

HIPERPROLACTINEMIA

Autor: Martín Loyola Muñoz

Revisado por: Dr. René Díaz Torres

INTRODUCCIÓN

La prolactina (PRL) es una hormona producida por las células lactotropas hipofisarias, linfocitos, decidua placentaria y células endometriales.

Es la principal encargada de la producción de la leche materna, especialmente en el puerperio. Además, genera amenorrea y actúa como inhibidora de las gonadotropinas a nivel hipofisario.

Presenta 3 formas de circulación:

- **Monomérica:** Es un 90% circulante, con un peso de 23kDa
- **Dimérica:** 45kDa
- **Macroprolactina:** Circula como complejo Antígeno-Anticuerpo entre prolactina monomérica e IgG. Tiene un peso de 150-170kDa

Dentro de los factores que controlan su secreción, no se ha logrado dilucidar un factor específico encargado.

Sin embargo, factores como el estrés, succión del pezón y la Hormona Liberadora de Tirotrópina (TRH) estimulan su secreción, mientras que la dopamina inhibe su secreción.

Definición

La hiperprolactinemia se define por una elevación de PRL sérica sobre los niveles normales. Puede ser sintomática o asintomática.

Estos dependen del sexo y si la paciente está o no embarazada. En caso de ser hombre, se establece como límite normal valores <20ng/mL, en mujeres no embarazadas el límite es 25ng/mL, y finalmente en embarazadas, los valores fluctúan entre 80 y 400 ng/mL.

La importancia de esta reside en que puede causar hipogonadismo, infertilidad y galactorrea¹.

EPIDEMIOLOGÍA

Es un trastorno endocrino común del eje hipotálamo-hipofisario. Tiene mayor prevalencia en mujeres con trastornos reproductivos.

De hecho, se estima una prevalencia del 0.4% en la población y entre un 9-17% en mujeres con trastornos reproductivos.²

Respecto a Chile, no hay datos claros sobre prevalencia de esta patología.

ETIOLOGÍA

Se divide principalmente en 3 grupos:

- **Fisiológica:** Es la 1° causa que se debe descartar, debido a que puede ser generada por embarazo, lactancia, ejercicio o estrés, entre otras. El embarazo es la causa más común de elevación de prolactina y es la primera causa que debe ser investigada.
- **Farmacológica:** Se debe principalmente al efecto antagonista en receptores dopaminérgicos D2. Se debe indagar sobre el uso de fármacos principalmente de la esfera psiquiátrica, debido a que gran mayoría de estos eleva la PRL. Los antipsicóticos suelen elevarlo a niveles hasta 150ng/mL y son los más comunes. Otros fármacos que frecuentemente elevan la PRL son la metoclopramida, domperidona, opiáceos, verapamilo.
- **Patológica:**

- Hipotiroidismo 1°: La TRH estimula la elevación de PRL
- Insuficiencia renal y hepática: Disminuyen el clearance de PRL
- Tumor hipofisario: La elevación de PRL puede deberse a un prolactinoma o a un tumor hipofisario no funcionante que comprima el tallo.

CLÍNICA

Los signos y síntomas son provocados directamente por la secreción de prolactina o por efecto de masa (en caso de un adenoma no secretor hipofisario) o por apoplejía hipofisaria (hematoma hipofisario que genera compresión).

- Por secreción de PRL: Oligo/amenorrea, galactorrea, impotencia, baja libido, infertilidad, osteoporosis, pubertad retrasada
- Efecto de masa: Cefalea, defectos campo visual, compromiso de pares craneales, hipopituitarismo, hidrocefalia
- Apoplejía hipofisaria: Cefalea aguda, compromiso visual, diplopía, compromiso de conciencia

EXÁMENES Y DIAGNÓSTICO

Examen de PRL sérica

Es el primer examen y el de elección. Este va a permitir cuantificar y orientar el diagnóstico.

Niveles >500ng/ml suelen orientar a macroprolactinoma, mientras que niveles <250ng/ml suelen indicar prolactinoma o incluso uso de algunas drogas como risperidona o metoclopramida¹.

Sin embargo, la mayoría de estos exámenes no discriminan entre la prolactina monomérica y las moléculas más grandes (biológicamente más inactivas). Por esto, es importante mencionar que la macroprolactinemia, que está dada por las moléculas de mayor tamaño, no

siempre es diagnosticada y se debe sospechar en casos de hiperprolactinemia con clínica clásica ausente¹.

Efecto Hook

Este efecto consiste en la saturación de los anticuerpos del ensayo por concentraciones muy elevadas de prolactina, resultando valores falsamente más bajos, lo cual se evita diluyendo la muestra 1/100. De no sospecharlo, se puede diagnosticar erróneamente un macroprolactinoma como macroadenoma no funcionante e indicar cirugía, cuando el tratamiento primario es médico. Se debe solicitar PRL diluida principalmente cuando existe un macroadenoma hipofisario con niveles de PRL desproporcionadamente bajos.

Diagnósticos diferenciales

Tal como se mencionó previamente, SIEMPRE se debe descartar embarazo, debido a que es la causa más común de hiperprolactinemia.

Posterior a descartarlo, se deben descartar otras comorbilidades como insuficiencia renal o uso de fármacos, sobre todo en pacientes con tratamiento psiquiátrico.

En cuanto a exámenes de laboratorio, es relevante solicitar TSH y T4L (descartar hipotiroidismo) e IGF-1 (descartar tumores cosecretores de GH).

Si se descarta todo lo anterior, se debe solicitar una Resonancia Magnética de silla turca para descartar patología hipofisaria.

TRATAMIENTO

Hiperprolactinemia inducida por drogas

Suelen presentar valores entre 25-100ng/ml, sin embargo, algunos fármacos como metoclopramida, risperidona y fenotiazinas puede superar los 200ng/ml.

Si es posible, idealmente se debe suspender el fármaco (previa autorización de psiquiatra tratante) en sospecha por 3 días y realizar un control de los niveles de PRL sérica, o bien, cambiarlo por otro fármaco¹.

Si el paciente está asintomático, no se recomienda tratamiento, a menos que haya hipogonadismo de larga data, donde se puede utilizar terapia con estrógenos o testosterona¹.

Prolactinoma

Actualmente el prolactinoma es una patología de tratamiento médico en la gran mayoría de los casos. Es importante señalar que el manejo difiere si se trata de un microprolactinoma o macroprolactinoma, ya que los primeros poseen una probabilidad de crecimiento muy baja por lo que algunos pueden no requerir tratamiento, mientras que los macroprolactinomas poseen un gran potencial de crecimiento por lo que deben ser siempre tratados. Si se trata de un microprolactinoma, la decisión de tratamiento dependerá si es paciente masculino o femenino.

En caso de que sea paciente masculino, siempre tratar por el hipogonadismo asociado. En caso de que sea paciente femenino, depende de si es premenopáusica o postmenopáusica:

- Premenopáusica: Si hay deseos de fertilidad, se utiliza tratamiento médico. En cambio, si no hay deseos de fertilidad, se puede utilizar anticonceptivos orales si se trata de un microprolactinoma.
- Postmenopáusica: Se suele observar en el caso de microprolactinoma.

El manejo primario siempre es médico. Permite disminución de los niveles de PRL, disminución del tamaño tumoral y recuperación de la función gonadal¹. En este caso, el fármaco de elección es la Cabergolina, un agonista de los receptores de dopamina tipo D2, D3 y también del receptor 5-HT2B de serotonina. Tiene una eficacia del 80%.

Se debe controlar con medición de PRL 1 mes luego de iniciado el tratamiento, para ir ajustando la dosis. Además, se debe evaluar periódicamente con Resonancia magnética de silla turca para evaluar el tamaño tumoral o a los 3 meses en caso de macroprolactinoma.¹

En caso de fracaso, se suele plantear la cirugía transfenoidal, radioterapia o temozolamida

(en caso de tumores más agresivos o resistentes a terapia).

Embarazo

En aquellas pacientes con microprolactinomas o macroprolactinomas intraselares que deseen embarazarse, se sugiere tratar con agonistas dopaminérgicos. Basados en la información actual, no hay reportes de morbimortalidad fetal asociado al uso de bromocriptina ni cabergolina, por lo que algunos autores recomiendan usar cualquiera de ellas y mantener un método anticonceptivo de barrera hasta lograr tres ciclos espontáneos. Durante el embarazo solo frente a cefalea o compromiso visual se debe realizar una resonancia sin gadolinio para confirmar el crecimiento tumoral, eventual compresión quiasmática y decidir conducta.

En las mujeres con macroprolactinomas, se recomienda tratar con bromocriptina o cabergolina por un año para reducir el tamaño tumoral ojalá a nivel intraselar y luego autorizar el embarazo. Una vez logrado el embarazo, suspender el tratamiento médico y realizar un seguimiento con campimetría cada 3 meses y resonancia de silla turca sin gadolinio en caso de cefalea o compromiso visual a partir del segundo trimestre.

En la mayoría de los casos no existe contra indicación para la lactancia. En el caso de demostrar recrecimiento tumoral sintomático que haya requerido una intervención ya sea con fármacos o cirugía, se aconseja mantener agonistas dopaminérgicos y no autorizar lactancia

RESUMEN

Para establecer el diagnóstico de hiperprolactinemia se debe iniciar con una evaluación sérica de prolactina, y en los asintomáticos, se debe sumar medición de macroprolactina. Para evitar el efecto Hook, se recomienda diluir la muestra de prolactina.

Siempre se debe descartar embarazo, inducido por fármacos, falla renal, hipotiroidismo primario y tumores hipofisarios.

En cuanto al manejo, depende de la causa el procedimiento a seguir:

- Si es inducido con fármacos, se debe suspender el fármaco por 3 días o bien sustituirlo por otro fármaco, siempre consultando con el médico tratante, seguido de medición de PRL sérica. Si no es sintomática, no se recomienda tratamiento
- En caso de prolactinoma, la primera línea de tratamiento es la terapia agonista dopaminérgica con cabergolina. Si es resistente a tratamiento o maligno, se recomienda radioterapia o cirugía.

CASO CLÍNICO

Paciente femenino de 27 años de edad, sin antecedentes mórbidos de importancia, consulta con su ginecólogo debido a amenorrea desde hace 2 meses. Además, refiere leve galactorrea, sobre todo al tomar una ducha.

Refiere relaciones sexuales con protección con su pareja, utilizando preservativo y anticonceptivos orales.

Al examen físico, destaca leve turgencia mamaria, sin otros síntomas o signos.

¿Cuál es su primera impresión diagnóstica? ¿Porqué? ¿Cómo lo confirmaría? ¿Cuál sería su manejo?

En caso de no ser aquella la causa, ¿Como continuaría su estudio?

PREGUNTAS PARA AUTOEVALUACIÓN

1. Nombre 5 diagnósticos diferenciales de hiperprolactinemia.
2. ¿Cuál es el examen de elección para el primer enfrentamiento de hiperprolactinemia? ¿Hay alguna modificación que se deba hacer?
3. Describa la clínica que puede presentar el paciente.
4. Describa el manejo que debe tener con un paciente con prolactinoma.

REFERENCIAS

1. Melmed, S. Casanueva, F. Hoffman, A. Kleinberg, D. Montori, V. et. al. Diagnosis and treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab, February 2011, 96(2):273-288.
2. Majumdar, A. Mangal, N. Hyperprolactinemia. J Hum Reprod Sci. 2013;6:168-175. doi: 10.4103/0974-1208.121400
3. Chahal, J. Schlechte, J. Hyperprolactinemia. Pituitary (2008) 11:141-146. DOI: 10.1007/s11102-008-0107-5
4. Molitch, M. Drugs and prolactin. Pituitary (2008) 11:209-218 DOI: 10.1007/s11102-008-0106-6