

Hiperprolactinemia

JÉSICA LUJÁN MILITELLO

HOSPITAL ITALIANO DE LA PLATA

MARÍA JOSÉ MASSI

HOSPITAL ITALIANO DE LA PLATA

HOSPITAL ZONAL «RICARDO GUTIÉRREZ» (LA PLATA)

Resumen

Los trastornos en la secreción de prolactina son un desorden endocrino relativamente común y los prolactinomas son la enfermedad neuroendocrina más frecuente. Estos trastornos son más prevalentes en mujeres en edad reproductiva. La determinación de prolactina se debe realizar ante toda paciente sintomática (hipogonadismo, galactorrea, infertilidad, alteraciones del ciclo menstrual). El diagnóstico de hiperprolactinemia se basa en la medición de prolactina en suero en condiciones basales. Luego de constatar el valor elevado de la prolactina sérica, es necesario determinar su origen. Las causas posibles de hiperprolactinemia son desde fisiológicas, que no requieren tratamiento, idiopáticas, microprolactinomas o macroprolactinomas, ciertos fármacos, o secundario a otras patologías (síndrome de ovario poliquístico, hipotiroidismo, insuficiencia renal o hepática). El objetivo del tratamiento es disminuir los niveles de prolactina, restaurar la función gonadal y reducir el tamaño tumoral. El tratamiento de elección es con cabergolina. Para las pacientes con hiperprolactinemia secundaria a otras patologías es necesario tratar la patología de base. En las pacientes sintomáticas con hiperprolactinemia inducida por fármacos, es controvertido el uso de agonistas dopaminérgicos, por lo tanto, considerar cambiar el fármaco por otro que no produzca hiperprolactinemia, o considerar la administración de anticonceptivos orales para restaurar la función gonadal.

Palabras clave

Prolactina; prolactinoma; macroprolactina; agonistas dopaminérgicos.

Introducción

La prolactina (PRL) es una hormona polipeptídica sintetizada y secretada por las células lactotropas de la adenohipófisis. Fue descubierta por primera vez a finales de 1920 cuando se inyectó extracto de hipófisis anterior a conejos y se demostró la presencia de desarrollo alveolar y lactancia en estos mamíferos. Aunque inicialmente se reconoció su acción lactotrófica, la PRL actúa a nivel de múltiples tejidos generando una amplia variedad de efectos biológicos, entre los que se consideran efectos homeostáticos.

Asimismo en la actualidad se conoce que la hipófisis anterior no es el único órgano que sintetiza y secreta PRL, sino que la placenta, decidua, útero, glándula mamaria, ovario, testículo, próstata y sistema inmune, entre otros, producirían distintas variantes moleculares de PRL y tendría receptores para dicho ligando, por lo cual actuaría de manera endócrina, autócrina y parácrina.⁽¹⁾⁽²⁾

La PRL presenta un ritmo circadiano con niveles elevados durante el sueño y más bajos durante la vigilia. Asimismo presenta niveles más elevados durante la ovulación.⁽³⁾

La secreción de PRL está influida por una variedad de estímulos ambientales e internos. Los estímulos fisiológicos más importantes son la succión, el estrés y el aumento de las hormonas esteroideas, principalmente el estrógeno.

Por otro lado, la PRL se encuentra regulada fundamentalmente por un tono inhibitorio (factores inhibitorios de prolactina o PIF, por sus siglas en inglés) determinado principalmente por la dopamina sintetizada en la eminencia media en neuronas infundibulares del hipotálamo, para ejercer su acción a nivel del lactotrofo a través de vías dopaminérgicas D2. Asimismo, la PRL ejerce un *feedback* negativo sobre su propia secreción. Del mismo modo, se describen otros factores inhibitorios como la somatostatina y el ácido gama aminobutírico (GABA).

Por el contrario, existen otros factores estimulantes de la secreción de PRL como la hormona liberadora de tirotrófina (TRH), oxitocina y neurotensina.⁽³⁾

La PRL está codificada por un gen localizado en el cromosoma 6 constituido por cinco exones y cuatro intrones. Se identificaron varias isoformas de PRL en tejido pituitario como en plasma dado por modificaciones postraduccionales como fosforilación, glicosilación, sulfatación y desaminación. La fosforilación como la glicosilación disminuyen la capacidad biológica de la hormona.⁽⁴⁾

La principal isoforma de PRL identificada en individuos sanos y con hiperprolactinemia es la forma monomérica de 23KDa de 199 aminoácidos. Las otras formas están constituidas por dímeros circulantes que son las de 50KDa (*big* PRL) y la de alto peso molecular > 100KDa (*big-big* PRL o macroprolactina). Por clivaje de la hormona de 23KDa surgen las variantes de 14KDa, 16KDa y 22KDa.⁽⁴⁾⁽²⁾

La PRL ejerce su acción a través de un receptor transmembrana perteneciente a la superfamilia de receptores hematopoyéticos. La señalización intracelular está mediada por la proteína Janus proteína quinasa-2 (JAK-2) que activa una cascada de fosforilaciones con la consiguiente activación o inactivación génica.⁽²⁾

Epidemiología y causas de hiperprolactinemia

La hiperprolactinemia, definida por un alto nivel de prolactina sérica (PRL) por encima del límite superior estándar del rango normal, es una causa frecuente de hipogonadismo hipogonadotrópico adquirido. Se cree que está presente en el 10-25 % de las mujeres con amenorrea secundaria u oligomenorrea, en aproximadamente el 30 % de las mujeres con galactorrea o infertilidad, y en el 75 % de aquellas con amenorrea y galactorrea.

La elevación de los niveles séricos de PRL tiene múltiples etiologías que pueden dividirse en causas fisiológicas, farmacológicas y patológicas (TABLA 1 y 2). El prolactinoma es la causa más común de hiperprolactinemia crónica después del embarazo, hipotiroidismo primario y cuando se han excluido los fármacos que aumentan los niveles de PRL.⁽⁵⁾

Prolactinomas

Los prolactinomas son adenomas hipofisarios que secretan PRL. Representan el 40 % de todos los adenomas hipofisarios y aparecen más frecuentemente en mujeres. Según su tamaño se clasifican en microprolactinomas (< 10 mm) y macroprolactinomas (\geq 10 mm). El 90 % son microadenomas intraselares que no crecerán durante el seguimiento. Aunque raramente son hereditarios pueden formar parte de la neoplasia endocrina múltiple (MEN1). Los prolactinomas malignos son poco frecuentes.⁽⁶⁾

Hiperprolactinemia no tumoral

La PRL se halla sujeta al efecto inhibitorio de la dopamina. Por lo tanto, la hiperprolactinemia puede deberse no sólo a la hipersecreción tumoral, sino a diversas situaciones fisiológicas y patológicas, así como a múltiples fármacos que alteran la producción, el transporte o la acción de la dopamina.

Existen múltiples situaciones que pueden dar lugar a hiperprolactinemia (TABLA 1). Entre las causas fisiológicas se encuentran la gestación, la lactancia, el coito, el sueño, el ejercicio y el estrés.

La causa más frecuente de hiperprolactinemia no tumoral es la acción de fármacos, fundamentalmente antipsicóticos y neurolépticos (TABLA 2), pero también antihipertensivos bloqueantes de los canales de calcio (verapamilo), antidepresivos, antieméticos (metoclopramida), etc.

Diversos procesos hipotálamo-hipofisarios, además del prolactinoma, pueden producir hiperprolactinemia por daño de las neuronas dopaminérgicas, compresión del tallo hipofisario o co-secreción hormonal (adenoma secretor de GH y PRL). En la insuficiencia renal y hepática la concentración de PRL puede estar aumentada por una disminución del aclaramiento.

Enfermedades endocrinas muy prevalentes son causa de hiperprolactinemia. El hipotiroidismo primario puede asociarse con hiperprolactinemia leve que revierte al normalizar la función tiroidea, con levotiroxina. Por otra parte, hasta el 30 % de las mujeres con síndrome de ovario poliquístico presentan elevaciones leves de PRL.⁽⁷⁾

Macroprolactina

El aumento de macroprolactina es otra causa de hiperprolactinemia. Son moléculas de PRL de mayor tamaño en general por unión de la PRL a un anticuerpo (IgG), o bien por dimerización o glucosilación de la PRL monomérica, que se acumula por disminución de su aclaramiento. La macroprolactinemia se detecta con la precipitación de la muestra con polietilenglicol.⁽⁸⁾ Junto con los prolactinomas y el uso de antagonistas dopaminérgicos, la macroprolactinemia está entre las tres primeras causas de hiperprolactinemia, por lo que es un hallazgo frecuente en la práctica endocrinológica. Su prevalencia exacta se desconoce; según la población estudiada y el método utilizado, pueden ir desde el 9 hasta 46 %.⁽⁹⁾

Hiperprolactinemia en niños y adolescentes

Tiene una prevalencia del 0,4 al 5 % y se considera una endocrinopatía frecuente, aunque rara en la infancia. Las manifestaciones clínicas de la Hiperprolactinemia son diversas, pero generalmente específicas y fáciles de reconocer en la adolescencia, mientras que en la infancia la sintomatología neurológica es la más frecuente, con cefalea y déficit visual. Una vez que se identifica la presencia de hipersecreción de prolactina, es necesaria una evaluación adicional para establecer la causa subyacente a fin de preservar y restaurar el potencial de crecimiento normal temprano en la infancia.⁽¹⁰⁾

Aunque es raro, el prolactinoma pediátrico representa una de las formas más frecuentes de adenoma hipofisario. Los adenomas hipofisarios en niños y adolescentes son trastornos benignos con una incidencia estimada de 0,1/1.000.000. Estos tumores pueden ser secretores de hormonas (por

ejemplo, prolactinoma) o no secretores de hormonas (por ejemplo, Incidentalomas).

El prolactinoma pediátrico se detecta predominantemente en la pubertad temprana. La etiología exacta sigue siendo desconocida, aunque en la mayoría de los casos son formas esporádicas. Las niñas se ven afectadas con mayor frecuencia por microadenomas menos agresivos en comparación con los niños.

Los síntomas clínicos, la hipersecreción de prolactina y los hallazgos típicos de la resonancia magnética (RM) cerebral confirman el diagnóstico. El prolactinoma pediátrico también puede coexistir con deficiencias hormonales en la hormona estimulante del tiroides (TSH) y la hormona del crecimiento (GH), que es más común en los macroadenomas.

Los incidentalomas son lesiones hipofisarias asintomáticas que son más frecuentes los prolactinomas y también deben tenerse en cuenta.

Otras lesiones, como el quiste coloide congénito, también pueden causar hiperprolactinemia debido a la obstrucción del sistema venoso portal denominado «pseudoprolactinomas».

Recientemente, **SHARMA** y cols. detectaron en un estudio de cohorte que la hiperprolactinemia acompaña a un tercio de los niños con hipotiroidismo subclínico y más del 50 % de los niños con hipotiroidismo manifiesto.⁽¹¹⁾⁽¹²⁾

Otras patologías menos frecuentes que pueden generar hiperprolactinemia incluyen síndromes genéticos, como la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN 1) y el síndrome de McCune-Albright (MAS), enfermedades inflamatorias (hipofisitis linfocítica, meningitis), lesión del infundíbulo hipofisario y convulsiones (epilepsia, convulsiones febriles).

La hiperprolactinemia iatrogénica puede ser inducida por diversos medicamentos al igual que en los adultos.

De todas las causas de hiperprolactinemia mencionados anteriormente, los tratamientos farmacológicos (antiepilépticos, antipsicóticos) y los adenomas hipofisarios se consideran las causas de hiperprolactinemia más frecuentes en la infancia y la adolescencia, al igual que en adultos.⁽¹⁰⁾

Hiperprolactinemia en postmenopausia

La mayoría de los prolactinomas diagnosticados son macroadenomas. La mayoría no tiene síntomas específicos y los síntomas están más relacionados con el efecto de masa tumoral.⁽⁷⁾

Clínica

Independientemente de su causa, la hiperprolactinemia interfiere con la secreción pulsátil de hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH) e inhibe la secreción de hormona luteinizante (LH) y foliculoestimulante (FSH); en consecuencia, produce hipogonadismo en ambos sexos e infertilidad. Por otra parte, la masa tumoral de un prolactinoma puede producir efectos compresivos de las estructuras paraselares e hipopituitarismo (**TABLA 3**).

En mujeres, la mayoría de los prolactinomas son microadenomas y se presentan con alteraciones menstruales (oligoamenorrea), galactorrea e infertilidad. En algunas pacientes puede observarse anomalías en la fase lútea y ser causa de infertilidad, a pesar de tener ciclos regulares. En las mujeres posmenopáusicas, como consecuencia de la disminución fisiológica de los estrógenos, no se presentarán los síntomas clásicos sino

que la clínica se presenta fundamentalmente por el efecto masa del adenoma.

Por su parte y como consecuencia del estado hipogonádico, el hombre cursa con disminución del deseo sexual, disfunción eréctil, infertilidad y ginecomastia. La galactorrea se presenta en situaciones excepcionales ante concentraciones muy elevadas de PRL. En varones, el 80 % de los prolactinomas son macroadenomas por lo que suele haber clínica por efecto de masa (cefalea, pérdida visual) y/o por afectación de otros ejes hipofisarios.

El hipogonadismo inducido por la hiperprolactinemia se asocia con disminución de la densidad mineral ósea en ambos sexos, con pérdida predominante de hueso trabecular vertebral e incremento en el riesgo de fracturas, principalmente en mujeres con prolactinomas no tratados.

Los prolactinomas son raros en niños y adolescentes, y cursan con retraso puberal y/o clínica por efecto masa.⁽⁶⁾

Cuando la hiperprolactinemia es causada por un macroadenoma, pueden presentarse síntomas compresivos en relación con el tamaño del tumor. La cefalea de predominio frontal es frecuente y las alteraciones del campo visual varían en un amplio rango que va desde la cuadrantopsia hasta la clásica hemianopsia heterónima bitemporal. En presencia de grandes tumoraciones, el efecto de la compresión de otras células pituitarias o la compresión del tallo hipotálamo-hipofisario pueden desencadenar un hipopituitarismo. Manifestaciones atípicas como parálisis de pares craneales son más frecuentes en tumores malignos. En población pediátrica la sintomatología incluye pubertad retrasada en ambos sexos.⁽¹³⁾

En resumen, la PRL estimula la producción de leche por la glándula mamaria y que su secreción sostenida es capaz de alterar la síntesis de

esteroides sexuales gonadales al interrumpir la secreción pulsátil de GnRH y gonadotropinas, la galactorrea y la disfunción en la esfera reproductiva constituyen los marcadores clínicos de la hiperprolactinemia no fisiológica, sin embargo, un grupo de pacientes puede permanecer asintomático.

Diagnóstico

Para la correcta identificación de la etiología de la hiperprolactinemia se deben tener en cuenta algunos parámetros: *antecedentes* (síntomas, uso de sustancias que pueden elevar los niveles de PRL, estimulación mamaria excesiva, etc.); *exploración física* (galactorrea, ginecomastia, bocio, angiomas de araña, ascitis, edema facial, lesiones de la pared torácica, *piercings* del pezón, etc.), *características clínicas*, *hallazgos de laboratorio*, así como *estudios de imagen* de la silla turca.

Laboratorio: además de la determinación de PRL, deben obtenerse los niveles de TSH, T4 libre, creatinina y hepatograma para descartar causas secundarias de hiperprolactinemia.⁽¹⁴⁾ Los valores normales de PRL son entre 5-25 ng/ml en la mujer y 5-20ng/ml en hombre. (radioinmunoanálisis). Ante una determinación de un valor de PRL > 25 ng/ml se debe solicitar una segunda determinación para confirmar el diagnóstico. No debe realizarse *screening* de PRL en pacientes asintomáticas.⁽¹⁵⁾ Por otra parte, la acromegalia debe ser investigada con la medición de los niveles de IGF-1 en todos los pacientes con un adenoma de la pituitaria, a pesar de la falta de manifestaciones típicas de esta enfermedad.⁽¹⁶⁾ Finalmente, la medición de β -hCG es obligatoria en cualquier mujer en edad fértil con amenorrea, incluso si ella niega categóricamente esta posibilidad.⁽⁵⁾⁽¹⁶⁾

Como se comentó anteriormente, el cribado de macroprolactina a menudo debe considerarse, particularmente en casos con hiperprolactinemia asintomática o sujetos sin una causa obvia de hiperprolactinemia.⁽⁵⁾⁽⁹⁾⁽¹⁴⁾⁽¹⁶⁾

Teniendo en cuenta que las causas de hiperprolactinemia fisiológicas pueden interferir en la valoración de PRL se sugiere a las pacientes que el día previo a la extracción de sangre no realicen ejercicio físico intenso, evitar relaciones sexuales o estimulación mamaria 48 horas previas, dormir adecuadamente la noche anterior y al menos ocho horas de ayuno.

Imágenes: la resonancia nuclear magnética (RNM) hipofisaria con contraste endovenoso (gadolinio) es el método diagnóstico de elección. Está indicada después de la exclusión de enfermedades sistémicas y de la hiperprolactinemia inducida por fármacos.⁽⁵⁾⁽¹⁷⁾ El fundamento de esta recomendación es el hecho de que al menos el 10 % de la población adulta presenta un incidentaloma hipofisario cuando se somete a una tomografía computarizada (TC) cerebral o una RNM en la investigación de cefaleas o patología neurológica. Además, el hipotiroidismo primario puede generar hiperplasia hipofisaria que podría conducir a un diagnóstico erróneo de prolactinoma o adenoma no funcional. Este agrandamiento hipofisario es reversible con reemplazo de levotiroxina y normalización de TSH y T4 libre.⁽¹¹⁾

La magnitud de la elevación de PRL puede ser útil para determinar la etiología de la hiperprolactinemia. En pacientes con prolactinomas, los niveles de PRL circulantes suelen ser paralelos al tamaño del tumor. De hecho, los microprolactinomas suelen producir niveles de PRL de 100-200 ng/ml. Los macroprolactinomas se asocian típicamente con valores de PRL > 250 ng / mL, alcanzando 20.000 ng/mL o más.⁽⁷⁾⁽¹⁶⁾

Los niveles de PRL artificialmente bajos pueden ser el resultado del llamado efecto gancho o efecto *hook*, que debe considerarse en todos los casos de adenomas hipofisarios grandes (≥ 3 cm) asociados con niveles de PRL normales o levemente elevados (≤ 250 ng/ml). El efecto gancho es un artefacto de ensayo causado por un nivel extremadamente alto de PRL, que satura el anticuerpo de detección utilizado en el ensayo de PRL, lo que da como resultado un valor informado falsamente bajo. El efecto gancho se puede desenmascarar repitiendo la medición de PRL después de una dilución de muestra de suero 1:100. De hecho, este paso resultará en un aumento dramático en los niveles de PRL si el paciente tiene un macroprolactinoma, permaneciendo bajo en los casos de adenomas no funcionantes.⁽⁵⁾ Por lo tanto, una vez que se excluye la posibilidad de efecto gancho, un valor de PRL < 100 ng/ml en un paciente que presenta un macroadenoma prácticamente excluye un macroprolactinoma y es muy indicativo de un adenoma no funcionante.⁽¹⁶⁾

En los casos de hiperprolactinemia inducida por fármacos la elevación de PRL suele ser leve (25 a 100 ng/ml), aunque puede ser muy variable. En los pacientes tratados con fármacos que puedan causar hiperprolactinemia se sugiere realizar, si es posible, una nueva determinación de PRL tras al menos 72 horas de la suspensión de dicho fármaco. En el caso de medicación psicotrópica, la retirada del fármaco debe ser realizada por el psiquiatra, valorándose la posibilidad de administrar un tratamiento alternativo con menos efecto en las concentraciones de PRL.⁽⁶⁾⁽¹⁷⁾

Evaluación neuro-oftalmológica: se sugiere la realización de campo visual computarizado en aquellos pacientes que presenten macroadenoma hipofisario o alteraciones oftalmológicas al examen físico.

Densitometría mineral ósea (DMO): se sugiere la realización de DMO en aquellos pacientes que presenten hipogonadismo prolongado con posibilidades de daño en la mineralización ósea.⁽¹⁸⁾

Tratamiento

Los principales objetivos del tratamiento de la hiperprolactinemia son disminuir la síntesis de prolactina, restaurar la función gonadal y reducir el tamaño tumoral en el caso de los prolactinomas.

Estos objetivos se cumplen con los agonistas dopaminérgicos. Existen dos grupos de esta familia que son los derivados del cornezuelo del centeno (bromocriptina, cabergolina y pergolide) y los no derivados del cornezuelo del centeno (quinagolida). Son administrados por vía oral, aunque pueden utilizarse por vía vaginal si existiese intolerancia oral a la droga.⁽¹⁵⁾

Cabergolina

La cabergolina es un agonista dopaminérgico selectivo del receptor D2. La dosis inicial recomendada es de 0,5 mg semanales en pacientes con hiperprolactinemia idiopática o microprolactinomas. En pacientes con macroprolactinomas se aconseja iniciar con una dosis de 0,25 mg/semana y aumentar paulativamente debido a la posibilidad de la reducción abrupta del tamaño tumoral y la consiguiente hemorragia intratumoral que es considerada una urgencia neuroquirúrgica.⁽¹⁹⁾

Uno de los efectos adversos descritos de la cabergolina en pacientes con Parkinson es enfermedad valvular cardíaca; sin embargo no se ha

observado dicha enfermedad con las dosis utilizadas para el tratamiento de hiperprolactinemia.⁽¹⁵⁾

Es considerada la droga de elección en pacientes con hiperprolactinemia por la baja frecuencia de eventos adversos y su fácil administración.⁽¹⁸⁾

Bromocriptina

La bromocriptina es la droga más antigua utilizada para el tratamiento de la hiperprolactinemia. Es un agonista dopaminérgico del receptor D2 y antagonista del receptor D1. Posee una vida media corta por lo cual debe administrarse entre dos y tres veces por día. La dosis habitual es de 7,5 mg o menos aunque el rango terapéutico es entre 2,5 y 15 mg/día. Los efectos adversos más frecuentes son las náuseas, vómitos, hipotensión ortostática, mareos y cefaleas.⁽¹⁹⁾ Es el fármaco de elección para el tratamiento en la embarazada, en caso de que fuera necesario tratar, por la experiencia acumulada, pero es el peor tolerado por la frecuencia de efectos adversos.⁽⁶⁾

Asimismo, pergolide es un agonista dopaminérgico de receptores D1 y D2, demostró ser efectivo para reducir los niveles de prolactina y el tamaño tumoral en casos de prolactinoma pero se ha retirado del mercado por los efectos adversos valvulares cardíacos.⁽¹⁹⁾⁽⁶⁾

Quinagolida

La quinagolida es un agonista dopaminérgico no ergotamínico selectivo del receptor D2.⁽¹⁹⁾ Se utiliza una vez por día, la dosis inicial es de 25 ug/día y se aumenta progresivamente hasta 75 ug/día. El 50 % de los pacientes resistentes a bromocriptina responden a quinagolida.⁽⁶⁾ En comparación

con cabergolina, la quinagolida es menos eficaz para disminuir la hiperprolactinemia y posee más efectos adversos pero no posee riesgo valvular cardíaco. Es una droga que se continúa utilizando en Canadá y algunos países de Europa, pero se ha retirado del mercado en USA.⁽¹⁹⁾

Manejo del prolactinoma: se recomienda el tratamiento con agonistas dopaminérgicos con el objetivo de disminuir la síntesis de PRL, disminuir el tamaño tumoral y restaurar la función gonadal en aquellos pacientes sintomáticos con micro o macroadenomas hipofisarios.⁽¹⁸⁾

Debido a que los microadenomas raramente crecen, se aconseja no tratar a los pacientes asintomáticos que presentan microprolactinomas. Cabe destacar que si el paciente presenta un microadenoma y amenorrea se puede tratar con cabergolina o anticonceptivos orales.⁽¹⁸⁾⁽¹⁵⁾

El seguimiento de estos pacientes se basa en 1) medición de PRL al mes del inicio del tratamiento con agonistas dopaminérgicos; 2) repetir RNM al año en caso de microadenomas y a los tres meses en caso de macroadenomas con niveles de prolactina en aumento o con síntomas neurológicos nuevos; 3) campo visual computarizado en pacientes con macroadenomas por la posibilidad de afección de quiasma óptico; 4) evaluación y seguimiento de comorbilidades asociadas a la hiperprolactinemia (por ejemplo, evaluación de densidad mineral ósea).⁽¹⁸⁾

Se denomina resistencia a agonistas dopaminérgicos a aquella situación en la que con la dosis máxima tolerada no se logra la reducción del 50 % del tamaño tumoral y/o normalización de los valores séricos de prolactina. Esta situación se da con mayor frecuencia en los macroadenomas y se cree que una de las causas podría ser un menor número de receptores D2 en la superficie celular aunque la causa no es del todo clara.⁽¹⁸⁾

En la **TABLA 4** se mencionan las principales indicaciones de neurocirugía en pacientes con prolactinomas.⁽¹³⁾

Manejo de la hiperprolactinemia inducida por drogas: en pacientes sintomáticos con sospecha de hiperprolactinemia inducida por drogas se recomienda la suspensión del tratamiento durante tres días o sustitución por otra droga alternativa y la realización de un nuevo dosaje de PRL sérica para la confirmación diagnóstica. Si la droga no puede ser suspendida o si el inicio de la hiperprolactinemia no coincide con el inicio de la medicación se debe realizar RNM de hipófisis para descartar la presencia de adenoma. Se sugiere no tratar a los pacientes asintomáticos que presenten hiperprolactinemia inducida por drogas. Sin embargo, se sugiere el inicio con estrogenoterapia o con testosterona en aquellos pacientes que presenten hiperprolactinemia inducida por drogas para evitar el hipogonadismo y los efectos deletéreos del mismo a largo plazo.⁽¹⁸⁾

Manejo de la hiperprolactinemia secundaria a enfermedad sistémica: no existe evidencia para el tratamiento con agonistas dopaminérgicos en pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática. Debido a que la cabergolina presenta una importante excreción biliar se desaconseja su uso en pacientes con insuficiencia hepática. En pacientes con hipotiroidismo, el tratamiento con levotiroxina y la normalización de la TSH, normaliza la hiperprolactinemia sin la necesidad de indicar agonistas dopaminérgicos.⁽¹⁵⁾

Manejo de hiperprolactinemia en embarazo: durante el embarazo, los estrógenos aumentan la síntesis de PRL y generan hiperplasia del lactotrofo. A pesar de esto, se ha evidenciado que el embarazo podría tener un efecto beneficioso en algunos prolactinomas, observándose reducción de los valores séricos entre el 17 y 37 % de las pacientes. Esto

podría deberse a cambios en la vascularización tumoral, infartos y/o hemorragias.⁽¹⁵⁾ Existe evidencia de que la bromocriptina atraviesa la placenta y que no aumenta el riesgo de malformaciones fetales ni abortos. La cabergolina se consideraría una droga segura también pero se necesitan más ensayos clínicos para avalar esta situación, por lo cual se sugiere instruir a las pacientes a que cuando se realiza el diagnóstico de embarazo deben suspender cualquier agonista dopaminérgico. Asimismo si la paciente presenta microprolactinoma o hipeprolactinemia idiopática se debe suspender cabergolina. Si la paciente presenta un macroadenoma se debería cambiar la cabergolina a bromocriptina al iniciar la búsqueda de embarazo, especialmente si se trata de tumores invasores o que comprimen el quiasma óptico. Para el seguimiento de estas pacientes, no se aconseja el dosaje de prolactina sino la valoración clínica y en casos de macroprolactinomas con síntomas compresivos como cefalea progresiva o alteraciones del campo visual la realización de campo visual y RNM sin gadolinio.⁽¹⁸⁾

Consideraciones finales

La hipeprolactinemia es un motivo frecuente de consulta en el consultorio de endocrinología y ginecología. Es causa de infertilidad, oligomenorrea y amenorrea. Para realizar el diagnóstico es necesario realizar la toma de muestra en condiciones óptimas y repetir el dosaje cuando los valores son dudosos. No se aconseja el cribado de PRL a mujeres asintomáticas. Ante la confirmación diagnóstica de hipeprolactinemia excluyendo causas secundarias a enfermedades sistémicas y drogas, se sugiere la realización de RNM con contraste para diagnóstico de adenoma productor de PRL o prolactinoma. El tratamiento

de primera línea debe ser la cabergolina en una dosis semanal con controles bioquímicos, de imágenes y/o neuro-oftalmológicos seriados.

Apéndice

TABLA 1: CAUSAS DE HIPERPROLACTINEMIA

Fisiológicas: gestación, lactancia, estimulación del pezón, coito, sueño, ejercicio, estrés

Farmacológicas

Neurolépticos/antipsicóticos: fenotiacinas, haloperidol, butirofenonas

Antidepresivos: tricíclicos, inhibidores de la monoaminoxidasa, inhibidores de la recaptación de la serotonina

Antihistamínicos H2

Estrógenos: anticonceptivos orales

Antihipertensivos: verapamilo, metildopa

Anestésicos

Anticonvulsivantes

Opiáceos: cocaína, morfina, heroína

Benzodiazepinas

Bloqueadores dopaminérgicos: metoclopramida, sulpiride, domperidona, cisaprida, Serotonina, noradrenalina

Procesos hipotálamo-hipofisarios

Patología hipofisaria: prolactinomas, acromegalia, adenomas plurihormonales, cirugía, radioterapia, traumatismo, hipofisitis

Patología hipotalámica/compresión del tallo hipofisario: tumores (craniofaringioma, germinoma, meningioma, metástasis, quiste de Rathke, etc), granulomas, enfermedades infiltrativas, traumatismos con sección del tallo

Otros procesos

Insuficiencia renal crónica e insuficiencia hepática

Hipotiroidismo primario

Síndrome de ovario poliquístico

Neurogénicas: trauma torácico, herpes zoster

Hiperprolactinemia idiopática

Macroprolactina

TABLA 2: PREVALENCIA DE HIPERPROLACTINEMIA CON LOS DISTINTOS ANTIPSICÓTICOS

Antipsicóticos de primera generación
Clorpromazina, haloperidol, perfenazina 33-87%
Antipsicóticos de segunda generación
Amisulpirida 100 %
Aripripazol 3,1-5%
Clozapina < 5%
Olanzapina 6-40%
Quetiapina 0-29%
Risperidona 72-100%
La paliperidona es un metabolito activo de la risperidona con una elevada prevalencia de hiperprolactinemia

ADAPTADO DE HALPERIN RABINOVICH I, CÁMARA GÓMEZ R, GARCÍA MOURIZ M, OLLERO GARCÍA-AGULLÓ D
 GUÍA CLÍNICA DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL PROLACTINOMA Y LA HIPERPROLACTINEMIA
 ENDOCRINOL Y NUTR. 2013;60(6):308-319

TABLA 3: MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA HIPERPORLACTINEMIA

<i>Por hipersecreción hormonal (por inhibición del eje gonadotropo)</i>	
Mujeres	Hombres
Alteraciones menstruales (amenorrea/oligomenorrea)	Disfunción eréctil y disminución del deseo sexual
Galactorrea	Disminución caracteres sexuales secundarios, infertilidad
Infertilidad	Ginecomastia
Disminución del deseo sexual	Disminución de la masa muscular
Osteoporosis	Osteoporosis
	Galactorrea
<i>Por efecto de masa</i>	
Cefalea	
Alteraciones visuales	

Hipopituitarismo

Parálisis de pares craneales (pares III, IV y VI) por compresión en el seno cavernoso

ADAPTADO DE AGUIRRE M, LUNA M, REYES Y, ZERPA Y, VIELMA M

DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA HIPERPROLACTINEMIA

REV VENEZ ENDOCRINOL Y METAB. 2013;11(1):26-38

TABLA 4: INDICACIONES DE NEUROCIRUGÍA EN PACIENTES CON PROLACTINOMAS

Aumento del tamaño tumoral a pesar de tratamiento médico óptimo

Apoplejía hipofisaria

Intolerancia al tratamiento con agonistas dopaminérgicos

Macroadenoma resistente a agonistas dopaminérgicos

Compresión persistente de quiasma óptico después de terapia médica óptima

Prolactinoma quístico que no responde médicamente

Pérdida de líquido cefalorraquídeo

Macroadenoma en paciente con condición psiquiátrica que contraindique el uso de agonistas dopaminérgicos

ADAPTADO DE AGUIRRE M, LUNA M, REYES Y, ZERPA Y, VIELMA M

DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA HIPERPROLACTINEMIA

REV VENEZ ENDOCRINOL Y METAB. 2013;11(1):26-38

Bibliografía

- (1) GREGERSON KA. Prolactin: Structure, function, and regulation of secretion. In: Knobil Neill's Physiology of Reproduction. Third edition, 2006; pp. 1703-1726. <<https://doi.org/10.1016/B978-012515400-0/50037-3>>
- (2) BERNARD V, YOUNG J, CHANSON P, BINART N. New insights in prolactin: Pathological implications. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11(5):265-275. <<https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.36>>
- (3) SAMPERI I, LITHGOW K, KARAVITAKI N. Clinical Medicine Hyperprolactinaemia. *J Clin Med.* 2019;8(12):2203. <<https://doi.org/10.3390%2Fjcm8122203>>
- (4) PISSONI C, NIETO L, RAÑA M, LEZCANO L, SALTOS M, FENILI C, KOZAK A. Prolactina como inmunomodulador en las enfermedades autoinmunes. *Rev Arg Endocrin Metab.* 2019;2(56):43-49. <https://raem.org.ar/articulos_raem/prolactina-como-inmunomodulador-en-las-enfermedades-autoinmunes/>
- (5) VILAR L, VILAR CF, LYRA R, DA CONCEIÇÃO FREITAS M. Pitfalls in the Diagnostic Evaluation of Hyperprolactinemia. *Neuroendocrinology.* 2019;109(1):7-19. <<https://doi.org/10.1159/000499694>>
- (6) HALPERIN RABINOVICH I, CÁMARA GÓMEZ R, GARCÍA MOURIZ M, OLLERO GARCÍA AGULLÓ D. Guía clínica de diagnóstico y tratamiento del prolactinoma y la hiperprolactinemia. *Endocrinol y Nutr.* 2013;60(6):308-319. <<https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-guia-clinica-diagnostico-tratamiento-del-S1575092213000296>>
- (7) PEKIĆ S, MEDIC STOJANOSKA M, POPOVIC V. Hyperprolactinemia/Prolactinomas in the Postmenopausal Period: Challenges in Diagnosis and Management. *Neuroendocrinology.* 2019;109(1):28-33. <<https://doi.org/10.1159/000494725>>
- (8) CHE SOH NAA, YAACOB NM, OMAR J, JELANI AM, SHAFII N, ISMAIL TST, et al. Global prevalence of macroprolactinemia among patients with hyperprolactinemia: A systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(21):1-16. <<https://doi.org/10.3390/ijerph17218199>>
- (9) GARCÍA LIZASO H, GARCÍA GARCÍA Y. Características clínicas y manejo de la macroprolactinemia como causa de hiperprolactinemia. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología.* 2018;44(1):1-12. <<http://revginecobstetricia.sld.cu/index.php/gin/article/view/316/247>>
- (10) EREN E, TÖREL ERGÜR A, PINAR İŞGÜVEN Ş, ÇELEBI BITKIN E, BERBEROĞLU M, ŞIKLAR Z, et al. Clinical and laboratory characteristics of hyperprolactinemia in children and

- adolescents: National survey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2019;11(2):149–156.
<<https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2018.2018.0206>>
- (11) SHARMA N, DUTTA D, SHARMA LK. Hyperprolactinemia in children with subclinical hypothyroidism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017;9(4):350–354.
<<https://doi.org/10.4274%2Fjcrpe.4536>>
- (12) MATALLIOTAKIS M, KOLIARAKIS I, MATALLIOTAKI C, TRIVLI A, HATZIDAKI E. Clinical manifestations, evaluation and management of hyperprolactinemia in adolescent and young girls: A brief review. *Acta Biomed*. 2019;90(1):149–157.
<<https://doi.org/10.23750%2Fabm.v90i1.8142>>
- (13) AGUIRRE M, LUNA M, REYES Y, ZERPA Y, VIELMA M. Diagnóstico y manejo de la hiperprolactinemia. *Rev Venez Endocrinol y Metab*. 2013;11(1):26–38.
<http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-31102013000100005>
- (14) CORTET-RUDELLI C, SAPIN R, BONNEVILLE JF, BRUE T. Etiological diagnosis of hyperprolactinemia. *Ann Endocrinol*. 2007;68(2–3):98–105.
<<https://doi.org/10.1016/j.ando.2007.03.013>>
- (15) BOZZA L, BELARDO A. Manejo de la hiperprolactinemia en la mujer. *Rev SAEGRE*. 2015;22(1):51–57. <<http://www.saegre.org.ar/revista/numeros/2015/n1/51-57-2015n1.pdf>>
- (16) VILAR L, ABUCHAM J, ALBUQUERQUE JL, ARAUJO LA, AZEVEDO MF, BOGUSZEWSKI CL, et al. Controversial issues in the management of hyperprolactinemia and prolactinomas – An overview by the neuroendocrinology department of the Brazilian society of endocrinology and metabolism. *Arch Endocrinol Metab*. 2018;62(2):236–263. <<https://doi.org/10.20945/2359-3997000000032>>
- (17) RIZZO LFL, MANA DL, SERRA HA, DANILOWICZ K. Prolactin physiology Hyperprolactinemia secondary to the treatment of psychiatric disorders. *Medicina*. 2020;80:670–680.
<<https://www.medicinabuenosaires.com/revistas/vol80-20/n6/670.pdf>>
- (18) MELMED S, CASANUEVA FF, HOFFMAN AR, KLEINBERG DL, MONTORI VM, SCHLECHTE JA, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):273–288.
<<https://doi.org/10.1210/jc.2010-1692>>

- (19) COLAO A, SAVASTANO S. Medical treatment of prolactinomas. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7(5):267–278. <<https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.37>>

