



Diagnóstico y tratamiento actual de la hiperprolactinemia

Virgilio Melgar,^a
Etual Espinosa,^b
Ernesto Sosa,^b
María José Rangel,^a
Dalia Cuenca,^a
Claudia Ramírez,^{a,b}
Moisés Mercado,^b

Current diagnosis and treatment of hyperprolactinemia

Hyperprolactinemia is a frequent neuroendocrinological condition that should be approached in an orderly and integral fashion, starting with a complete clinical history. Once physiological causes such as pregnancy, systemic disorders such as primary hypothyroidism and the use of drugs with dopamine antagonistic actions such as metochlopramide have been ruled out, the most common cause of hyperprolactinemia is a PRL-secreting pituitary adenoma or prolactinoma. Prolactinomas are usually classified as microprolactinomas (less than 1 cm) or macroprolactinomas (larger than 1 cm), which can either be confined or invasive. The hormonal consequence of hyperprolactinemia is hypogonadism; in women, this is manifested as amenorrhea/oligomenorrhea, anovulation and galactorrhea, whereas in men the main complaints are a diminished libido and erectile dysfunction. Macroprolactinomas can also present with symptoms and signs resulting from mass effect of the tumor, such as headaches and visual field defects. Other structural causes of hyperprolactinemia include non-functioning pituitary adenomas and infiltrative disorders, which can interrupt the inhibitory, descending dopaminergic tone. The primary treatment of prolactinomas is pharmacological with dopamine agonists such as cabergoline.

La hiperprolactinemia es uno de los trastornos neuroendocrinológicos más frecuentes y su abordaje debe hacerse de manera ordenada e integral, partiendo de una historia clínica completa. Una vez excluidas las causas fisiológicas, como el embarazo, enfermedades sistémicas (como el hipotiroidismo primario) y el uso de fármacos con acción antidopaminérgica (como la metoclopramida), la causa más común de la hiperprolactinemia es la presencia de un adenoma hipofisario productor de prolactina (PRL) o prolactinoma. Los prolactinomas se clasifican por su tamaño en microprolactinomas (menores de 1 cm) y macroprolactinomas (mayores de 1 cm), los cuales a su vez pueden ser intraselares o invasivos. La consecuencia hormonal de la hiperprolactinemia es el hipogonadismo; en la mujer, esto se manifiesta como amenorrea/oligomenorrea, anovulación y galactorrea, mientras que en el hombre la manifestación consiste en la disminución de la libido y disfunción eréctil. En el caso de los macroprolactinomas, no es infrecuente encontrar síntomas y signos de efecto de masa como cefalea y alteraciones en los campos visuales. Otras causas estructurales de hiperprolactinemia son los adenomas no funcionantes y las enfermedades infiltrativas de la hipófisis, las cuales interrumpen el tono dopaminérgico descendente. El tratamiento primario de los prolactinomas es farmacológico, a base de agonistas dopaminérgicos, como la cabergolina.

Keywords

Prolactin
Hyperprolactinemia
Prolactinoma
Dopamine agonists
Ergolines

Palabras clave

Prolactina
Hiperprolactinemia
Prolactinoma
Agonistas dopaminérgicos
Ergolinas

^aCentro Neurológico, Centro Médico ABC

^bUnidad de Investigación en Endocrinología Experimental, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social

Distrito Federal, México

Comunicación con: Moisés Mercado

Teléfono: (55) 5281 3085

Correos electrónicos: mmercadoa@yahoo.com, moises.mercado@endocrinologia.org.mx

La prolactina (PRL) es una hormona glucoproteica producida por los lactotrofos de la adenohipófisis. Si bien sus funciones reguladoras de la lactancia están bien establecidas, los efectos biológicos de la PRL aún no se conocen en su totalidad e incluyen acciones a nivel metabólico e inmunológico. La hiperprolactinemia es uno de los trastornos neuroendocrinos más comunes y puede deberse a estados fisiológicos (como el coito y la estimulación del pezón), al efecto de medicamentos inhibidores del tono dopaminérgico (como la metoclopramida) o a la presencia de tumores del lactotrofo. En la evaluación del paciente con hiperprolactinemia, una historia clínica detallada puede evitar la realización de estudios innecesarios de laboratorio y gabinete, cuyos resultados pueden confundir más que ayudar al establecimiento de un diagnóstico etiológico.¹⁻³

Epidemiología

La incidencia y prevalencia de la hiperprolactinemia varía dependiendo de la población estudiada. La incidencia se estima en 8.7 por 100 000 personas al año en mujeres y de 1.4 por 100 000 personas al año en hombres.⁴ En la población abierta se estima una prevalencia de 0.4 % y del 5 % en mujeres que acuden a clínicas de planificación familiar.⁵ Entre mujeres que presentan trastornos menstruales como amenorrea

primaria, oligomenorrea y sangrado uterino disfuncional la prevalencia de hiperprolactinemia es baja; sin embargo, en mujeres con amenorrea secundaria la prevalencia llega a ser de entre 5.5 y 13.8 % para mujeres entre 11 y 20 años y 31 y 30 años de edad, respectivamente.⁶ En mujeres con galactorrea la prevalencia es de 25; si además de galactorrea existen alteraciones mensuales, la prevalencia se eleva hasta un 46 %.^{7,8} El grupo etario más comúnmente afectado por la hiperprolactinemia son las mujeres entre los 25 y los 34 años.⁴ Aunque en la mayoría de las publicaciones se habla de una prevalencia entre mujeres que acuden a clínicas de fertilidad de entre el 30 y el 80 %, la frecuencia de hiperprolactinemia en mujeres asintomáticas pero infértiles es de alrededor del 5 %.^{8,9}

Entre hombres con disfunción eréctil, la prevalencia de hiperprolactinemia es del 13 %, aunque estudios más recientes no parecen encontrar una diferencia estadísticamente significativa en la prevalencia de hiperprolactinemia entre hombres con y sin disfunción eréctil.^{2,3}

Regulación de la prolactina

La PRL es una hormona de 199 aminoácidos y peso molecular de 23 kDa que presenta homología importante con la hormona de crecimiento (GH) y el lactógeno placentario humano (HPL). Es sintetizada principalmente en las células lactotropas de la adenohipófisis, las cuales son únicas entre las células endocrinas, ya que poseen una alta actividad secretora basal. Por este mismo motivo, la regulación de la secreción de PRL es principalmente inhibitoria y está mediada por la dopamina.¹⁰ Las neuronas dopaminérgicas de los núcleos arcuato y paraventricular son las directamente involucradas en la regulación de la PRL. Estas neuronas liberan dopamina a la región perivascular de la eminencia media, desde donde el neurotransmisor ingresa a los vasos portales largos y alcanza la adenohipófisis. La dopamina actúa sobre receptores específicos acoplados a proteína Gi (D2R) y localizados en la membrana del lactotrofo, lo cual inhibe la síntesis y la liberación de PRL. Otros factores inhibidores de la PRL son el ácido gama aminobutírico (GABA) y la somatostatina. También existen factores estimuladores de la secreción de PRL como neurotensina, oxitocina, serotonina y, la más importante, la hormona liberadora de tirotropina (TRH), si bien su importancia en la regulación fisiológica de la PRL es mínima (figura 1).^{10,11}

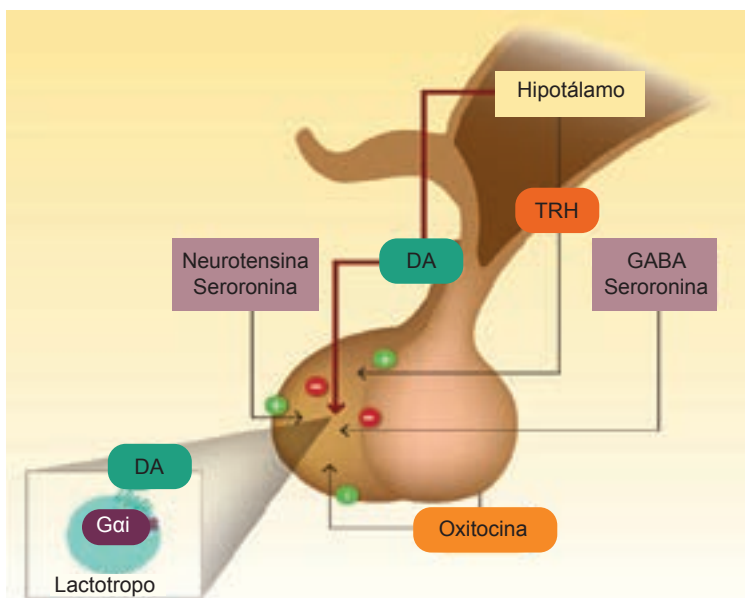


Figura 1 Regulación de la secreción de prolactina. Agonistas y antagonistas endógenos de la secreción de prolactina y la acción de la DA sobre su receptor heptaélico acoplado a la proteína Gαi en la célula lactotrofo. DA = dopamina; DR2 = receptor de dopamina tipo 2; Gαi: Subunidad alfa de la proteína G; TRH = hormona liberadora de tirotropina; GABA = ácido gamma-aminobutírico

Mecanismo de acción de la prolactina

La PRL ejerce sus diversos efectos en los tejidos blanco al unirse a un receptor de membrana especí-

fico (PRLR), el cual pertenece a la superfamilia de receptores de citocinas tipo I, que incluye también al receptor de GH y de varias interleucinas. El PRLR está conformado por un dominio extracelular que se encarga de unir al ligando, una porción transmembrana y un dominio intracelular que está a cargo de la traducción de señal; la señalización de este receptor depende del reclutamiento de la cinasa Janus (JAK2), que fosforila sitios específicos de la porción intracelular del PRLR; esto resulta en la fosforilación de STAT 5 (del inglés *signal transducers and activators of transcription*, o transductores de señal y activadores de la transcripción), lo cual finalmente da lugar a la regulación en la expresión de diversos genes (figura 2).^{12,13,14}

Efectos fisiológicos y fisiopatológicos de la prolactina en la reproducción humana

Diferenciación y crecimiento de la glándula mamaria

La PRL es indispensable para la proliferación del tejido epitelial mamario, acción que se logra indirectamente a través de la inducción de la expresión del

ligando de RANK (del inglés *receptor activator of nuclear factor kappa* o receptor activador del factor nuclear kappa). El RANK induce la proliferación y la diferenciación de las células alveolares mamarias, las cuales son las responsables de la secreción de leche. Durante la lactancia, la prolactina regula la secreción de proteínas de la leche (que incluyen la caseína, la lactoglobulina, la lactoalbúmina) y de enzimas (como la lactosa sintetasa, la lipoprotein-lipasa, y la sintasa de ácidos grasos).^{12,13,14}

Efectos reproductivos

Los efectos reproductivos de la PRL en los humanos no se conocen en su totalidad y aún no se ha identificado un síndrome asociado a su deficiencia. El efecto hormonal mejor conocido de la hiperprolactinemia es el hipogonadismo hipogonadotrópico. La PRL actúa sobre sus receptores en las neuronas del núcleo arcuato del hipotálamo, lo cual disminuye la producción de kisspeptina y resulta en una disminución en la amplitud de los pulsos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). Consecuentemente hay una reducción en la síntesis y secreción de LH y FSH, y posteriormente de estrógenos y testosterona.¹⁵ Estudios recientes indican que la PRL puede participar en la regulación de la libido, en especial en el hombre.^{3,15}

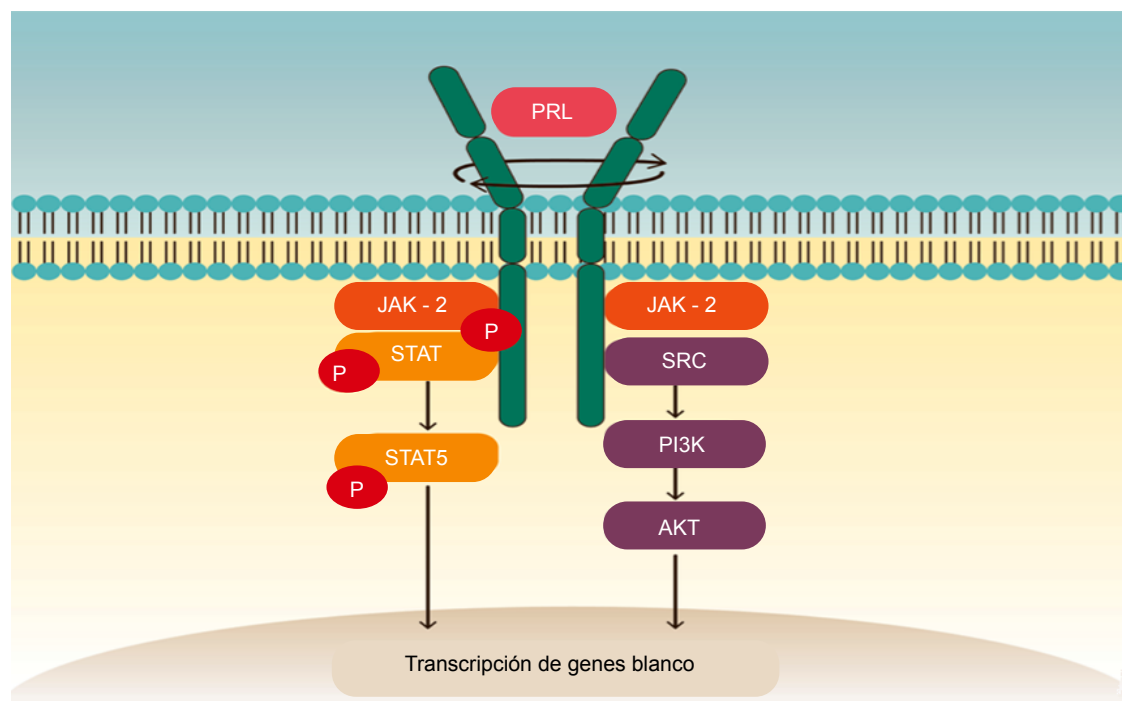


Figura 2 Mecanismo de acción de la prolactina. Acción de la prolactina a través de vías STAT 5 dependientes y STAT 5 independientes

PRL = Prolactina; JAK-2 = cinasa asociada a Janus 2; STAT = transductor de señal y activador de la transcripción; P = fósforo; SRC = protooncogen tirosina de proteína cinasa (sarcoma); PI3K = fosfatidil-inositol-3-cinasa; AKT = protein-cinasa B

Manifestaciones clínicas de la hiperprolactinemia

Los síntomas clásicos de la hiperprolactinemia son galactorrea, oligomenorrea, disminución de la libido, disfunción eréctil, e infertilidad. Cuando la hiperprolactinemia está causada por un adenoma hipofisario y dependiendo del tamaño y la localización del mismo, podemos encontrar síntomas y signos que resultan del efecto de masa de la lesión, tales como la cefalea y las alteraciones campimétricas.^{6,9,16}

Diagnóstico y causas de la hiperprolactinemia

La documentación de la hiperprolactinemia debe hacerse en una muestra de sangre tomada por venopunción y con el menor estrés posible, ya que este puede elevar las cifras de PRL a más de 30 ng/mL.^{17,18}

El diagnóstico diferencial de la hiperprolactinemia es extenso y en ocasiones complejo; deben considerarse causas fisiológicas, patológicas, medicamentos y problemas analíticos, como la macroprolactinemia.^{8,18}

Causas fisiológicas

La principal causa fisiológica de hiperprolactinemia es el embarazo. Durante el embarazo hay una hiperplasia de la adenohipófisis, sobre todo a expensas de los lactotrofos debido al estímulo estrogénico persistente. En el embarazo, la adenohipófisis puede aumentar hasta dos o tres veces su tamaño normal y las concentraciones séricas de PRL pueden aumentar más de 10 veces.¹⁹ En el periodo posparto, la lactancia produce picos en la secreción de PRL a través de un arco reflejo que comienza con la succión del pezón, toma relevo en la médula espinal y viaja hacia el hipotálamo a través del nervio vago donde se inhiben las neuronas dopaminérgicas. En caso de no haber lactancia materna las concentraciones séricas de PRL se normalizan seis semanas después del parto.²⁰

Otras situaciones fisiológicas que resultan en elevación de PRL son el coito, el estrés, el dolor y el ejercicio; sin embargo, estas rara vez producen incrementos significativos en las concentraciones séricas de la hormona.¹⁸

Causas medicamentosas

La lista de medicamentos capaces de producir hiperprolactinemia es amplia; sin embargo, los más comunes son los antipsicóticos típicos (cuadro I). Entre el 38 y el 70 % de los pacientes tratados con estos medicamentos presentan hiperprolactinemia. La mayoría de los antipsicóticos típicos son antagonistas dopaminérgicos y este

es el mecanismo por el cual causan hiperprolactinemia. Los antipsicóticos atípicos tienen una menor capacidad de producir hiperprolactinemia. Otros medicamentos, como los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, también pueden inducir hiperprolactinemia y los benzodiazepínicos, al potenciar el estímulo gabaérgico, también tienen esta capacidad. Otro grupo de fármacos notorio por su capacidad de inducir hiperprolactinemia son los antieméticos antagonistas dopaminérgicos, como la metoclopramida y la domperidona. La concentración de PRL sérica inducida por medicamentos suele ser de entre 25 y 100 ng/mL; sin embargo, la risperidona y la amisulpirida pueden elevar la PRL hasta 200 ng/mL. Descartar el uso de estos fármacos es importante si tomamos en cuenta que algunos de ellos son de uso frecuente y en algunos casos, los pacientes ignoran su consumo o le dan poca importancia.²¹⁻²⁵

Macroprolactinemia

La forma monomérica de la PRL tiene un peso molecular de 23 kDa y representa el 65-85 % de la PRL circulante. Existen otras formas circulantes, como la *big prolactin* de 40-60 kDa y la *big-big prolactin* (macroprolactina) de más de 150 kDa, las cuales representan menos del 20 % de la PRL circulante. El 90 % de la macroprolactina está constituido por prolactina unida a IgG.^{26,27} En el 3.68 % de la población general y entre el 10 y el 26 % de la población con hiperprolactinemia, la macroprolactina es la forma dominante. Esta forma de PRL no tiene actividad biológica, sin embargo posee una vida media prolongada en la circulación debido a que no atraviesa la membrana glomerular. La importancia de diagnosticar la macroprolactinemia es que constituye una causa frecuente de hiperprolactinemia que no amerita tratamiento.²⁸ La investigación de la macroprolactinemia es sencilla, pero no está disponible en la mayoría de los laboratorios de rutina. El método diagnóstico más utilizado es el tratamiento del suero con polietilenglicol (PEG), para precipitar la PRL unida a inmunoglobulinas, seguido de la medición de PRL en el suero supernadante. Si el porcentaje de la PRL recuperado en el suero tratado con PEG es menor al 60 % con respecto al suero no tratado se establece el diagnóstico de macroprolactinemia. Si la medición de PRL en el suero precipitado está en el rango de normalidad del laboratorio, el paciente no necesita tratamiento; sin embargo, si la medición de PRL en el suero precipitado sigue estando por arriba del límite superior normal para ese laboratorio, se establece el diagnóstico de hiperprolactinemia con macroprolactinemia y estos pacientes pueden ser candidatos a intervención terapéutica.^{26,27,28}

Cuadro I Fármacos inductores de hiperprolactinemia²¹⁻²⁵

Clase de medicamento	Medicamento	Mecanismo de acción
Antipsicóticos	Clorpromazina	Agonistas D2
	Levomepromazina	
	Haloperidol	Agonistas D2 y Agonista 5HT-2
	Risperidona	
	Amisulpride	
	Tioridazina	
	Zotepina	
Antidepresivos	Imipramina	Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina
	Desimipramina	
	Amitriptilina	
	Paroxetina	
	Fluoxetina	
	Citalopram	
Inhibidores de la MAO	Selegelina	Inhiben la síntesis de dopamina
	Pergolina	
Procinéticos digestivos	Metoclopramida	Antagonistas D2
	Domperidona	
	Cinitaprida	
	Mosaprida	
Opioides	Morfina	Agonistas del receptor mu
	Metadona	
Antibochornos	Veraliprida	Antagonistas D2
Antihipertensivos	Verapamilo	Inhibidor de canales de calcio
	Alfa-metildopa	Falso neurotransmisor que compite con la dopamina
	Reserpina	Depleción de dopamina
Antagonistas H2	Ranitidina	Inhibición de neuronas dopaminérgicas
	Cimetidina	

D2 = receptor de dopamina 2; 5-HT2: receptor 5 hidroxitriptamina 2; MAO = monoamino oxidasa; H2 = receptor de histamina 2

Causas patológicas

Enfermedades infiltrativas y granulomatosas de la hipófisis

Estas enfermedades no suelen producir síndromes de hipersecreción hormonal; más bien, suelen ser causa de deficiencias hormonales. En este contexto, la hiperprolactinemia se debe a la interrupción del tono

dopaminérgico hipotálamico por infiltración del tallo hipofisario.²⁹ Condiciones como la hipofisitis linfocítica, la sarcoidosis, la granulomatosis con poliangeitis y la histiocitosis de células de Langerhans pueden cursar con hiperprolactinemia, usualmente menor a 100 ng/mL, entre el 20 y el 50 % de los casos.^{30,31,32} Una causa del mismo mecanismo, pero aún más rara, es la hiperprolactinemia que en ocasiones encontramos en los abscesos hipofisarios y las infecciones fúngicas y micóticas, así como en las metástasis hipofisarias.^{29,33}

Enfermedades sistémicas

- Insuficiencia renal crónica. La hiperprolactinemia se presenta entre el 30 y el 65 % de los casos como consecuencia de una disminución en su eliminación renal y quizás también debido a un aumento en la secreción hipofisaria por un estímulo aún no identificado.^{34,35}
- Insuficiencia hepática crónica. Si bien tradicionalmente se ha considerado la insuficiencia hepática avanzada como causa de hiperprolactinemia debido al hiperestrogenismo, en un estudio en 178 pacientes con insuficiencia hepática, la mayoría en estadio Child-Pugh B y C, únicamente 18 cursaban con hiperprolactinemia. De estos 18 pacientes, únicamente en tres no se identificó otro factor que explicara la hiperprolactinemia.³⁶
- Hipotiroidismo primario. En el hipotiroidismo primario, hay una elevación de la TRH, la cual actúa sobre las células lactotropas estimulando la síntesis y secreción de la PRL. La prevalencia de hiperprolactinemia en hipotiroidismo primario e hipotiroidismo subclínico es de aproximadamente 21 y 8 %, respectivamente.³⁷
- Síndrome de ovarios poliquísticos. Tradicionalmente se ha relacionado el síndrome de ovarios poliquísticos con la hiperprolactinemia. El estado hiperestrogénico característico del síndrome de ovarios poliquísticos se ha propuesto como estímulo para el lactotrofo hipofisario. Esta propuesta ha sido cuestionada a últimas fechas. En estudios recientes no se ha encontrado relación entre el síndrome de ovarios poliquísticos y la hiperprolactinemia, por lo cual este sigue siendo un tema de controversia.^{38,39}

Tumores hipofisarios que no son prolactinomas

Quizás uno de los retos diagnósticos más importantes en la evaluación de la hiperprolactinemia es la diferenciación entre un prolactinoma y otros tumores hipofisarios que cursan con hiperprolactinemia. Cualquier tumor sellar que cause compresión del tallo hipofisario puede producir hiperprolactinemia por disrupción del efecto inhibitorio de la dopamina sobre el lactotrofo (efecto de tallo). Sin embargo, cuando se trata de tumores del somatotrofo y tumores bioquímicamente silentes, esta diferenciación puede ser más difícil.^{40,41} Se sabe que entre el 20 y el 25 % de los tumores del somatotrofo cosecretan PRL y pueden cursar con hiperprolactinemia en rangos superiores a lo visto en el efecto de tallo.⁴²

Los adenomas hipofisarios clínicamente no funcionantes pueden causar hiperprolactinemia por efecto de tallo y cursar con hiperprolactinemia moderada, pocas veces superior a 200 ng/mL. Para

diferenciar este fenómeno de un prolactinoma es fundamental tener en cuenta dos conceptos importantes: 1) suele existir una correlación entre el tamaño de un prolactinoma y la cantidad de PRL que este secreta; 2) en situaciones de hiperprolactinemia extrema, con PRL por arriba del límite superior de detección del ensayo utilizado para medirla, la concentración de esta puede ser reportada erróneamente como inferior a la concentración real, fenómeno llamado *efecto hook* o *efecto de gancho*. Por tal motivo, para diferenciar un macroadenoma hipofisario no funcionante de un prolactinoma con este efecto, se recomienda la medición de la PRL diluida, especialmente cuando hay hiperprolactinemia leve.⁴³

Prolactinoma

Este es la causa más común de hiperprolactinemia sostenida, después de los fármacos y el hipotiroidismo, y representa aproximadamente 50 % de los adenomas de la adenohipófisis.⁴⁴ Al igual que la mayoría de los tumores de la adenohipófisis, la tumorigénesis es poco clara. Entre los mecanismos oncogénicos se han propuesto alteraciones en la expresión de genes como *PTTG*, *E2F1*, *Myc*, *IGF-1*, *CEBPD* y la señalización a través de receptores Erb2.^{45,46} Su prevalencia es de aproximadamente 500 casos por millón de habitantes y su incidencia es de 27 casos por millón por año. Los prolactinomas se clasifican de acuerdo con su tamaño en microprolactinomas si son menores a 10 mm, macroprolactinomas si son mayores a 10 mm y gigantes si son mayores a 40 mm. El 70 % de los tumores ocurre en mujeres y el 64 % son microprolactinomas (con una razón mujer a hombre de 20 a 1). Los macroprolactinomas y los prolactinomas gigantes son más prevalentes en los hombres (proporción macro a microprolactinoma de 5 a 1).^{17,47,48}

El hipogonadismo hipogonadotrópico se manifiesta como disminución de la libido, infertilidad y masa ósea disminuida en ambos sexos. En las mujeres premenopáusicas es común encontrar alteraciones menstruales y en los hombres, disfunción eréctil. En el caso de los macroprolactinomas también pueden presentarse síntomas por efecto de masa como déficit visual, cefalea y cuadros de cráneo hipertensivo. En raras ocasiones pueden debutar en el contexto de una apoplejía hipofisaria.^{1,49}

La hiperprolactinemia por prolactinoma es generalmente mayor de 250 ng/mL; una PRL mayor de 500 ng/mL casi siempre es indicativa de la presencia de un macroprolactinoma. Cuando nos encontramos con macroadenomas hipofisarios y prolactina sérica elevada es importante solicitar la medición de la PRL

en suero diluido con un valor de 1:100 para descartar el efecto de gancho.^{1,50}

Evaluación de la hiperprolactinemia

Ante un paciente con hiperprolactinemia el primer paso para establecer el diagnóstico es hacer una historia clínica exhaustiva a partir de interrogarlo de forma directa en torno al uso de drogas (lícitas o ilícitas) que causen hiperprolactinemia o acerca de la presencia de lesiones torácicas y la coexistencia de otras enfermedades capaces de producir hiperprolactinemia, como el hipotiroidismo. Los estudios bioquímicos iniciales van encaminados a descartar enfermedades como insuficiencia renal crónica y cirrosis hepática. Esta evaluación inicial también debe incluir un perfil tiroideo, y si el cuadro clínico lo sugiere, se deben hacer otros estudios complementarios para descartar enfermedades específicas, como el síndrome de ovarios poliquísticos. En el caso de una mujer con amenorrea e hiperprolactinemia es imperativo descartar un embarazo.^{1,17}

Una vez descartadas las causas fisiológicas y patológicas también se debe considerar la posibilidad de macroprolactinemia cuando la paciente es asin-

tomática y tiene gonadotropinas y esteroides sexuales normales. Cuando se han descartado las causas previamente mencionadas, hay que proceder a realizar una resonancia magnética de cráneo en busca de lesiones hipofisarias. Hay que recordar que la concentración de PRL sérica también puede orientar hacia el diagnóstico. En casos de macroadenomas productores de PRL es importante medir IGF-1 para descartar la posibilidad de un tumor cosecretor de GH y hacer una evaluación de todos los ejes hipofisarios. Para diferenciar entre el efecto de tallo y el efecto de gancho es importante realizar diluciones del suero.^{17,47,48} Cuando no se logra identificar la causa de hiperprolactinemia, esta se cataloga como idiopática (figura 3).⁵¹

Tratamiento

El tratamiento de la hiperprolactinemia secundaria a enfermedad sistémica consiste en la corrección de la causa desencadenante, por ejemplo tratar el hipotiroidismo.¹⁷ La hiperprolactinemia causada por fármacos debe tratarse únicamente si produce síntomas. Se debe suspender el fármaco causante siempre que esto sea

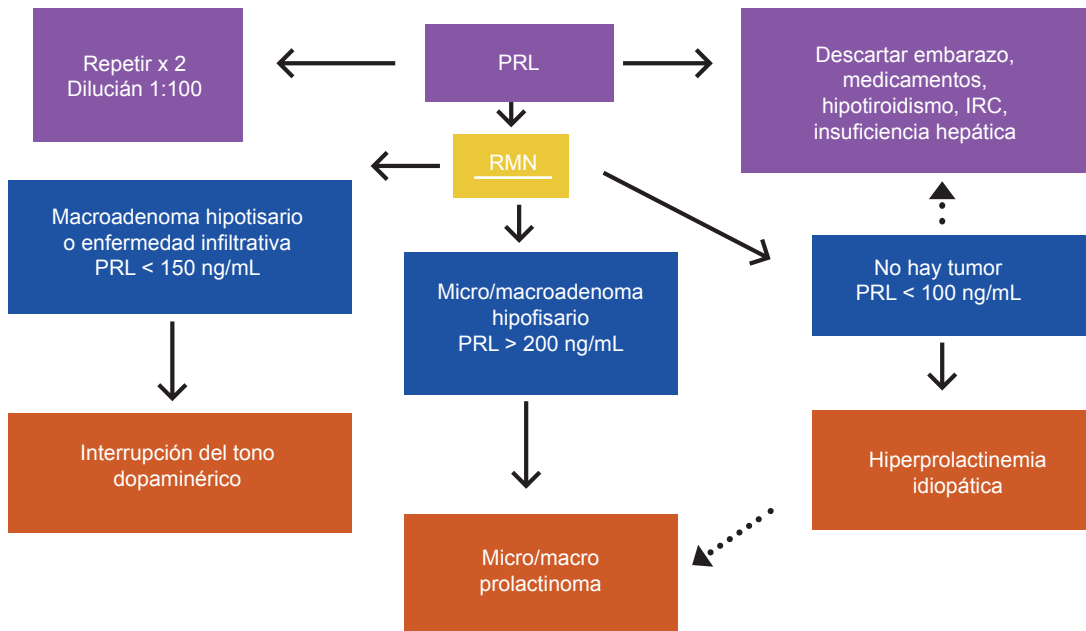


Figura 3 Evaluación diagnóstica de la hiperprolactinemia

Ante el hallazgo de hiperprolactinemia, se deben descartar causas fisiológicas como el embarazo, así como condiciones sistémicas como el hipotiroidismo primario y la insuficiencia renal, y el uso de medicamentos. Dependiendo del ensayo utilizado, es prudente repetir la medición y hacer diluciones para descartar el efecto gancho.

El estudio de imagen de elección es la resonancia magnética nuclear. Si no se encuentran lesiones y la PRL es menor de 100 ng/mL el diagnóstico es hiperprolactinemia idiopática; si el estudio revela la presencia de un adenoma y el nivel de PRL es mayor de 200 ng/mL, el diagnóstico de prolactinoma se establece; si existe una lesión hipofisaria pero la PRL es menor de 150 ng/mL, el diagnóstico es el de interrupción de la vía dopaminérgica descendente, ya sea por un adenoma no funcionante o por una enfermedad infiltrativa

viable, o cambiarlo por otro que no produzca hiperprolactinemia.¹⁷

Los fármacos antipsicóticos merecen consideraciones especiales. Siempre se le deben consultar al médico tratante de la patología psiquiátrica de fondo las opciones en cuanto a cambio del medicamento precipitante. Cuando no es posible la suspensión o el cambio del fármaco en cuestión, y la hiperprolactinemia ocasiona hipogonadismo, este se debe tratar mediante reemplazo hormonal con estrógenos o testosterona. El tratamiento con agonistas dopaminérgicos es controversial. El 75 % de los pacientes presentará mejoría; sin embargo, existe el riesgo de exacerbar la patología psiquiátrica de fondo. Actualmente se ha visto que el uso de aripripazole, un antipsicótico atípico con efecto agonista parcial D2, agonista parcial 5-HT1a y antagonista de 5-HT2a, es efectivo, en conjunto con antipsicóticos típicos, para tratar tanto el trastorno psiquiátrico como la hiperprolactinemia inducidos por los antipsicóticos típicos.^{17,21,23,24}

La meta en el tratamiento del prolactinoma es normalizar la PRL, reducir el tamaño tumoral, restablecer el eugonadismo, restablecer la función hipofisaria normal y resolver los síntomas por efecto de masa.^{1,17} El tratamiento de elección para el prolactinoma son los agonistas dopaminérgicos, más específicamente la cabergolina. Este es un agonista selectivo de receptores D2 de la dopamina cuya eficacia y tolerabilidad han sido ampliamente demostradas. Utilizando dosis de 0.25 a 3 mg a la semana se logra la normoprolactinemia y la reducción significativa del tamaño tumoral en aproximadamente 91 % de los pacientes con microprolactinomas y 77 % con macroprolactinomas. En cuanto a eficacia, con la bromocriptina (otro agonista dopaminérgico) se logra la normoprolactinemia en 80 % de microprolactinomas y en 70 % de macroprolactinomas, solo que con una mayor frecuencia de efectos adversos, sobre todo gastrointestinales. En un 10 a 15 % de pacientes tratados con cabergolina no se logra la normoprolactinemia y estos pacientes son considerados resistentes a agonistas dopaminérgicos.^{1,17,47}

El tratamiento quirúrgico, vía transesfenoidal, se reserva para casos de intolerancia o resistencia a agonistas dopaminérgicos, cuando existe un síndrome quiasmático rápidamente progresivo, cuando la disminución del tamaño tumoral con el agonista dopaminérgico es subóptima y en algunos casos de apoplejía hipofisaria. Otra situación en la que puede ser necesario el tratamiento quirúrgico es cuando existe herniación (tracción del quiasma óptico) o también cuando hay fistula de líquido cefalorraquídeo. Ambas son complicaciones que se pueden presentar con la disminución del tamaño tumoral con los agonistas dopaminérgicos.^{1,17,52} La radioterapia

es un método de tratamiento poco socorrido debido a que los prolactinomas son los tumores hipofisarios más radiorresistentes.¹

Suspensión del tratamiento

Las guías de la Endocrine Society recomiendan que después de por los menos dos años de tratamiento con agonista dopaminérgico, con concentraciones de PRL sérica normales y en ausencia de remanente tumoral, se puede valorar la suspensión de tratamiento con agonistas dopaminérgicos en pacientes con prolactinoma.¹⁷ En un metaanálisis de 11 estudios y 637 pacientes con prolactinomas, se observó recurrencia de la hiperprolactinemia tras la suspensión de cabergolina en 65 % de los casos; sin embargo, dos factores parecen ser de buen pronóstico: el mantenimiento de la normoprolactinemia con las dosis más bajas de cabergolina y una reducción significativa del tamaño tumoral. Otros factores como el tamaño tumoral, el tiempo de tratamiento o la concentración de prolactina inicial no tuvieron relación con la probabilidad de éxito o fracaso en el retiro de la cabergolina.⁵³ De 25 pacientes con hiperprolactinemia no tumoral, tras un periodo de tratamiento de 36 meses con cabergolina y a 18 meses de haber suspendido el tratamiento, seis (24 %) tuvieron recurrencia de la hiperprolactinemia; sin embargo, 19 continuaban asintomáticos (74 %). A dos años, tras la suspensión del tratamiento, el 100 % de estos últimos continuaron normoprolactinémicos y asintomáticos.^{54,55}

Consideraciones especiales

Prolactinoma y embarazo

La corrección de la hiperprolactinemia con agonistas dopaminérgicos restablece los ciclos ovulatorios en 90 % de las mujeres, motivo por el cual no es raro que se embaracen pacientes con prolactinomas en tratamiento con agonistas dopaminérgicos. Una de las principales preocupaciones es el efecto teratogénico de la cabergolina o la bromocriptina. Hasta el momento no se ha demostrado efecto teratogénico alguno para la bromocriptina y cada día se cuenta con más evidencia de la seguridad de la cabergolina para su uso durante el embarazo. Sin embargo, continúa considerándose dentro de la clase B de la OMS para su uso en el embarazo.

Un segundo tema importante es el crecimiento tumoral durante el embarazo. Es un hecho que la glándula hipófisis y los prolactinomas aumentan de tamaño durante el embarazo; sin embargo, única-

mente el 2.4 % de los microadenomas tendrán un incremento clínicamente significativo que amerite algún tipo de intervención durante el embarazo; por lo tanto, se puede suspender el tratamiento con agonistas dopaminérgicos en estos casos. Estas pacientes requieren únicamente el seguimiento habitual del embarazo. Cuando se trata de un macroprolactinoma, el 21 % tendrá crecimiento clínicamente significativo y el tratamiento debe ser individualizado. Cuando el tumor se extienda, sobre todo en dirección infraselar, se puede optar por la suspensión del agonista dopaminérgico; empero, cuando la extensión sea supraselar, con riesgo de compresión del quiasma óptico, se puede continuar con el agonista dopaminérgico y en algunos casos excepcionales se puede optar por la cirugía.⁵⁶⁻⁵⁸

Prolactinoma y anticoncepción

El prolactinoma es más común en mujeres en edad fértil y el tratamiento con agonistas dopaminérgicos restablece los ciclos ovulatorios en 90 % de los casos; por lo tanto, estas mujeres requieren de anticoncepción en caso de no desear embarazo. La evidencia sobre el efecto de los estrógenos como método anticonceptivo o como reemplazo hormonal postmenopáusico en pacientes con prolactinoma o antecedente de prolactinoma es escasa; sin embargo, esta evidencia indica que no existe contraindicación para su uso. En el contexto de macroprolactinoma se debe llevar una vigilancia estrecha y en caso de signos y síntomas de efecto de masa por el tumor se deben realizar estudios de imagen.^{59,60}

Pronóstico y consideraciones de seguridad

Una de las desventajas del tratamiento con agonistas dopaminérgicos es el tiempo prolongado de uso.

Si bien en algunos pacientes se logra suspender el tratamiento, la mayoría de ellos requiere de este por periodos indefinidos. Una de las situaciones que frecuentemente preocupa al clínico y al paciente son las valvulopatías relacionadas con el uso de agonistas dopaminérgicos. Hasta este momento no hay evidencia de que, con las dosis habitualmente usadas para el tratamiento de los prolactinomas, se incremente el riesgo de desarrollar valvulopatías cardíacas.

Conclusiones

La hiperprolactinemia es motivo frecuente de consulta y representa un reto diagnóstico en muchos casos. Para llegar a un diagnóstico correcto se requiere una evaluación sistemática. Con un adecuado interrogatorio y exploración física se puede llegar a la etiología de la hiperprolactinemia de la mayoría de los casos. Como parte de la evaluación bioquímica básica e inicial se debe descartar hipotiroidismo, enfermedad renal crónica e insuficiencia hepática. Los medicamentos son una causa frecuente de hiperprolactinemia, especialmente los antipsicóticos y los medicamentos de uso común en gastroenterología. Es importante tener en cuenta los problemas metodológicos de la medición de la PRL como el efecto de gancho y la macroprolactinemia. Cuando se establece el diagnóstico de hiperprolactinemia por prolactinoma el tratamiento de elección son los agonistas dopaminérgicos como la cabergolina, con lo cual se logra un adecuado control en la mayoría de los pacientes.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

- Glezer A, Bronstein MD. Prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2015;44:71-8.
- Cipriani S, Forti G, Mannucci E, Maggi M. Prevalence of endocrine and metabolic disorders in subjects with erectile dysfunction: A comparative study. *J Sex Med.* 2015;12:956-65.
- Corona G, Wu FC, Rastrelli G, Lee DM, Forti G, O'Connor DB, et al. Low prolactin is associated with sexual dysfunction and psychological or metabolic disturbances in middle aged and elderly men: The European Male Aging Study (EMAS). *J Sex Med.* 2014;11:240-53.
- Kars M, Souverein PC, Herings RMC, Romijn JA, Vandembroucke JP, de Boer A, et al. Estimated Age- and Sex-Specific Incidence and Prevalence of Dopamine Agonist-Treated Hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: 2729-34.
- Josimovich JB, Lavenhar MA, Devanesan MM, Sesta HJ, Wilchins SA, Smith AC. Heterogeneous distribution of serum prolactin values in apparently healthy young women, and the effects of oral contraceptive medication. *Fertil Steril.* 1987; 47(5):785-91.
- Lee D-Y, Oh K-L, Yoon B-K. Prevalence of hyperprolactinemia in adolescents and young women with menstruation-related problem. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206:213.e1-5
- Eftekhari N, Mirzaei F, Karimi M. The prevalence of hyperprolactinemia and galactorrhea in patients with abnormal uterine bleeding. *Gynecol Endocrinol.* 2008; 24(5): 289-91.
- Vilar L, Fleseriu M, Bronstein MD. Challenges and pitfalls in the diagnosis of hyperprolactinemia. *Arq*

- Bras Endocrinol Metab. 2014;58(1):9-22.
9. Souter I, Baltagi LM, Toth TL, Petrozza JC. Prevalence of hyperprolactinemia and abnormal magnetic resonance imaging findings in a population with infertility. *Fertil Steril*. 2010;94:1159-62.
 10. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: Structure, Function, and Regulation of Secretion. *Physiol Rev*. 2000; 80:1523-631.
 11. Fitzgerald P, Dinan TG. Prolactin and dopamine: What is the connection? A Review Article. *J Psychopharmacol*. 2008;22:12-9.
 12. Horseman ND, Gregerson KA. Prolactin actions. *J Mol Endocrinol*. 2014; 52,R95-106.
 13. Bernard V, Young J, Chanson P, Binart N. New insights in prolactin: pathological implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11:265-75.
 14. Radhakrishnan A, Raju R, Tuladhar N, Subbanayya T, Thomas JK, Goel R, et al. A pathway map of prolactin signaling. *J Cell Commun Signal*. 2012;6(3):169-73.
 15. Kaiser UB. Hyperprolactinemia and infertility: New insights. *J Clin Invest*. 2012;122(10):3791-5.
 16. Hunag W, Molitch ME. Evaluation and Management of Galactorrhea. *Am Fam Physician*. 2012; 85(11):1073-80.
 17. 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;96:273-88.
 18. Whyte MB, Pramodh S, Srikugan L, Gilbert JA, Miell JP, Sherwood RA, et al. Importance of cannulated prolactin test in the definition of hyperprolactinaemia. *Pituitary*. 2015;18(3):319-25.
 19. Bruna Araujo P, Vieira Neto L, Gadelha MR. Pituitary Tumor Management in Pregnancy. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 44(2015):181-97.
 20. Moreno B, Obiols G, Páramo C, Zugast A. Guía clínica del manejo del prolactinoma y otros estados de hiperprolactinemia. *Endocrinol Nutr*. 2005;52(1):9-17.
 21. Bargiota SI, Bonotis K, Messinis IE, Garyfallos G, Angelopoulos NV. Hyperprolactinaemia: Psychological aspects and menstrual attitudes of women with schizophrenia. *Psychosomatics*. 2014; 55:29-36.
 22. Pacchiarotti I, Murru A, Kotzalidis GD, Bonnin CM, Mazarini L, Colom F, et al. Hyperprolactinemia and medications for bipolar disorder: Systematic review of a neglected issue in clinical practice. *Eur Neuropsychopharmacol*. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.04.007>
 23. Voicu V, Medvedovici A, Ranetti AE, Radulescu FS. Drug-induced hypo- and hyperprolactinemia: mechanisms, clinical and therapeutic consequences. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2013;9(8):955-68.
 24. Ranjbar F, Sadeghi-Bazargani H, Khams PN, Arfaie A, Salari A, Farahbakhsh M. Adjunctive treatment with aripiprazole for risperidone-induced hyperprolactinemia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:549-55.
 25. Kelly DL, Wehring HJ, Earl AK, Sullivan KM, Dickerson FB, Feldman S, et al. Treating symptomatic hyperprolactinemia in women with schizophrenia: presentation of the ongoing DAAMSEL clinical trial (Dopamine partial Agonist, Aripiprazole, for the Management of Symptomatic ELevated prolactin). *BMC Psychiatry*. 2013 Aug 22;13:214. doi: 10.1186/1471-244X-13-214. PMID: 23968123
 26. Hattori N, Adachi T, Ishihara T, Shimatsu A. The natural history of macroprolactinaemia. *Eur J Endocrinol*. 2012;166:625-9.
 27. Wallace IR, Satti N, Courtney CH, Leslie H, Bell PM, Hunter SJ, et al. Ten-Year Clinical Follow-Up of a Cohort of 51 Patients with Macroprolactinemia Establishes It as a Benign Variant. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:3268-71.
 28. Carpinteri R, Patelli I, Casanueva FF, Giustina A. Inflammatory and granulomatous expansive lesions of the pituitary. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 23;2009: 639-50.
 29. Makras P, Kaltsas G. Langerhans cell histiocytosis and pituitary function. *Endocrine*. 2015;48:728-9.
 30. Langrand C, Bihan H, Raveroti G, Varron L, Androdias G, Horson-Chazot F, et al. Hypothalamo-pituitary sarcoidosis: a multicenter study of 24 patients. *Q J Med*. 2012;105:981-95.
 31. De Parisot A, Puéchal X, Langrand C, Raverot G, Gil H, Perard L, et al. Pituitary involvement in granulomatosis with polyangiitis: report of 9 patients and review of the literature. *Medicine*. 94(16):e748.
 32. Hermet M, Deleuvaux I, Trouillier S, Andre M, Chazal J, Aumaitre O. Pituitary metastasis presenting as diabetes insipidus: A report of four cases and literature review. *Rev Med Interne*. 2009; 30:425-9.
 33. Lucas Meuwese C, Carrero JJ. Chronic Kidney Disease and Hypothalamic-Pituitary Dysfunction: The Chicken or the Egg? *Arch Med Res*. 2013;44(8):591-600.
 34. Holley JL. The hypothalamic-pituitary axis in men and women with chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2004;11(4):337-41.
 35. Röss C, Maeser PA, Tschoner A, Loacker L, Salzmann K, Staudacher G, et al. Serum Prolactin in Advanced Chronic Liver Disease. *Horm Metab Res*. 2014; 46(11):800-3.
 36. Goel P, Kahkasha, Narang S, Gupta BK, Goel K. Evaluation of Serum Prolactin Level in Patients of Subclinical and Overt Hypothyroidism. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(1):15-7.
 37. Xu X, Shi Y, Cui Y, Ma J, Che L, Chen ZJ. Endocrine and metabolic characteristics of polycystic ovary syndrome in Chinese women with different phenotypes. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76(3):425-30.
 38. Barboza-Filho R, Domingues L, Naves L, Ferraz E, Alves A, Casulari LA. Polycystic Ovary syndrome and hyperprolactinemia are distinct entities. *Gynecol Endocrinol*. 2007;23(5): 267-72.
 39. Bergsneider M, Mirsadraei L, Yong WH, Salamon N, Linetsky M, Wang MB, et al. The pituitary stalk effect: is it a passing phenomenon? *J Neurooncol*. 2014;117(3):477-84.
 40. Skinner DC. Rethinking the Stalk Effect: A New Hypothesis Explaining Suprasellar Tumor-Induced Hyperprolactinemia. *Med Hypotheses*. 2009; 72(3):309-10.
 41. Melgar V, Espinosa E, Cuenca D, Valle V, Mercado M. Diagnóstico y tratamiento actual de la acromega-

- lia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2015;53(1):74-83.
42. Dekkers OM, Pereira AM, Romijn JA. Treatment and follow-up of clinically nonfunctioning pituitary macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(10):3717-26.
 43. Aflorei ED, Korbonits M. Epidemiology and etiopathogenesis of pituitary adenomas. *Journal of Neuro-Oncology.* 2014;117(3):379-94.
 44. Melmed S. Pituitary Tumors. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2015;44:1-9.
 45. Tong Y, Zheng Y, Zhou J, Oyesiku NM, Koeffler HP. Genomic Characterization of Human and Rat Prolactinomas. *Endocrinology.* 2012;153:3679-91.
 46. Iglesias P, Diez JJ. Macroprolactinoma: A diagnostic and therapeutic update. *Q J Med.* 2013; 106:495-504.
 47. Green AI, Sherlock M, Stewart PM, Gittoes NJ, Toogood AA. Extensive experience in the management of macroprolactinomas. *Clinical Endocrinology.* 2014; 81(1): 85-92.
 48. Bujawansa S, Thondam SK, Steele C, Cuthbertson DJ, Gilkes CE, Noonan C, et al. Presentation, management and outcomes in acute pituitary apoplexy: a large single-center experience from the United Kingdom. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;80(3):419-24.
 49. Martin de Santa-Olalla y Llanes M, Andia Melero VM, Jara Albarran A. Long-term evolution and outcomes of microprolactinoma with medical treatment. *Endocrinol Nutr.* 2013;60(9):489-94.
 50. Glezer A, Bronstein MD. Approach to the Patient with Persistent Hyperprolactinemia and Negative Sellar Imaging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97: 2211-6.
 51. Molich ME. Management of medically refractory prolactinoma. *J Neurooncol.* 2014;117(3):421-8.
 52. Hu K, Zheng X, Zhang W, Yang H. Current drug withdrawal strategy in prolactinoma patients treated with cabergoline: a systematic review and meta-analysis. *Pituitary.* DOI 10.1007/s11102-014-0617-2.
 53. Colao A, Di sarno A, Cappabianca P, Di Somma C, Pivonello R, Gombardi G. Withdrawal of Long-Term Cabergoline Therapy for Tumoral and Nontumoral Hyperprolactinemia. *N Engl J Med.* 2003; 349:2023-33.
 54. Buyukbayrak EE, Karageyim Karsidag AY, Kars B, Balcik O, Pirimoglu M, Unal O. Effectiveness of short-term maintenance treatment with cabergoline in microadenoma-related and idiopathic hyperprolactinemia. *Arch Gynecol Obstet.* 2010; 282:561-6.
 55. Molich ME. *Endocrinology in Pregnancy: Management of the pregnant patient with a prolactinoma.* *Eur J Endocrinol.* 2015; 172: R205-13.
 56. Domingue ME, Devuyst F, Alexopoulou O, Corvilain B, Maiter D. Outcome of prolactinoma after pregnancy and lactation: a study on 73 patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;80(5):642-8.
 57. Glezer A, Bronstein MD. Prolactinomas, cabergoline, and pregnancy. *Endocrine.* 2014;47(1):64-9.
 58. Testa G, Vegetti W, Motta T, Alagna F, Bianchedi D, Carlucci C, et al. Two year treatment with oral contraceptives in hyperprolactinemic patients. *Contraception.* 1998;58:69-73.
 59. Christin-Maitre S, Delamer B, Touraine P, Young J. Prolactinoma and estrogens: pregnancy, contraception and hormonal replacement therapy. *Ann Endocrinol (Paris).* 2007;68(2-3):106-12.
 60. Auriemma RS, Pivonello R, Perone Y, Grasso LFS, Ferreri L, Simeoli C, et al. Safety of long-term treatment with cabergoline on cardiac valve disease in patients with prolactinomas. *Eur J Endocrinol.* 2013;169:359-66.