



# Enfoque de la paciente con hiperprolactinemia

Diana Catalina Monsalve Puerta

Residente III año

Ginecología y obstetricia

Universidad de Antioquia

## Introducción

El término hiperprolactinemia se basa más en el hallazgo bioquímico que en la clínica; por definición, una prolactina por encima del rango normal constituye una hiperprolactinemia. El límite superior de lo normal es de 14 ng/ml en hombres y 26 ng/ml en mujeres (5). Es una causa frecuente de problemas reproductivos y es la anormalidad más común de las hormonas pituitarias vista en la práctica clínica (3).

La frecuencia de hiperprolactinemia ocurre entre el 10 y el 25% de las mujeres con alteraciones menstruales y en 30% de las mujeres con galactorrea o infertilidad.

El prolactinoma es el adenoma hipofisario más común, con un 40% de frecuencia. La prevalencia estimada es de 1/10.000. Ocurre más frecuentemente en mujeres entre los 20 y 50 años, con una relación por sexo de 10:1. Sin embargo, después de

la quinta década de la vida, la prevalencia de prolactinomas es similar entre hombres y mujeres.

Los carcinomas pituitarios son raros, pues sólo se ha informado 140 casos en la literatura y 47 de estos son prolactinomas. No se deben confundir con prolactinomas agresivos, los cuales nunca hacen metastásis. Estos adenomas pueden presentarse en el cuadro de una MEN 1 (neoplasia endocrina múltiple 1, por sus siglas en inglés). Se detecta entre el 10 y 41% en estudios de autopsia(1,4).

## Fisiología

La prolactina es una hormona peptídica similar a la del crecimiento. Contiene 199 aminoácidos, con un peso molecular de 23 Kd. Se sintetiza en las células lactotrópicas de la adenohipófisis; es codificada por un gen único localizado en el cromosoma 6(3).

Se secreta de manera circadiana, entre 13 y 14 pulsos por día, con una concentración más alta durante el sueño no REM. Los más importantes estímulos fisiológicos son la succión, el estrés y el estradiol. Está bajo el control del hipotálamo, el cual elabora factores liberadores (PRF) e inhibidores (PIF). El lactotrope produce prolactina de forma espontánea, por lo cual el principal mecanismo de control hipotalámico es inhibitorio, al contrario de las demás hormonas tróficas de la adenohipófisis. La dopamina es el más importante PIF; a través de su acción en los receptores D2.

La regulación de la secreción de prolactina involucra muchas sustancias, incluyendo neurotransmisores, neurohormonas, neuropéptidos, sustancias metabólicas y señales hormonales sistémicas. Los neurotransmisores regulan la secreción actuando en el hipotálamo y en el sistema dopaminérgico tuberoinfundibular (TIDA). Los neurotransmisores inhibitorios como la serotonina y norepinefrina incrementan la secreción de prolactina por medio de una disminución de la actividad TIDA; por el contrario, la acetilcolina causa disminución de la prolactina a través de la estimulación TIDA. La TRH (hormona liberadora de tirotrópina, por sus cifras en inglés), oxitocina y VIP (péptido intestinal vasoactivo, por sus cifras en inglés), son bien conocidos PRF.

El estradiol incrementa la secreción de prolactina por aumento de la expresión genómica y de la sensibilidad del lactotrope a otros estímulos positivos, pero también actúa en el hipotálamo inhibiendo la actividad de las neuronas dopaminérgicas. Por otro lado, la prolactina tiene su

propio mecanismo de regulación en el hipotalámico, incrementando la síntesis de dopamina cuando aumenta su concentración.

No hay que olvidar el papel que tiene la prolactina en mecanismos de osmorregulación e inmunomodulación en vertebrados. Se encuentran receptores en la glándula mamaria, ovario, el corazón, pulmón, timo, bazo, hígado, páncreas, riñón, glándula adrenal, útero, músculo esquelético, piel y varias áreas del SNC(2,4).

## Causas de hiperprolactinemia

La hiperprolactinemia puede ser de origen fisiológico, patológico o idiopático. El embarazo y la lactancia pueden producir aumento de la prolactina sérica, en relación directa al grado de hiperplasia lactotrópica producida por los estrógenos. El estrés y el ejercicio son otras causas de aumento fisiológico y transitorio de la prolactina, aunque la concentración rara vez excede los 40 ng/ml(6).

En la práctica clínica, la causa más común de hiperprolactinemia patológica es el uso de medicamentos que reducen la secreción de dopamina o su acción en la pituitaria; en estos casos rara vez supera los 100 ng/ml(3). La lista incluye antipsicóticos (fenotiazinas, haloperidol, risperidona), algunos antidepresivos como los tricíclicos, los (IMAO) (inhibidores de la monoaminoxidasa) y los (ISRS) (inhibidores de la recaptación de serotonina) también pueden aumentar los niveles de prolactina en suero; no se ha visto tal aumento con el uso crónico de bupropion, velafaxina, carbamazepina o trazodone. El litio parece que disminuye los niveles de prolactina cerca del 40%. La morfina y sus análogos aumentan los niveles con el uso actual y crónico (7).

Medicamentos usados en enfermedades gastrointestinales como la metoclopramida y el domperidone producen hiperprolactinemia; con la cimetidina no se ha encontrado efecto.

El verapamilo aumenta la prolactina, pero los bloqueadores de los canales de calcio dihidropiridínicos no. Otros antihipertensivos implicados en elevación moderada son la metildopa y el labetalol venoso. La hiperprolactinemia observada en pacientes con VIH tiene mayor relación con las infecciones que con el uso de inhibidores de proteasa(7).

Los adenomas lactotropos (prolactinomas), se han clasificado en micro y macroadenomas con relación a un diámetro de 10 mm y son la causa más común de hiperprolactinemia de origen tumoral. En estos casos, la secreción de prolactina se caracteriza por la eficiencia y la

proporcionalidad. Como resultado de la eficiencia, aún los microadenomas secretan suficiente prolactina como para causar hiperprolactinemia. Como resultado de la proporcionalidad, las concentraciones de prolactina en suero tienden a variar con el tamaño del adenoma, de manera que los tumores de menos de 10 mm raramente producen más de 200 ng/ml, y los tumores de menos de 20 mm pueden aumentar la prolactina hasta 1000 ng/ml.(6)

Las lesiones tumorales o infiltrativas que comprimen el tallo pituitario producen hiperprolactinemia moderada al interrumpir la inhibición dopaminérgica. Distinguir entre un prolactinoma y un adenoma no funcionante es vital, ya que los agonistas de la dopamina son el tratamiento de elección para los primeros y la cirugía para los segundos. Una prolactinemia de 25 a 200 ng/ml es característica de los adenomas no funcionantes (2,3).

Otra causa de hiperprolactinemia es la enfermedad renal crónica, debido a la disminución en la eliminación de la hormona, aunque la uremia puede también alterar la capacidad de la dopamina para regular la liberación de prolactina.

Cerca de 10% de los pacientes con hipotiroidismo primario pueden tener incrementos leves en la prolactina (25-40 ng/ml), debido al aumento en la secreción de TRH. En 30% de las pacientes con SOP ocurre hiperprolactinemia, posiblemente por el estímulo persistente de estrógenos. Por mecanismos no claros, los niveles de prolactina basal aumentan en 5 a 20% de las pacientes con cirrosis alcohólica y no alcohólica. La estimulación de las vías neurales aferentes son responsables de la hiperprolactinemia que ocurre después de trauma de tórax. Cuando no se identifica la causa se habla de hiperprolactinemia idiomática, aunque estudios a largo plazo han identificado microadenomas en cerca del 10% de estos casos (2).

## Diagnóstico

La hiperprolactinemia causa hipogonadismo por supresión de la GnRh, el cual se manifiesta por amenorrea e infertilidad. Los síntomas se correlacionan con la magnitud de la hiperprolactinemia; concentraciones mayores de 100 ng/ml están típicamente asociadas con claro hipogonadismo, secreción anormal de estradiol y sus consecuencias, mientras prolactinemias de 20-50 ng/ml causan alteraciones de la fase lútea. Sin embargo, puede haber infertilidad aún sin anomalías del ciclo menstrual. Las pacientes con amenorrea secundaria a hiperprolactinemia tienen baja densidad mineral ósea en columna vertebral y antebrazo (6).

Entre los síntomas neurológicos, la cefalea y las alteraciones visuales son comunes en pacientes con macroadenomas o adenomas gigantes, mientras los síntomas atípicos son más frecuentes en formas agresivas o malignas. Una posible manifestación clínica es la resistencia a la insulina independiente de la asociación con SOP, pues la prolactina afecta la regulación de enzimas claves y de transportadores relacionados con el metabolismo de la glucosa y de los lípidos(4).

Es preferible medir la prolactina en un solo laboratorio, a primera hora en la mañana y en ayunas. Con una sola medida es suficiente para hacer el diagnóstico, aunque en algunos casos se hace necesario hacer varias mediciones para descartar el efecto generado por el estrés de la punción (1).

Una vez hecho el diagnóstico, las causas secundarias deben ser descartadas con una cuidadosa historia clínica, con especial atención al uso de medicamentos. Se debe solicitar pruebas de función renal, hepática y tiroidea, descartar un embarazo, si es el caso (4).

La prolactina puede secretarse en forma monomérica, dimérica o tetramérica. La actividad biológica de la hormona depende de la forma monomérica y la medición por radioinmunoensayo no establece diferencias. En algunos casos, la hiperprolactinemia puede ser producida por las formas poliméricas, en cuyo caso tendrían menos importancia clínica. La medición de macroprolactina sólo es necesaria cuando la concentración es alta y los síntomas son menos típicos. A pesar que la cromatografía de filtración en gel es de elección para cuantificar niveles de prolactina monomérica, el costo y lo dispendioso de este procedimiento excluye su uso. Se prefiere tratar estos sueros con polietilenglicol, por ser un método fácil, barato, preciso y reproducible.

En pacientes con grandes prolactinomas y una concentración de prolactina baja hay que descartar el efecto Hook, producido por la saturación del anticuerpo ante un exceso de antígeno. En este caso se debe solicitar medición de prolactina con diluciones (4,5).

Después de excluir las causas secundarias potenciales, una RM con gadolinio debe hacerse para confirmar el diagnóstico de prolactinoma. La tomografía con contraste puede ser útil si la RM está contraindicada o no está disponible, aunque es menos efectiva para diagnosticar adenomas pequeños y para definir la extensión de grandes tumores. Se debe tener en cuenta que los microadenomas están presentes en 10% de la población normal y una RM normal no descarta completamente un microadenoma. Los macroadenomas que se extienden más allá de

la silla turca deben tener examen de los campos visuales y pruebas de función de la hipófisis anterior(4).

## Tratamiento

El objetivo del tratamiento es el de normalizar los niveles de prolactina en suero, con el fin de restaurar la función gonadal e interrumpir la galactorrea, reducir el tamaño del tumor, preservar la función pituitaria residual y prevenir la progresión de la enfermedad (3).

Los microprolactinomas tienen muy bajo potencial de crecimiento, de manera que se deben tratar de acuerdo con los síntomas y signos relacionados. Pueden ser vigiladas periódicamente con la prolactinemia y los cambios clínicos (1,4). Las pacientes asintomáticas no requieren tratamiento; aquellas con hiperprolactinemia pero con menstruaciones regulares no tienen riesgo de osteoporosis (1,3).

Los agonistas de la dopamina son la primera línea de tratamiento en el manejo del prolactinoma y de la hiperprolactinemia idiopática. Estos agentes disminuyen la prolactina y el tamaño del adenoma a través del efecto en el receptor D2. La bromocriptina y la cabergolina son los más usados; otros agonistas son, el pergolide, quinagolide, lisuride y teguride; difieren en su afinidad por los receptores D2 y vida media en el plasma (3).

La bromocriptina normaliza los niveles de prolactina y disminuye el tamaño del tumor en 80-90% de las pacientes con microprolactinomas y en 70% de aquellos con macroprolactinomas; tiene una vida media de 8 a 12 horas, por lo cual se debe administrar 2 o 3 veces al día. La dosis varía de 2.5-15 mg/día, pero se recomienda comenzar con bajas dosis (0.625-1.25 mg/día) y aumentar gradualmente 1.25 mg por semana hasta una dosis aproximada de 7.5 mg/día; 60% de los pacientes desarrollan efectos secundarios y 12% de los pacientes son incapaces de tolerar las dosis terapéuticas(3,4). La vía de administración puede ser oral o vaginal, Siendo la vía vaginal mejor tolerada.

La cabergolina es un agonista D2 selectivo, normaliza los niveles de prolactina, restaura la función gonadal y disminuye el tamaño del tumor en un 95 y 80%, respectivamente; tiene un tiempo de vida más largo (65 horas), puede ser tomada una o dos veces por semana. Se comienza con una dosis de 0.25-0.5 mg y se aumenta mensualmente hasta normalizar los niveles de prolactina. Los efectos secundarios son similares a los de otros dopaminérgicos, pero son menos frecuentes, severos y de menor duración (1,4).

Los efectos adversos de los dopaminérgicos pueden agruparse en tres categorías: gastrointestinales, cardiovasculares y neurológicos. Los síntomas tienden a ocurrir luego de la primera toma y con el aumento de la dosis, pero pueden ser minimizados comenzando con pocas cantidades, tomándolos en el momento de acostarse, con comidas y aumentándolos gradualmente. Los síntomas más comunes son náuseas (30%), y vómito (20%). Con altas dosis de cabergolina y pergolina aumenta el riesgo de regurgitación de las válvulas cardíacas. Cerca de 25% de las pacientes tratadas con bromocriptina presentan hipotensión postural y 30% de las que reciben altas dosis (30-75 mg/día), experimentan un síndrome de vasoespasma digital doloroso (Raynaud). Los efectos neurológicos más frecuentes son cefalea y somnolencia; los cambios psiquiátricos son raros, pero la bromocriptina se ha asociado a psicosis o exacerbación de una existente. Se ha reportado ocasionalmente rinolaquia, infiltrados pulmonares, derrame pleural y fibrosis retroperitoneal(1).

La disminución de la secreción de prolactina ocurre en las primeras 2 semanas de tratamiento, mientras la reducción del adenoma se detecta a las 6 semanas, cuando se aprecia mejoría la función visual y pituitaria (6).

La resistencia a los dopaminérgicos se define como la absoluta o parcial falta de control de la prolactinemia y reducción del tumor; se relaciona con pérdida de receptores D2 en los lactotrofos. Ocurre en 20% de los pacientes con microprolactinoma o hiperprolactinemia idiopática tratados con bromocriptina y en aproximadamente 10% de los tratados con cabergolina; en macroprolactinoma los porcentajes de resistencia aumentan a 30% y 20% con bromocriptina y cabergolina, respectivamente (3,4). Las opciones en estos casos son usar dosis máximas, cambiar de medicamento o cirugía. Otras alternativas son la inducción de la ovulación o el reemplazo con hormonas sexuales (1,6).

Después de un año la dosis del medicamento se puede disminuir y si la prolactina es normal por dos o más años y no se observa adenoma en la RM, se puede considerar la suspensión del tratamiento. Hay recaídas en 24, 31 y 36% de las pacientes con hiperprolactinemia idiopática, microadenomas y macroadenomas respectivamente, y es más probable que ocurra si ha quedado masa visible en las imágenes (6). La proporción de pacientes que permanecen normales luego de suspender el tratamiento es del 21% (IC 95% 14-30%), y los tratamientos más largos se asocian con mejores resultados (p 0.015)(8).

Se ha estudiado nuevas moléculas en el manejo de la hiperprolactinemia, como análogos de somatostatina, componentes quiméricos que contienen elementos estructurales de somatostatina y dopamina en una sola molécula y antagonistas del receptor de prolactina (4).

Cerca de 10% de las pacientes con prolactinomas podrían requerir cirugía debido a que no responden a los agonistas dopaminérgicos, a que tienen defectos persistentes en el campo visual, o porque hay intolerancia a los medicamentos, o cuando hay aumento sintomático del tumor durante la gestación y en mujeres con macroadenomas que desean embarazarse. Se debe considerar en pacientes que dependen de medicación antipsicótica. La recidiva después de la cirugía es del 18.2 y 22.8% para microadenomas y macroadenomas, respectivamente. Los mejores resultados se observan en pacientes con prolactina menor de 200 ng/ml, en tumores pequeños y en amenorrea de corta duración (1,3,4).

La radioterapia se reserva para pacientes que no responden a los agonistas de la dopamina y a la cirugía o para prolactinomas malignos(4).

## Consideraciones en el embarazo

Durante el embarazo hay aumento de la síntesis y secreción de prolactina debido al estímulo estrogénico. El riesgo de que un prolactinoma crezca se correlaciona con su tamaño y el antecedente de radioterapia o cirugía; para microprolactinomas es de 2.6%, para macroprolactinomas tratados con cirugía es de 5%, pero es de 31% para macroadenomas que sólo han sido tratados con dopaminérgicos (4). No aporta ningún beneficio medir periódicamente la prolactina en sangre(1).

En pacientes con microadenomas se interrumpe la medicación cuando se demuestre el embarazo. Si hay aumento sintomático del adenoma se reinicia el tratamiento, aunque la cirugía para descompresión es necesaria cuando la expansión tumoral amenaza la visión. En pacientes con macroadenomas, se continúa la terapia farmacológica durante toda la gestación. La bromocriptina no se ha asociado con alteraciones perinatales; para la cabergolina y la quinagolida los datos son aun limitados.

Los dopaminérgicos disminuyen la lactancia, así que deben ser evitados en el posparto (1,3).



## Referencias Bibliográficas

1. Colao A MD, PhD. The prolactinoma. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolismo* 2009; 23: 575-596
2. Chahal J, Schlechte J. Hiperprolactinemia. *Pituitary* 2008; 11: 141-146
3. Prabhakar VKB, Davis JRE MD, PhD. Hyperprolactinaemia. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2008; 22(2): 341-353
4. Mancini T MD, Casanueva F MD PhD, Giustina A MD. Hyperprolactinemia and Prolactinomas. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2008; 37: 67-99
5. Smith T, Kavanagh L, Healy ML, McKenna J. Technology Insight: measuring prolactin in clinical sample. *Endocrinology & Metabolismo* 2007; 3(3): 279-289
6. Snyder PJ. Clinical manifestations and diagnosis, causes, treatment of hyperprolactinemia. [Monografía en Internet]. UpToDate; 2010. Disponible en <http://www.uptodate.com>
7. Molitch ME. Drugs and Prolactin. *Pituitary* 2008; 11: 309-218
8. Dekkers O, Lagro J, Burman P, Jorgensen J, Romijn J, Pereira A. Recurrence of Hyperprolactinemia after withdrawal of Dopamina Agonists: Systematic Review and Meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2010; 95: 43-51
9. Melmeds, Cassanueva F, Hoffman A, Kleinberg D, Moritori V, Schlechte J, Wass J. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of clinical Endocrinology and metabolism* 2011; 9 6(2): 273-888