

# PROLACTINOMAS: DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO

---

Dr. Agustín Guzmán Blanno

# CASO CLÍNICO

- Acude a su consulta mujer de 27 años, con padecimiento de 4-6 meses de evolución con:
  - Salida de líquido blanquecino por ambos pezones, de manera espontánea, en moderada cantidad
  - Alteraciones menstruales que han llegado a la amenorrea
  - Disminución del apetito sexual
  - Se tropieza constantemente con objetos que no logra detectar a sus costados

# LINEAMIENTOS DE PRACTICA CLINICA

- Endocrine Society
- Pituitary Society
- Ginecol Obstet Mex

## RECOMENDACIÓN 1.1

- Para establecer el diagnóstico de hiperprolactinemia, se recomienda una medición simple de prolactina sérica
  - Un valor por arriba del límite superior confirma el diagnóstico (1|+++)

# EVIDENCIA

- Los valores normales son mayores en mujeres que en hombres, pero se encuentran generalmente por debajo de los 25 mcg/L (25 ng/mL)
  - 1 mcg/L = 21.2 mUI/L
- Las pruebas dinámicas de estimulación de prolactina no son superiores a la muestra basal para el diagnóstico de hiperprolactinemia

- Aún elevaciones mínimas de prolactina pueden tener relación con la presencia de un prolactinoma
- Valores por arriba de 250 mcg/L usualmente indican la presencia de un prolactinoma
- Valores por arriba de 500 mcg/L son generalmente diagnóstico de macroprolactinoma

## Observación

- Ante la duda, se puede tomar nueva muestra (doble), un día diferente, con intervalo de 15-20 min para descartar la pulsatilidad de la prolactina

# CASO CLÍNICO

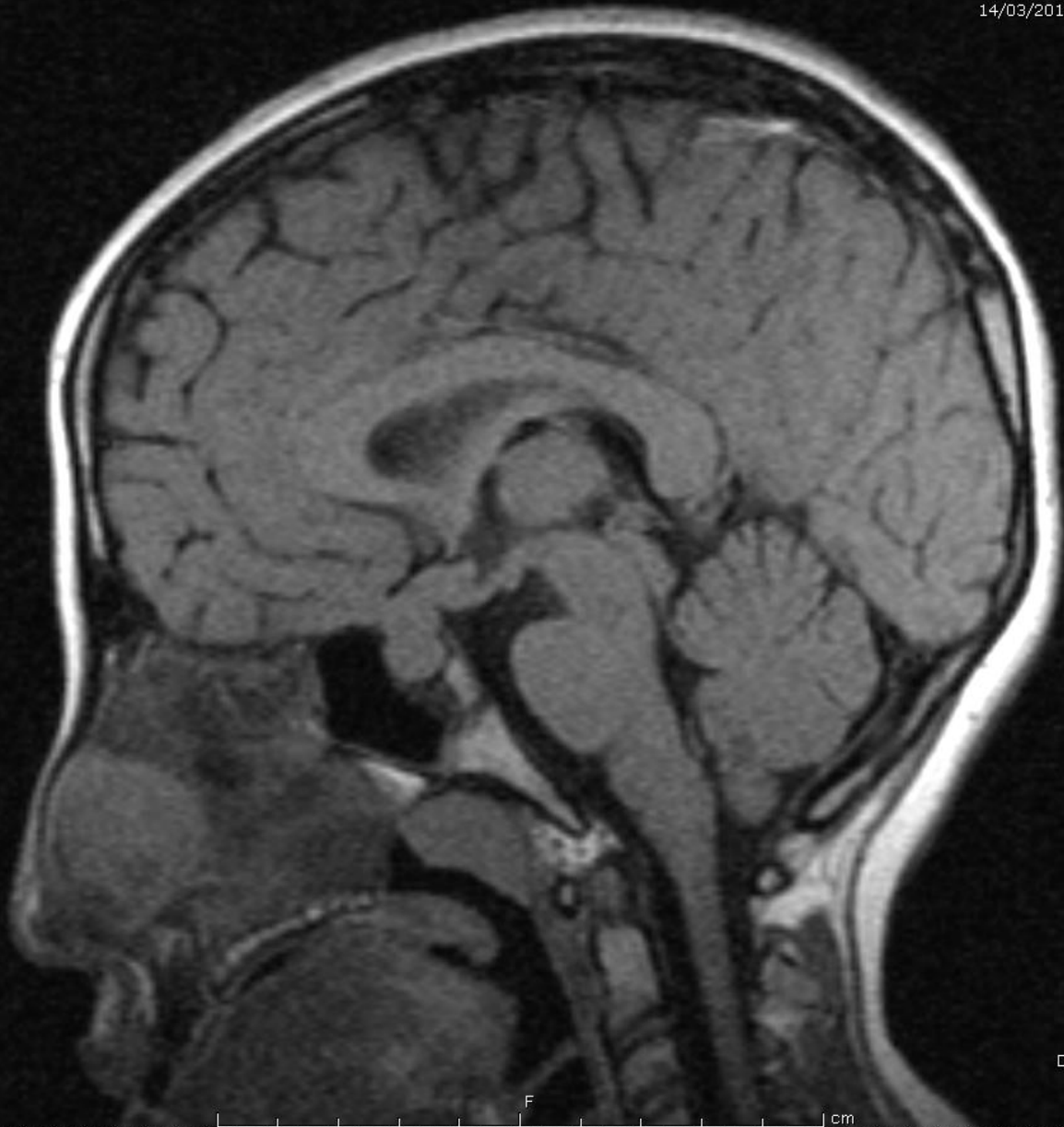
- Ud. Solicita niveles basales de prolactina a la paciente
- El reporte de laboratorio marca niveles de prolactina de 289 mcg/L
- Ud. Solicita estudio de RMN con foco en silla turca, el cual reporta imagen compatible con macroadenoma hipofisario

Rodriguez Alvarado, Lilia  
11806406973F1998OR  
25/05/1998  
12 YEAR  
F

H

IMSS LA RAZA HOSP. GRAL.  
CRANEO  
sella/t1\_se\_sag\_3mm  
14/03/2011 08:35:30 a.m.  
HG-70970  
---

LOC: 3.52  
THK: 3 SP: 0.30  
HFS



A

P

Head  
NEX: 6  
EC: 1  
RM  
FA: 90  
TR: 340  
TE: 26  
AQM: 230\512

Page: 4 of 7

F

cm

Z: 3.73  
C: 644  
W: 1335  
DFOV: 22.7x20cm

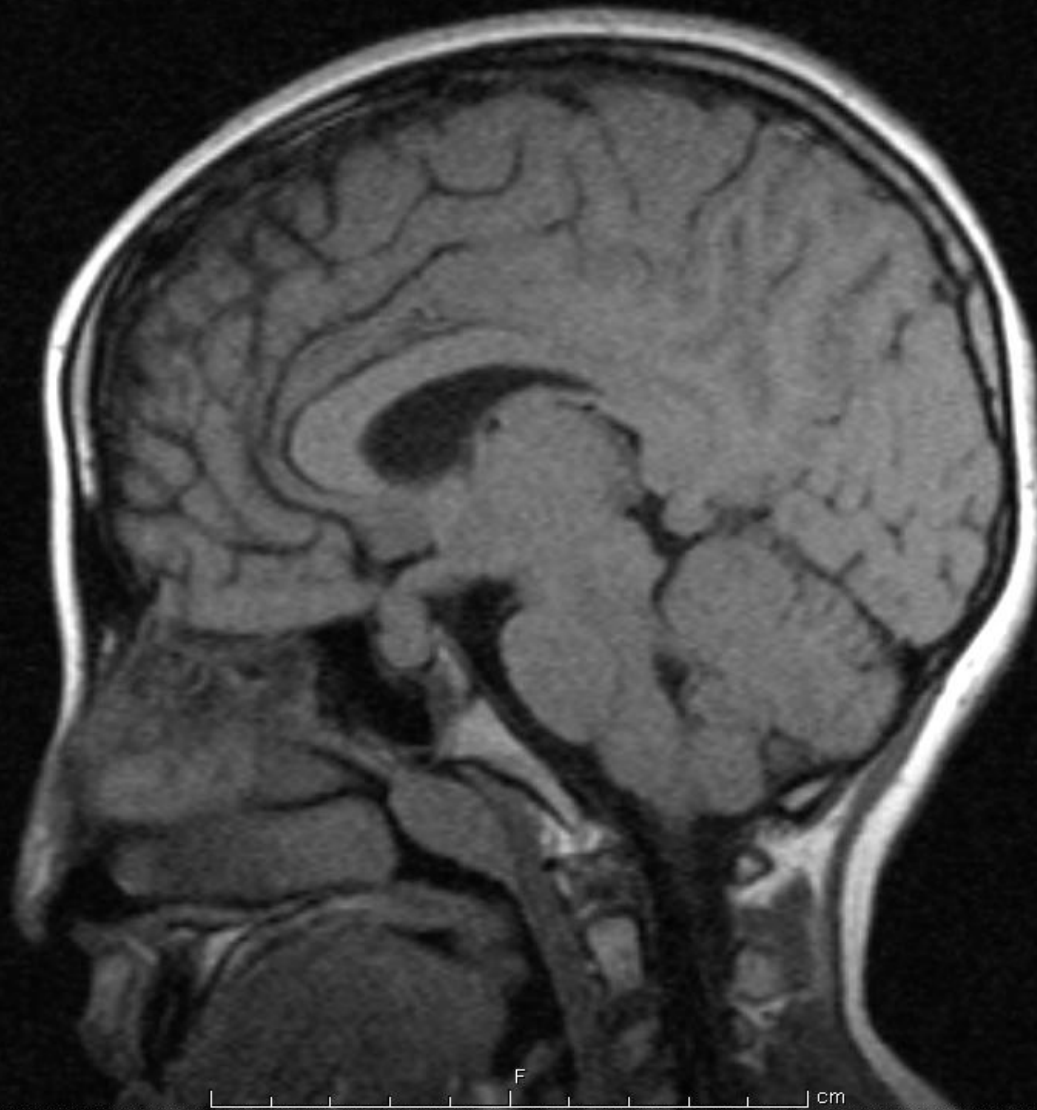
IM: 7 SE: 2

Rodriguez Alvarado, Lilia  
11806406973F1998OR  
25/05/1998  
12 YEAR  
F

H

IMSS LA RAZA HOSP. GRAL.  
CRANEO  
sella/t1\_se\_sag\_3mm  
14/03/2011 08:35:30 a.m.  
HG-70970  
---

LOC: 0.22  
THK: 3 SP: 0.30  
HFS



Head  
NEX:6  
EC: 1  
RM  
FA: 90  
TR: 340  
TE: 26  
AQM: 230\512

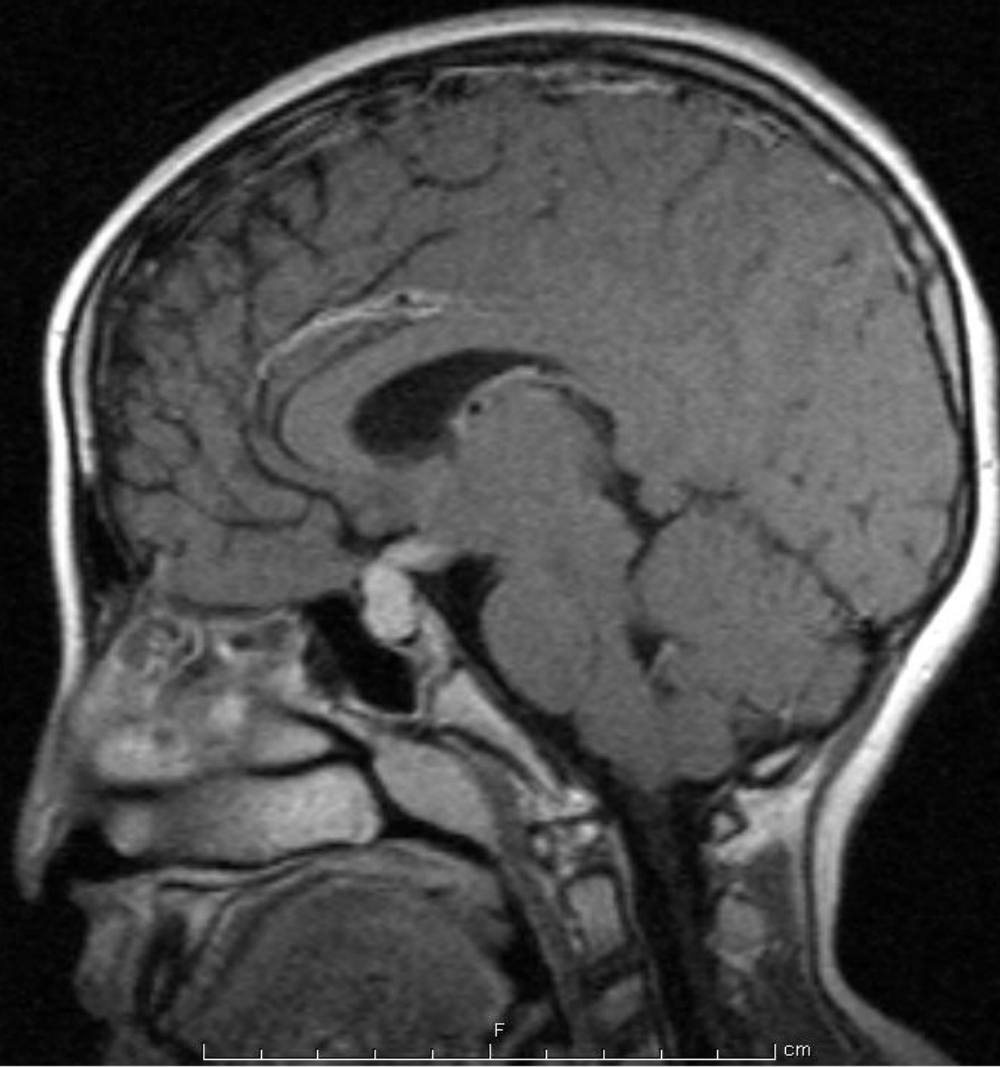
Z: 3.02  
C: 697  
W: 1419  
DFOV:28.1x20cm

Rodriguez Alvarado, Lilia  
11806406973F1998OR  
25/05/1998  
12 YEAR  
F

H

IMSS LA RAZA HOSP. GRAL.  
CRANEO  
sella/t1\_se\_sag\_3mm  
14/03/2011 09:05:21 a.m.  
HG-70970  
---

LOC: 0.22  
THK: 3 SP: 0.30  
HFS



A

P

Head  
NEX:6  
EC: 1  
RM  
FA: 90  
TR: 340  
TE: 26  
AQM: 230\512

Z: 3.02  
C: 769  
W: 1537  
DFOV:28.1x20cm

Page: 3 of 7

F

IM: 55 SE: 7

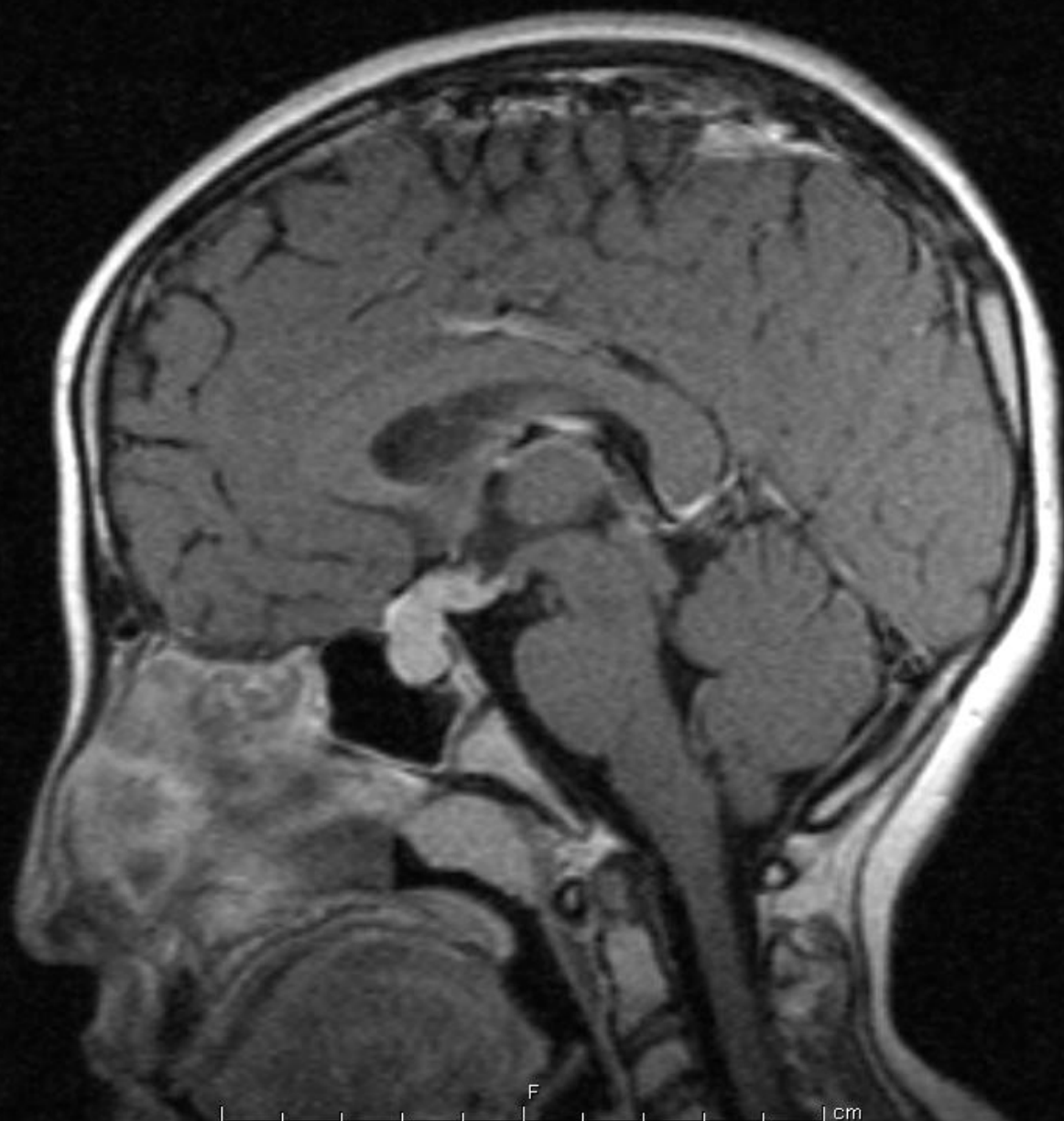


Rodriguez Alvarado, Lilia  
11806406973F1998OR  
25/05/1998  
12 YEAR  
F

H

IMSS LA RAZA HOSP. GRAL.  
CRANEO  
sella/t1\_se\_sag\_3mm  
14/03/2011 09:05:21 a.m.  
HG-70970  
---

LOC: 3.52  
THK: 3 SP: 0.30  
HFS



Head  
NEX: 6  
EC: 1  
RM  
FA: 90  
TR: 340  
TE: 26  
AQM: 230\512

Page: 4 of 7

F

cm

Z: 3.02  
C: 724  
W: 1462  
DFOV: 28.1x20cm

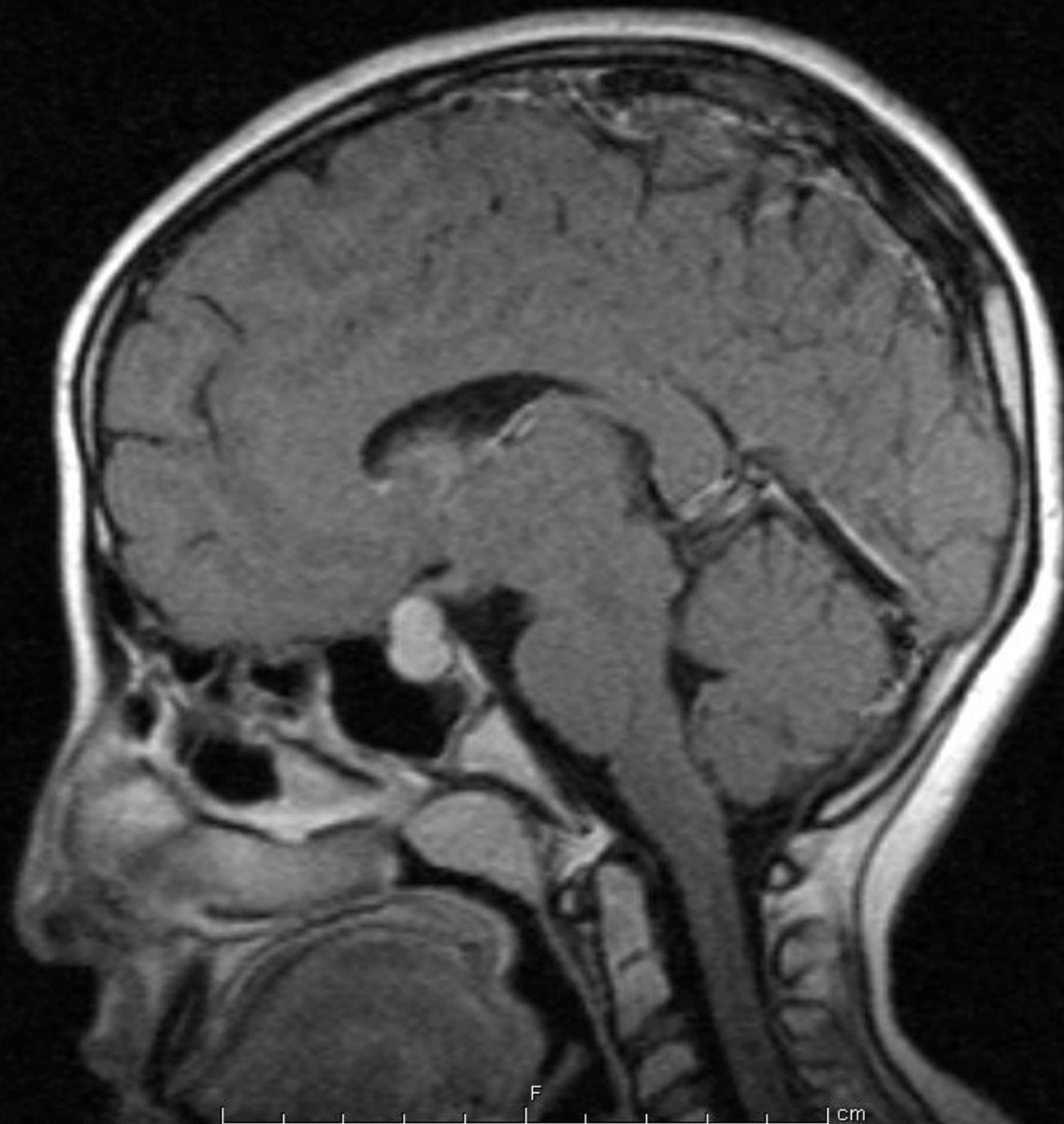
IM: 56 SE: 7

Rodriguez Alvarado, Lilia  
11806406973F1998OR  
25/05/1998  
12 YEAR  
F

H

IMSS LA RAZA HOSP. GRAL.  
CRANEO  
sella/t1\_se\_sag\_3mm  
14/03/2011 09:05:21 a.m.  
HG-70970  
---

LOC: 6.82  
THK: 3 SP: 0.30  
HFS



A

P

Head  
NEX: 6  
EC: 1  
RM  
FA: 90  
TR: 340  
TE: 26  
AQM: 230\512

Z: 3.02  
C: 772  
W: 1543  
DFOV: 28.1x20cm

F

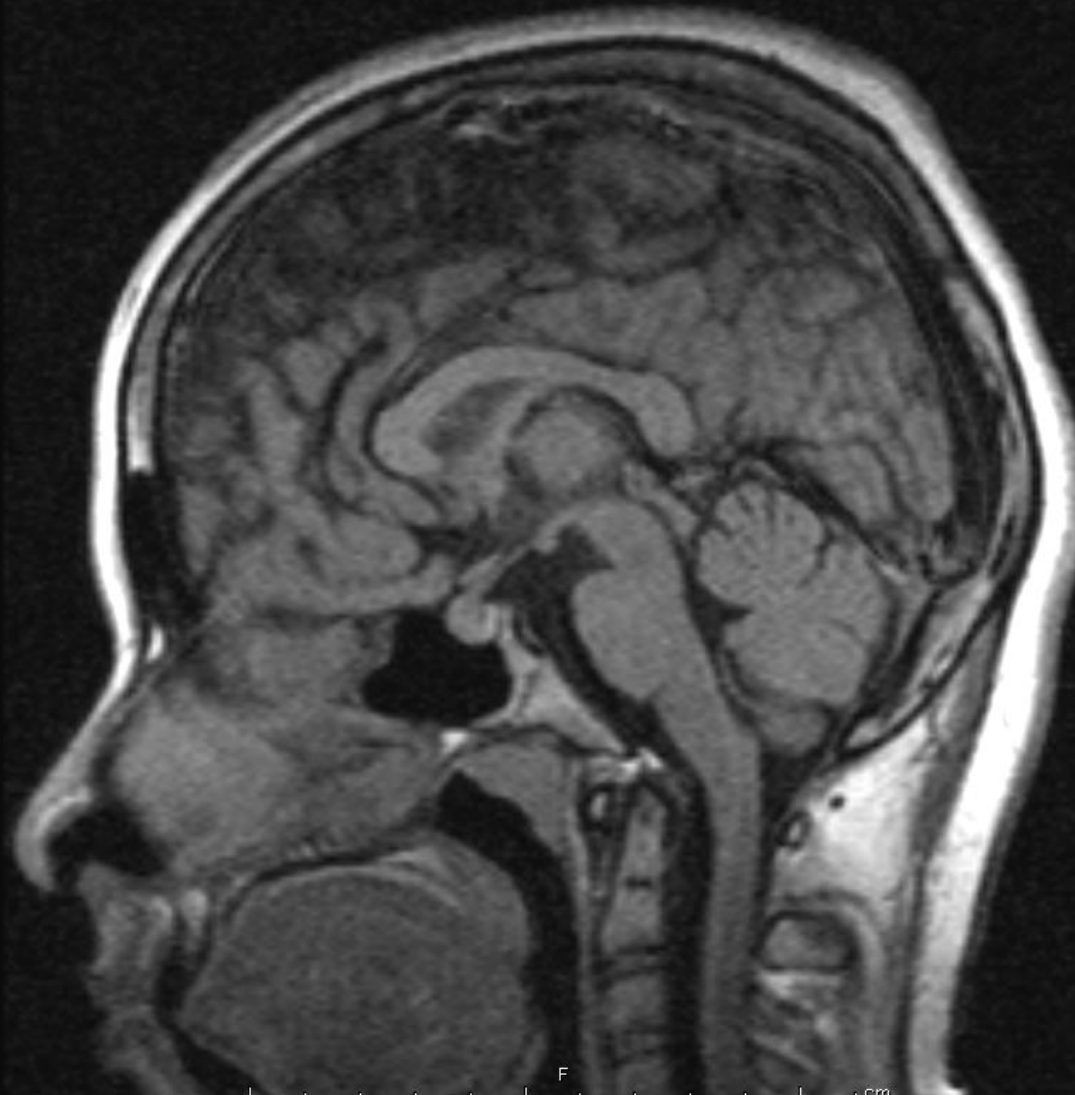
cm

Perez Hernandez, Patricia Marlene  
94007808663F1997OR  
17/03/1997  
14 YEAR  
F

H

IMSS LA RAZA HOSP. GRAL.  
CRANEO  
sella/t1\_se\_sag\_3mm  
27/06/2011 12:42:21 p.m.  
HG-84339  
---

LOC: 3.52  
THK: 3 SP: 0.30  
HFS



Head  
NEX:6  
EC: 1  
RM  
FA: 90  
TR: 340  
TE: 26  
AQM: 201\512

Z: 3.49  
C: 518  
W: 1136  
DFOV:27.9x23cm

Perez Hernandez, Patricia Marlene  
94007808663F1997OR  
17/03/1997  
14 YEAR  
F

H

IMSS LA RAZA HOSP. GRAL  
CRANEO  
sella/t1\_se\_sag\_3mm  
27/06/2011 12:42:21 p.m.  
HG-8433

LOC: 3.5  
THK: 3 SP: 0.3  
HF:

A



Head  
NEX: 6  
EC: 1  
RM  
FA: 90  
TR: 340  
TE: 26  
AQM: 201\512

Z: 2.7  
C: 51  
W: 113  
DFOV: 35x23cm

## RECOMENDACIÓN 1.2

- En pacientes con hiperprolactinemia asintomática, se sugiere buscar macroprolactinemia (2|++)
  - Para la confirmación de macroprolactinemia, se emplea la técnica de precipitación en propilenglicol

## RECOMENDACIÓN 1.3

- Cuando exista discrepancia entre un tumor hipofisario muy grande y un nivel de prolactina levemente elevado:
  - Se recomienda realizar diluciones seriadas (1/100) de las muestras séricas para eliminar un artefacto que puede ocurrir con algunos IRA, que conduce a un valor falsamente bajo de prolactina (efecto gancho o “hook”) (1|++++)

## RECOMENDACIÓN 2.1

- Se recomienda excluir causas fisiológicas, o patológicas distintas al prolactinoma, en pacientes con hiperprolactinemia (1|++++)

# DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

- Causas fisiológicas
    - Embarazo
    - Lactancia
    - Sobre-entrenamiento
    - Estrés
    - Succión/manipulación
    - Coito
-

# FARMACOLÓGICAS

- Antipsicóticos/neurolepticos, anestésicos y anticonvulsivantes:
  - Fenotiazinas/butirofenonas/AP atípicos
- Antidepresivos: tri y tetracíclicos, IMAO, ISRS
- Antihistamínicos H2
- Antihipertensivos: verapamilo, metildopa, reserpina
- Cocaína/marihuana

# FARMACOLÓGICAS

- Depletadores de catecolaminas
- Digestivos: Metoclopramida, domperidona, bloqueadores H2
- Opiáceos/antagonistas de opiáceos
- Inhibidores de proteasas
- Estrógenos (?)/ACO/suspensión de ACO

# PATOLÓGICAS

- Daño al tallo hipotálamo hipofisario
    - Granulomas
    - Infiltraciones granulomatosas
    - Irradiación
    - Quiste de Rathke
    - Traumatismos/cirugías
    - Tumores: Craneofaringioma, germinoma, metástasis hipotalámicas, meningioma, masas hipofisarias con extensión supraselar (pseudoprolactinomas)
-

# HIPOFISARIAS

- Acromegalia
  - Hipofisitis linfocítica
  - Masas paraselares
  - Macroadenoma compresivo
  - Macroprolactinemia
  - Adenoma plurihomonal
  - Idiopática
-

# TRASTORNOS SISTÉMICOS

- Traumatismo torácico, cirugía, herpes zóster
  - Insuficiencia renal crónica
  - Cirrosis hepática
  - Radiación a cráneo
  - Epilepsia
  - Enfermedad por ovarios poliquísticos
  - Pseudociesis
-

## RECOMENDACIÓN 3.1

- En los casos sintomáticos de hiperprolactinemia inducida por drogas, se sugiere discontinuar el medicamento por 3 días, o buscar fármacos alternos (2|++)
  - No sin consultar al especialista
- En caso de no poder suspenderse, y el inicio de los datos clínicos de hiperprolactinemia no coincide con la cronología de inicio del fármaco
  - Un estudio de RMN puede diferenciar entre hiperprolactinemia inducida por fármacos o debida a masa hipotálamo-hipofisaria (1|+)

## RECOMENDACIÓN 3.2

- No es necesario el tratamiento en la hiperprolactinemia inducida por fármacos, con paciente asintomático (2|++)
- Se sugiere el uso de terapia con estrógenos/testosterona en el paciente con hipofunción gonadal crónica, o disminución de la masa ósea) relacionada con la hiperprolactinemia inducida por fármacos

## RECOMENDACIÓN 3.3

- El primer paso en el tratamiento de la hiperprolactinemia inducida por medicamentos es suspender el fármaco, si esto es posible.
- De no serlo, se debe intentar sustituir con un fármaco de acción similar que no cause hiperprolactinemia
- Si no fuera posible, se sugiere la administración cautelosa de un agonista dopaminérgico, en decisión conjunta con el especialista tratante del problema de base del paciente (2|+)

## EVIDENCIA

- Sigue en controversia si se debe tratar o no con agonistas dopaminérgicos a pacientes con hiperprolactinemia inducida por antipsicóticos
- El tratamiento puede normalizar los niveles de prolactina sólo en el 75% de los pacientes, pero puede exacerbar la psicosis subyacente

## CASO CLÍNICO

- Ud. Decide iniciar manejo para el microadenoma hipofisario productor de prolactina

# MANEJO DEL PROLACTINOMA

- Recomendación 4.1
- Se recomienda la terapia agonista dopaminérgica para reducir los valores de prolactina, disminuir el tamaño del tumor, y restaurar la función gonadal (1|++++)
- Se recomienda el uso de cabergolina por su alta eficacia para normalizar los niveles de prolactina, así como una mayor frecuencia de reducción del tumor hipofisario (1|++++)

# EVIDENCIA

- Reducción
  - De la galactorrea: 86%
  - De la amenorrea: 78%
  - De los defectos de los campos visuales: 67%
  - Del tamaño tumoral: 62%
  - De la infertilidad: 53%
- Mejoría de la función sexual 67%

- Normalización del nivel de prolactina: 68%
  - En algunos estudios el tratamiento por 12-24 meses en pacientes con microadenoma puede normalizar los valores de prolactina en 95% de los pacientes
- La dosis varía de 0.25-3 mg/semana, aunque se ha llegado a dosis mayores de 11 mg/semana

## CASO CLÍNICO

- Ud. Cita a la paciente al mes de iniciado el tratamiento, con niveles de prolactina, los cuales reportan 3.4 mcg/L

# OBSERVACIONES

- El seguimiento incluye:
  - Medición periódica de prolactina, iniciando un mes después del tratamiento, para ajuste de dosis
  - Repetir estudios de RMN al año, o 3 meses en
    - Pacientes con macroprolactinoma
    - Niveles de prolactina que continúan aumentando
    - Si aparecen nuevos síntomas (galactorrea, alteraciones visuales, cefalea)
  - Campimetría visual en pacientes con macroadenomas en riesgo de afectar el quiasma óptico
  - Evaluación y manejo de comorbilidades: pérdida de la DMO, galactorrea persistente

## RECOMENDACIÓN 4.2

- Se sugiere no tratar pacientes asintomáticos con microprolactinomas, con agonistas dopaminérgicos (2|+)
- Se sugiere tratamiento con agonistas dopaminérgicos o ACO en pacientes con amenorrea causada por un microadenoma (2|+)

# EVIDENCIA

- Los microadenomas rara vez crecen
- Mujeres pre-climatéricas con paridad satisfecha pueden tratarse con ACO en lugar de agonistas dopaminérgicos

## RECOMENDACIÓN 4.3

- Se sugiere un seguimiento clínico y bioquímico cuidadoso
  - La dosis puede disminuirse y hasta suspenderse en pacientes tratadas con agonistas dopaminérgicos
    - Por lo menos 2 años
    - Que no tengan ya elevación de prolactina
    - Que no tengan tumor remanente visible en RMN (2|+)

# EVIDENCIA

- El tratamiento puede ser suspendido con seguridad después de dos años de haber logrado la normoprolactinemia y la reducción del volumen tumoral
- El riesgo de recurrencia después de la suspensión varía del 26 al 69%
- La recurrencia se puede predecir con los niveles de prolactina al diagnóstico y el tamaño tumoral

- La recurrencia ocurre con mayor frecuencia en el primer año después de la suspensión del tratamiento
  - La suspensión del tratamiento no se ha asociado con evidencia de nuevo crecimiento tumoral
  - Hasta un 28% de los pacientes pueden desarrollar hipofunción gonadal
  - Se requiere seguimiento a largo plazo
-

# OBSERVACIONES

- El seguimiento post-suspensión de tratamiento incluye:
  - Medición de niveles de prolactina cada 3 meses el primer año, y después anualmente
  - Estudio de RMN si la prolactina vuelve a incrementarse
  - Se puede suspender el tratamiento dopaminérgico al llegar la menopausia

# RESISTENCIA AL TRATAMIENTO Y PROLACTINOMA MALIGNO

- Recomendación 5.1
  - Pacientes sintomáticos que no logran normalizar los niveles de prolactina, o no muestran reducción significativa en el tamaño tumoral con dosis convencionales de agonista dopaminérgico
  - Se recomienda incrementar la dosis hasta la máxima tolerable, antes de referir al paciente a cirugía (1|++++)

# EVIDENCIAS

- La respuesta a los agonistas dopaminérgicos es variable
- El fracaso para restaurar la fertilidad también puede ser reflejo de resistencia
- Puede haber discordancia entre los niveles de prolactina y el tamaño tumoral
- No confundir con la intolerancia

# EVIDENCIAS

- No se conoce el mecanismo de la resistencia a cabalidad
  - Disminución de los receptores D2
  - Tasas variables de isoformas de receptores D2
  - Defectos post-receptor

# EVIDENCIAS

- Los microadenomas son menos resistentes que los macroadenomas
- Los varones tienen mayor probabilidad de resistencia que las mujeres
- Puede ser necesario incrementar la dosis de cabergolina hasta 11 mg/semana
- Se debe tener cuidado con el riesgo de causar regurgitación valvular cardiaca, principalmente en pacientes con enfermedad de Parkinson (3 mg/semana)
- Observación
  - Los pacientes que toman de 1-2 mg/semana no requieren evaluación ecocardiográfica

# RECOMENDACIONES

- 5.2 Los pacientes resistentes a bromocriptina, deben ser cambiados a cabergolina (1|++++)
- 5.3 El médico debe indicar la cirugía trans-esfenoidal a los pacientes sintomáticos que no toleren altas dosis de cabergolina, o que no respondan a los fármacos
- Para pacientes intolerantes a la bromocriptina oral, se puede intentar la administración intra-vaginal
- Pacientes en los que falla la cirugía, o que tienen prolactinomas malignos agresivos, se sugiere la radioterapia (2|+)

# EVIDENCIAS

- 7-50% de los prolactinomas resecados quirúrgicamente, recurren
- Se debe reservar la radioterapia para prolactinomas resistentes o malignos
- Hasta un tercio de los pacientes tratados con radiación normalizan los niveles de prolactina
- El efecto máximo puede tardar hasta 20 años, y en algunos casos, nunca se normalizan los niveles de prolactina
- Efectos colaterales: hipopituitarismo, daño a nervios craneales, segundos tumores

## RECOMENDACIÓN 5.4

- En pacientes con prolactinomas malignos, se sugiere el uso de temozolomida (2|+)

### Evidencias

- Se define como prolactinoma maligno el que exhibe diseminación metastásica dentro o fuera del sistema nervioso central
- Histológicamente no se puede diferenciar del adenoma benigno
- Rara vez son malignos desde el inicio
- La sobrevida es usualmente de 1 año

# EVIDENCIAS

- La cirugía puede ser necesaria para disminuir los efectos compresivos
- La quimioterapia incluye procarbazona, vincristina, cis-platino y etopósido, con escaso efecto
- El agente alquilante temozolomida, puede ser efectivo para reducir los niveles de prolactina y controlar el crecimiento tumoral, si la muestra del tumor no expresa metilguanina-DNA metiltransferasa

## CASO CLINICO

- La paciente acude a revisión a los seis meses de iniciado el tratamiento, con mejoría de todos sus síntomas
  - Refiere que volvió a presentar amenorrea, su ginecólogo le realiza prueba de embarazo, que sale positiva
  - Tiene 9 semanas de gestación
-

# MANEJO DEL PROLACTINOMA DURANTE EL EMBARAZO

- 6.1 Se recomienda que las mujeres con prolactinomas suspendan el tratamiento tan pronto sepan que están embarazadas (1|++)
  - Aquéllas con macroadenomas, sin cirugía o radioterapia previa, pueden continuar tratamiento sobre todo si el tumor es invasivo, o afecta el quiasma óptico (1|+)
- Tanto la bromocriptina como la cabergolina han mostrado perfiles de seguridad en mujeres embarazadas y en sus hijos
- Ninguna madre mostró expansión tumoral
- Sin embargo, el quinagólido y el pergólido tienen un perfil de seguridad pobre, y no deben ser prescritos en mujeres con deseos de embarazo

- 6.2 No se recomienda realizar determinaciones de prolactina durante el embarazo (1|++++)
- 6.3 No se recomiendan los estudios de RMN durante el embarazo en mujeres con microadenomas, o macroadenomas intraselares, a menos que haya evidencia clínica de crecimiento tumoral, como compromiso de campos visuales (1|++)

# RECOMENDACIONES

- 6.4 Se recomienda asesoría a las mujeres con macroprolactinomas resistentes o con intolerancia a los fármacos, sobre los beneficios potenciales de la resección quirúrgica antes de intentar embarazarse (1|++)
- 6.5 Se recomienda evaluación de los campos visuales, y estudio de RMN sin gadolinio en mujeres embarazadas, con prolactinomas, que tengan cefalea severa, o cambios en los campos visuales (1|++)
- Se recomienda el uso de bromocriptina en pacientes que experimentan crecimiento sintomático de un prolactinoma durante el embarazo (1|++)

# CONDICIONES ESPECIALES

- Niños y adolescentes
    - Los signos y síntomas difieren con el sexo
    - Se han llegado a relaciona más los microadenomas al sexo femenino, y los macro, al masculino
    - No parece relacionarse con retraso en el diagnóstico
-

## SIGNOS Y SINTOMAS

- Retraso puberal: F 48% vs M 27%
- Galactorrea: F 34% vs M 27%
- Amenorrea secundaria: F 45%
- Amenorrea primaria: F 14%
- Cefaleas: F 17% vs M 64%

## SIGNOS Y SINTOMAS

- Ginecomastia: M 54%
- Defectos de campos visuales: F 7% vs 64%
- Talla baja: F 3% vs M 18%
- Hipertensión intracraneana: M 18%

# PREGUNTAS

---

# PREGUNTA 1

- Se recomienda realizar el diagnóstico de hiperprolactinemia con:
  - A. Prueba de embarazo
  - B. Determinación de prolactina post estimulación con TRH
  - C. Determinación de prolactina post ejercicio
  - D. Determinación basal de prolactina
  - E. Determinación de prolactina post estimulación con clonidina

## PREGUNTA 2

- Es una causa fisiológica de hiperprolactinemia
- A. La menopausia
- B. El tabaquismo
- C. El alcoholismo
- D. La meditación
- E. El estrés

# PREGUNTA 3

- Se recomienda el tratamiento de los prolactinomas con:
  - Cisaprida
  - Antidepresivos tricíclicos
  - Cis-platino y vincristina
  - Cabergolina o bromocriptina
  - Verapamilo

# PREGUNTA 4

- El seguimiento del paciente con tratamiento se debe realizar:
  - A. Por el médico internista con ecocardiograma
  - B. Por el ginecólogo con USG pélvico
  - C. Por el endocrinólogo con determinación basal de prolactina
  - D. Por el oncólogo con antígeno carcinoembrionario
  - E. Por el neurólogo con electroencefalograma

# PREGUNTA 5

- Se le llama prolactinoma maligno a aquél que:
  - A. Inicia en el páncreas
  - B. Se encuentra originalmente en la mama
  - C. Al que tiene diseminación dentro o fuera de SNC
  - D. Al que se genera en los músculos
  - E. Al que causa náuseas y se expulsa a los nueve meses