

DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA HIPERPROLACTINEMIA.

Protocolo del Servicio de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes
Miguel A. Aguirre, Magda Luna, Yubriangel Reyes, Yajaira Zerpa, Marly Vielma, Grupo de Endocrinología Mérida (ENDO-MER).

Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida-Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2013; 11(1): 26-38

RESUMEN

La Prolactina (PRL) es una hormona de naturaleza proteica sintetizada y secretada en la hipófisis anterior. Esta hormona presenta un amplio espectro de acciones biológicas siendo su principal función la estimulación de la glándula mamaria durante la lactancia. La hiperprolactinemia es el desorden hormonal hipofisario observado con mayor frecuencia en la práctica clínica. Existen condiciones fisiológicas y patológicas que pueden producir una elevación de la PRL. Las causas patológicas incluyen condiciones propias de la adenohipofisis, alteración de la conexión hipotálamo/hipofisaria y desórdenes sistémicos que condicionan un aumento en las concentraciones séricas de PRL. Los Prolactinomas constituyen el tumor pituitario más común y una de las principales causas de hiperprolactinemia. La causa más frecuente de hiperprolactinemia de origen no tumoral se debe al uso de fármacos en especial los neurolepticos/antipsicóticos. 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. Dependiendo de la causa y las consecuencias de la hiperprolactinemia un grupo de pacientes requerirá tratamiento. La causa desencadenante, edad, sexo y etapa reproductiva deben ser considerados al momento de la elección de la opción terapéutica. En el presente artículo, basados en niveles de evidencia científica y la experiencia clínica de la Unidad de Endocrinología del IAHULA, se describe el enfoque diagnóstico y terapéutico de esta alteración en diferentes grupos clínicos.

ABSTRACT

Prolactin is a proteic hormone which is synthesized and secreted by the anterior hypophysis. This hormone has a broad spectrum of biological actions, but its main function is to stimulate mammary glands to induce milk production. Hyperprolactinemia is a hypophysis disorder which is frequently observed in the clinical practice. There are physiologic and pathologic conditions associated with the elevated production of PRL. The most common causes for pathological conditions include defects in the gland, alterations in the hypophysis/ hypothalamus connections and systemic disorders which precipitate elevated levels of serum PRL. The most frequent cause of non-tumoral hyperprolactinemia is due to medication side effects, specially antipsychotics and neuroleptic drugs. Galactorrhea and dysfunction of the reproductive axis are the main clinical markers of non- physiologic hyperprolactinemia, yet most patients may be asymptomatic. According to the cause and the clinical consequences some patients will require treatment for hyperprolactinemia. The triggering conditions, such as age, gender, and reproductive stage, must be taken into account when treatment is being considered. The present article, based on levels of scientific evidence and clinical experience in the Unit of Endocrinology, IAHULA, describes the diagnostic and therapeutic approach needed to handle such cases.

INTRODUCCIÓN

La Prolactina (PRL) constituye una hormona de naturaleza proteica de 199 aminoácidos, sintetizada y secretada principalmente por las células lactotróficas de la hipófisis anterior. También es producida en tejidos extrapituitarios como útero, tejido adiposo, piel, neuronas, glándula mamaria, células del sistema inmune, entre otros, donde cumple funciones esencialmente paracrina¹.

A diferencia de otras hormonas pituitarias, la PRL no posee un factor liberador hipofisiotrópico específico conocido y es predominantemente inhibida por la dopamina secretada por las neuronas del sistema tuberoinfundibular del hipotálamo; no obstante, existen factores que inducen la síntesis y secreción de PRL que incluyen estrógenos, hormona liberadora de tirotrópina (TRH), factor de crecimiento epidérmico (EGF) y antagonistas del receptor de dopamina^{1,2}.

Artículo recibido en: Diciembre 2012. Aceptado para publicación en: Enero 2013

Dirigir correspondencia a: Miguel Aguirre; Email: miguelaguir@gmail.com

El órgano blanco primario de esta hormona no es endocrino, (glándula mamaria) por lo que no presenta un mecanismo de retroalimentación negativa clásico mediado por hormonas; en su lugar, se evidencia un mecanismo de retroalimentación de asa corta donde la misma PRL regula su secreción a nivel hipotalámico^{2,3}.

Esta hormona presenta un amplio espectro de acciones biológicas, que van desde funciones endocrinas hasta de neurotransmisión⁴.

Desarrollo de recomendaciones basadas en la evidencia.

Las recomendaciones diagnósticas y terapéuticas se formularon de acuerdo al sistema GRADE (del inglés, *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation*) para establecer la fuerza de las recomendaciones y el grado de evidencia⁵. La calidad de la evidencia se clasificó en muy baja calidad (MBC), baja calidad (BC), mediana calidad (MC) y alta calidad (AC) de acuerdo a los parámetros descritos en la tabla I.

Tabla I. Sistema de clasificación de la evidencia.

Evidencia	Descripción	Fuerza de la Recomendación
Muy Baja Calidad (MBC)	Opinión de expertos con un número pequeño de estudios no controlados que lo apoyan	Recomendamos
Baja Calidad (BC)	Series grandes de estudios no controlados	
Mediana Calidad (MC)	Uno o un número pequeño de estudios controlados o meta-análisis.	
Alta Calidad (AC)	Estudios controlados o series grandes de estudios no controlados con suficiente tiempo de seguimiento	Sugerimos

Adaptado de referencia 5.

HIPERPROLACTINEMIA

El exceso de PRL o hiperprolactinemia, es el desorden hormonal hipofisario más frecuente observado en la práctica clínica⁶. Factores que estimulen su síntesis (por ejemplo, exceso de estrógenos, prolactinomas) o situaciones que se asocien con una disminución de la producción o transporte de dopamina en el sistema hipotálamo-hipofisario, desencadenarán hiperprolactinemia^{2,6}.

Hasta el momento existe escasa y divergente data sobre la incidencia y prevalencia de la hiperprolactinemia. Kars y col⁷, en el 2009 publicaron un estudio en el cual evaluaron una cohorte de pacientes que habían recibido agonistas dopaminérgicos para el tratamiento de la hiperprolactinemia

en el período comprendido entre 1996 y el 2006. De 11.314 sujetos identificados, solo 1607 pacientes fueron considerados portadores de hiperprolactinemia en base a los patrones de prescripción. La prevalencia calculada fue de aproximadamente 10/100000 en hombres y 30/100000 en mujeres, observándose un pico en la prevalencia entre los 24-35 años de edad.

ETIOLOGÍA DE LA HIPERPROLACTINEMIA

Existen condiciones fisiológicas y patológicas que pueden producir una elevación de la PRL (Tabla II). En primer lugar se deben descartar las causas fisiológicas, siendo el embarazo y la lactancia las más comunes⁸. Condiciones de estrés, incluyendo el estrés leve de la venopunción, pueden inducir

elevaciones transitorias en la PRL sérica, lo que debe ser tomado en cuenta al momento del diagnóstico⁶. Otros estados fisiológicos relacionados con elevación de las concentraciones de PRL incluyen el ejercicio, sueño y coito⁹. Las causas patológicas incluyen condiciones propias de la adenohipófisis, alteración de la conexión hipotálamo/hipofisaria y desórdenes sistémicos que condicionan un aumento en las concentraciones séricas de PRL.

Tabla II. Etiología de Hiperprolactinemia.

Fisiológicas
Coito
Ejercicio
Lactancia
Embarazo
Sueño
Estrés
Patológicas
Alteración en el tallo hipotálamo-hipofisario
Granulomas
Infiltraciones
Irradiaciones
Quiste de Rathke
Traumas: sección del tallo pituitario, cirugía supraselar
Tumores: craneofaringiomas, germinomas, metástasis en hipotálamo, meningioma, extensión de masa hipofisaria supraselar
Pituitaria
Prolactinoma
Idiopática
Masa paraselar o hipofisitis linfocítica
Macroadenoma (compresiva)
Adenoma multihormonal
Acromegalia
Cirugía
Trauma
Desórdenes sistémicos
Trauma torácico neurogénico, cirugía, herpes zoster
Enfermedad renal crónica
Cirrosis
Crisis epiléptica
Síndrome de ovarios poliquísticos
Hipotiroidismo
Farmacológicas
Ver Tabla III

Adaptado de referencia 13.

Los Prolactinomas constituyen el tumor pituitario más común (aproximadamente 40%)¹⁰. Característicamente son benignos y en origen monoclonales; se clasifican de acuerdo al tamaño en microadenomas con un diámetro menor de 10 mm y macroadenomas aquellos que presentan un diámetro de 10 mm o más (macroprolactinoma)¹¹. Los prolactinomas constituyen alrededor del 40% de los adenomas pituitarios subclínicos encontrados hasta en el 10,4% de necropsias¹². Por su parte, los prolactinomas clínicamente aparentes varían en un rango de 6-10 hasta 50 /100.000 casos, según la serie estudiada, con un predominio en mujeres y raramente encontrados en niños¹³⁻¹⁴. Es importante determinar la presencia de clínica sugerente de acromegalia ya que los adenomas mixtos cosecretantes de hormona de crecimiento y PRL han sido bien documentados¹⁶. Lesiones sellares y parasellares, incluyendo tumores pituitarios y no pituitarios, así como, condiciones infiltrativas (sarcoidosis, histiocitosis, entre otras) y traumas craneales pueden causar hiperprolactinemia secundaria a alteración de la producción hipotalámica de dopamina o del transporte del neurotransmisor a la pituitaria por compresión del tallo pituitario¹⁸.

Las concentraciones de PRL también pueden encontrarse elevadas en pacientes con enfermedad renal crónica usualmente debido a disminución en el metabolismo de la hormona. La diálisis no altera las concentraciones séricas de PRL pero estas pueden normalizarse posterior al trasplante renal¹⁹⁻²¹. Hipotiroidismo primario de larga data y tratado inadecuadamente puede cursar con leve a moderada hiperprolactinemia por incremento de la síntesis de TRH hipotalámica la cual es capaz de estimular al lactotrofo e inducir hiperplasia pituitaria que puede simular un adenoma^{22,23}. Esta hiperprolactinemia puede ser revertida con la administración adecuada de terapia sustitutiva con levotiroxina^{23,24}. El síndrome de ovarios poliquísticos (SOPQ) es frecuentemente asociado con hiperprolactinemia probablemente por aromatización de andrógenos a estrógenos y estimulación de la secreción de PRL, usualmente sin lesión pituitaria, aunque el SOPQ y el prolactinoma pueden coexistir y necesitar tratamiento independientemente²⁵.

La causa más frecuente de hiperprolactinemia de origen no tumoral se debe al uso de fármacos⁶ (Tabla III). Los neurolépticos/antipsicóticos pueden ocasionar hiperprolactinemia hasta en un 40-90% de los pacientes gracias al efecto antagónico de la dopamina de este tipo de medicación²⁶. El verapamilo causa hiperprolactinemia en 8,5% y las mujeres usuarias de anticonceptivos orales pueden presentar concentraciones levemente elevadas de PRL sérica entre el 12 y el 30%^{27,28}.

Cuando la causa de la hiperprolactinemia no ha podido ser determinada, se define como idiopática¹⁸. Probablemente se deba a adenomas hipofisarios pequeños, no visibles en las pruebas de imagen, y que generan elevaciones hormonales leves, ya que hasta en un 10% de los casos finalmente se detecta un microadenoma cuya progresión a macroadenoma es rara. Normalización espontánea de las concentraciones de PRL acontece hasta en 30% de los pacientes con hiperprolactinemia idiopática^{18,29}.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA HIPERPROLACTINEMIA

En vista de que 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 asintomáticos^{2,6}. En caso de tratarse de un macroadenoma productor de prolactina, además de las manifestaciones debidas a la hipersecreción hormonal, pueden presentarse síntomas secundarios al efecto compresivo local (Tabla IV)^{10,18}.

En la mujer premenopáusica con elevación de PRL la incidencia de galactorrea puede alcanzar hasta un 80% de las pacientes. La hiperprolactinemia puede ser encontrada en 30% de las mujeres con amenorrea secundaria y en 75% de las pacientes con el síndrome amenorrea-galactorrea⁶. En pacientes que a pesar de la hiperprolactinemia persisten con menstruaciones, pueden observarse

Tabla III. Etiología de Hiperprolactinemia.

	Grado de hiperprolactinemia
Neurolépticos	
Fenotiazina	+++
Butirofenona	+++
Tioxanteno	+++
Risperidona	+++
Veraliprida	++
Loxapina	+
Clozapina	0
Olanzapina	+
Pimozida	+
Antidepresivos	
<i>Tricíclicos</i>	+
<i>Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina</i>	
Fluoxetina	Pocos casos reportados
Paroxetina	Pocos casos reportados
Citalopram	+/-
Fluvoxamine	+/-
Sertralina	+/-
<i>Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina</i>	
Venlafaxine	+/-
Tratamiento de vómitos o náuseas	
Benzamida/Metoclopramida	+++
Drogas derivadas de fenotiazina	+++
Antihistamínicos H2	
Cimetidina	+
Ranitidina	+
Famotidina	Pocos casos reportados
Drogas antihipertensivas	
Verapamil	++
Metildopa	+
Reserpina	+
Otros	
Morfina	+
Metadona	+
Estrógenos en altas dosis	+

Adaptado de referencia 8.

anormalidades en la fase lútea y ser causa de infertilidad¹⁰. En mujeres posmenopáusicas, como consecuencia de la disminución fisiológica de los estrógenos, no se presentarán los síntomas clásicos y la hiperprolactinemia solo es reconocida en el estudio de pacientes con grandes adenomas que producen efectos de masa²⁸.

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^{10,31}. El hipogonadismo inducido por la hiperprolactinemia crónica puede conllevar a 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^{18,32}.

Cuando la hiperprolactinemia es causada por

un macroadenoma pueden presentarse síntomas compresivos en relación al 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 bitemporal⁸. En presencia de grandes tumoraciones, el efecto de la compresión de otras células pituitarias o la compresión del tallo hipotálamo-hipofisario pueden desencadenar un hipopituitarismo²⁸. Manifesta-

ciones atípicas como parálisis de pares craneales son más frecuentes en tumores malignos¹⁸.

En población pediátrica la sintomatología incluye pubertad retrasada en ambos sexos, con amenorrea primaria y galactorrea en niñas y clínica similar a la del adulto en el sexo masculino. Debido a la mayor prevalencia de macroadenomas en este grupo etario, los prolactinomas son frecuentemente acompañados de síntomas neurológicos^{28,31,34}.

Tabla IV. Manifestaciones clínicas de Hiperprolactinemia.

Por hipersecreción hormonal (por inhibición del eje gonadotropo)	
Mujeres	Hombres
Alteraciones menstruales (amenorrea/oligomenorrea)	Disfunción eréctil y disminución del deseo sexual
Galactorrea	Disminución caracteres sexuales secundarios
Infertilidad	Infertilidad
Disminución del deseo sexual	Ginecomastia
Osteoporosis	Disminución de la masa muscular
	Osteoporosis
	Galactorrea
Por Efecto de Masa	
Cefalea	
Alteraciones visuales	
Hipopituitarismo	
Parálisis de pares craneales (pares III, IV y VI) por compresión en el seno cavernoso	

Adaptado de referencia 36.

DIAGNÓSTICO DE LA HIPERPROLACTINEMIA

Las concentraciones séricas de PRL deben ser medidas en aquellos casos donde se presente sintomatología sugerente de hiperprolactinemia, de compresión hipofisaria y en la evaluación de otros desórdenes pituitarios⁸. En los ensayos utilizados en la actualidad los valores normales de PRL corresponden a 25 ng/mL en mujeres y 20 ng/mL en hombres cuando es usado el World Health Organization Standard 84/500 y 1 ng/mL es equivalente a 21.2 mIU/L^{6,13}. La determinación deberá practicarse idealmente en reposo, evitando el estrés excesivo durante la venopunción, en situación basal, aunque puede realizarse en cualquier momento del día.

Las concentraciones de PRL pueden orientar la etiología de la hiperprolactinemia. Valores superiores a 250 ng/mL usualmente indican la presencia de un macroprolactinoma, concentraciones superiores a 100 ng/mL se presentan en hiperprolactinemia inducida por drogas, estrógenos, causas idiopáticas e incluso microprolactinomas, y menores de 100 mg/L, se relacionan con condiciones que cursen con compresión del tallo hipofisario^{28,35}.

Se recomienda una medición única de PRL sérica la cual si se encuentra por encima del límite superior de la normalidad hace diagnóstico de hiperprolactinemia (Evidencia AC)¹³. En caso de existir duda en el diagnóstico, se sugiere repetir la medición de PRL en un día diferente, realizan-

do 2 determinaciones con intervalo entre 15 y 20 minutos para evitar errores debidos a la secreción pulsátil de PRL (Evidencia MBC)²⁸. Las pruebas dinámicas para la determinación de PRL no son superiores a una medición única de PRL por lo tanto no se recomienda el uso de dichas pruebas en el diagnóstico de hiperprolactinemia (Evidencia AC)^{13,18}.

Una vez que el diagnóstico de hiperprolactinemia se haya establecido se recomienda descartar causas secundarias como embarazo, falla renal o hepática, hipotiroidismo, consumo de fármacos que pudieran desencadenar hiperprolactinemia y presencia de tumores paraselares (Evidencia AC)¹⁸. Los estudios de neuroimagen deben realizarse ante cualquier grado de hiperprolactinemia no explicada, con la finalidad de descartar la presencia de una lesión ocupante de espacio en la región hipotálamo-hipofisaria (Evidencia BC)³⁶. La resonancia magnética (RM) con gadolinio con énfasis de área selar proporciona los detalles anatómicos más precisos, y permite medir el tamaño del tumor y su relación con el quiasma óptico y los senos cavernosos, por lo que actualmente es la prueba de imagen de elección³⁶.

Pueden presentarse dos posibles situaciones discordantes entre el diagnóstico clínico y bioquímico. En primer lugar, las hiperprolactinemias asintomáticas pueden deberse a la presencia de altas concentraciones de dímeros y polímeros de PRL (big prolactin y big, big, prolactin) que presentan menor bioactividad, situación denominada macroprolactinemia. En segundo lugar pueden existir divergencias entre el tamaño tumoral y las concentraciones de PRL, disociación secundaria a

un efecto “Hook”, artefacto de laboratorio que se observa en presencia de altas concentraciones de PRL las cuales son capaces de saturar los anticuerpos de los ensayos inmunométricos reportándose resultados erróneamente bajos³⁵⁻³⁹. Se sugiere la medición de macroprolactina en pacientes con hiperprolactinemia asintomática (Evidencia BC) ya que esta puede encontrarse hasta en 40% de los pacientes con hiperprolactinemia y la mayoría de los ensayos no diferencian entre PRL monomérica y macroprolactina^{40,41}. Se recomienda además, repetir la medición de PRL posterior a una dilución de 1:100 en aquellos tumores de gran tamaño con hiperprolactinemias leves, ya que este paso permite descartar un potencial efecto Hook y distinguir entre grandes prolactinomas y adenomas no funcionantes (Evidencia AC)¹³. Este inconveniente puede ser evitado con el uso de nuevos ensayos para PRL los cuales presentan rangos más amplios de medición de las concentraciones de PRL³⁹.

MANEJO DE LA HIPERPROLACTINEMIA

El manejo de la hiperprolactinemia se realizará en base a la causa desencadenante. El objetivo del tratamiento consistirá en restablecer los valores normales de PRL con el propósito de restaurar la función gonadal y detener la galactorrea, y en el caso de que la etiología sea un prolactinoma reducir la masa tumoral y los efectos de compresión local. En el grupo de pacientes asintomáticos el control clínico periódico será suficiente^{6,36}. El tratamiento médico consiste en la administración de agonistas dopaminérgicos como la cabergolina y la bromocriptina, cuyas dosis habituales y efectos adversos son presentados en la tabla V.

Tabla V. Dosis recomendadas y perfil de efectos secundarios de los agonistas de Dopamina

Medicamento	Dosis	Efectos secundarios de ambos fármacos
Bromocriptina	Iniciar 0,625 a 1,25 mgrs diario; rango usual de dosis de mantenimiento: 2,5 - 10 mgrs día.	Común: náuseas, cefalea, mareos (hipotensión postural) congestión nasal, constipación. Infrecuente: fatiga, ansiedad, depresión, intolerancia al alcohol.
Cabergolina	Iniciar 0.25–0.5 mg semanal; rango usual de dosis de mantenimiento: 0.25–3.0 mg semanal.	Raras: vasoespasmo sensible al frío, psicosis. Posibles: anomalías de válvulas cardíacas.

Adaptado de referencia 10.

Las dosis pueden incrementarse de acuerdo a la tolerancia, las concentraciones de PRL deben ser monitorizadas cada 4 semanas para los pacientes que reciben bromocriptina y cada 8 semanas para los pacientes que reciben cabergolina, con titulación del fármaco hasta alcanzar la dosis mínima eficaz. Las dosis por lo general no superan 10 mg de bromocriptina por día y 3 mg de cabergolina por semana¹⁰.

Los efectos secundarios se presentan con todos los agonistas de la dopamina, pero son menos comunes con cabergolina y pueden minimizarse comenzando con una dosis muy baja e indicando el medicamento con los alimentos por la noche. La bromocriptina se puede prescribir en dosis diarias divididas y la cabergolina en dosis divididas semanales según sea necesario para mejorar la tolerabilidad^{10,40}.

Hiperprolactinemia Inducida por Fármacos

La hiperprolactinemia secundaria al uso de medicamentos bloqueadores dopaminérgicos generalmente se encuentran en el rango entre 25 y 100 ng/L con excepción de la metoclopramida y risperidona que pueden presentar PRL incluso por encima de 200 ng/L^{6,44}. La mayoría de los pacientes son asintomáticos, no obstante, en hombres puede presentarse disminución del deseo sexual y en mujeres galactorrea y amenorrea, existiendo reportes de incremento del riesgo de pérdida de masa ósea en mujeres con hiperprolactinemia inducida por antipsicóticos secundaria al hipogonadismo⁴⁵.

Las concentraciones de PRL incrementan lentamente después de la administración oral de estos fármacos, con normalización de los valores séricos alrededor de 3 días posterior a la suspensión de la droga^{13,46}. Se sugiere, de ser posible, en sujetos asintomáticos con sospecha de hiperprolactinemia inducida por fármacos, la discontinuación del tratamiento o sustitución por una droga alternativa, seguido por una nueva medición de las concentraciones séricas de PRL (Evidencia BC)¹³. En pacientes sintomáticos, si el fármaco no pudiera ser omitido y el inicio de la hiperprolactinemia no coincide con el inicio de la medicación, se sugiere la realización de RMN para descartar la presencia

de masas pituitarias o hipotalámicas que pudieran ser desencadenantes de la hiperprolactinemia (Evidencia MBC)¹³.

Se debe valorar la posibilidad de sustituir el fármaco por una medicación que no produzca hiperprolactinemia, siempre bajo control psiquiátrico. Se sugiere no tratar aquellos pacientes con hiperprolactinemia inducida por drogas que se encuentren asintomáticos (Evidencia BC)¹³, pero de ser necesario, se utilizarán agonistas dopaminérgicos de forma combinada con psicotrópicos con suma precaución, en pacientes sintomáticos en los cuales la medicación no pueda ser retirada o modificada por el riesgo de exacerbación de la psicosis subyacente (Evidencia MBC)^{13,45,47}. Algunos autores sugieren el uso de estrógenos y progesterona en pacientes portadoras de hipogonadismo de larga data secundario a hiperprolactinemia inducida por fármacos (Evidencia MBC)^{6,13}.

Prolactinoma

Los objetivos básicos del tratamiento en los pacientes con prolactinoma incluyen^{28,36}:

- 1.- Disminución de la secreción hormonal con normalización de la PRL sérica y su traducción clínica con especial énfasis en el restablecimiento de la función gonadal.
- 2.- Disminución del tamaño tumoral con mejoría de la sintomatología neurológica.
- 3.- Preservación de la función hipofisaria residual o restablecimiento de un déficit hormonal.
- 4.- Prevención de la progresión o recurrencia tumoral.

En microprolactinomas el principal marcador de la evolución clínica corresponderá a la sintomatología secundaria a la hiperprolactinemia, y en el caso de los macroprolactinomas, el control y reducción del tamaño tumoral también cobra importancia²⁸. Se recomienda el uso de agonistas dopaminérgicos en todos los pacientes con macroadenomas y en aquellos pacientes con microprolactinomas sintomáticos (Evidencia

AC)^{13,28}. Todos los agonistas dopaminérgicos son eficaces, normalizan rápidamente las concentraciones de PRL, restauran la función reproductiva, revierten la galactorrea y disminuyen el tamaño tumoral en la mayoría de los pacientes, sin embargo, la bromocriptina y la cabergolina son los mayormente usados^{10,28}. En nuestro medio no se tiene experiencia con el uso de quinagolida y pergolide.

Diversos estudios han demostrado la superioridad de la cabergolina en términos de tolerabilidad, normalización de las concentraciones de PRL, restauración de la función gonadal y disminución del volumen tumoral^{46,47}, probablemente por poseer una mayor afinidad por el receptor de dopamina. Es efectiva en la mayoría de los pacientes, incluyendo aquellos que no responden al tratamiento previo con bromocriptina⁴⁸, por lo que algunos autores recomiendan su uso sobre otros agonistas dopaminérgicos ya que ha demostrado mayor eficacia en la disminución de las concentraciones de PRL y en el tamaño del tumor (Evidencia AC)^{13,28}.

Algunos autores proponen que en aquellas mujeres con amenorrea causada por microadenomas que no tienen deseos de concepción, el tratamiento puede consistir en la administración de anticonceptivos orales o agonistas dopaminérgicos (Evidencia MBC)¹³. En vista de que las concentraciones de PRL se corresponden con cambios en el tamaño tumoral, tanto las concentraciones de PRL como la RM pituitaria deben ser evaluados anualmente en los primeros 3 años y luego cada 2 años si la condición del paciente es estable (Evidencia MBC)¹⁰.

La duración apropiada de la terapia con agonistas dopaminérgicos aún es incierta. Colao y cols.⁴⁹, en un estudio que incluyó 200 pacientes quienes recibieron tratamiento con cabergolina hasta alcanzar normalización de las concentraciones de PRL y una disminución del tamaño tumoral mayor al 50%, reportan una tasa de recurrencia posterior a la retirada del fármaco de 24% en pacientes con hiperprolactinemia no tumoral, 31% en microprolactinomas y 36% en macroprolactinomas, siendo mayor el porcentaje de remisión

en aquellos que no presentaban remanentes tumorales visibles por RM al momento de la suspensión del tratamiento. Se sugiere detención del tratamiento con agonistas dopaminérgicos en aquellos pacientes que han sido tratados por más de 2 años, con concentraciones de PRL normales y sin remanentes tumorales visibles por RM (Evidencia MBC)¹³. El seguimiento debe realizarse con monitoreo de las concentraciones de PRL trimestralmente durante el primer año de la retirada del fármaco y luego anualmente, con realización de RM si las concentraciones de PRL se incrementan¹³.

Aunque la respuesta a los agonistas dopaminérgicos es favorable en la mayoría de los pacientes, aproximadamente 5-10% son resistentes a alguno de estos fármacos⁸. Se define como prolactinomas resistentes aquellos que fallan en alcanzar concentraciones normales de PRL y reducción de 30-50% del tamaño tumoral usando las máximas dosis toleradas de los agonistas dopaminérgicos⁵³. La resistencia ha sido reportada más comúnmente en pacientes con adenomas invasivos hacia el seno cavernoso o región supraselar⁵¹. La resistencia a los agonistas de dopamina es un fenómeno complejo debido a varias anormalidades del receptor dopaminérgico² (D2), en cantidad de receptor expresado y afinidad para el ligando, de modo que la unión del agonista a este subtipo de receptor no es seguido por la supresión de la PRL y la reducción del tumor⁴⁰.

Varios pacientes pueden presentar respuestas discrepantes, con normalización de las concentraciones de PRL sin reducción del tamaño tumoral o viceversa, y algunos pueden presentar resistencia parcial y requerir dosis mayores de agonistas dopaminérgicos que las generalmente usadas para alcanzar respuesta⁶. En aquellos pacientes sintomáticos que no disminuyen las concentraciones de PRL ni reducen el tamaño tumoral con dosis estándar de agonistas dopaminérgicos, se recomienda incrementar el fármaco a las máximas dosis tolerables antes de referir a cirugía (Evidencia AC)^{13,30}, así como, el cambio a cabergolina en pacientes resistentes a bromocriptina ya que hasta en un 80% se puede alcanzar normalización de la PRL (Evidencia AC)¹³.

Dada la alta tasa de éxito del tratamiento médico, sólo una minoría de los pacientes con prolactinomas requerirán cirugía o radioterapia (Tabla VI). Se prefiere la cirugía transesfenoidal sobre la transcraneal, no obstante, la tasa de cura dependerá de la experiencia del neurocirujano y de la extensión tumoral, alcanzando una tasa de 80-90% para los microadenomas pero menos del 50% para los macroadenomas¹⁰. La radioterapia es reservada para pacientes que no son candidatos al tratamiento quirúrgico, aquellos con grandes lesiones, tumores malignos y resistentes a la terapia con agonistas dopaminérgicos. Concentraciones normales de PRL pueden ser alcanzadas en un tercio de los pacientes tratados con radiación pero se requiere un largo período de tiempo para alcanzar el máximo efecto⁵³.

menor al 3% en microprolactinomas pero hasta de 30% en mujeres con macroadenomas, que puede llegar a comprometer el campo visual. Por otra parte, durante el embarazo se produce un aumento fisiológico en la secreción de PRL por lo que no existe una correlación entre las concentraciones de PRL y el aumento del tamaño tumoral. Además, los fármacos usados para el control de la hiperprolactinemia atraviesan la barrera placentaria, por lo que los posibles efectos adversos sobre el feto deben ser considerados³⁰.

Los agonistas de la dopamina no se encuentran aprobados para su uso en el embarazo por lo que se recomienda la suspensión del tratamiento una vez que el embarazo sea reconocido (Evidencia BC)^{10,13}. En pacientes con macroadenomas, espe-

Tabla VI. Indicaciones de neurocirugía en pacientes con prolactinomas

Aumento del tamaño del tumor a pesar de tratamiento médico óptimo
Apoplejía pituitaria
Intolerancia al tratamiento con agonistas de dopamina
Macroadenoma resistente a agonistas de dopamina
Compresión persistente del quiasma después de terapia medica óptima
Prolactinoma quístico que no responde medicamento
Pérdida de líquido cefalorraquídeo durante la administración de agonistas de dopamina
Macroadenoma en paciente con una condición psiquiátrica que contraindique el uso de agonistas de dopamina

Adaptado de referencia 10.

Se sugiere la cirugía transesfenoidal en pacientes con prolactinomas que no toleren las altas dosis de cabergolina o que no respondan favorablemente a la misma. En pacientes con falla al tratamiento quirúrgico o con prolactinomas agresivos o malignos se sugiere el uso de radioterapia (Evidencia MBC)¹³.

Prolactinoma y Embarazo

La paciente con prolactinoma quien logra la concepción presenta ciertas particularidades que deben tenerse en cuenta para un adecuado seguimiento. Durante el embarazo puede existir un incremento del volumen del prolactinoma

cialmente si el tumor es invasivo o se encuentra muy cercano al quiasma óptico se sugiere continuar la terapia dopaminérgica durante el embarazo (Evidencia MBC)¹³. Aunque la Cabergolina no ha mostrado ser teratogénica y no se ha asociado con incremento de complicaciones durante el embarazo se prefiere el uso de bromocriptina en pacientes quienes experimentan crecimiento sintomático del prolactinoma, ya que existe mayor experiencia publicada con este último^{10,30}.

No se recomienda la realización de mediciones de PRL sérica durante el embarazo (Evidencia AC)¹³, el seguimiento será esencialmente clínico con énfasis especial en los síntomas neurológi-

cos como cefalea o alteración en el campo visual. Se recomienda realización de RM pituitaria sin gadolinio durante el embarazo solo en aquellas pacientes con evidencia clínica de crecimiento tumoral (Evidencia BC)^{10,13}. En aquellas pacientes quienes a pesar del tratamiento con agonistas dopaminérgicos presentan un deterioro progresivo del campo visual la cirugía transesfenoidal está indicada⁵⁵.

Grupo de Trabajo Unidad de Endocrinología, Mérida (ENDO-MER).

Mariela Paoli, Jenny Rivera, Lilia Uzcátegui, Elsy Velázquez, Yajaira Briceño, Mayela Guillen, Isabel Benítez, Roald Gómez, Miguel Sánchez, Jesús Osuna, Marcos Lima, Jueida Azkoul, Yorgi Rincón, Víctor Gil, José Zerpa, Julio Pacheco, Yanire Mejía, Yorly Guerrero, Gerardo Mora, Marisol Meza.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ben-Jonathan N, LaPensee CR, LaPensee EW. What can we learn from rodents about prolactin in humans? *Endocr. Rev.* 2008;29:1–41.
- Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol. Rev.* 2000;80:1523–1631.
- Grattan DR. Behavioural significance of prolactin signalling in the central nervous system during pregnancy and lactation. *Reproduction.* 2002;123:497–506.
- Grattan DR, Kokay IC. Prolactin: a pleiotropic neuroendocrine hormone. *J. Neuroendocrinol.* 2008;20:752–763.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336:924–926.
- Prabhakar VKB, Davis JRE. Hyperprolactinaemia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol.* 2008;22:341–353.
- Kars M, Souverein PC, Herings RMC, Romijn JA, Vandenbroucke JP, de Boer A, Dekkers OM. Estimated age- and sex-specific incidence and prevalence of dopamine agonist-treated hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(8):2729–2734.
- Brue T, Delemer B. Diagnosis and management of hyperprolactinemia: expert consensus - French Society of Endocrinology. *Ann Endocrinol (Paris)* 2007;68:58–64.
- Melmed S, Kleinberg D. Anterior pituitary. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, eds. *Williams textbook of endocrinology.* 11th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008; 185–261.
- Klibanski A. Clinical practice. Prolactinomas. *N Engl J Med* 2010;362:1219–1226.
- Saeger W, Lüdecke DK, Buchfelder M, Fahlbusch R, Quabbe HJ, Petersenn S. Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry. *Eur J Endocrinol* 2007;156:203–216.
- Buurman H, Saeger W. Subclinical adenomas in post-mortem pituitaries: classification and correlations to clinical data. *Eur J Endocrinol* 2006;154:753–758.
- Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, Wass JA; Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(2):273–288.
- Fernandez A, Karavitaki N, Wass JAH. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72:377–382.
- Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4769–4775.
- Vilar L, Czepielewski MA, Naves LA, Rollin GA, Casulari LA, Coelho CE. Substantial shrinkage of adenomas cosecreting growth hormone and prolactin with use of cabergoline therapy. *Endocr Pract* 2007;13:396–402.
- Bonert VS, Melmed S. Acromegaly with moderate hyperprolactinemia caused by an intrasellar macroadenoma. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006;2:408–412.
- Mancini T, Casanueva FF, Giustina A. Hyperprolactinemia and prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008;37:67–99.
- Holley JL. The hypothalamic-pituitary axis in men and women with chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2004;11:337–341.
- Hou SH, Grossman S, Molitch ME. Hyperprolactinemia in patients with renal insufficiency and chronic renal failure requiring hemodialysis or chronic ambulatory

- peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1985;6:245–249.
21. Pratap B, Sundaram V, Abraham G, Matthew M, Bhaskar S. Cessation of galactorrhoea in a chronic kidney disease patient with non-tumoral hyperprolactinemia after renal transplantation. *J Assoc Physicians India* 2008;56:54–55.
 22. Ahmed M, Banna M, Sakati N, Woodhouse N. Pituitary gland enlargement in primary hypothyroidism: a report of 5 cases with follow-up data. *Horm Res* 1989;32:188–192.
 23. Raber W, Gessl A, Nowotny P, Vierhapper H. Hyperprolactinaemia in hypothyroidism: clinical significance and impact of TSH normalization. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;58:185–191.
 24. Keye WR, Yuen BH, Knopf RF, Jaffe RB. Amenorrhea, hyperprolactinemia and pituitary enlargement secondary to primary hypothyroidism. Successful treatment with thyroid replacement. *Obstet Gynecol* 1976;48:697–702.
 25. Bracero N, Zacur HA. Polycystic ovary syndrome and hyperprolactinemia. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;28:77–84.
 26. Molitch ME. Medication-induced hyperprolactinemia. *Mayo Clin Proc* 2005;80:1050–1057.
 27. Romeo JH, Dombrowski R, Kwak YS, Fuehrer S, Aron DC. Hyperprolactinaemia and verapamil: prevalence and potential association with hypogonadism in men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;45:571–575.
 28. Luciano AA, Sherman BM, Chapler FK, Hauser KS, Wallace RB. Hyperprolactinemia and contraception: a prospective study. *Obstet Gynecol* 1985;65:506–510.
 29. Sluijmer AV, Lappöhn RE. Clinical history and outcome of 59 patients with idiopathic hyperprolactinemia. *Fertil Steril* 1992;58:72–77.
 30. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, Brue T, Cappabianca P, Colao A, Fahlbusch R, Fideleff H, Hadani M, Kelly P, Kleinberg D, Laws E, Marek J, Scanlon M, Sobrinho LG, Wass JA, Giustina A. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65:265–273.
 31. Bolyakov A, Paduch DA. Prolactin in men's health and disease. *Curr Opin Urol* 2011;21:527–534.
 32. Vestergaard P, Jørgensen JOL, Hagen C, Hoeck HC, Laurberg P, Rejnmark L, Brixen K, Weeke J, Andersen M, Conceicao FL, Nielsen TL, Mosekilde L. Fracture risk is increased in patients with GH deficiency or untreated prolactinomas--a case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56:159–167.
 33. Fideleff HL, Boquete HR, Sequera A, Suárez M, Sobrado P, Giaccio A. Peripubertal prolactinomas: clinical presentation and long-term outcome with different therapeutic approaches. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:261–267.
 34. Eren E, Yapıcı Ş, Çakır EDP, Ceylan LA, Sağlam H, Tarım Ö. Clinical course of hyperprolactinemia in children and adolescents: a review of 21 cases. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2011;3:65–69.
 35. Karavitaki N, Thanabalasingham G, Shore HCA, Trifanescu R, Ansorge O, Meston N, Turner HE, Wass JA. Do the limits of serum prolactin in disconnection hyperprolactinaemia need re-definition? A study of 226 patients with histologically verified non-functioning pituitary macroadenoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65:524–529.
 36. Moreno B, Obiols G, Páramo C, Zugasti A. Guía clínica del manejo del prolactinoma y otros estados de hiperprolactinemia. *Endocrinol Nutr* 2005;52:9-17.
 37. Chahal J, Schlechte J. Hyperprolactinemia. *Pituitary* 2008;11:141–146.
 38. Petakov MS, Damjanović SS, Nikolić-Durović MM, Dragojlović ZL, Obradović S, Gligorović MS, Simić MZ, Popović VP. Pituitary adenomas secreting large amounts of prolactin may give false low values in immunoradiometric assays. The hook effect. *J Endocrinol Invest* 1998;21:184–188.
 39. Hattori N. Macroprolactinemia: a new cause of hyperprolactinemia. *J Pharmacol Sci* 2003;92:171–177.
 40. Donadio F, Barbieri A, Angioni R, Mantovani G, Beck-Peccoz P, Spada A, Lania AG. Patients with macroprolactinaemia: clinical and radiological features. *Eur J Clin Invest* 2007;37:552–557.
 41. Amadori P, Dilberis C, Marcolla A, Pinamonti M, Menapace P, Dal Bosco F. Macroprolactinemia: predictability on clinical basis and detection by PEG precipitation with two different immunometric methods. *J Endocrinol Invest* 2003;26:148–156.
 42. Smith TP, Suliman AM, Fahie-Wilson MN, McKenna TJ. Gross variability in the detection of prolactin in sera containing big big prolactin (macroprolactin) by commercial immunoassays. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5410–5415.
 43. Colao A, Savastano S. Medical treatment of prolactino-

- mas. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7:267–278.
44. Volavka J, Czobor P, Cooper TB, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoy JP, Lieberman JA. Prolactin levels in schizophrenia and schizoaffective disorder patients treated with clozapine, olanzapine, risperidone, or haloperidol. *J Clin Psychiatry* 2004;65:57–61.
 45. Misra M, Papakostas GI, Klibanski A. Effects of psychiatric disorders and psychotropic medications on prolactin and bone metabolism. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1607–1618.
 46. Spitzer M, Sajjad R, Benjamin F. Pattern of development of hyperprolactinemia after initiation of haloperidol therapy. *Obstet Gynecol* 1998;91:693–695.
 47. Cavallaro R, Cocchi F, Angelone SM, Lattuada E, Smeraldi E. Cabergoline treatment of risperidone-induced hyperprolactinemia: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 2004;65:187–190.
 48. Smith S. Neuroleptic-associated hyperprolactinemia. Can it be treated with bromocriptine? *J Reprod Med* 1992;37:737–740.
 49. Verhelst J, Abs R, Maiter D, van den Bruel A, Vandeweghe M, Velkeniers B, Mockel J, Lamberigts G, Petrossians P, Coremans P, Mahler C, Stevenaert A, Verlooy J, Raftopoulos C, Beckers A. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2518–2522.
 50. Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CI, Ismail I, Scanlon MF. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group. *N Engl J Med* 1994;331:904–909.
 51. Colao A, Di Sarno A, Sarnacchiaro F, Ferone D, Di Renzo G, Merola B, Annunziato L, Lombardi G. Prolactinomas resistant to standard dopamine agonists respond to chronic cabergoline treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:876–883.
 52. Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P, Di Somma C, Pivonello R, Lombardi G. Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. *N Engl J Med* 2003;349:2023–2033.
 53. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev* 2006;27:485–534.
 54. Zada G, Woodmansee WW, Ramkissoon S, Amadio J, Nose V, Laws ER Jr. Atypical pituitary adenomas: incidence, clinical characteristics, and implications. *Neurosurg* 2011;114:336–344.
 55. Kars M, Dekkers OM, Pereira AM, Romijn JA. Update in prolactinomas. *Netherl J Med* 2010; 68:104-112.