hipofisarios son un grupo heterogéneo de tumores con actividad hormonal variada e igual actividad proliferativa;¹² por eso se recomienda caracterizar la

actividad secretora de las células tumorales mediante la técnica de inmunohistoquímica.

Evidencia: el contenido hormonal de las células del adenoma puede identificarse mediante la técnica de inmunohistoquímica, que se basa en la especificidad de los anticuerpos para reaccionar con un antígeno. Para esto, luego de fijar las muestras de tejido en formaldehído amortiguado se deshidratan en alcoholes de concentración gradual ascendente e incluidas en parafina; se elaboran cortes histológicos en donde se realiza la reacción. Los adenomas se someten a los anticuerpos contra las seis diferentes hormonas adenohipofisarias (PRL, GH, FSH, LH, TSH y ACTH), disponibles por diferentes casas comerciales. En la actualidad se ha propuesto evaluar el índice de proliferación tumoral con marcadores como el Ki-67, PCNA y/o p53, que pueden indicar el comportamiento biológico de los adenomas.

Recomendación: además del estudio inmunohistoquímico es recomendable realizar el análisis ultraestructural por medio de la microscopía electrónica de transmisión que permite averiguar el subtipo tumoral mediante las características celulares que sirven como marcadores morfológicos.³³

Evidencia: para realizar un buen análisis ultraestructural de cualquier tejido es imprescindible comenzar con una apropiada preservación. El fijador de elección para microscopía electrónica es el glutaraldehído a una concentración de 2.5% preparado en un amortiguador, de cacodilato de sodio al 0.1 M con pH 7.2 o un amortiguador de fosfatos salino a 0.1 M con pH 7.4. El tejido debe seccionarse a un tamaño de 1 mm³ para permitir que el fijador penetre y se logre una buena fijación. Las muestras deben someterse a una segunda fijación y primer contraste en tetraóxido de osmio a 1% en el mismo amortiguador. El proceso de deshidratación deberá



ser en soluciones de alcoholes de concentración gradual ascendente (70, 80, 90 y 100%) y óxido de propileno al 100%, que es un intermediario entre el alcohol y la resina epóxica en donde se incluye el tejido. En el caso de los tumores del sistema nervioso central no es recomendable usar acetona para deshidratar.

Los adenomas productores de prolactina tienen, en el citoplasma, una alta concentración de retículo endoplásmico rugoso, que se dispone de forma lamelar. Ultraestructuralmente pueden clasificarse en densamente granulados o escasamente granulados según su contenido de gránulos de secreción.³⁴ Si son muy abundantes pueden llegar a fusionarse, con formas alargadas, inclusive pueden llegar a encontrarse entre dos membranas celulares, a lo que se le conoce como “exocitosis errática”. La subtipificación de los adenomas hipofisarios mediante el análisis ultraestructural es un aspecto importante que determina el comportamiento del adenoma.³⁵ El análisis por microscopía electrónica juega un papel importante en los adenomas hipofisarios subclínicos.³⁶

8. Cuándo está indicado el tratamiento de la hiperprolactinemia inducida por medicamentos

La causa más frecuente de hiperprolactinemia farmacológica es la administración de antipsicóticos.³ La aparición temprana de esquizofrenia y el uso prolongado de estas terapias inducen trastornos menstruales y disfunción hipotálamo-hipofísis. [NE +]

En pacientes con hiperprolactinemia inducida por medicamentos deben evaluarse los resultados con respecto al tratamiento actual. En esta asesoría debe incluirse la posibilidad de indicar medicamentos alternos así como sus ventajas, desventajas y el impacto que podría tener con respecto de la hiperprolactinemia. [GR 2]

En los casos en que no pueda sustituirse el medicamento por alguno con un mecanismo de acción similar que no cause hiperprolactinemia, se indicarán agonistas de dopamina y se consultará al médico especialista.³ [NE +; GR 2] Cuando es factible suspender el fármaco inductor de hiperprolactinemia, estas manifestaciones pueden ser reversibles.³⁷ [GR C]

9. Cuál es el tratamiento de elección en hiperprolactinemia inducida por medicamentos

En la actualidad, la cabergolina, por su mecanismo de acción, es el agonista más recomendado por su mayor eficacia en la normalización de la prolactina. Es un potente agonista selectivo para los receptores D₂ y en la mayoría de los casos tiene excelente tolerabilidad.³ [NE +; GR 2] Cuando se administran la cabergolina y la bromocriptina, ambos agonistas dopaminérgicos, junto con el fármaco inductor de prolactina, disminuyen las concentraciones de ésta y sus manifestaciones clínicas.^{3,11} [NE +; GR 2]

Punto de buena práctica: recomendar cambiar el medicamento con el especialista.

Diversos estudios comparativos a gran escala han demostrado la superioridad de la cabergolina en relación con la bromocriptina, en términos de tolerancia y conveniencia, reducción en la secreción de prolactina, restauración de la función gonadal y disminución del volumen tumoral.^{10,38,39} [NE 1+; GR B] El tratamiento con bromocriptina o cabergolina se señala en el Cuadro 6. La dosis se incrementa mensualmente (se han dado dosis de 11 mg para controlar la secreción de prolactina) hasta que la secreción de prolactina se normaliza.¹⁰ [NE 3; GR D] Por lo general, se sugiere discontinuar el tratamiento luego que los pacientes hayan sido tratados con agonistas dopaminérgicos, al menos por dos años y no se haya detectado prolactina sérica elevada y que no tengan tumor visible

Cuadro 6. Posología de los agonistas dopaminérgicos.

Medicamento	Inicio (mg)	Incremento (mg)	Mantenimiento (mg)
Bromocriptina	0.625 a 1.25 / dos o tres al día	1.25 semanal	2.5 a 5 / día
Cabergolina	0.25 a 0.5 / uno o dos por semana	0.25 mensual	3 / semana

en la resonancia magnética,³ [NE +; GR 2] y en mujeres con microprolactinomas al inicio de la menopausia.

Para los pacientes que hayan alcanzado normoprolactinemia y que no tengan remanentes de tumor visible en la resonancia magnética a quienes se les suspende el agonista dopaminérgico, se recomienda darle seguimiento: *a*) prolactina sérica cada tres meses en el primer año y, posteriormente, cada año; *b*) resonancia magnética si la prolactina aumenta por encima de las concentraciones normales.

10. Cuáles son las indicaciones de tratamiento farmacológico de los prolactinomas

Todas las pacientes con macroadenomas hipofisarios y algunas con microadenomas requieren tratamiento farmacológico con agonistas dopaminérgicos. Las indicaciones de tratamiento farmacológico de los prolactinomas incluyen alteraciones: neurológicas (particularmente, compresión del quiasma óptico), alteraciones reproductivas (infertilidad, galactorrea, hipogonadismo) y del desarrollo puberal y prevención de la pérdida ósea secundaria al hipogonadismo.¹⁰ [NE 4; GR D]

De manera general se recomienda que las pacientes con hiperprolactinemia secundaria a macroadenomas hipofisarios reciban tratamiento farmacológico de primera línea con agonistas dopaminérgicos, con el propósito de aliviar los síntomas, normalizar las concentraciones séricas de prolactina y reducir el tamaño tumoral. En contraparte, el tratamiento farmacológico de los microadenomas hipofisarios está dirigido a

corregir la hiperprolactinemia en pacientes con infertilidad, galactorrea o hipogonadismo.¹¹ [NE 2; GR C]

11. Cuáles son los objetivos del tratamiento farmacológico de los prolactinomas

El tratamiento de los prolactinomas con agonistas dopaminérgicos tiene como objetivos específicos: [NE +++++; GR 1]^{3,11}

- Disminuir las cifras de prolactina sérica
- Reducir el tamaño del tumor
- Aliviar los síntomas neurológicos
- Restituir la función gonadal

12. Cuáles son los fármacos de elección en el tratamiento del prolactinoma

Los agonistas dopaminérgicos son los fármacos de elección para el tratamiento de pacientes con prolactinomas. Estos medicamentos reducen las concentraciones séricas de prolactina y disminuyen el tamaño del tumor de manera significativa.¹⁰ [NE 4; GR D]

La mayor parte de los agonistas dopaminérgicos disponibles en el mercado son eficaces, pero la pergolida y quinagolida son los menos prescritos. Los fármacos más indicados y con los que se cuenta mayor experiencia clínica son la cabergolina y la bromocriptina. La evidencia de estudios comparativos entre bromocriptina y cabergolina apoya de manera convincente la superioridad de la cabergolina en términos de tolerabilidad, conveniencia, reducción de las concentraciones de prolactina sérica, restitución de la función gonadal y disminución del tamaño



del prolactinoma. Además, la cabergolina es de gran utilidad en pacientes resistentes a la bromocriptina.^{3,11} **[NE ++++; GR 1]** Sin embargo, la bromocriptina es un fármaco que se ha prescrito de manera satisfactoria durante muchos años, quizá debido a que su costo-beneficio (porque ha sido estudiada por más tiempo que la cabergolina) supera los efectos secundarios.

El tratamiento con bromocriptina se establece de manera progresiva, como se indica en el Cuadro 6. Los efectos colaterales y frecuentes del tratamiento con bromocriptina son: náusea, vómito, cefalea e hipotensión postural, entre otros, que pueden ser menos frecuentes al disminuir la dosis, y prescribir la toma del medicamento por la noche un poco antes de ir a dormir.

La dosis del tratamiento de los prolactinomas con cabergolina se indica en el Cuadro 6. La dosis se incrementa cada mes hasta que las cifras de prolactina sérica se normalicen. En contraparte a la bromocriptina, los efectos colaterales son menos frecuentes porque la cabergolina tiene mejor tolerabilidad y permite mayor apego al tratamiento crónico.

No está muy claro por qué la cabergolina es más efectiva que la bromocriptina; al parecer, la cabergolina tiene mayor afinidad por el receptor dopaminérgico en los sitios de unión y con ello menor frecuencia de efectos adversos. Algunos estudios han señalado que el tratamiento crónico con bromocriptina disminuye el tamaño de los prolactinomas en 50% en dos tercios de pacientes con prolactinomas, mientras que la cabergolina lo reduce hasta en 90%.^{10,40} **[NE 4; GR D]**

El tratamiento con agonistas dopaminérgicos en pacientes con síntomas secundarios a prolactinomas, disminuye las concentraciones de prolactina sérica, el tamaño del prolactinoma y restituye la función gonadal.

A diferencia de otros agonistas dopaminérgicos, la cabergolina ha demostrado mayor eficacia en la normalización de las concentraciones séricas de prolactina y la reducción del tamaño del tumor.^{3,11} **[NE ++++; GR 1]**

Las posibilidades de recurrencia de la hiperprolactinemia en pacientes con prolactinomas después de suspender los agonistas dopaminérgicos son considerables. Esta posibilidad disminuye cuando se utiliza cabergolina por periodos ≥ 2 años.¹⁶ **[NE 2; GR C]**

En pacientes con prolactinomas e indicación de tratamiento farmacológico, la cabergolina muestra mayor eficacia clínica que la bromocriptina, así como menor frecuencia de efectos adversos. Por ello, salvo algunas excepciones, como la resistencia a cabergolina que sucede en 10% de los pacientes o disponer de un presupuesto ajustado, la cabergolina podría ser el fármaco de primera línea en pacientes con prolactinomas hipofisarios.³⁸ **[NE 2; GR C]**

13.Cuál es la eficacia y seguridad de los agonistas dopaminérgicos en el tratamiento del prolactinoma

Alrededor de 90% de los pacientes con microadenomas hipofisarios reaccionarán eficazmente al tratamiento con agonistas dopaminérgicos. La respuesta farmacológica se refleja, indiscutiblemente, en la normalización de las concentraciones séricas de prolactina y la reducción del tamaño del tumor. Si no se logran normalizar las concentraciones séricas de prolactina, el cambio a un segundo agonista dopaminérgico suele ser favorable.

Alrededor de 80% de las pacientes con macroadenomas hipofisarios tratadas con agonistas dopaminérgicos responden de manera clínica satisfactoria, que se traduce en disminución mediata del volumen tumoral (mayor de 25%),

reducción en las cifras de prolactina sérica (aproximadamente 50%) y en mujeres con amenorrea secundaria al macroprolactinoma se corrobora con el reinicio de los ciclos menstruales regulares de manera espontánea (90%).¹⁰ [NE 4; GR D]

Los efectos colaterales más importantes de los agonistas dopaminérgicos son: náusea, vómito, psicosis, hipotensión, cefalea y disquinesia. Por lo anterior, la elección del agonista dopaminérgico más eficaz debe estar en relación con el riesgo-beneficio.

Los agonistas dopaminérgicos más indicados en el tratamiento de los prolactinomas son: bromocriptina y cabergolina. Ambos medicamentos son agonistas del receptor de dopamina y comparten algunas características y efectos adversos. Sin embargo, los efectos adversos de la cabergolina son significativamente menores.

La cabergolina ha demostrado mayor eficacia clínica que la bromocriptina y menor frecuencia de recurrencia de la hiperprolactinemia.¹¹ [NE 2; GR C]

14. Cuáles son las indicaciones de tratamiento quirúrgico en el prolactinoma

Alrededor de 10% de los pacientes con macroadenomas hipofisarios no responderán o serán resistentes al tratamiento con agonistas dopaminérgicos. En este grupo de pacientes deben valorarse otras opciones de tratamiento, como el quirúrgico. Las indicaciones de abordaje quirúrgico de los macroadenomas incluyen: falla o resistencia a la terapia farmacológica, apoplejía hipofisaria con síntomas de daño neurológico y los macroadenomas hipofisarios quísticos que regularmente no responden al tratamiento con agonistas dopaminérgicos.

La cirugía transesfenoidal no es curativa en un porcentaje importante de casos, y la recurrencia

de la hiperprolactinemia es frecuente. Por ello es necesario informar y discutir con el paciente las ventajas de la cirugía y del tratamiento crónico con agonistas dopaminérgicos y con base en ello la decisión del paciente se considerará criterio de tratamiento quirúrgico.¹⁰ [NE 4; GR D]

La eficacia de otras modalidades diferentes al tratamiento farmacológico con agonistas dopaminérgicos, como la cirugía y radioterapia, se dirige a pacientes con prolactinomas y resistencia o intolerancia a los agonistas dopaminérgicos. Sin embargo, los riesgos quirúrgicos potenciales y el daño tisular encefálico secundario a la radioterapia deben discutirse con los pacientes, como parte del consentimiento informado.¹¹ [NE 2; GR C]

15. Cuáles son las indicaciones de radioterapia en el prolactinoma

La radioterapia, como alternativa de tratamiento de los macroadenomas, es muy poco utilizada porque la frecuencia de sus efectos colaterales, como el hipopituitarismo, daño al nervio óptico, disfunción neurológica e incremento del riesgo tumores cerebrales, es alta.

La radioterapia puede ser una opción en pacientes con macroadenomas que no responden a los agonistas dopaminérgicos, con recurrencia posterior a la cirugía y específicamente en los casos sumamente raros de prolactinomas malignos.^{10,11} [NE 4; GR D]

Prolactinoma maligno y resistente al tratamiento

El prolactinoma maligno es el de comportamiento metastásico dentro o fuera del sistema nervioso central. Son raros e histológicamente no es posible diferenciarlos (entre adenoma y carcinoma). Por lo general se identifica un prolactinoma invasivo en pacientes que llevan años



de tratamiento farmacológico, varias intervenciones quirúrgicas o han recibido radioterapia, años antes de que la progresión e invasión a tejidos cercanos sea evidente, la metástasis ha ocurrido.³ De 96 casos reportados de tumores malignos hipofisarios se ubican:^{41,42}

- 28 prolactinomas malignos
- 25 productores de ACTH
- 12 productores de GH
- Uno productor de TSH
- 30 productores de gonadotropinas

Por lo general, son metástasis hacia el sistema nervioso central y tejido aracnoideo (incluida la médula espinal). Las metástasis a distancia son muy raras; de éstas se han reportado: dos en el sistema musculoesquelético, dos en los ganglios linfáticos, dos en el hígado, dos pulmonares y tres ováricas.⁴³

En caso de metástasis, la bromocriptina y la cabergolina son la primera elección de tratamiento. Es común que se requieran mayores dosis debido a la resistencia; es de 10% para la cabergolina y 25% para la bromocriptina. La mayor parte de los prolactinomas tratados inicialmente con cabergolina se controlan adecuadamente con dosis de 1.5 mg/semana; sin embargo, incluso 20% requieren dosis mayores de 5 mg a la semana y se sugiere definir estos casos como resistentes a la cabergolina.⁴⁵ La combinación con radioterapia puede ser la solución.^{3,44}

Diversos reportes indican la necesidad de prescribir dosis mayores de cabergolina (más de 7 mg a la semana) sin que se logren normalizar las concentraciones de prolactina. Antes de referir al paciente a cirugía se recomienda incrementar la dosis a la máxima tolerable. La resistencia se refiere a la dificultad para normalizar la prolactina con dosis máximas toleradas de agonistas dopaminérgicos y la no reducción del tumor a menos de 50% de su tamaño original.^{3,46,47}

El tratamiento quirúrgico, la radioterapia y la quimioterapia deben considerarse en caso de metástasis.⁴⁸

Por inmunohistoquímica se ha detectado prolactina intracelular y receptores a prolactina (PRL-R) en diversos tumores: meningiomas (PRL-R 45.4%), schwannomas (61.5 a 69.2% de PRL-R sin correlación con niveles de PRL),⁴⁹ tumores intraepiteliares (PRL intracelular en 45.6%) y meningiomas (33.9%).⁵⁰

Se sugiere el tratamiento con temozolomida³ porque ha demostrado reducir las concentraciones de prolactina y controlar el crecimiento del tumor en especímenes que no expresan metilguanina-ADN metiltransferasa; sin embargo, el valor predictivo de esta prueba no es concluyente. **[NE +; GR 2]**

16. En pacientes con hiperprolactinemia y embarazo ¿cuáles son las opciones de tratamiento?

El embarazo es una de las causas de hiperprolactinemia fisiológica⁵¹ **[NE 3]**; por lo tanto, la vigilancia se realiza de acuerdo con los síntomas de las pacientes. Durante el embarazo, la hipófisis puede duplicar su tamaño y, con esto, la concentración de prolactina al final de la gestación puede alcanzar incluso 10 veces el valor inicial.⁵² **[NE 3]** En mujeres tratadas por hiperprolactinemia con agonistas dopaminérgicos se han reportado tasas de embarazo cercanas a 80%.⁵³ **[NE 4]** El tratamiento de la hiperprolactinemia dependerá de la causa que la haya provocado. Cuando es secundaria a hipotiroidismo, que puede ser más evidente durante el embarazo, requiere que se controle la enfermedad de base. Si la hiperprolactinemia es asintomática puede vigilarse y darse tratamiento expectante.³ **[NE +++++; GR 1]**

Cuando se requiere tratamiento farmacológico, el de elección son los agonistas

dopaminérgicos. Los más estudiados son bromocriptina y cabergolina, ambos han demostrado un perfil de seguridad adecuado durante el embarazo. Existe más evidencia con bromocriptina, aunque ambos medicamentos son categoría B durante el embarazo.⁵⁴ [NE 2-; GR D]

17. En pacientes con prolactinoma y embarazo ¿cuáles son las opciones de tratamiento?

En general, se recomienda suspender el tratamiento con agonistas dopaminérgicos en cuanto se sabe que la paciente está embarazada porque cruzan la barrera placentaria. Muchas mujeres tratadas por prolactinomas se exponen a los medicamentos durante las primeras 4 a 6 semanas del embarazo, sin que se haya observado incremento en la incidencia de malformaciones o abortos.^{55,56} [NE 2+; GR C] El riesgo de crecimiento de un microprolactinoma durante el embarazo es de 5% y de un macroprolactinoma incluso de 25%⁵⁷ [NE 2-]; por lo tanto, la recomendación de suspender el tratamiento es porque la probabilidad de crecimiento es muy baja. En algunas pacientes con macroprolactinoma es preferible mantener el tratamiento, sobre todo cuando son invasivos o están cerca del quiasma óptico.⁵⁸ [NE 2-; GR D] Debido a que las concentraciones de prolactina se incrementan fisiológicamente, no se recomienda hacer mediciones seriadas; sin embargo, la vigilancia se efectúa de acuerdo con los síntomas que las pacientes pueden experimentar; durante el embarazo pueden realizarse campimetrías. En caso de alteraciones visuales o cefalea intensa se recomienda solicitar una resonancia magnética para valorar la hipófisis y el posible adenoma. Si existe crecimiento tumoral se recomienda indicar bromocriptina,⁵⁹ aunque cada vez hay mayor evidencia que sustenta la prescripción de cabergolina, porque hay mayor disminución del tamaño tumoral hasta de 90% y es mejor tolerada.⁶⁰ [NE 2+; GR C]

Las mujeres operadas del prolactinoma antes del embarazo tienen un riesgo de crecimiento del tumor de 2.8%.⁶¹ [NE 2-] El tratamiento quirúrgico se recomienda cuando no hay disminución del tamaño tumoral o no se tolera el tratamiento con agonistas dopaminérgicos previo al embarazo.⁶² [NE 3; GR D]

Recomendación de buena práctica: farmacovigilancia. Genéricos y agonistas D₂

Con el propósito de prevenir los daños en los pacientes e identificar información nueva acerca de las reacciones (esperadas y no esperadas) a los medicamentos que se prescriben, es necesario realizar actividades de farmacovigilancia. Éstas son de carácter obligatorio en México y son una responsabilidad compartida entre instituciones del Sistema Nacional de Salud, profesionales de la salud, titulares del registro sanitario, distribuidores y comercializadores. La farmacovigilancia debe hacerse para todos los medicamentos y remedios herbolarios utilizados en seres humanos.

Una reacción adversa se define como "cualquier efecto perjudicial, inesperado y no deseado que sobrevenga como consecuencia de las dosis indicadas en el humano para la profilaxis, diagnóstico, tratamiento o la modificación de una función fisiológica".⁶³

El médico puede cumplir esta obligación al momento de realizar el reporte de cualquier sospecha de reacción adversa a medicamentos. Las reacciones o eventos adversos que se reportan deben ser cualquiera de la que se tenga conocimiento durante la atención médica, esperadas o inesperadas, y es muy importante incluir todos los datos del o los medicamentos sospechosos.⁶⁴

El reporte debe realizarse en el formato oficial de COFEPRIS y con apego a la NOM-220-SSA1-2012, donde se especifican los siguientes medios de envío:



Por correo electrónico: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

Por teléfono: (55) 50805200 extensión: 1452.

A través del Centro Integral de Servicios (CIS) en: Oklahoma 14, México 03810, DF.

A través de la página de la COFEPRIS. www.cofepris.gob.mx

REFERENCIAS

1. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, et al. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer* 2004;101:613-61.
2. Berinder K, Stackenäs I, Akre O, Hirschberg AL, Hulting AL. Hyperprolactinemia in 271 women: up to three decades of clinical follow-up. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63:450-455.
3. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman RA, Kleinberg LD, et al. Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:273-288.
4. Berek JS. *Ginecología de Novak*. 14ª ed. Madrid: Lippincott Williams & Wilkins, 2008;1141-54.
5. Molitch ME. Prolactin. En: *The pituitary*. (ed. S. Melmed). Cambridge: Blackwell Sciences, 1995;136-186.
6. Braunwald E. *Harrison, principios de Medicina Interna*. 15ª ed. México: McGraw-Hill, 2005;2536-40.
7. Brue T, Delemer B. Diagnosis and management of hyperprolactinemia: expert consensus - French Society of endocrinology. *Ann Endocrinol (Paris)* 2007;68:58-64.
8. Serri O, Chik CL, Ur E, Ezzat S. Diagnosis and management of hyperprolactinemia. *CMAJ* 2003;169:575-81.
9. Kars M, et al. Estimated age- and sex-specific incidence and prevalence of dopamine agonist-treated hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2729-2734.
10. Casanueva FF, Molitch EM, Schlechte AJ, Abs R, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol* 2006;65:265-273.
11. Wang AT, Mullan RJ, Lane MA, Hazem A, et al. Treatment of hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews* 2012;33:1-13.
12. Al-Shraim M, Asa SL. The 2004 World Health Organization classification of pituitary tumors: What is new? *Acta Neuropathol* 2006;111:1-7.
13. Glezer AD, Bronstein DM. Approach to the patient with persistent hyperprolactinemia and negative sellar imaging. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2211-2216.
14. La Torre D, Falorni A. Pharmacological causes of hyperprolactinemia. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2007;3:929-951.
15. Srikantha M, Butterworth R. Pharmacological hyperprolactinaemia. *BMJ Case Rep* 2009;bcr01.2009.1432.
16. Dekkers MO, Lagro J, Burman P, Jørgensen OJ, et al. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of dopamine agonists: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:43-051.
17. Ionescu O, Vulpoi C, Cristea C, Ionescu D, Zbranca E. Hyperprolactinemia and pregnancy. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2002;106:60-4.
18. Prabhakar VK, Davis JR. Hyperprolactinaemia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008;22:341-353.
19. Luciano AA, Sherman BM, Chapler FK, Hauser KS, Wallace RB. Hyperprolactinemia and contraception: a prospective study. *Obstet Gynaecol*. 1985;65:506-510.
20. Torres Y, Acebes JJ, Soler J. Incidentaloma hipofisario: evaluación y abordaje terapéutico en la actualidad. *Endocrinol Nutr*. 2003;50:153-5.
21. Donadio F, Barbieri A, Angioni R, Mantovani G, et al. Patients with macroprolactinaemia: clinical and radiological features. *Eur J Clin Invest* 2007;37:552-557.
22. Amadori P, Dilberis C, Marcolla A, Pinamonti M, et al. Macroprolactinemia: predictability on clinical basis and detection by PEG precipitation with two different immunometric methods. *J Endocrinol Invest* 2003;26:148-156.
23. Hattori N. Macroprolactinemia: a new cause of hyperprolactinemia. *J Pharmacol Sci* 2003;92:171-177.
24. Karavitaki N, Thanabalasingham G, Shore HC, Trifanescu R, et al. Do the limits of serum prolactin in disconnection hyperprolactinaemia need re-definition? A study of 226 patients with histologically verified non-functioning pituitary macroadenoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65:524-529.
25. Bayrak A, Saadat P, Mor E, Chong L, et al. Pituitary imaging is indicated for the evaluation of hyperprolactinemia. *Fertil Steril* 2005;84:181-184.
26. Páramo C. Incidentalomas hipofisarios. *Endocrinol Nutr*. En prensa.
27. Lucas T. Problemas en el diagnóstico diferencial de las hiperprolactinemias. *Endocrinol Nutr* 2004;51:241-4.
28. Moreno B, Obiols G, Páramo C, Zugasti A. Guía clínica del manejo del prolactinoma y otros estados de hiperprolactinemia. *Endocrinol Nutr* 2005;52:9-17.
29. Mancini T, Casanueva FF, Giustina A. Hyperprolactinemia and prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008;37:67-99.
30. Montero C. Los fundamentos fisicoquímicos de la fijación formalínica. *Patología* 1997;35:145-51.
31. Rosai J. Introduction. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. 9th ed. London: Mosby, 2004;5-9.

32. Rembao-Bojórquez D, Vega-Orozco R, Salinas Lara C. Neuropatología quirúrgica. Parte II. El reporte histopatológico. *Arch Neurocienc* 2005;10:15-18.
33. Kleinschmidt - DeMasters BK. Subtyping does matter in pituitary adenomas. *Acta Neuropathol* 2006;111:84-85.
34. Osamura RY, Kajiya H, Takei M, Egashira N, et al. Pathology of the human pituitary adenomas. *Histochem Cell Biol* 2008;130:495-507.
35. Asa SL. Tumors of the pituitary gland. Atlas of tumor pathology. Third series, Fascicle 22. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, 1998.
36. Kovacs K. The 2004 WHO classification of pituitary tumors: comments. *Acta Neuropathol* 2006;111:62-63.
37. Molitch ME, Elton RL, Blackwell RE, et al. Bromocriptine as primary therapy for prolactin-secreting macroadenomas; results of a prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:698-705.
38. Dos Santos Nunes VD, El Dib R, Boguszewski CL, Nogueira CR. Cabergoline versus bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia. A systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *Pituitary* 2011;14:259-265.
39. Sarno AD, Landi ML, Cappabianca P, Di Salle F, et al. Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5256-5261.
40. Velázquez-Chávez FJ, Tapia-González MA, González-Bárceña D. Utilidad de la cabergolina en pacientes portadores de prolactinoma resistentes o intolerantes a bromocriptina. *Cir Ciruj* 2009;77:173-177.
41. Long MA, Colquhoun IR. Case report: multiple intra-cranial metastases from a prolactin-secreting pituitary tumour. *Clin Radiol* 1994;49:356-358.
42. Scheithauer BW, Randall RV, Laws Jr ER, Kovacs KT, et al. Prolactin cell carcinoma of the pituitary. Clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural study of a case with cranial and extracranial metastases. *Cancer* 1985;55:598-604.
43. Hurel SJ, Harris PE, McNicol AM, Foster S, et al. Metastatic prolactinoma: effect of octreotide, cabergoline, carboplatin and etoposide; immunocytochemical analysis of proto-oncogene expression. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2962-2965.
44. Popovic EA, Vattuone JR, Siu KH, Busmanis I, et al. Malignant prolactinomas. *Neurosurgery* 1991;29:127-130.
45. Molitch ME. The cabergoline-resistant prolactinoma patient: new challenges. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4643-4645.
46. Colao A, Di Sarno A, Landi ML, Scavuzzo F, et al. Macroprolactinoma shrinkage during cabergoline treatment is greater in naive patients than in patients pretreated with other dopamine agonists: a prospective study in 110 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2247-2252.
47. Ono M, Miki N, Kawamata T, Makino R, et al. Prospective study of high-dose cabergoline treatment of prolactinomas in 150 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4721-4727.
48. Kars M, Roelfsema F, Romijn JA, Pereira AM. Malignant prolactinoma: case report and review of the literature. *European Journal of Endocrinology* 2006;155:523-534.
49. Abech DMD, Pereira-Lima JFS, Leães CGS, Meurer RT, et al. Cell replication and angiogenesis in central nervous system tumors and their relationship with the expression of tissue prolactin and hyperprolactinemia. *OJ Pathology* 2012;2:50-57.
50. Ciccarelli E, Razzore P, Gaia D, Todaro C, et al. Hyperprolactinaemia and prolactin binding in benign intracranial tumors. *J Neurosurg* 2001;45:70-74.
51. Conner P, Fried G. Hyperprolactinemia; etiology, diagnosis and treatment alternatives. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77:249-62.
52. Rigg LA, Lein A, Yen SS. Pattern of increase in circulating prolactin levels during human gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1977;129:454-6.
53. Faglia G. Should dopamine agonist treatment for prolactinomas be life-long? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991;34:173-4.
54. Bankowski BJ, Zacur HA. Dopamine agonist therapy for hyperprolactinemia. *Clin Obstet Gynecol* 2003;46:349-62.
55. Ricci E, Parazzini F, Motta T, Ferrari CI, Colao A, Clavenna A, et al. Pregnancy outcome after cabergoline treatment in early weeks of gestation. *Reprod Toxicol* 2002;16:791-3.
56. Colao A, Abs R, Barcena DG, Chanson P, et al. Pregnancy outcomes following cabergoline treatment: extended results from a 12-year observational study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;68:66-71.
57. Gemzell C, Wang CF. Outcome of pregnancy in women with pituitary adenoma. *Fertil Steril* 1979;31:363-72.
58. Molitch ME. Management of prolactinomas during pregnancy. *J Reprod Med* 1999;44(12 Suppl):1121-6.
59. Liu C, Tyrrell JB. Successful treatment of a large macroprolactinoma with cabergoline during pregnancy. *Pituitary* 2001;4:179-85.
60. Biller BM, Molitch ME, Vance ML, Cannistraro KB, et al. Treatment of prolactin-secreting macroadenomas with the once-weekly dopamine agonist cabergoline. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2338-43.
61. Molitch ME. Pituitary disorders during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006;35:99-116.
62. Karaca Z, Kelestimur F. Pregnancy and other pituitary disorders (including GH deficiency). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:897-910.
63. Bagozzi D. Medicamentos: seguridad y reacciones adversas. Organización Mundial de la Salud. 2008 Octubre (Actualizado 2013; consultado en 2013 Junio 16). Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs293/es/>
64. Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la farmacovigilancia. Publicada en el Diario Oficial, lunes 7 de enero de 2013. Disponible en: www.cofepris.gob.mx