

Tratamiento Farmacológico de Hiperprolactinemia

Evidencias y Recomendaciones

Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: IMSS-652-13





INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

DIRECTOR GENERAL

DR. JOSÉ ANTONIO GONZÁLEZ ANAYA

DIRECTOR DE PRESTACIONES MÉDICAS

DR. JAVIER DÁVILA TORRES

UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA

DR. JOSÉ DE JESÚS GONZÁLEZ IZQUIERDO

COORDINADOR DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD

COORDINADORA DE ÁREAS MÉDICAS

DRA. LETICIA AGUILAR SÁNCHEZ

COORDINADOR DE PLANEACIÓN DE INFRAESTRUCTURA MÉDICA

DR. SERGIO ALEJANDRO MORALES ROJAS

TITULAR DE LA UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS EN SALUD

DR. GERMÁN ENRIQUE FAJARDO DOLCI

COORDINADOR DE POLÍTICAS DE SALUD

DR. CARLOS TENA TAMAYO

COORDINADOR DE EDUCACIÓN EN SALUD

DR. SALVADOR CASARES QUERALT

COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

DR. FABIO ABDEL SALAMANCA GÓMEZ

COORDINADOR DE PLANEACIÓN EN SALUD

LIC. MIGUEL ÁNGEL RODRÍGUEZ DÍAZ PONCE

TITULAR DE LA UNIDAD DE SALUD PÚBLICA

DR. VÍCTOR HUGO BORJA ABURTO

COORDINADORA DE PROGRAMAS INTEGRADOS DE SALUD

COORDINADOR DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA Y APOYO EN CONTINGENCIAS

DRA. CONCEPCION GRAJALES MUÑOZ (ENCARGADA)

COORDINADOR DE SALUD EN EL TRABAJO

DR. RAFAEL RODRIGUEZ CABRERA

COORDINADOR DE CONTROL TÉCNICO DE INSUMOS

DR. RODOLFO A. DE MUCHA MACÍAS

Durango 289- 1A Colonia Roma
Delegación Cuauhtémoc, 06700 México, DF.
Página Web: www.imss.gob.mx

Publicado por IMSS
© Copyright IMSS "Derechos Reservados". Ley Federal de Derecho de Autor

Editor General
División de Excelencia Clínica
Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad

Esta guía de práctica clínica fue elaborada con la participación de las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud, bajo la coordinación del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Los autores han hecho un esfuerzo por asegurarse de que la información aquí contenida sea completa y actual; por lo que asumen la responsabilidad editorial por el contenido de esta guía, declaran que no tienen conflicto de intereses y en caso de haberlo lo han manifestado puntualmente, de tal manera que no se afecte su participación y la confiabilidad de las evidencias y recomendaciones.

Las recomendaciones son de carácter general, por lo que no definen un curso único de conducta en un procedimiento o tratamiento. Las recomendaciones aquí establecidas, al ser aplicadas en la práctica, podrían tener variaciones justificadas con fundamento en el juicio clínico de quien las emplea como referencia, así como en las necesidades específicas y preferencias de cada paciente en particular, los recursos disponibles al momento de la atención y la normatividad establecida por cada Institución o área de práctica.

En cumplimiento de los artículos 28 y 29 de la Ley General de Salud; 50 del Reglamento Interior de la Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud y Primero del Acuerdo por el que se establece que las dependencias y entidades de la Administración Pública Federal que presten servicios de salud aplicarán, para el primer nivel de atención médica el cuadro básico y, en el segundo y tercer nivel, el catálogo de insumos, las recomendaciones contenidas en las GPC con relación a la prescripción de fármacos y biotecnológicos, deberán aplicarse con apego a los cuadros básicos de cada Institución.

Este documento puede reproducirse libremente sin autorización escrita, con fines de enseñanza y actividades no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud. Queda prohibido todo acto por virtud del cual el Usuario pueda explotar o servirse comercialmente, directa o indirectamente, en su totalidad o parcialmente, o beneficiarse, directa o indirectamente, con lucro, de cualquiera de los contenidos, imágenes, formas, índices y demás expresiones formales que formen parte del mismo, incluyendo la modificación o inserción de textos o logotipos.

Deberá ser citado como: **Guía de Práctica Clínica Tratamiento Farmacológico de Hiperprolactinemia**. México: Instituto Mexicano del Seguro Social, 2013

Esta guía puede ser descargada de Internet en: <http://www.imss.gob.mx/profesionales/guiasclinicas/Pages/guias.aspx>

CIE- 10: E22.1 Hiperprolactinemia
GPC: Tratamiento Farmacológico de la Hiperprolactinemia

COORDINADORES, AUTORES Y VALIDADORES

Coordinador:

M en C Antonio Barrera Cruz	Medicina Interna/Reumatología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Coordinador de Programas Médicos	División de Excelencia Clínica Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad
-----------------------------	-------------------------------	--------------------------------------	----------------------------------	---

Autores :

M en C Antonio Barrera Cruz	Medicina Interna/Reumatología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Coordinador de Programas Médicos	División de Excelencia Clínica Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad
Dra. Gabriela Jardines de la Luz	Medicina Interna	Instituto Mexicano del Seguro Social	Médico No Familiar HGZ con UMAA No. 48 San Pedro Xalpa	Colegio de Medicina Interna
Dr. Octavio Leyva López	Medicina Interna	Instituto Mexicano del Seguro Social	HGZ 36 Veracruz Norte	Colegio de Medicina Interna
Dr. Roberto Mora Huerta	Endocrinología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Médico No Familiar HGZ con UMAA No. 48 San Pedro Xalpa <Cargo/Unidad>	Consejo Mexicano de Endocrinología Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología
Dr. Roberto Peralta Juárez	Medicina interna / Infectología	Instituto Mexicano del Seguro Social	HGZ 24 Veracruz Norte	Colegio de Medicina Interna
Dra. Silvia Sánchez Alonso	Medicina Interna/Reumatología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Médico Adscrito HGZ 20 "La Margarita" Puebla, Puebla	Colegio Mexicano de Medicina Interna

Validación interna:

Dr. Mario Antonio Molina Ayala	Endocrinología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Médico Adscrito Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI	Consejo Mexicano de Endocrinología Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología
Dr. David Ramírez Sosa	Endocrinología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Médico Adscrito Hospital de Especialidades CMN "Manuel Ávila Camacho" Puebla	Consejo Mexicano de Endocrinología Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología

ÍNDICE

1. CLASIFICACIÓN	6
2. PREGUNTAS A RESPONDER EN ESTA GUÍA	7
3. ASPECTOS GENERALES	8
3.1 JUSTIFICACIÓN	10
3.2 OBJETIVO DE ESTA GUÍA	11
3.3 DEFINICIÓN	11
4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES.....	12
4.1 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE HIPERPROLACTINEMIA	13
4.1.1 INDICACIONES DE TRATAMIENTO.....	13
4.2 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE PRIMERA LÍNEA.....	14
4.2.1 EFICACIA CLÍNICA	14
4.3 DOSIS DE INICIO, MANTENIMIENTO Y SOSTÉN.....	18
4.3.1 EFECTOS SECUNDARIOS Y EFECTOS ADVERSOS	18
4.4 EFECTOS CARDIOVASCULARES POR EL USO DE CABERGOLINA.....	23
4.4.1 EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO.....	23
4.5 INTOLERANCIA O RESISTENCIA A AGONISTAS DE DOPAMINA.....	26
4.5.1 CONDUCTA TERAPÉUTICA	26
4.6 SUSPENSIÓN O RETIRO DE AGONISTAS DE DOPAMINA.....	29
4.6.1 RIESGO DE RECURRENCIA.....	29
5. ANEXOS.....	33
5.1 PROTOCOLO DE BÚSQUEDA.....	33
5.2 ESCALAS DE GRADACIÓN.....	37
5.3 ESCALAS DE CLASIFICACIÓN CLÍNICA	39
5.4 DIAGRAMAS DE FLUJO	43
5.6 TABLA DE MEDICAMENTOS	44
6. GLOSARIO	45
7. BIBLIOGRAFÍA	47
8. AGRADECIMIENTOS.....	52
9. COMITÉ ACADÉMICO.....	53

1. CLASIFICACIÓN

Catálogo Maestro: IMSS-652-13	
Profesionales de la salud	Médico Internista, Endocrinólogo, Reumatólogo.
Clasificación de la enfermedad	CIE-10: E22.1 Hiperprolactinemia
Categoría de GPC	Segundo y tercer nivel
Usuarios potenciales	Médico General, Médico Familiar, Médicos en formación, Médico Internista, Endocrinólogo, Reumatólogo, Neurólogo, Neurocirujano, Ginecólogo, Urólogo, Andrólogo, Biólogo de la reproducción.
Tipo de organización desarrolladora	Instituto Mexicano del Seguro Social
Población blanco	Hombres y mujeres ≥ 18 años.
Fuente de financiamiento / Patrocinador	Instituto Mexicano del Seguro Social
Intervenciones y actividades consideradas	Medición de prolactina, pruebas de función tiroidea, estudios de función renal (creatinina, urea), transaminasas, resonancia magnética nuclear de silla turca.
Impacto esperado en salud	Tratamiento oportuno, Limitación de complicaciones. Mejoría de la calidad de vida
Metodología	<Adopción o elaboración (creación) de la Guía de Práctica Clínica: revisión sistemática de la literatura, recuperación de guías internacionales previamente elaboradas, evaluación de la calidad y utilidad de las guías/revisiones/otras fuentes, selección de las guías/revisiones/otras fuentes con mayor puntaje, selección de las evidencias con nivel mayor de acuerdo con la escala utilizada, selección o elaboración de recomendaciones con el grado mayor de acuerdo con la escala utilizada>
Método de validación y adecuación	<p>Enfoque de la GPC: <Enfoque a responder preguntas clínicas mediante la adopción de guías y/o enfoque a responder preguntas clínicas mediante la revisión sistemática de evidencias en una guía de nueva creación></p> <p>Elaboración de preguntas clínicas</p> <p>Métodos empleados para coleccionar y seleccionar evidencia</p> <p>Protocolo sistematizado de búsqueda (especificar cuáles se utilizaron de los siguientes):</p> <ul style="list-style-type: none"> Revisión sistemática de la literatura Búsquedas mediante bases de datos electrónicas Búsqueda de guías en centros elaboradores o compiladores Búsqueda en sitios Web especializados Búsqueda manual de la literatura <p>Número de fuentes documentales revisadas: 80</p> <p>Guías seleccionadas: 1</p> <p>Revisiones sistemáticas/meta análisis: 5</p> <p>Ensayos controlados aleatorizados: 8</p> <p>Prospectivos: 7, Retrospectivos: 13, Transversales: 14</p> <p>Revisiones narrativas: 31</p> <p>Otras fuentes seleccionadas: 1</p> <p>Validación del protocolo de búsqueda: <Institución que validó el protocolo de búsqueda></p> <p>Método de validación: Validación por pares clínicos</p> <p>Validación interna: <Institución que validó por pares clínicos></p> <p>Revisión institucional: <Institución que realizó la revisión></p> <p>Validación externa: <Institución que realizó la validación externa></p> <p>Verificación final: <Institución que realizó la verificación final></p>
Conflicto de interés	Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de interés
Registro	IMSS-652-13
Actualización	Fecha de publicación: 27 de junio de 2013. Esta guía será actualizada cuando exista evidencia que así lo determine o de manera programada, a los 3 a 5 años posteriores a la publicación.

PARA MAYOR INFORMACIÓN SOBRE LOS ASPECTOS METODOLÓGICOS EMPLEADOS EN LA CONSTRUCCIÓN DE ESTA GUÍA, PUEDE DIRIGIR SU CORRESPONDENCIA A LA DIVISIÓN DE EXCELENCIA CLÍNICA, CON DOMICILIO EN DURANGO No. 289 Piso 1^a, COL. ROMA, MÉXICO, D.F., C.P. 06700, TELÉFONO 55533589.

2. PREGUNTAS A RESPONDER EN ESTA GUÍA

1. ¿Cuáles son los objetivos de tratamiento de la hiperprolactinemia?
2. ¿Cuál es el tratamiento farmacológico de primera línea que ha mostrado una mayor eficacia en el manejo de la hiperprolactinemia y el prolactinoma?
3. ¿Cuál es la dosis de inicio, mantenimiento y sostén de la bromocriptina y la cabergolina en la hiperprolactinemia?
4. ¿Cuáles son los principales efectos secundarios de la bromocriptina y la cabergolina en el manejo del paciente con hiperprolactinemia?
5. ¿Cuáles son los efectos adversos a nivel cardiovascular asociados con el empleo a largo plazo de cabergolina?
6. ¿Cuál es la conducta terapéutica en el paciente con intolerancia o resistencia a los agonistas dopaminérgicos?
7. ¿Cuándo se debe retirar el tratamiento con agonistas dopaminérgicos en el paciente con hiperprolactinemia?

3. ASPECTOS GENERALES

La prolactina (PRL) es una hormona polipeptídica de 199 aminoácidos, con una leucina NH₂ terminal, que es sintetizada predominantemente por las células lactotróficas de la hipófisis anterior, contiene 3 puentes disulfuro y tiene un peso molecular de 23 kDa. (Prabhakar V, 2008/Bushe C, 2010). El gen que lo codifica se localiza en el cromosoma 6 y su expresión no se limita a la hipófisis, ya que también se encuentran receptores de prolactina en sitios extrahipofisarios, incluyendo la glándula mamaria, corazón, pulmón, bazo, útero, hígado, ovario, próstata y cerebro, así como en las células inmunes. (Mancini T; 2008/Berinder K, 2011/Jara LJ, 2011). Su función principal es mejorar el desarrollo de las mamas durante el embarazo e inducir la lactancia, modula negativamente la secreción de hormonas hipofisarias responsables de la función gonadal, incluyendo la hormona luteinizante y la hormona folículo estimulante y también tiene un papel importante en la respuesta inmune innata y adaptativa. (Nilsson L, 2009/Serri O, 2003/ Shelly S, 2012).

La síntesis y liberación de PRL está regulada principalmente por el hipotálamo, a través de un proceso inhibitorio tónico mediante la liberación de dopamina, que actúa sobre las células lactotrofas a nivel de receptores de alta afinidad tipo D₂. Por esta razón, cualquier causa que interfiera con la síntesis, el transporte a la glándula hipofisaria o a la acción de la dopamina sobre sus receptores hipofisarios, puede provocar hiperprolactinemia. Entre las hormonas y neurotransmisores que estimulan la secreción de PRL, se encuentran: el péptido intestinal vasoactivo (PIV), hormona liberadora de tirotrófina (TRH), serotonina, histamina, angiotensina II, neurotensina, galanina, estradiol, oxitocina, calcitonina, proteína hipofisaria activadora de la adenilatociclasa y la sustancia P; mientras que entre las hormonas, neurotransmisores y otros factores que inhiben su secreción, se encuentran: la dopamina, ácido gama amino butírico (GABA), péptido asociado a la hormona liberadora de gonadotrofinas, somatostatina, endotelinas, vitamina D y glucocorticoides. (Berlanga E, 2006/Solís J, 2006)

La PRL tiene una vida media de 50 minutos y se libera de forma pulsátil, entre 8 a 10 pulsos al día en población joven, con un ritmo de tipo circadiano, que es mayor durante el sueño, principalmente durante la fase no REM (640 mUI /L), llegando a su nivel más bajo en la primeras horas de vigilia (Holt R, 2008). También aumenta la concentración durante el estrés, las comidas, el embarazo, la estimulación mamaria, la venopunción, la cirugía o trauma torácico e incluso existe una variación estacional con elevación mayor entre los meses de marzo y mayo. (153 mUI/L) (Bushe C, 2010/Garde A, 2000).

La prevalencia de hiperprolactinemia depende de la población de estudio, el valor normal de referencia y el método de medición. En población asiática adulta normal, la prevalencia es del 0,4%, mientras que en Inglaterra se estima en 0.7% en hombres y del 2.5% en mujeres. Por otra parte, la prevalencia en mujeres con trastornos de la reproducción es del 9 a 17%, del 25% entre mujeres con galactorrea y del 75% en las mujeres con amenorrea/galactorrea, mientras que es alrededor del 5% en los hombres que presentan impotencia o infertilidad. (Mah P, 2002/Serri O, 2003/Bushe C, 2010). El nivel normal de PRL es de menos de 25 ng/ml en mujeres y menor de 20 ng/ml en los hombres.

Las principales manifestaciones clínicas en mujeres con hiperprolactinemia incluyen historia de oligomenorrea, amenorrea, galactorrea e infertilidad, mientras que en el varón destaca disminución de la libido, impotencia, disfunción eréctil, reducción del fluido seminal, alteración de la visión,

cefalea y déficit neurológico. En ambos sexos, la presencia de un tumor hipofisario puede causar defectos del campo visual o cefalea.

Las causas de hiperprolactinemia pueden dividirse en fisiológicas, farmacológicas y patológicas (Prabhakar V, 2008). Los principales fármacos asociados con esta alteración incluyen: antagonistas del receptor de dopamina, antipsicóticos (fenotiazinas, butirofenonas, entre otros), antidepresivos (tricíclicos, inhibidores de la mono amino oxidasa (MAO) y los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina), antagonistas H₂ (metoclopramida, domperidona y ranitidina), opioides, antihipertensivos (verapamilo, metildopa y reserpina) y estrógenos. Dentro de las causas patológicas se debe excluir prolactinoma, insuficiencia renal crónica, cirrosis hepática, hipotiroidismo y tumores paraselares. (Mancini T, 2008)

Entre los diagnósticos diferenciales de hiperprolactinemia, específicamente en la mujer se debe investigar en primer lugar el embarazo, la siguiente causa más frecuente de elevación de PRL es la toma de neurolépticos, antidopaminérgicos u otros fármacos. Si la anamnesis demuestra que el uso de fármacos ocasiona la hiperprolactinemia, debe considerarse que esta es la causa mientras no se demuestre lo contrario; tras la interrupción del fármaco en cuestión (si el estado clínico del paciente lo permite), debe observarse la normalización de la PRL en pocos días. La hiperprolactinemia por fármacos suele ser de 25-100 mg/L (1.110-4.440 pmol/L). De igual modo, deben excluirse, hipotiroidismo, hepatopatías y nefropatías, estimulación torácica o estrés, lesión o radiación hipotalámica o hipofisaria (Verhelst J, 2003). Posterior a la exclusión de las causas previas, se debe considerar la posibilidad de una afección tumoral hipotálamo-hipofisaria o una hiperprolactinemia idiopática, por lo que se debe evaluar la realización de un estudio de imagen, mediante tomografía o preferentemente resonancia magnética. Los prolactinomas son los tumores hipofisarios más frecuentes que representan 50 a 66% de todos los adenomas pituitarios sintomáticos. (Schkechte J, 2003). Recientes estudios epidemiológicos han demostrado una alta prevalencia en la población en general que varía de 30 a 50 por 100.000, con una edad mediana de 30 años al momento del diagnóstico. (Raappana A, 2010) La prevalencia de prolactinoma, varía con la edad y el género, puede ser tan alta como 62 por 100 000 y ocurre con mayor frecuencia en mujeres entre los 20 y 50 años de edad con una relación de género de 10 a 1 (Daly A, 2006). Los microprolactinomas son más frecuentes en las mujeres y los macroprolactinomas son más frecuentes en el hombre. Cuando la hiperprolactinemia se debe a la presencia de un prolactinoma o de otro tumor hipofisario tipo macroadenoma, se presentan manifestaciones neurológicas por efecto de masa intracraneal. (Prabhakar V, 2008). En ausencia de tumor hipofisario, el diagnóstico por exclusión será el de hiperprolactinemia idiopática.

Los objetivos del tratamiento de la hiperprolactinemia son: a) supresión de la producción excesiva de PRL, con la corrección del hipogonadismo y la galactorrea; b) reducción de la masa tumoral (si ésta existe) y de sus efectos sobre estructuras adyacentes; c) preservación de la función de otras hormonas hipofisarias, y d) evitar la recurrencia. (Fagnoni-Blengio JC, 2010/Prabhakar V, 2008) Para lograr estos objetivos, la terapéutica incluye tratamiento médico, cirugía, radioterapia y combinaciones de ellos. En las hiperprolactinemias secundarias, el tratamiento debe ser etiológico, existe evidencia sólida que soporta el uso de agonistas de la dopamina para tratar la hiperprolactinemia y reducir la morbilidad asociada. La radioterapia y la cirugía transesfenoidal están indicadas y son eficaces en pacientes con resistencia o intolerancia a los agonistas dopaminérgicos, mientras que la radioterapia está indicada en tumores resistentes muy invasivos, que no responden a cirugía o tratamiento médico. (Wang A, 2012)

3.1 JUSTIFICACIÓN

La hiperprolactinemia es una de las alteraciones hipotálamo-hipofisaria más comunes de la práctica clínica endocrinológica, su importancia clínica está relacionada con su efecto sobre la función gonadal y mamaria, que causa infertilidad anovulatoria, trastornos menstruales, disfunción eréctil, acné, galactorrea y ginecomastia (Demssie Y, 2008). Las causas que ocasionan hiperprolactinemia son múltiples y se clasifican en idiopáticas, fisiológicas, farmacológicas y patológicas. Sin duda alguna, la causa más importante de hiperprolactinemia es el adenoma hipofisario secretor de PRL (prolactinoma) y la causa más frecuente son los fármacos. (Daly A, 2006)

Es importante reconocer que la hiperprolactinemia, no establece el diagnóstico primario de prolactinoma, por lo que el médico debe investigar posibles causas fisiológicas, farmacológicas y otras enfermedades sistémicas (hipotiroidismo, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, entre otras). (Mancini T, 2008). Las manifestaciones clínicas de los prolactinomas, incluyen signos y síntomas de hipogonadismo hipogonadotrófico, así como las neurológicas ocasionadas por el efecto de masa que el tumor produce en el área selar, provocando compresión de otras células hipofisarias o del eje hipotálamo hipófisis, pudiendo causar un hipopituitarismo o una posible compresión del quiasma óptico, con alteraciones visuales que oscila entre la cuadrantopsia, hasta la clásica hemianopsia bitemporal y dependiendo del tiempo de evolución, atrofia del nervio óptico, pero también puede ser asintomática.

Debido al gran impacto que tiene la hiperprolactinemia principalmente sobre la función gonadal y reproductiva, es importante iniciar el tratamiento en forma inmediata una vez identificados las causas y factores productores del exceso hormonal. La terapia de elección para la mayoría de los pacientes con hiperprolactinemia son agonistas dopaminérgicos entre los que destacan la bromocriptina (estándar de oro hasta hace algunos años) y la cabergolina, teniendo esta última mayores índices de efectividad terapéutica y menor cantidad de efectos secundarios, por ser un fármaco más selectivo en su acción sobre los receptores dopaminérgicos D2 (Velázquez-Chávez, 2009).

Los agonistas de la dopamina (cabergolina o bromocriptina) constituyen el tratamiento farmacológico de primera línea, que ha demostrado mayor eficacia en el tratamiento del prolactinoma para disminuir los niveles de prolactina y reducir el tamaño del tumor (dos Santos V, 2011). Derivado de lo anterior, es fundamental que el profesional de la salud, tenga presente cuáles son las indicaciones, dosis de inicio, dosis de mantenimiento y dosis máxima del tratamiento farmacológico, así como limitar la variabilidad de la conducta terapéutica ante la intolerancia y resistencia a los agonistas de dopamina.

Es importante considerar, que la evaluación integral del paciente con hiperprolactinemia, requiere de la participación interdisciplinaria del médico internista, endocrinólogo, gineco-obstetra y neurocirujano, para la mejor toma de decisiones respecto a modificaciones del tratamiento, suspensión o retiro del tratamiento farmacológico, indicación de cirugía, radioterapia y estudios de imagen, como la resonancia magnética nuclear, con el propósito de mejorar el pronóstico y evaluar la respuesta al tratamiento. (Moreno B, 2005).

3.2 OBJETIVO DE ESTA GUÍA

La Guía de Práctica Clínica **Tratamiento Farmacológico de Hiperprolactinemia** forma parte de las guías que integrarán el Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica, el cual se instrumentará a través del Programa de Acción Específico: Desarrollo de Guías de Práctica Clínica, de acuerdo con las estrategias y líneas de acción que considera el Programa Nacional de Salud 2007-2012.

La finalidad de este catálogo es establecer un referente nacional para orientar la toma de decisiones clínicas basadas en recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible.

Esta guía pone a disposición del personal del segundo y tercer nivel de atención las recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible con la intención de estandarizar las acciones nacionales sobre:

- Establecer los objetivos de tratamiento de la hiperprolactinemia.
- Identificar las intervenciones terapéuticas de primera línea que han demostrado mayor eficacia en el manejo de la hiperprolactinemia y el prolactinoma.
- Conocer la dosis de inicio, mantenimiento y sostén de la bromocriptina y la cabergolina en la hiperprolactinemia.
- Identificar los principales efectos secundarios de la bromocriptina y la cabergolina en el manejo del paciente con hiperprolactinemia.
- Identificar las alteraciones cardiovasculares asociadas con el uso crónico de cabergolina.
- Establecer la conducta terapéutica ante el paciente con intolerancia o resistencia a los agonistas dopaminérgicos.
- Reconocer cuando se debe retirar el tratamiento con agonistas dopaminérgicos en el paciente con hiperprolactinemia.

Lo anterior favorecerá la mejora en la efectividad, seguridad y calidad de la atención médica, contribuyendo de esta manera al bienestar de las personas y de las comunidades, que constituye el objetivo central y la razón de ser de los servicios de salud.

3.3 DEFINICIÓN




La hiperprolactinemia se define como la elevación persistente de los niveles circulantes de prolactina (PRL) por arriba del nivel superior normal, habitualmente ≥ 20 -25 mg/L (888-1.110 pmol/L).

4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES


Las recomendaciones señaladas en esta guía son producto del análisis de las fuentes de información obtenidas mediante el modelo de revisión sistemática de la literatura. La presentación de las Evidencias y Recomendaciones expresadas corresponde a la información disponible y organizada según criterios relacionados con las características cuantitativas, cualitativas, de diseño y tipo de resultados de los estudios que las originaron.

Las evidencias y recomendaciones provenientes de las GPC utilizadas como documento base se gradaron de acuerdo a la escala original utilizada por cada una. En caso de evidencias y/o recomendaciones desarrolladas a partir de otro tipo de estudios, los autores utilizaron la escala: Shekelle modificada.

Símbolos empleados en las tablas de Evidencias y Recomendaciones de esta guía:

EVIDENCIA	
RECOMENDACIÓN	
PUNTO DE BUENA PRÁCTICA	

En la columna correspondiente al nivel de evidencia y recomendación, el número y/o letra representan la calidad de la evidencia y/o fuerza de la recomendación, especificando debajo la escala de gradación empleada; las siglas que identifican el nombre del primer autor y el año de publicación se refiere a la cita bibliográfica de donde se obtuvo la información, como se observa en el ejemplo siguiente:

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
 <p>La valoración del riesgo para el desarrollo de UPP a través de la escala de "BRADEN" tiene una capacidad predictiva superior al juicio clínico del personal de salud</p>	<p>la Shekelle <i>Matheson, 2007</i></p>

4.1 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE HIPERPROLACTINEMIA**4.1.1 INDICACIONES DE TRATAMIENTO**

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p>E Los objetivos del tratamiento en el paciente con hiperprolactinemia son: a) normalizar la excesiva secreción de PRL, b) restaurar y mantener la función gonadal normal (oligo/amenorrea, impotencia, osteoporosis, galactorrea), c) restaurar la fertilidad, d) prevenir la osteoporosis.</p>	<p>IV (E. Shekelle) <i>Prabhakar V, 2008.</i> <i>Moreno B, 2005.</i> <i>Zárate A, 2004.</i> <i>Serri O, 2003.</i></p>
<p>E Los objetivos del tratamiento en el paciente con hiperprolactinemia y tumor hipofisario, dependen de la edad y el tamaño del tumor, entre estos destacan: 1) disminuir el tamaño tumoral, 2) corregir las alteraciones neurológicas y visuales, 3) preservar la función hipofisaria residual o restablecimiento de un déficit hormonal, 4) prevenir la progresión de la enfermedad hipotalámica o hipofisaria. (Cuadro I)</p>	<p>IV (E. Shekelle) <i>Prabhakar V, 2008.</i> <i>Casanueva F, 2007.</i> <i>Moreno B, 2005.</i> <i>Serri O, 2003.</i></p>
<p>E El objetivo primario en el tratamiento de los microprolactinomas, es restaurar la función gonadal y sexual al normalizar los niveles de prolactina, mientras que en los macroprolactinomas, es fundamental controlar el tamaño del tumor.</p>	<p>IV (E. Shekelle) <i>Casanueva F, 2007.</i></p>
<p>E El objetivo del tratamiento en la mujer con hiperprolactinemia, es tratar el hipogonadismo y restaurar el ciclo menstrual normal.</p>	<p>IV (E. Shekelle) <i>Brue T, 2007.</i></p>
<p>R Se recomienda la terapia con agonistas de la dopamina para disminuir los niveles de prolactina, disminuir el tamaño del tumor y restaurar la función gonadal; en pacientes sintomáticos con micro y macroprolactinoma.</p>	<p>1 Recomendación fuerte (GRADE) <i>Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia, 2011.</i></p>

R

No se recomienda el uso de agonistas de la dopamina en los pacientes asintomáticos con microadenoma hipofisiario.

**2 Recomendación débil
(GRADE)**

Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia, 2011.

R

Se recomienda tratar con agonistas de la dopamina o anticonceptivos orales a los pacientes con amenorrea causada por microadenoma.

**1 Recomendación fuerte
(GRADE)**

Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia, 2011.

4.2 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE PRIMERA LÍNEA

4.2.1 EFICACIA CLÍNICA

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado

E

Los agonistas de dopamina, como la bromocriptina y la cabergolina, constituyen el tratamiento de primera línea de los pacientes con hiperprolactinemia y prolactinomas. (Cuadro II)

**Ia/Ib
(E. Shekelle)**

*dos Santos N, 2011.
Al-Husaynei A, 2008.*

E

Los agonistas de dopamina reducen significativamente el nivel de prolactina y la probabilidad de hiperprolactinemia persistente (RR 0,90 IC95% 0,81 – 0,99).

**Ia
(E. Shekelle)**

Wang T, 2012.

E

Los hallazgos de una revisión sistemática, respecto a la eficacia de los agonistas de dopamina en el tratamiento de pacientes con hiperprolactinemia, destaca los siguientes resultados: reducción del tamaño del tumor (62%; 20-100%), resolución de los defectos del campo visual (67%; 33%- 100%), resolución de la amenorrea (78%; 40-100%), resolución de la infertilidad (53%; 10-100%), mejoría de la función sexual (67%; 6-100%), resolución de la galactorrea (86%; 33-100%) y normalización de niveles de prolactina (68%; 40-100%).

**Ia
(E. Shekelle)**

Wang T, 2012.

E

Un estudio comparativo demostró que tanto la bromocriptina y cabergolina son efectivos en el tratamiento de la hiperprolactinemia; la cabergolina tiene ventaja sobre la bromocriptina en términos de eficacia y tolerabilidad, por lo tanto es preferido en el tratamiento de la hiperprolactinemia.

Ib
(E. Shekelle)

Mahmood H, 2010.

E

Un estudio prospectivo y de larga duración (6 a 96 meses de seguimiento) mostró que los agonistas de la dopamina (bromocriptina), en hombres con macro y prolactinomas gigantes, representan una terapia efectiva de primera línea, para reducir la prolactina (40.8%), restaurar la libido, mejorar los defectos en los campos visuales (40%) y reducir el tamaño del tumor (74.8%).

Ila
(E. Shekelle)

Chattopadhyay A, 2005.

E

Los hallazgos de un estudio retrospectivo, sugieren que bromocriptina es una intervención útil en el manejo de prolactinomas gigantes, al normalizar los niveles de PRL hasta en el 90% de los casos y reducir el tamaño del tumor hasta en el 69%.

III
(E. Shekelle)

Shrivastava R, 2002.

E

En el caso de microprolactinomas, la bromocriptina normaliza el nivel de prolactina en 80-90% de los pacientes, mientras que en el caso de macroprolactinoma la normalización del nivel de PRL y la reducción del tamaño del tumor ocurre hasta en el 70% de los pacientes, con mejoría de la cefalea y de las alteraciones visuales.

IV
(E. Shekelle)

Colao A, 2002.

Colao A, 2009.

E

Los hallazgos de un estudio retrospectivo, sugieren que la administración preoperatoria con agonistas de dopamina, independiente del nivel basal de PRL, mejora la probabilidad de resecar un porcentaje mayor del tumor y lograr un mejor control de los niveles de prolactina.

III
(E. Shekelle)

Sughrue E, 2009.

E

La bromocriptina restaura el ciclo menstrual normal hasta en el 80% de las mujeres con amenorrea, posterior aun tratamiento promedio de 10 meses.

IV
(E. Shekelle)

Pereira A, 2011.

R

Se recomienda el empleo de agonistas dopaminérgicos, como la intervención terapéutica de primera línea, en el manejo de hiperprolactinemia y adenoma hipofisario productor de prolactina. (cuadro III)

A
(E. Shekelle)

Wang T, 2012
dos Santos N, 2011.
Buyukbayrak EE, 2010.

E

En el tratamiento de pacientes con prolactinoma e hiperprolactinemia idiopática, cabergolina en comparación con bromocriptina, es más efectiva en: a) reducción del tamaño tumoral, b) lograr normoprolactinemia y, c) resolver la amenorrea, oligomenorrea y galactorrea.

Ia
(E. Shekelle)

Wang T, 2012
dos Santos N, 2011.

E

Un meta análisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados concluye que los pacientes con prolactinoma e hiperprolactinemia idiopática, que reciben cabergolina en comparación a bromocriptina tienen mayor eficacia en lograr normalización del nivel sérico de PRL (RR 0,67 IC95% 0,57 – 0,80) y de restaurar la función gonadal (RR 0,74 IC95% 0,67 – 0,83).

Ia
(E. Shekelle)

dos Santos N, 2011.

E

Los hallazgos de un ensayo clínico controlado aleatorizado, señalan que cabergolina (0.5 mg/semana) permite alcanzar normoprolactinemia en 87% de las mujeres tratadas (n=65) en comparación con el 67.7% de las mujeres tratadas con bromocriptina en dosis de 2.5 mg, dos veces al día (n=65).

Ib
(E. Shekelle)

Al-Husaynei A, 2008.

E

La administración de cabergolina durante 24 meses en 51 pacientes con prolactinoma, mostró normalización de los niveles de PRL en 31 pacientes con macroprolactinoma (75,6%) y en ocho con microprolactinoma (80%; p = 0,9), ausencia de galactorrea en el 100% y, reducción del tamaño del tumor en 73,7% de los casos con macroprolactinoma y en 72,8% de aquellos con microprolactinomas (p = 0,9).

I Ib
(E. Shekelle)

Colao A, 2004.

E

Los hallazgos de un estudio prospectivo, en el que se incluyeron 219 pacientes (107 pacientes con macroprolactinoma, 97 con microprolactinoma y 15 con hiperprolactinemia no tumoral) muestran que la respuesta al tratamiento con cabergolina, durante seis meses, fue mayor en pacientes con microprolactinoma. Los niveles de prolactina se normalizaron con mayor frecuencia en pacientes con microprolactinoma versus macroprolactinoma (86 vs 64%, $p < 0,0001$) y no se encontró diferencia en la respuesta entre hombres y mujeres.

IIb
(E. Shekelle)

Colao A, 2003.

E

Cabergolina representa una intervención terapéutica efectiva y bien tolerada, en pacientes con prolactinoma gigante invasivo, al reducir los niveles de PRL y el tamaño del tumor.

Ib/IIa
(E. Shekelle)

Cho EH, 2009.

Corsello S, 2003

E

Posterior a ocho semanas de administración, cabergolina (0.5 mg/semana) mejora la amenorrea en 86% de las mujeres tratadas en comparación al 69% de las mujeres que recibieron bromocriptina (2.5 mg, dos veces al día). ($p < 0,05$). Respecto a galactorrea, el grupo con cabergolina ($n=65$) mejoró en el 100% en comparación al 78% del grupo bromocriptina ($n=65$) ($p < 0,001$).

Ib
(E. Shekelle)

Al-Husaynei A, 2008.

R

Se recomienda utilizar cabergolina sobre otros agonistas de la dopamina, debido a mayor eficacia en la normalización de los niveles de prolactina y en la reducción del tamaño tumoral.

1 Recomendación fuerte
(GRADE)

Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia, 2011.

E

Quinagolida es un agonista de dopamina no derivado de la ergolina, selectivo para los receptores dopaminérgicos D2, que tiene una vida media de 22 horas, lo que le permite administrarse una vez al día. Respecto a su eficacia a largo plazo, se ha descrito que normaliza las concentraciones de prolactina hasta en el 70 - 100% de los microadenomas y entre el 67 - 88% en los macroadenomas, mientras que restaura la función gonadal normal en el 75% de las mujeres que reciben una dosis media de 300 mg al día de quinagolida.

IV
(E. Shekelle)

Pereira A, 2011.

Barlier A, 2006.

4.3 DOSIS DE INICIO, MANTENIMIENTO Y SOSTÉN

4.3.1 EFECTOS SECUNDARIOS Y EFECTOS ADVERSOS

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p>E Cabergolina, derivado sintético de la ergolina, constituye un agonista de la dopamina de acción prolongada, con alta afinidad y selectividad por el receptor D₂ y baja afinidad por los receptores D₁.</p>	<p>III (E. Shekelle) <i>Mahmood H, 2010.</i> <i>Casanueva F, 2007.</i></p>
<p>E Cabergolina tiene una vida media plasmática de 68 horas, lo que le permite suprimir con eficacia la prolactina durante más de 14 días después de una dosis oral única. La dosis de inicio es de 0,5 a 1 mg., dos veces a la semana.</p>	<p>IV (E. Shekelle) <i>Casanueva F, 2007.</i></p>
<p>E La eficacia de cabergolina está relacionada con la dosis y está determinada por el porcentaje de ocupación y la afinidad de los receptores D₂. Estudios preliminares sugieren que el incremento rápido de cabergolina (0,5 mg dos veces/semana, durante la primer semana, 1 mg dos veces/semana, en la segunda semana y 1,5 mg dos veces/semana, en la tercer semana) en hombres con macroprolactinoma (n=15), es eficaz y seguro, al normalizar los niveles de prolactina, mejorar la función gonadal y reducir el tamaño del tumor.</p>	<p>Ib (E. Shekelle) <i>Bhansali A, 2010.</i></p>
<p>E La respuesta al tratamiento con cabergolina durante 6 meses, es mayor en pacientes con microprolactinoma en comparación a los pacientes con macroprolactinoma. (86 versus 64%, $p < 0.0001$), sin diferencia en la respuesta respecto al género.</p>	<p>Ila (E. Shekelle) <i>Colao A, 2003.</i></p>
<p>E Los hallazgos de un estudio prospectivo en el que se incluyeron 150 pacientes con prolactinoma, mostraron que el tratamiento con dosis altas de cabergolina durante un período prolongado, permite normalizar los niveles de prolactina, restituye la función gonadal y suprime los defectos del campo visual.</p>	<p>Ila (E. Shekelle) <i>Ono M, 2008.</i></p>

E	En pacientes sintomáticos con compresión del quiasma óptico, es importante una reducción urgente del tamaño del tumor mediante el uso de agonistas dopaminérgicos, mientras que en los casos de microprolactinoma, el incremento en la dosis de cabergolina puede ser gradual.	IIa (E. Shekelle) <i>Bhansali A, 2010.</i>
R	El tratamiento con agonistas dopaminérgicos debe comenzar con dosis bajas, para evitar la intolerancia y los efectos secundarios, con un aumento gradual de la dosis.	D (E. Shekelle) <i>Casanueva F, 2007.</i>
R	El tratamiento con cabergolina (comprimido de 0,5 mg) comienza a una dosis de 0,25 - 0,5 mg, administrados 1 o 2 veces a la semana, que se aumenta mensualmente hasta la normalización de la secreción de prolactina. Raras veces son necesarias dosis superiores a 3 mg semanales.	D (E. Shekelle) <i>Casanueva F, 2007.</i>
R	Cabergolina se administra por vía oral, usualmente una a dos veces a la semana, en dosis de 0.5 mg/semana para micropolactinomas y 1 mg /semana para macropolactinomas. (Cuadro IV)	C (E. Shekel) <i>Maiter D, 2012.</i>
R	Para limitar la somnolencia y el mareo, se sugiere administrar cabergolina por la noche.	B (E. Shekel) <i>Ono M, 2008.</i>
R	Se recomienda el uso de dosis alta de cabergolina (>3mg / semana) durante un período de un año en pacientes con prolactinoma pobremente respondedores.	B (E. Shekelle) <i>Ono M, 2008.</i>
E	Los efectos secundarios más frecuentes de cabergolina son: cefalea, síntomas gastrointestinales (náusea, vómito), mareo, anorexia, congestión nasal y vasoespasmio periférico.	III/IV (E. Shekelle) <i>Maiter D, 2012.</i> <i>Klibanski A, 2010.</i> <i>Casanueva F, 2007.</i> <i>Guillam M, 2006</i>

R

Se sugiere iniciar con la dosis más baja de agonistas dopaminérgicos capaz de producir una respuesta terapéutica y mantener la normoprolactinemia. Si aparecen efectos indeseables, el fármaco elegido deberá sustituirse por otros agonistas dopaminérgicos.

D
(E. Shekelle)

Moreno B, 2005.

R

Se sugiere emplear cabergolina en el tratamiento de prolactinoma, debido a que tiene una mayor eficacia en normalizar los niveles de prolactina, reducir el tamaño del tumor, tener una mejor tolerancia y ser un fármaco conveniente para tomarlo de forma crónica.

C
(E. Shekelle)

Casanueva F, 2007.

Guillam M, 2006

R

Se sugiere que el incremento de la dosis de cabergolina, sea gradual e individualizado.

D
(E. Shekelle)

Maiter D, 2012.

Casanueva F, 2007.

E

La bromocriptina es un derivado de la ergolina clasificado dentro de los agonistas D₂ dopaminérgicos, que se emplea para el tratamiento de trastornos hipofisarios y la Enfermedad de Parkinson. Uno de los efectos dopaminérgicos sobre la hipófisis es el antagonismo de la producción de prolactina por los lactotrofos.

IV
(E. Shekelle)

Casanueva F, 2007.

E

La bromocriptina tiene una vida media de eliminación es relativamente corta (3.3 horas) y por lo tanto se ingiere 2 a 3 veces al día, con dosis que van desde 2.5 mg hasta 15 mg.

III/IV
(E. Shekelle)

Mahmood H, 2010.

Pereira A, 2011.

E

Después de la administración oral de bromocriptina, su absorción es del 25-30%, entra en la circulación enterohepática y el 90% se metaboliza en el hígado. Los niveles pico se logran 3 horas después de su administración y su efecto dura hasta 10 horas; su vida media farmacológica es de 8 horas pero el efecto biológico continua hasta 24 horas después de administrado el medicamento. Las dosis utilizadas varían entre 2 y 20 mg, administrados 1 o 2 veces al día.

IV
(E. Shekelle)

Casanueva F, 2007.

R	El tratamiento con bromocriptina (comprimido de 2,5 mg) comienza con una dosis de 0,625-1,25 mg diarios, preferentemente por la noche y acompañado de alimento, para limitar sus efectos secundarios. La dosis se incrementa gradualmente, hasta alcanzar una dosis de 2.5 mg tres veces al día.	D (E. Shekelle) <i>Casanueva F, 2007.</i> <i>Moreno B, 2005.</i>
E	El número de eventos adversos es significativamente mayor en pacientes tratados con bromocriptina en comparación a cabergolina (RR 1,43 IC95% 1,03 – 1,98)	Ia (E. Shekelle) <i>dos Santos N, 2011.</i>
E	Los efectos secundarios, náusea y vómito, son significativamente menos frecuentes en los pacientes que reciben cabergolina en comparación a los que reciben bromocriptina (RR 1,66, IC 95% 1,33 – 2,06 y RR 2,02 IC95% 1,13 – 3.59, respectivamente).	Ia (E. Shekelle) <i>dos Santos N, 2011.</i>
E	Los efectos secundarios comunes asociados con el uso de la bromocriptina, son en su mayoría dosis dependiente se incluyen: náusea, vómito, vértigo, mareos e hipotensión ortostática; mientras que entre los menos comunes destacan: estreñimiento, diarrea, somnolencia, xerostomía, calambres nocturnos, pérdida de apetito, aturdimiento, dolor abdominal, hipersensibilidad al frío de los dedos de las manos y pies, vómitos.	IV (E. Shekelle) <i>Casanueva F, 2007.</i>
E	Los hallazgos de un estudio observacional descriptivo, en el que se incluyeron 100 mujeres con hiperprolactinemia, mostró que los efectos secundarios debido al uso de agonista de dopamina fuer mayor en las pacientes que recibieron bromocriptina (66%) en comparación a las que recibieron cabergolina (30%).	Ila (E. Shekelle) <i>Mahmood I, 2010.</i>
E	La administración de bromocriptina y cabergolina, no producen alteraciones significativas en las pruebas de función hepática y renal. Particularmente, el uso de bromocriptina produce elevación de fosfatasa alcalina, transaminasas, urea y creatinina.	Ila (E. Shekelle) <i>Mahmood I, 2010.</i>
R	Ante la mejor eficacia y tolerabilidad de cabergolina en comparación con bromocriptina, se recomienda el uso de cabergolina en tratamiento de los pacientes con hiperprolactinemia.	B (E. Shekelle) <i>Mahmood I, 2010.</i>

E

La duración mínima del tratamiento con agonista dopaminérgicos debe ser de 1 año.

IV
(E. Shekelle)

Casanueva F, 2007.

E

El tiempo requerido para la disminución del tamaño del tumor es muy variable, oscila entre semanas y varios meses. La mejoría de la afección de los campos visuales y la recuperación de los ejes hormonales afectados es paralela a la disminución tumoral. Sin embargo, la reducción del tamaño del prolactinoma no siempre es paralela a la disminución de la concentración sérica de prolactina.

IV
(E. Shekelle)

Moreno B, 2005.

R

Ante el paciente con microprolactinoma y posterior a 1 a 3 meses de tratamiento con agonistas de dopamina, se recomienda que si la tolerancia es buena y se normaliza el nivel de prolactina continuar con la misma dosis; en el caso de que la tolerancia sea buena y no se normaliza el nivel de prolactina, se aumenta la dosis progresivamente hasta un máximo de 5 mg de cabergolina o 10 - 15 mg de bromocriptina, mientras que en el caso que no haya respuesta ni apego se debe sustituir el fármaco.

D
(E. Shekelle)

Moreno B, 2005.

E

La interrupción del tratamiento en los macroadenomas es controvertida. Se puede considerar en aquellos tumores entre 1 - 1,5 cm con normoprolactinemia mantenida al menos durante 2 años y sin evidencia de tumor durante el tratamiento. En el resto de los macroadenomas, se debe mantener la terapia de forma permanente incluso después de la menopausia, ya que existe riesgo alto de recurrencia de la hiperprolactinemia y de crecimiento tumoral.

IV
(E. Shekelle)


Moreno B, 2005.

R

En el paciente con macroprolactinoma el tratamiento de elección es el médico con agonistas dopaminérgicos, con independencia del tamaño del tumor. En el caso de que no haya tolerancia ni respuesta al tratamiento médico, se sugiere considera la cirugía transesfenoidal con radioterapia posterior si existe evidencia tumor residual significativo.

D
(E. Shekelle)

Moreno B, 2005.

R	En la evaluación del paciente que recibe tratamiento a largo plazo con agonistas dopaminérgicos, se debe realizar campimetría al mes de iniciar el tratamiento y resonancia magnética a los 6 meses.	D (E. Shekelle) <i>Moreno B, 2005.</i>
R	Ante el paciente con prolactinoma que alcanza niveles normales de prolactina y el volumen del tumor disminuye en más del 50%, posterior a dos años de tratamiento, se puede reducir la dosis o la frecuencia de dosificación del fármaco, mantener la dosis mínima efectiva y realizar una evaluación anual.	D (E. Shekelle) <i>Klibanski A, 2009.</i> <i>Chanson P, 2007.</i> <i>Casanueva F, 2007.</i>
R	Ante el paciente con prolactinoma, en el que los valores de PRL no se normalizan, puede ser eficaz el cambio a otro agonista de la dopamina. Es importante considerar, que en algunos pacientes los agonistas de la dopamina pueden normalizar la función gonadal incluso si los valores de PRL siguen siendo mayores al límite superior normal; en estos pacientes se debe evaluar la respuesta biológica, en vez del valor absoluto de PRL, respecto a la dosis de tratamiento.	D (E. Shekelle) <i>Casanueva F, 2007.</i> <i>Moreno B, 2005.</i>
	En la elección del tratamiento farmacológico, entre bromocriptina y cabergolina, para el manejo de hiperprolactinemia, se sugiere considerar la eficacia, la seguridad, la efectividad, la disponibilidad y las preferencias del paciente.	Punto de Buena Práctica

4.4 EFECTOS CARDIOVASCULARES POR EL USO DE CABERGOLINA

4.4.1 EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E	Los agonistas de la dopamina derivados del cornezuelo de centeno, incrementan el riesgo de enfermedad cardíaca valvular en pacientes con Enfermedad de Parkinson, quienes habitualmente reciben una mayor dosis acumulada del fármaco en comparación a los pacientes con hiperprolactinemia (25 mg/semana versus 0.5 - 3.0 mg/semana).	Ia (E. Shekelle) <i>Valassi E, 2010.</i>

E

Dos estudios clínicos han reportado un incremento significativo en el riesgo de insuficiencia valvular cardiaca en pacientes con Enfermedad de Parkinson (n=155) que reciben dosis altas de pergolida y cabergolina, en comparación a un grupo control (n=90). El riesgo de regurgitación valvular con el empleo de dosis altas de cabergolina (> 3 mg/día al menos 6 meses), es siete veces mayor para regurgitación aórtica (IC 95% 2.2 a 24.8; P<0.001) y cinco veces mayor para regurgitación de válvula tricúspide (IC 95%, 0.6 a 51.6; P = 0.12).

**IIb/III
(E. Shekelle)**

*Schade R, 2007.
Zanettini R, 2007.*

E

Evidencia procedente de meta análisis, no muestra una asociación estadísticamente significativa entre el uso de cabergolina y valvulopatía en pacientes con hiperprolactinemia.

**Ia
(E. Shekelle)**

Bogazzi F, 2008.

E

Diversos estudios observacionales analíticos, no han documentado incremento en la prevalencia de enfermedad valvular clínicamente significativa en pacientes con hiperprolactinemia y prolactinoma, que reciben dosis estándar de cabergolina, en comparación a un grupo control.

**III
(E. Shekelle)**

*Halperin I, 2012.
Bogazzi F, 2008.
Lancellotti P, 2008.
Vallette S, 2009.
Wakil A, 2008.
Herring N, 2009.
Tan T, 2010.
Kars M, 2008.*

E

No existe evidencia sólida de que el empleo de dosis estándar de cabergolina incrementa la prevalencia de insuficiencia valvular cardiaca en pacientes con hiperprolactinemia. Se requieren estudios prospectivos para documentar este desenlace.

**III
(E. Shekelle)**

*Lafeber M, 2010.
Bogazzi F, 2008.
Lancellotti P, 2008.
Kars M, 2008.*

E

Los hallazgos de un estudio prospectivo multicéntrico, en el que se incluyeron 70 pacientes con prolactinoma que reciben cabergolina (dosis de 0,5 mg a 4 mg/semana) durante un año en comparación a un grupo control (n=70), muestran que no existe correlación significativa entre la presencia de lesión valvular cardiaca significativa y la dosis acumulada de cabergolina, la duración del tratamiento, el uso previo de bromocriptina, la edad, el tamaño del adenoma y el nivel de prolactina.

**III
(E. Shekelle)**

Lancellotti P, 2008.

E

Hasta el momento, un estudio observacional caso-control, en el que se incluyeron 50 pacientes en tratamiento con cabergolina versus 50 pacientes en grupo control, mostró que los pacientes con prolactinoma que reciben cabergolina de forma crónica, tienen tres veces mayor frecuencia de regurgitación tricúspide moderada en comparación al grupo control y es dos veces más frecuente en los que reciben dosis acumuladas altas.

III
(E. Shekelle)

Colao A, 2008.

E

Un estudio observacional retrospectivo multicéntrico, en el que se incluyeron 83 pacientes con hiperprolactinemia, mostró que los pacientes que reciben dosis acumuladas de cabergolina (> 180 mg.) tienen un incremento en la prevalencia de insuficiencia tricúspide leve. (OR 4.1, 1,1 a 14,9, p=0,024)

III
(E. Shekelle)

Halperin I, 2012.

E

Los hallazgos de un estudio prospectivo, muestran que la administración de cabergolina durante dos años, en 45 pacientes con prolactinoma, no incremento la prevalencia de disfunción valvular significativa, observándose únicamente un incremento en la prevalencia de calcificación aórtica en comparación a grupo control sin tratamiento (n=29) (p=0,002).

IIb
(E. Shekelle)

Delgado V, 2012.

E

Independiente al uso de bromocriptina (n=19) o cabergolina (n=51) por un período mayor a 12 meses, en pacientes con prolactinoma, no se identificó diferencia en la frecuencia de anomalías valvulares cardíacas en comparación a grupo control (n=59). La insuficiencia valvular cardíaca no es clínicamente significativa.

III
(E. Shekelle)

Boguszewski C, 2012.

R

Debido a que no existe asociación significativa entre el uso de cabergolina y la valvulopatía, se recomienda el empleo de dosis bajas de cabergolina en pacientes con hiperprolactinemia.

B/C
(E. Shekelle)

Valassi E, 2010.

Vargas M, 2009.

Tan T, 2010.

R

Bromocriptina puede ser una opción terapéutica ante el menor riesgo de valvulopatía cardíaca, sin embargo es importante considerar su menor y eficacia terapéutica en términos de normalización del nivel de prolactina y la reducción del tumor en comparación con cabergolina.

B
(E. Shekelle)

Valassi E, 2010.

R	Se recomienda la vigilancia y seguimiento ecocardiográfico, para identificar la disfunción valvular, en todos los pacientes con Enfermedad de Parkinson e hiperprolactinemia que recibirán cabergolina de forma crónica y en dosis altas.	B/C (E. Shekelle) <i>Valassi E, 2010.</i> <i>Colao A, 2008.</i> <i>Kars M, 2008.</i> <i>Schade R, 2007.</i> <i>Zanettini R, 2007.</i>
R	En los pacientes que reciben dosis estándar de cabergolina (1-2 mg/semana) o bromocriptina (≤ 7.5 mg/día) no se requiere vigilancia ecocardiográfica continua a diferencia de los que reciben dosis altas de cabergolina.	C (E. Shekelle) <i>Boguszewski C, 2012.</i>
R	La realización de ecocardiograma transtorácico, está indicada en pacientes que emplean dosis altas de cabergolina, particularmente en aquellos con resistencia parcial o total. Posterior al estudio basal se sugiere repetir el estudio de forma anual o bianual.	D (E. Shekelle) <i>Maier D, 2012.</i>

4.5 INTOLERANCIA O RESISTENCIA A AGONISTAS DE DOPAMINA

4.5.1 CONDUCTA TERAPÉUTICA

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E	Alrededor del 5 al 10% de los pacientes son resistentes a algún tipo de agonistas de la dopamina y es más frecuente en hombres que en mujeres. La resistencia puede ser consecuencia de anomalías en el receptor D ₂ de la dopamina o de trastornos del postreceptor.	IV (E. Shekelle) <i>Brue T, 2007.</i> <i>Moreno B, 2005.</i>
E	Los hallazgos de un estudio retrospectivo (n= 72) en el que se incluyeron pacientes con macroprolactinoma, mostró que hasta un tercio de los pacientes requiere tratamiento adicional, debido a resistencia y/o intolerancia a los agonistas de dopamina.	III (E. Shekelle) <i>Kars M, 2009.</i>
E	Se define como paciente resistente a bromocriptina a la ausencia de normalización de los niveles séricos de prolactina o la reducción del tumor a menos del 50% después de al menos tres meses de tratamiento con bromocriptina a dosis de 15 mg diarios.	III (E. Shekelle) <i>Di Sarno A, 2001.</i>

E

Se considera que hay intolerancia a bromocriptina, cuando se presentan efectos secundarios moderados o graves incluso a bajas dosis de medicamento (1.25 mg diarios).

IIa
(E. Shekelle)

Velázquez F, 2009.

E

La resistencia a los agonistas dopaminérgicos puede ser bimodal (bioquímica y resistencia de masa).

IV
(E. Shekelle)

Mancini T, 2008.

E

La resistencia bioquímica se refiere a la falla en la reducción de los niveles de prolactina en quienes tienen microprolactinomas. Ocurre en el 20% de pacientes tratados con bromocriptina y en el 10% de pacientes tratados con cabergolina.

IV
(E. Shekelle)

Mancini T, 2008.

E

La resistencia de masa es la ausencia de disminución del tamaño del tumor la cual es aproximadamente del 50% con bromocriptina versus 10 al 15% con cabergolina y pergolida.

IV
(E. Shekelle)

Mancini T, 2008.

E

Los mecanismos que explican la resistencia a agonistas dopaminérgicos incluyen: a) disminución en la absorción del medicamento que resulta en la disminución de los niveles circulantes y concentraciones del medicamento para alcanzar el tumor; b) disminución en el número de receptores de D_2 en los tumores resistentes; c) disminución de la afinidad de los receptores D_2 por los agonistas dopaminérgicos; d) alteración de las señales de transducción en tumores resistentes una vez que los agonistas dopaminérgicos se han unido al receptor D_2 ; y e) polimorfismos genéticos.

IV
(E. Shekelle)

Molitch M, 2008.

E

La presencia de mayores efectos secundarios atribuidos al uso de bromocriptina es debido a su unión a los receptores D_1 y D_2 . Los receptores dopaminérgicos tienen una amplia distribución corporal (sistema nervioso central, riñón, ganglios simpáticos, células cromafines de la glándula suprarrenal, retina, paratiroides, hipotálamo y tálamo) lo que explica la variedad de efectos secundarios tales como vértigo, congestión nasal, constipación intestinal, cefalea, vómito, taquicardia e hipotensión. (Cuadro V)

IIa
(E. Shekelle)

Velázquez F, 2009.

E	Los agonistas dopaminérgicos ocasionalmente tienen pobre tolerabilidad, particularmente con bromocriptina, la cual es menos tolerada en comparación con quinagolina y cabergolina.	IV (E. Shekelle) <i>Chanson P, 2007.</i>
R	Ante la presencia de intolerancia gastrointestinal e hipotensión postural con el uso de agonistas dopaminérgico, se sugiere sustituir con otro agonista, iniciando con dosis bajas e incremento gradual.	D (E. Shekelle) <i>Chanson P, 2007.</i> <i>Casanueva F, 2007.</i>
E	La administración de cabergolina, normaliza el nivel sérico de prolactina hasta en el 95% de los pacientes intolerantes a bromocriptina, mientras que el 58% de los pacientes con antecedente de resistencia a dosis bajas de cabergolina responden al uso de dosis altas de cabergolina.	IIa (E. Shekelle) <i>Ono M, 2008.</i>
R	Se recomienda que los pacientes resistentes a tratamiento con bromocriptina, sustituyan el fármaco por cabergolina.	Recomendación fuerte (GRADE) <i>Diagnosis & treatment of hyperprolactinemia, 2011.</i>
R	En pacientes intolerantes a la administración oral de bromocriptina, se puede emplear la administración intravaginal.	Recomendación débil (GRADE) <i>Diagnosis & treatment of hyperprolactinemia, 2011.</i>
R	Ante el paciente con prolactinoma resistente a tratamiento farmacológico, se recomienda sustituir el agonista dopaminérgicos, con uno más potente si se dispone de él, siendo la cabergolina el fármaco más comúnmente elegido.	D (E. Shekelle) <i>Molitch M, 2008.</i>
R	Cabergolina es útil en la mayoría de los pacientes considerados intolerantes o resistentes a la bromocriptina.	B (E. Shekelle) <i>Velázquez F, 2009.</i>

- R** Cuando los niveles de prolactina no se normalizan con una dosis de 2 mg de cabergolina/semana, se recomienda incrementar la dosis en forma escalonada hasta alcanzar mejoría en los niveles de prolactina y/o síntomas clínicos. **C**
(E. Shekelle)
Vroonen, 2012.
- ✓** Antes de concluir resistencia a los agonistas dopaminérgicos, se debe investigar adherencia al tratamiento. **Punto de Buena Práctica**
- E** La cirugía transesfenoidal es una opción terapéutica en pacientes con prolactinomas quienes no toleran dosis altas de cabergolina o quienes no responden a la terapia con agonistas dopaminérgicos. **muy baja calidad (GRADE)**
Diagnosis & treatment of hyperprolactinemia, 2011.
- E** La radioterapia es una intervención terapéutica reservada en pacientes con falla al tratamiento quirúrgico o que tienen prolactinomas resistentes o malignos. **muy baja calidad (GRADE)**
Diagnosis & treatment of hyperprolactinemia, 2011.
- R** La cirugía transesfenoidal se recomienda cuando el tumor es quístico, la reducción de prolactina es inadecuada o el crecimiento del tumor se produce a pesar de dosis altas de agonistas de la dopamina, cuando existe hemorragia intratumoral con efecto de masa o apoplejía, cuando el paciente presenta una acelerada o cuando el paciente opta por la resección quirúrgica en lugar de tratamiento médico. **D**
(E. Shekelle)
Oh M, 20012.

4.6 SUSPENSIÓN O RETIRO DE AGONISTAS DE DOPAMINA

4.6.1 RIESGO DE RECURRENCIA

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E La hiperprolactinemia puede recurrir en una gran proporción de pacientes con prolactinoma e hiperprolactinemia no tumoral, posterior al retiro o suspensión del agonista de dopamina. La proporción de recurrencia global puede ser hasta del 54%.	III (E. Shekelle) Barber T, 2011. Kharlip J, 2009.

- | | | |
|----------|--|---|
| E | La tasa de recurrencia de hiperprolactinemia en pacientes con hiperprolactinemia no tumoral, micro y macroprolactinoma, posterior al retiro de los agonistas de dopamina, es de 25,9%, 33,9% y 53,1%, respectivamente. | III
(E. Shekelle)
<i>Colao A, 2007.</i> |
| E | Las tasas de recurrencia posterior a dos y cinco años de retiro de la cabergolina son mayores en los pacientes con macroprolactinoma. | IIb
(E. Shekelle)
<i>Colao A, 2003.</i> |
| E | Los hallazgos de un meta análisis en el que se incluyeron 19 estudios (n=743 pacientes), mostró que hasta un 21 % de los pacientes que reciben agonistas dopaminérgicos, logran valores normales de prolactina de forma persistente, posterior al retiro y suspensión de agonistas de dopamina. | Ia
(E. Shekelle)
<i>Dekkers O, 2009.</i> |
| E | La probabilidad de remisión después del retiro del agonista de dopamina, es mayor en pacientes que reciben cabergolina por más de dos años. | Ia
(E. Shekelle)
<i>Dekkers O, 2009.</i> |
| E | La proporción de pacientes con hiperprolactinemia que logran remisión posterior al retiro de los agonistas, es mayor en aquellos que tienen hiperprolactinemia idiopática (32%) comparada con la de pacientes con microprolactinoma (21%) y macroprolactinoma (16%). | Ia
(E. Shekelle)
<i>Dekkers O, 2009.</i> |
| E | El riesgo estimado de recurrencia a los 18 meses de retirar o suspender el tratamiento con agonistas de dopamina, en pacientes con prolactinoma que logran valores normales de prolactina y reducción de volumen del tumor posterior a dos o más años de tratamiento, es del 63% (IC 95%, 46 – 79). Hasta el 91% de las recurrencias ocurren dentro del primer año de interrupción del tratamiento. | III
(E. Shekelle)
<i>Kharlip J, 2009.</i> |
| E | Un estudio retrospectivo, en el que se incluyeron 45 pacientes con microprolactinomas y 15 pacientes con macroprolactinomas, mostró que la tasa de recurrencia es mayor en macroprolactinomas (93%) versus microprolactinomas (63%), durante el primer año posterior al retiro de agonistas dopaminérgicos. | III
(E. Shekelle)
<i>Barber T, 2011.</i> |

E

El retiro de agonistas de dopamina, posterior a 2 o 3 años de tratamiento, es seguro y se asocia con remisión a largo plazo en el 30-40% de los sujetos con microprolactinomas.

**III
(E. Shekelle)**

Biswas M, 2009.

R

La suspensión del tratamiento con agonistas dopaminérgicos es factible en los siguientes escenarios: a) haber estado en tratamiento continuo por al menos dos años, b) concentraciones de prolactina bajas con dosis bajas de agonistas dopaminérgicos (≤ 0.5 mg/ semana de cabergolina), c) reducción del diámetro máximo tumoral en al menos 50% d) si no hay invasión del seno cavernoso, e) en quienes no tienen tumor visible remanente en la resonancia magnética. (Cuadro VI)

**muy baja calidad
(GRADE)**

Diagnosis & treatment of hyperprolactinemia, 2011.

**D
(E. Shekelle)**

Maiter D, 2012.

Moreno B, 2005.

R

En el paciente con macroadenoma, la suspensión del tratamiento con agonistas de dopamina, puede conducir a la expansión tumoral y la recurrencia de la hiperprolactinemia, por lo que es necesario un seguimiento estrecho a largo plazo cuando se retira el fármaco.

**C/D
(Escala)**

Barber T, 2011.

Casanueva F, 2007.

E

Estudios observacionales identifican como factores predictores de recurrencia: el tamaño del tumor remanente, el nadir de la prolactina y el tamaño máximo del tumor durante el tratamiento.

**III
(E. Shekelle)**

Barber T, 2011.

Kharlip J, 2009.

Colao A, 2007.

E

El tamaño del tumor residual en el momento de la suspensión de cabergolina es un factor que predice recurrencia. Los hallazgos de un estudio observacional (n=46), muestran que cada milímetro de reducción en el tamaño del tumor original se asoció con una disminución del 18% en el riesgo de recurrencia (IC 95%, 3 - 35; p = 0,17).

**III
(E. Shekelle)**

Kharlip J, 2009.

E

Un estudio observacional retrospectivo que incluyó 89 pacientes con microprolactinoma encontró que únicamente la concentración, de prolactina previo al tratamiento incrementó el riesgo de recurrencia

**III
(E. Shekelle)**

Biswas, 2005.

E

Los hallazgos de un estudio retrospectivo (n=148) en el que se incluyeron pacientes con hiperprolactinemia y microprolactinoma, describen que las pacientes con hiperprolactinemia que se encuentran en la menopausia y embarazo, tienen una mayor probabilidad de normalizar sus niveles prolactina, 45 y 24% respectivamente, en comparación al grupo control (18%).

**III
(E. Shekelle)**

Karunakaran S, 2001.

R

Se recomienda interrumpir el tratamiento con agonistas dopaminérgicos en caso de confirmarse un embarazo. Los fármacos dopaminérgicos atraviesan la barrera placentaria; por ello se debe tener precaución de sus efectos en el feto.

**D
(E. Shekelle)**

Casanueva F, 2007.

R

Debido al riesgo bajo de expansión tumoral clínicamente relevante durante el embarazo en mujeres con microprolactinomas, se puede considerar retirar los agonistas de la dopamina en este grupo de pacientes en cuanto se haya confirmado el embarazo.

**D
(E. Shekelle)**

Casanueva F, 2007.

5. ANEXOS

5.1 PROTOCOLO DE BÚSQUEDA

La búsqueda sistemática de información se enfocó a documentos obtenidos acerca de la temática **Tratamiento farmacológico de Hiperprolactinemia**. La búsqueda se realizó en PubMed y en el listado de sitios Web para la búsqueda de Guías de Práctica Clínica.

Criterios de inclusión:

- Documentos escritos en **español e inglés**.
- Documentos publicados los últimos **5 años** o, en caso de encontrarse escasa o nula información, documentos publicados los últimos **10 años** (rango extendido).
- Documentos enfocados **tratamiento**.

Criterios de exclusión:

- Documentos escritos en otro idioma que no sea español o inglés.

Estrategia de búsqueda

Primera Etapa

Esta primera etapa consistió en buscar documentos relacionados al tema tratamiento farmacológico de hiperprolactinemia en PubMed. Las búsquedas se limitaron a humanos, documentos publicados durante los últimos 5 años, en idioma inglés o español, del tipo de documento de Guías de Práctica Clínica y se utilizaron términos validados del MeSh. Se utilizó el término **hyperprolactinemia**. Esta etapa de la estrategia de búsqueda dio 1 resultado, el cual se utilizó en la elaboración de la guía.

Búsqueda	Resultado
("Hyperprolactinemia/diagnosis"[Mesh] OR "Hyperprolactinemia/drug therapy"[Mesh] OR "Hyperprolactinemia/therapy"[Mesh]) Filters: Guideline; Practice Guideline; published in the last 5 years; Humans; English; Spanish; Adult: 19+ years	1

Algoritmo de búsqueda:

1. Hyperprolactinemia [Mesh]
- 2.-Diagnosis [Subheading]
3. Drug therapy [Subheading]
4. Therapy [Subheading]
5. #2 OR #3 OR #4
6. #1 AND #5
7. 2008[PDAT]: 2012[PDAT]
8. Humans [MeSH]
9. #6 AND # 8
10. English [lang]
11. Spanish [lang]
12. #10 OR # 11
13. #9 AND # 12
14. Guideline [ptyp]
15. Practice Guideline [ptyp]
16. #14 OR #15
17. #13 AND #16
18. Aged 19 and over [MesSH]
19. #17 AND #18
20. - # 1 AND (# 2 OR # 3 OR #4) AND #7 AND #8 AND (#10 OR #11) AND (#14 OR #15) AND #18

Segunda Etapa

En esta etapa se realizó la búsqueda en **TripDatabase** con el término **hyperprolactinemia**. Se obtuvieron **24** resultados de los cuales se utilizó **1** documento en la elaboración de la guía.

Tercera Etapa

En esta etapa se realizó la búsqueda en sitios Web en los que se buscaron Guías de Práctica Clínica con el término **hyperprolactinemia**. A continuación se presenta una tabla que muestra los sitios Web de los que se obtuvieron los documentos que se utilizaron en la elaboración de la guía.

Sitios Web	# de resultados obtenidos	# de documentos utilizados
National Guideline Clearinghouse	10	1
NICE	0	0
SIGN	0	0
G-I-N	0	0
New Zealand Guidelines Group	0	0
NHMRC	0	0
Total	10	1

Cuarta Etapa

En esta cuarta etapa se describe la búsqueda de revisiones sistemáticas y meta análisis en pubmed. Las búsquedas se limitaron a humanos, documentos publicados durante los últimos 10 años, en idioma inglés o español, del tipo de documento de revisión sistemática/meta análisis y se utilizaron términos validados del MeSh. Se utilizó el término hyperprolactinemia. Esta etapa de la estrategia de búsqueda dio 5 documentos, los cuales se utilizaron en la elaboración de la guía.

Búsqueda	Resultado
Search ("Hyperprolactinemia/diagnosis"[Mesh] OR "Hyperprolactinemia/drug therapy"[Mesh] OR "Hyperprolactinemia/therapy"[Mesh]) Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; published in the last 10 years; Humans; English; Spanish; Adult: 19+ years	5

Quinta Etapa

En esta etapa se describe la búsqueda de ensayos clínicos controlados aleatorizados/Randomized Controlled Trial, ensayos clínicos controlados / Controlled Clinical Trial y ensayos clínicos / Clinical Trial en pubmed. Las búsquedas se limitaron a humanos, documentos publicados durante los últimos 10 años, en idioma inglés o español, se utilizó el término hyperprolactinemia. Esta etapa de la estrategia de búsqueda dio 21 documentos, de los cuales se utilizaron 8 documentos en la elaboración de la guía.

Búsqueda	Resultado
Search ("Hyperprolactinemia/diagnosis"[Mesh] OR "Hyperprolactinemia/drug therapy"[Mesh] OR "Hyperprolactinemia/therapy"[Mesh]) Filters: Randomized Controlled Trial; Clinical Trial; Controlled Clinical Trial; published in the last 10 years; Humans; English; Spanish; Adult: 19+ years	21

Sexta Etapa

En esta etapa se describe la búsqueda de artículos de revista/JournalArticle y comparative study del tipo observacional analítico (prospectivo, retrospectivo y transversal) en pubmed. Las búsquedas se limitaron a humanos, documentos publicados durante los últimos 10 años, en idioma inglés o español. Se utilizó el término hyperprolactinemia. Esta etapa de la estrategia de búsqueda dio 154 documentos, de los cuales se utilizaron 34 documentos para la elaboración de la guía.

Búsqueda	Resultado
Search ("Hyperprolactinemia/diagnosis"[Mesh] OR "Hyperprolactinemia/drug therapy"[Mesh] OR "Hyperprolactinemia/therapy"[Mesh]) Filters: Journal Article; Comparative Study; published in the last 10 years; Humans; English; Spanish; Adult: 19+ years	154

Séptima Etapa

En esta etapa se describe la búsqueda de revisiones narrativas /review en pubmed. Las búsquedas se limitaron a humanos, documentos publicados durante los últimos 10 años, en idioma inglés o español. Se utilizó el término hyperprolactinemia. Esta etapa de la estrategia de búsqueda dio 1 resultado 153 documentos, de los cuales se utilizaron 31 documentos en la elaboración de la guía.

Búsqueda	Resultado
Search ("Hyperprolactinemia/diagnosis"[Mesh] OR "Hyperprolactinemia/drug therapy"[Mesh] OR "Hyperprolactinemia/therapy"[Mesh]) Filters: Review; Journal Article; published in the last 10 years; Humans; English; Spanish; Adult: 19+ years	153

5.2 ESCALAS DE GRADACIÓN

LA ESCALA MODIFICADA DE SHEKELLE Y COLABORADORES

Clasifica la evidencia en niveles (categorías) e indica el origen de las recomendaciones emitidas por medio del grado de fuerza. Para establecer la categoría de la evidencia utiliza números romanos de I a IV y las letras a y b (minúsculas). En la fuerza de recomendación letras mayúsculas de la A a la D.

Categoría de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Ia. Evidencia para meta-análisis de los estudios clínicos aleatorios	A. Directamente basada en evidencia categoría I
Ib. Evidencia de por lo menos un estudio clínico controlado aleatorio	
IIa. Evidencia de por lo menos un estudio controlado sin aleatoriedad	B. Directamente basada en evidencia categoría II o recomendaciones extrapoladas de evidencia I
IIb. Al menos otro tipo de estudio cuasiexperimental o estudios de cohorte	
III. Evidencia de un estudio descriptivo no experimental, tal como estudios comparativos, estudios de correlación, casos y controles y revisiones clínicas	C. Directamente basada en evidencia categoría III o en recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías I o II
IV. Evidencia de comité de expertos, reportes opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas	D. Directamente basadas en evidencia categoría IV o de recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías II, III

Modificado de: Shekelle P, Wolf S, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines. Developing guidelines. BMJ 1999; 3:18:593-59

SISTEMA DE EVALUACIÓN DE GRADE (GRADING OF RECOMENDATIONS, ASSESSMENT, DEVELOPMENT AND EVALUATION)
GRADOS DE RECOMENDACIÓN

1 / "Nosotros Recomendamos	RECOMENDACIÓN FUERTE
2 / "Nosotros Sugerimos "	RECOMENDACIÓN DÉBIL

NIVELES DE EVIDENCIA.

⊗○○○	Muy baja calidad de la evidencia	Nosotros tenemos poca confianza en el efecto esperado: El efecto verdadero parece ser sustancialmente diferente al efecto esperado.
⊗⊗○○	Baja Calidad de la evidencia	Nuestra confianza en el efecto esperado es limitado: El efecto verdadero puede ser sustancialmente diferente del efecto esperado
⊗⊗⊗○	Calidad Moderada de la evidencia	Nosotros tenemos confianza moderada en el efecto esperado: El efecto verdadero parece estar cerca al efecto esperado, pero existe una posibilidad de que sea sustancialmente diferente
⊗⊗⊗⊗	Alta Calidad de la Evidencia	Nosotros estamos muy confiados de que efecto verdadero esta cerca al efecto esperado.

Fuentes:

Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al; Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96:273-288.

Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol 2011;64:401-406.

5.3 ESCALAS DE CLASIFICACIÓN CLÍNICA

CUADRO I. INDICACIONES DE TERAPIA PARA LA HIPERPROLACTINEMIA.

Efecto de masa <ul style="list-style-type: none"> • Hipopituitarismo • Defectos en el campo visual debido a compresión del quiasma óptico • Déficit en los nervios craneales • Cefaleas • Rinoliquorrea
Efectos de Hiperprolactinemia <ul style="list-style-type: none"> • Hipogonadismo <ul style="list-style-type: none"> ○ Amenorrea u oligomenorrea ○ Infertilidad ○ Impotencia o disfunción eréctil • Osteoporosis u osteopenia
Indicaciones Relativas <ul style="list-style-type: none"> • Hirsutismo • Galactorrea

Fuente: Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G et al. Advances in the treatment of prolactinomas. Endocr Rev 2006; 27: 485-534

CUADRO II. AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LAS HIPERPROLACTINEMIAS.

Fármaco	Nombre Comercial	Presentación	Dosis inicial	Dosis Media	Dosis Máxima
Bromocriptina	Parlodel®	Comprimidos de 2.5mg Cápsulas de 5mg	1.25mg 1/2 tab c/3días	7-15mg/día 3 dosis al día	40mg
Cabergolina	Dostinex®	Comprimidos de 0.5mg	0.25mg-0.5mg	1mg/semana 1-2 veces por semana	4.5mg
Quinagolida	Norprolac®	Comprimidos, 25/50/75µg	1-3 días: 25µg 4-6 días: 50µg >7 días: 75µg	>7 días 75µg	600µg
Lisuride	Dopergin®	Comprimidos, 0.2mg/1mg	0.2mg: 0-0-1/2 Aumentar 1/2 c/día	1/2 - 1/2 - 1/2	2mg

Fuente: 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

CUADRO III. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS.

Fármaco	Eficacia clínica	Eficacia Bioquímica	Eficacia en T. tumoral	Efectos Secundarios
Bromocriptina	80-90%	73%	>50%:40.2% 25-50%: 28.6% <25%: 12.5% Sin cambios 18.7%	10-25% Náuseas, Vómitos Cefalea, Hipotensión Postural, somnolencia, vértigo, congestión nasal. Abandono del tx: 12% Resistencia: 10-15%
Cabergolina	90-95% 70% resistentes a bromocriptina responden a Cabergolina	Micro: 80-100% MAcro50-85%	>50%: 52% 25-50%: 39% <25%: 9%	5% Náuseas, vómitos, cefalea, hipotensión postural, somnolencia Abandono del Tx: 3% Resistencia: <3%
Quinagolida	70-85%	83% Micro: 80-100% Macro:40-85%	>50%: 48% 25-50%: 20% <25%: 20% Sin cambios: 14%	5-10% Náuseas, Vómitos, cefalea, hipotensión postural, vértigo, congestión nasal, Anorexia, dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, rubor, insomnio, edemas, síncope, psicosis aguda Resistencia <5%

Fuente: 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

CUADRO IV. AGONISTAS DE DOPAMINA COMÚNMENTE UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERPROLACTINEMIA.

	Bromocriptina	Cabergolina	Quinagolide
Acción en Receptores de dopamina	D1 y D2	D1 (Baja afinidad) y D2 (Alta afinidad)	D2
Duración de la acción	8-12hrs	7-14 días	24hrs
Vida Media (Horas)	3.3	65	22
Dosis disponibles	Tabletas de 1.0 y 2.5mg Cápsulas de 5 y 10mg	Tabletas de 0.5mg	Tabletas de 25, 50, 75 y 150µg
Dosis Típica	2.5mg/día en dosis divididas	0.5mg/semana o 2 veces por semana	75µg/día
Regímenes de dosis, dosis iniciales:	Iniciar con 1.25mg-2.5mg/día a la hora de acostarse. Gradualmente incrementar a un promedio de 5.0-7.5mg/día y hasta un máximo de 15-20mg/día	Iniciar a 0.25mg-0.5mg dos veces por semana. Ajustar de 0.25mg a 1 mg dos veces por semana cada 2 a 4 meses acorde a niveles séricos de prolactina	Iniciar 25µg/día. Incrementar en una semana hasta 75µg/día. Impregnación inicial 3x25µg + 3x50µg) permite una concentración rápida y conveniente.
Ventajas	Historia larga de uso, no parece ser teratogénica; barata	Buena eficacia, baja frecuencia de efectos adversos, puede ser útil en pacientes resistentes a bromocriptina: Dosis semanal o 2 veces por semana	Buena eficacia y tolerabilidad; Dosis de una vez al día. Valoración simple, selectivo de hipófisis; uso en el momento de embarazo confirmado.
Desventajas	Tolerancia, Recurrencia; resistencia, dosis múltiples diarias	No está indicado para el uso en el embarazo	Actualmente no disponible en EEUU o Japón.
Efectos adversos comunes	Náusea, Cefalea, mareo, Dolor abdominal, síncope, hipotensión ortostática, fatiga	Leves o menos frecuentes comparados con la bromocriptina	Leves o menos frecuentes comparados con la bromocriptina.

Fuente: Crosignani PG. Current treatment issues in female hyperprolactinaemia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2006;125:152-164.

CUADRO V. TRATAMIENTO DE RESISTENCIA A LOS AGONISTAS DE DOPAMINA

1. Cambio a otro agente
2. Aumento de la dosis, como sea tolerado y el tiempo necesario hasta alcanzar una reducción en la prolactina
3. Cirugía
4. Radioterapia
5. Métodos Alternativos que inducen la ovulación
6. Abordajes experimentales <ul style="list-style-type: none"> • Análogos de la somatostatina • Factor de crecimiento nervioso • Interferón - • Quimioterapia • Dopastatina

Fuente: Colao A. Pituitary tumours: the prolactinoma. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009;23:575-596.

CUADRO VI. CRITERIOS PARA LA SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO**Criterios de inclusión:**

1. Normalización de los niveles de prolactina acorde con la prolactina durante el tratamiento
2. Disminución del tamaño del tumor al menos 50% comparado con el tamaño basal. Para minimizar el riesgo de errores al leer las RMN. el tratamiento debe continuarse previo a suspenderlo en todos los pacientes después de 12 meses de llenar los criterios de suspensión. El mejor indicador después de la suspensión del medicamento ocurre en los pacientes en los que desapareció el tumor.
3. Seguimiento después de la suspensión en al menos 24 meses para identificar recurrencias, tempranas o tardías. Es preferible que los pacientes estén sujetos a un seguimiento activo al menos 5 años después de la suspensión del tratamiento.

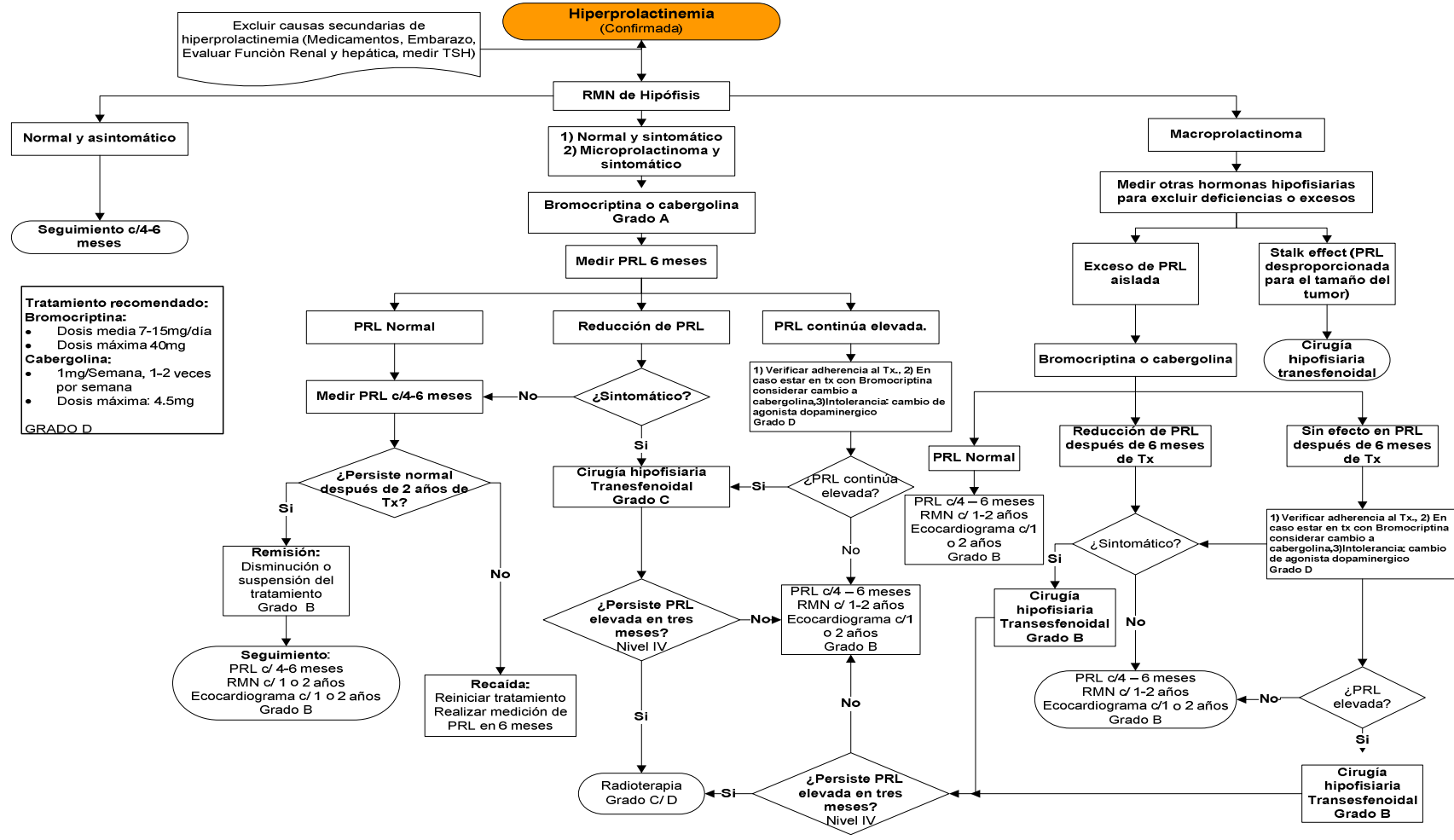
Criterios de Exclusión:

1. Pacientes que no tienen prolactina normal durante el tratamiento aún si los niveles de prolactina están cerca de los rangos normales.
2. Incremento del tamaño del tumor durante el tratamiento o la no disminución del tamaño de 50% o más comparado con el basal, los tumores que están 5mm o menos del quiasma óptico, tumores que por RMN haya evidencia de invasión en uno o ambos senos cavernosos o en cualquier área crítica.

Fuente: Colao A. Pituitary tumours: the prolactinoma. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009;23:575-596.

5.4 DIAGRAMAS DE FLUJO

ALGORITMO. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE HIPERPROLACTINEMIA



5.6 TABLA DE MEDICAMENTOS

Medicamentos indicados en el tratamiento farmacológico de hiperprolactinemia del Cuadro Básico de IMSS

Clave	Principio activo	Dosis recomendada	Presentación	Tiempo	Efectos adversos	Interacciones	Contraindicaciones
010.000.1096.00	Bromocriptina	Oral. Adultos: 1.25 a 2.5 mg/día, administrar cada 8 horas.	TABLETA Cada tableta contiene: Mesilato de bromocriptina equivalente a 2.5 mg de bromocriptina. Envase con 14 tabletas.	12 meses	Náusea, mareo, vómito, hipotensión arterial, cefalea, alucinaciones, depresión.	Anticonceptivos hormonales, estrógenos, progestágenos interfieren en su efecto. Con antihipertensivos aumenta el efecto hipotensor. Con antipsicóticos antagonizan su efecto y los antiparkinsonianos incrementan su efecto.	Hipersensibilidad al fármaco y derivados del cornezuelo de centeno, hipertensión descontrolada. Precauciones: Lactancia, insuficiencia renal y hepática, tratamiento con antihipertensivos.
010.000.1094.00	Cabergolina	Oral. Adultos: Inhibición: 2 tabletas como dosis única, después del parto. Supresión: 0.25 mg cada 12 horas, por dos días Hiperprolactinemia: iniciar con una tableta cada 24 horas y después de una semana, administrar una tableta dos veces por semana en días diferentes.	TABLETA Cada tableta contiene: Cabergolina 0.5 mg Envase con 2 tabletas.	12 meses	Mareo, vértigo, cefalea, náusea, dolor abdominal, somnolencia, hipotensión postural, vómito, astenia y bochornos.	Los medicamentos antagonistas de la dopamina disminuyen su efecto hipoprolactinémico, los antibióticos macrólidos aumentan su biodisponibilidad.	Hipersensibilidad al fármaco.

6. GLOSARIO

Amenorrea primaria: es la ausencia de menstruación después de los 15 años de edad en mujeres con ausencia de la aparición de los caracteres sexuales secundarios y por arriba de los 18 años en presencia de desarrollo sexual.

Amenorrea secundaria: es la desaparición de la menstruación por más de tres meses, en una mujer que haya tenido varios ciclos menstruales previos.

Dopamina: neurotransmisor sintetizado por el sistema dopaminérgico tuberoinfundibular a nivel del hipotálamo.

Efecto hook o de gancho: cuando existe una concentración de prolactina sumamente elevada y se mide por los métodos inmunoradiométrico o de quimioluminiscencia, pueden resultar concentraciones falsamente bajas, debido a que las concentraciones altas de prolactina saturan a ambos anticuerpos. El fenómeno se evita haciendo una dilución de las muestras.

Galactorrea: es la secreción de leche a través de los pezones de la glándula mamaria en cualquier momento distinto del periodo embarazo o lactancia o más allá de 6 meses tras el parto en una madre no lactante. La secreción es generalmente bilateral y puede variar en cantidad y ritmo.

Hiperprolactinemia idiopática: es una entidad que se considera en aquellos pacientes con hiperprolactinemia y sin ninguna alteración en estudios de imagen de silla turca, en los cuales se descarta otras causas sin encontrar su etiología.

Hipogonadismo: es un trastorno en que los testículos u ovarios no son funcionales o hay incapacidad genética del hipotálamo para secretar cantidades normales de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH).

Intolerancia: Presencia de efectos secundarios de moderados a graves (cefalea, síntomas gastrointestinales, vértigo, vasoespasma periférico) posterior al inicio de tratamiento con agonistas dopaminérgicos que no suelen ceder con el tiempo de uso o al disminuir la dosis.

Macroprolactinemia: situación que se presenta en sujetos con función gonadal y reproductiva intacta que cursan con concentraciones moderadamente altas de prolactina, debido al aumento en la producción y secreción de especies poliméricas de prolactina, las cuales tienen baja afinidad de unión a los receptores de prolactina y poseen limitada actividad biológica en comparación con la prolactina nativa.

Macroprolactinoma: adenoma hipofisario con diámetro ≥ 10 mm.

Microprolactinoma: adenoma hipofisario con diámetro menor de 10 mm.

Reurrencia de hiperprolactinemia: Aparición de nivel elevado de prolactina en cualquier momento del periodo de vigilancia postoperatoria (después de una primera cirugía).

Remisión: Al retirar agonistas dopaminérgicos (después de haberlos utilizados por 2 años) se obtenga una normalización de los niveles de prolactina al haber empleado dosis bajas de cabergolina con desaparición o reducción de más del 50% del diámetro máximo del tumor pituitario.

Resistencia farmacológica a agonistas dopaminérgicos: Falla para alcanzar niveles de prolactina normal con el empleo de dosis máximas tolerables de agonistas de dopamina y/o falla para alcanzar la reducción del 50% en el tamaño del tumor.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Al-Husaynei AJ, Mahmood IH, Al-Jubori ZS. Comparison of the effects of cabergoline and bromocriptine in women with hyperprolactinemic amenorrhea. *Middle East Fertility Society Journal* 2008; 13: 33-38.
2. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011;64: 401-406.
3. Barber TM, Kenkre J, Garnett C, et al. Recurrence of hyperprolactinaemia following discontinuation of dopamine agonist therapy in patients with prolactinoma occurs commonly especially in macroprolactinoma. *Clin Endocrinol* 2011; 75: 819-824.
4. Barlier A, Jaquet P. Quinagolide--a valuable treatment option for hyperprolactinaemia. *Eur J Endocrinol* 2006;154:187-195.
5. Berinder K, Akre O, Granath F, Hulting AL. Cancer risk in hyperprolactinemia patients: a population-based cohort study. *Eur J Endocrinol* 2011;165:209-215.
6. Berlanga E. Diagnóstico bioquímico del exceso de secreción de prolactina. *Endocrinol Nutr* 2006;53:607-611.
7. Bhansali A, Walia R, Dutta P, et al. Efficacy of cabergoline on rapid escalation of dose in men with macroprolactinomas. *Indian J Med Res* 2010; 131: 530-535.
8. Biswas M, Smith J, Jadon D, et al. Long-term remission following withdrawal of dopamine agonist therapy in subjects with microprolactinomas. *Clin Endocrinol* 2005; 63:26-31.
9. Boguszewski CL, dos Santos CM, Sakamoto KS, et al. A comparison of cabergoline and bromocriptine on the risk of valvular heart disease in patients with prolactinomas. *Pituitary* 2012; 15: 44-49.
10. Bogazzi F, Manetti L, Raffaelli V, et al. Cabergoline therapy and the risk of cardiac valve regurgitation in patients with hyperprolactinemia: a meta-analysis from clinical studies. *J Endocrinol Invest* 2008; 31:1119-1123.
11. Bogazzi F, Buralli S, Manetti L, et al. Treatment with low doses of cabergoline is not associated with increased prevalence of cardiac valve regurgitation in patients with hyperprolactinaemia. *Int J Clin Pract* 2008; 62 :1864-1869.
12. Brue T, Delemer B; French Society of Endocrinology (SFE) work group on the consensus on hyperprolactinemia. Diagnosis and management of hyperprolactinemia: expert consensus - French Society of Endocrinology. *Ann Endocrinol* 2007; 68: 58-64.
13. Bushe CJ, Bradley A, Pendlebury J. A review of hyperprolactinaemia and severe mental illness: are there implications for clinical biochemistry? *Ann Clin Biochem* 2010;47:292-300.
14. Buyukbayrak EE, Karageyim Karsidag AY, Kars B, et al. Effectiveness of short-term maintenance treatment with cabergoline in microadenoma-related and idiopathic hyperprolactinemia. *Arch Gynecol Obstet* 2010; 282: 561-566.
15. Chanson P, Borson-Chazot F, Chabre O, et al. Drug treatment of hyperprolactinemia. *Ann Endocrinol* 2007; 68: 113-117.
16. Casanueva FF, Moltich M, Schlechte JA, et al. Guías de la Pituitary Society para el diagnóstico y tratamiento de los prolactinomas. *Endocrinol Nutr* 2007;54:1-10

17. Chattopadhyay A, Bhansali A, Masoodin SR. Long-term efficacy of bromocriptine in macroprolactinomas and giant prolactinomas in men. *Pituitary* 2005; 8: 147-154.
18. Cho EH, Lee SA, Chung JY, et al. Efficacy and safety of cabergoline as first line treatment for invasive giant prolactinoma. *J Korean Med Sci* 2009; 24: 874-878.
19. Colao A, Di Sarno AD, Cappabianca P, et al. Gender differences in the prevalence, clinical features and response to cabergoline in hyperprolactinemia. *Eur J Endocrinol* 2003;148: 325-331.
20. Colao A, Vitale G, Cappabianca P, et al. Outcome of cabergoline treatment in men with prolactinoma: effects of a 24-month treatment on prolactin levels, tumor mass, recovery of pituitary function, and semen analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1704-1711.
21. Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P et al. Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. *N Engl J Med* 2003; 349:2023-2033.
22. Colao A. Pituitary tumours: the prolactinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:575-596.
23. Colao A, Galderisi M, Di Sarno A, et al. Increased prevalence of tricuspid regurgitation in patients with prolactinomas chronically treated with cabergoline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3777-3784.
24. Colao A, di Sarno A, Pivonello R, et al. Dopamine receptor agonists for treating prolactinomas. *Expert Opin Investig Drugs* 2002;11:787-800.
25. Colao A, Pivonello R, Di Somma C, et al. Medical therapy of pituitary adenomas: effects on tumor shrinkage. *Rev Endocr Metab Disord* 2009;10:111-123.
26. Colao A, Di Sarno A, Guerra E, Pivonello R, Cappabianca P, Caranci F, et al. Predictors of remission of hyperprolactinaemia after long-term withdrawal of cabergoline therapy. *Clin Endocrinol* 2007;67:426-433.
27. Corsello SM, Ubertini G, Altomare M, et al. Giant prolactinomas in men: efficacy of cabergoline treatment. *Clin Endocrinol* 2003;58:662-670.
28. Crosignani PG. Current treatment issues in female hyperprolactinaemia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;125:152-164.
29. Daly AF, Rixhon M, Adam C, et al. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4769-4775.
30. Delgado V, Biermasz NR, van Thiel SW, et al. Changes in heart valve structure and function in patients treated with dopamine agonists for prolactinomas, a 2-year follow-up study. *Clin Endocrinol* 2012; 77: 99-105.
31. Dekkers OM, Lagro J, Burman P, et al. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of dopamine agonists: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 43-51.
32. Demssie YN, Davis JR. Hyperprolactinaemia. *Clin Med* 2008;8:216-219.
33. Di Sarno A, Landi ML, Cappabianca P, 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.
34. dos Santos Nunes V, El Dib R, Boguszewski CL, et al. Cabergoline versus bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia: a systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *Pituitary* 2011; 3: 259-265.
35. Fagnoni-Blegio JC. Hiperprolactinemias. *Arch Gin Obstet O* 2010; 48:1-40.
36. Garde AH, Hansen AM, Skovgaard LT, et al. Seasonal and biological variation of blood concentrations of total cholesterol, dehydroepiandrosterone sulfate, hemoglobin A (1c), IgA, prolactin, and free testosterone in healthy women. *Clin Chem* 2000;46:551-559.

37. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G et al. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev* 2006; 27: 485-534.
38. Halperin I, Aller J, Varela C, et al. No clinically significant valvular regurgitation in long-term cabergoline treatment for prolactinoma. *Clin Endocrinol* 2012;77:275-280.
39. Herring N, Szmigielski C, Becher H. Valvular heart disease and the use of cabergoline for the treatment of prolactinoma. *Clin Endocrinol* 2009; 70: 104-108.
40. Holt R. Medical causes and consequences of hyperprolactinaemia. A context for psychiatrists. *J Psychopharmacol* 2008;22:28-37.
41. Jara LJ, Medina G, Saavedra MA, et al. Prolactin and autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011;40:50-59.
42. Kars M, Delgado V, Holman ER, et al. Aortic valve calcification and mild tricuspid regurgitation but no clinical heart disease after 8 years of dopamine agonist therapy for prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3348-3356.
43. Kars M, Pereira AM, Bax JJ, Romijn JA. Cabergoline and cardiac valve disease in prolactinoma patients: additional studies during long-term treatment are required. *Eur J Endocrinol*. 2008; 159: 363-367.
44. Kars M, Pereira AM, Smit JW, Romijn JA. Long-term outcome of patients with macroprolactinomas initially treated with dopamine agonists. *Eur J Intern Med* 2009; 20: 387-393.
45. Karunakaran S, Page RC, Wass JA. The effect of the menopause on prolactin levels in patients with hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol* 2001; 54: 295-300.
46. Klibanski A. Clinical practice. Prolactinomas. *N Engl J Med* 2010; 362: 1219-1226.
47. Klibanski A. Dopamine agonist therapy in prolactinomas: when can treatment be discontinued? *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2247-2249.
48. Kharlip J, Salvatori R, Yenokyan G, et al. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of long-term cabergoline therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2428-2436.
49. Lancellotti P, Livadariu E, Markov M, et al. Cabergoline and the risk of valvular lesions in endocrine disease. *Eur J Endocrinol*. 2008; 159: 1-5.
50. Lafeber M, Stades AM, Valk GD, et al. Absence of major fibrotic adverse events in hyperprolactinemic patients treated with cabergoline. *Eur J Endocrinol* 2010; 162: 667-675.
51. Oh MC, Kunwar S, Blevins L, et al. Medical versus surgical management of prolactinomas. *Neurosurg Clin N Am* 2012; 23: 669-678.
52. Mahmood IH, Al Husaynei AJ, Mohamad ShH, et al. Comparative effects of bromocriptine and cabergoline on serum prolactin levels, liver and kidney function test in hyperprolactinemic women. *Pak J Med Sci* 2010; 26: 255-260.
53. Mah PM, Webster J. Hyperprolactinemia: Etiology, Diagnosis, and Management *Semin Reprod Med* 2002;20:365-374.
54. Maiter D, Primeau V, et al. 2012 update in the treatment of prolactinomas. *Ann Endocrinol* 2012; 73: 90-98. Epub 2012 Apr 13.
55. Mancini T, Casanueva FF, Giustina A. Hyperprolactinemia and Prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37: 67-99.
56. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al; Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:273-288.

57. Molitch ME. The cabergoline-resistant prolactinoma patient: new challenges. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4643-4645.
58. 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.
59. Nilsson LA, Roepstorff C, Kiens B, et al. Prolactin suppresses malonyl-CoA concentration in human adipose tissue. *Horm Metab Res* 2009;41:747-751
60. Ono M, Miki N, Kawamata T, et al. Prospective study of high-dose cabergoline treatment of prolactinomas in 150 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4721-4727.
61. Pereira AM. Update on the withdrawal of dopamine agonists in patients with hyperprolactinemia. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011; 18: 264-268.
62. Prabhakar VK, Davis JR. Hyperprolactinaemia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008; 22: 341-353.
63. Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirilä T. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992-2007. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4268-4275.
64. Serri O, Chik CL, Ur E, et al. Diagnosis and management of hyperprolactinemia. *CMAJ* 2003; 169: 575-581.
65. Schade R, Andersohn F, Suissa S, et al. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med* 2007; 356: 29-38.
66. Shelly S, Boaz M, Orbach H. Prolactin and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2012;11:465-470.
67. Shrivastava RK, Arginteanu MS, King WA, Post KD. Giant prolactinomas: clinical management and long-term follow up. *J Neurosurg* 2002;97:299-306.
68. Solis J, Cornejo P. Estados hiperprolactinemicos. *Rev Med Hered* 2006; 17:234-245.
69. Sughrue ME, Chang EF, Tyrell JB, et al. Pre-operative dopamine agonist therapy improves post-operative tumor control following prolactinoma resection. *Pituitary* 2009; 12: 158-164.
70. Tan T, Cabrita IZ, Hensman D, et al. Assessment of cardiac valve dysfunction in patients receiving cabergoline treatment for hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol* 2010; 73: 369-374.
71. Valassi E, Klibanski A, Biller BM. Clinical Review: Potential cardiac valve effects of dopamine agonists in hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1025-1033.
72. Vargas ML, Cervantes CE, Hernando CA, et al. Cabergoline in hyperprolactinemia and valvular heart disease. *Endocrinol Nutr* 2009; 56: 412-417.
73. Vallette S, Serri K, Rivera J, et al. Long-term cabergoline therapy is not associated with valvular heart disease in patients with prolactinomas. *Pituitary* 2009; 12: 153-157.
74. Velázquez-Chávez FJ, Tapia-González Mde L, González-Bárcena D. Usefulness of cabergoline in patients with prolactinemia and resistant or intolerant to bromocriptine. *Cir Cir* 2009; 77: 173-177.
75. Verhelst J, Abs R. Hyperprolactinemia: pathophysiology and management. *Treat Endocrinol* 2003;2:23-32.
76. Vroonen L, Jaffrain-Rea ML, Petrossians P et al. Prolactinomas resistant to standard doses of cabergoline: a multicenter study of 92 patients. *Eur J Endocrinol* 2012; 167: 651-662.
77. Wang AT, Mullan RJ, Lane MA, et al. Treatment of hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2012; 1: 33.
78. Wakil A, Rigby AS, Clark AL, et al. Low dose cabergoline for hyperprolactinaemia is not associated with clinically significant valvular heart disease. *Eur J Endocrinol* 2008; 159:11-14.

79. Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesei S, Pezzoli G. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2007;356:39-46.
80. Zárate A, Saucedo R, Basurto L. The best approach to treat prolactinoma. *Gac Med Mex* 2004;140:567-569.

8. AGRADECIMIENTOS

Se agradece a las autoridades de <institución a la que pertenecen los autores que elaboraron la GPC> las gestiones realizadas para que el personal adscrito al centro o grupo de trabajo que desarrolló la presente guía asistiera a los eventos de capacitación en Medicina Basada en la Evidencia y temas afines, coordinados por el <institución que coordinó el desarrollo de la GPC> y el apoyo, en general, al trabajo de los autores.

Asimismo, se agradece a las autoridades de <institución que participó en los procesos de validación interna, revisión, validación externa, verificación> su valiosa colaboración en la <enunciar los procesos realizados> de esta guía.

Instituto Mexicano de Seguro Social / IMSS

Srita. Luz María Manzanares Cruz	Secretaria
	División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE
Sr. Carlos Hernández Bautista	Mensajero
	División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE

9. COMITÉ ACADÉMICO.

Instituto Mexicano del Seguro Social, División de Excelencia Clínica Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad / CUMAE

Dr. José de Jesús González Izquierdo	Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad
Dr. Arturo Viniegra Osorio	Jefe de División
Dra. Laura del Pilar Torres Arreola	Jefa de Área de Desarrollo de Guías de Práctica Clínica
Dra. Adriana Abigail Valenzuela Flores	Jefa del Área de Implantación y Evaluación de Guías de Práctica Clínica
Dra. María del Rocío Rábago Rodríguez	Jefa de Área de Innovación de Procesos Clínicos
Dra. Rita Delia Díaz Ramos	Jefa de Área de Proyectos y Programas Clínicos
Dra. Judith Gutiérrez Aguilar	Jefa de área
Dra. María Luisa Peralta Pedrero	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Antonio Barrera Cruz	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Virginia Rosario Cortés Casimiro	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Aidé María Sandoval Mex	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Yuribia Karina Millán Gámez	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. María Antonia Basavilvazo Rodríguez	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Juan Humberto Medina Chávez	Coordinador de Programas Médicos
Lic. Ana Belem López Morales	Coordinadora de Programas de Enfermería
Lic. Héctor Dorantes Delgado	Coordinador de Programas
Lic. Abraham Ruiz López	Analista Coordinador
Lic. Ismael Lozada Camacho	Analista Coordinador