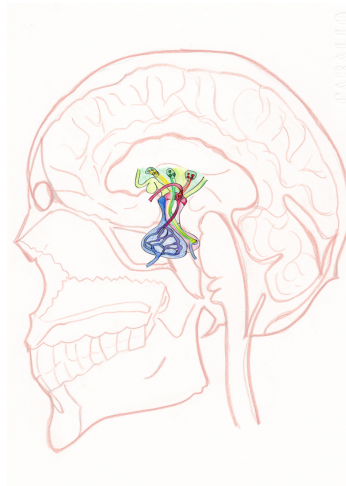




HIPERPROLACTINEMIA

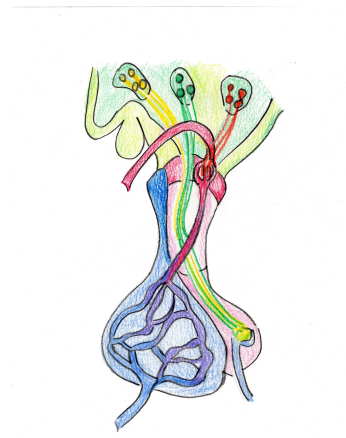
La prolactina es una hormona sintetizada principalmente por las células lactotropas de la adenohipófisis. A diferencia de la mayoría de las hormonas hipofisarias, su secreción se encuentra sometida a una inhibición tónica por la dopamina hipotalámica, que alcanza la hipófisis a través del sistema portal. En consecuencia, tanto la hipersecreción autónoma por un adenoma lactotrofo como cualquier alteración que reduzca la llegada o la acción de la dopamina pueden producir hiperprolactinemia.

La determinación de prolactina forma parte del estudio habitual de la amenorrea, la oligomenorrea, la infertilidad y la galactorrea. También puede resultar apropiada en varones con hipogonadismo, disminución de la libido o disfunción eréctil, y ante una masa sellar o síntomas compatibles con enfermedad hipofisaria.



PRESENTACIÓN CLÍNICA

La hiperprolactinemia inhibe la secreción pulsátil de GnRH, probablemente a través de una reducción de la actividad de las neuronas de kisspeptina. Como consecuencia disminuye la secreción de LH y, en menor medida, de FSH, produciéndose un hipogonadismo hipogonadotrópico de intensidad variable. [1,2]





PREMENOPAUSIA

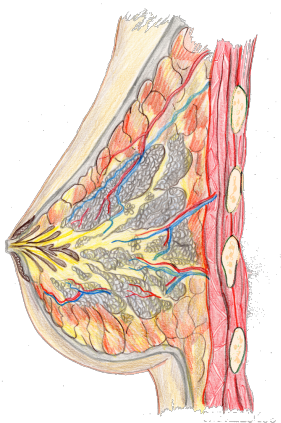
en las mujeres en edad reproductiva, las manifestaciones más frecuentes son la infertilidad, la oligomenorrea y la amenorrea.

La intensidad de la alteración menstrual se relaciona de forma aproximada, pero no absoluta, con la concentración de prolactina:

- Las elevaciones leves, aproximadamente entre 20 y 50 ng/mL, pueden producir una fase lútea insuficiente o infertilidad con ciclos aparentemente regulares.
- Las concentraciones entre 50 y 100 ng/mL se asocian con mayor frecuencia a oligomenorrea o amenorrea.
- Los valores superiores a 100 ng/mL suelen acompañarse de hipogonadismo manifiesto, estradiol bajo, amenorrea, sequedad vaginal, dispareunia o síntomas vasomotores.

Estos intervalos son orientativos y presentan un solapamiento considerable. La repercusión clínica también depende de la duración de la hiperprolactinemia y de la sensibilidad individual.

La galactorrea es una manifestación característica, pero no constante. Solo aparece aproximadamente en una cuarta parte de las mujeres premenopáusicas con hiperprolactinemia. De forma inversa, muchas pacientes con galactorrea presentan concentraciones normales de prolactina. Su ausencia, por tanto, no reduce de manera suficiente la probabilidad de hiperprolactinemia cuando existen amenorrea o infertilidad.



El hipoestrogenismo mantenido puede disminuir la densidad mineral ósea, especialmente en pacientes con amenorrea prolongada. El tratamiento y la recuperación de la función gonadal suelen mejorar la masa ósea, aunque la normalización puede no ser completa, sobre todo cuando el trastorno comienza durante la adolescencia o se mantiene durante años.

POSTMENOPAUSIA

en la posmenopausia, la hiperprolactinemia suele producir menos manifestaciones específicas porque el hipogonadismo ya está establecido. La galactorrea también es infrecuente debido a la escasa estimulación estrogénica del tejido mamario.



Por este motivo, los prolactinomas pueden diagnosticarse más tarde y con mayor tamaño, debido a cefalea, alteraciones campimétricas, déficits hipofisarios o como hallazgo incidental en una prueba de imagen.

La posible contribución adicional de la hiperprolactinemia a la pérdida ósea posmenopáusica es difícil de separar del efecto propio de la edad.

VARONES

en los varones, la hiperprolactinemia puede provocar hipogonadismo hipogonadotrópico, con disminución de la libido, disfunción eréctil, infertilidad, reducción de la masa muscular y, a largo plazo, pérdida de densidad ósea. La ginecomastia puede aparecer, mientras que la galactorrea es poco frecuente.

EFECTO MASA

cuando la causa es un macroadenoma hipofisario, pueden coexistir cefalea, alteraciones del campo visual, (característicamente hemianopsia bitemporal), diplopía o déficits de otros ejes hipofisarios. La presencia de cefalea brusca e intensa, deterioro visual agudo, oftalmoplejía o disminución del nivel de consciencia puede sugerir una apoplejía hipofisaria y requiere una valoración urgente.

CAUSAS

CAUSAS FISIOLÓGICAS

durante la gestación, el aumento de estrógenos produce hiperplasia de las células lactotropas y una elevación progresiva de prolactina. Al término del embarazo pueden encontrarse valores muy variables, con frecuencia entre 100 y 300 ng/mL y, ocasionalmente, superiores.

Durante la lactancia, la succión estimula la secreción de prolactina mediante inhibición dopaminérgica. Con el paso de los meses, la concentración basal suele aproximarse al rango de la mujer no gestante, incluso aunque continúe la lactancia.

El estrés físico o psicológico, el ejercicio intenso y la falta de sueño pueden incrementar discretamente la prolactina. (Rara vez supera los 40 ng/mL).

ADENOMAS LACTOTROPOS (PROLACTINOMAS)

representan aproximadamente el 30-40 % de los adenomas hipofisarios [1]. Se clasifican según su diámetro máximo:

- Microprolactinomas: menores de 10 mm.
- Macroprolactinomas: de 10 mm o más.
- Prolactinomas gigantes: habitualmente mayores de 40 mm.

La concentración de prolactina suele guardar relación con la masa de tejido secretor. De forma orientativa, los microprolactinomas suelen asociarse a valores inferiores a 200 ng/mL; los tumores de 1-2 cm pueden producir



concentraciones entre 200 y 1000 ng/mL, y los adenomas mayores de 2 cm pueden superar ampliamente los 1000 ng/mL.

Una prolactina superior a 200 ng/mL sugiere con fuerza un prolactinoma, aunque no establece por sí sola el diagnóstico. Por otra parte, algunos macroprolactinomas pueden presentar elevaciones más discretas cuando tienen un gran componente quístico, están poco diferenciados o existe un “efecto gancho” en el inmunoanálisis.

La mayoría son tumores benignos y esporádicos. Una proporción reducida se asocia a síndromes hereditarios, especialmente neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1).

FALTA DE INHIBICIÓN DOPAMINÉRGICA (“EFECTO TALLO”)

La dopamina producida en el hipotálamo es la “brida” que sujeta la producción de prolactina. Cualquier lesión hipotalámica, (sellar o suprasellar), que interfiera con la producción o transporte de dopamina a través del tallo hipofisario puede elevar la prolactina: tumores, sección del tallo hipofisario, sarcoidosis, adenomas grandes...

La hiperprolactinemia por efecto tallo suele ser leve o moderada y generalmente se mantiene por debajo de 100-150 ng/mL. Los valores superiores a 200 ng/mL hacen más probable un prolactinoma, pero no deben utilizarse como un criterio absoluto.

FÁRMACOS

la hiperprolactinemia farmacológica se debe principalmente al bloqueo de los receptores dopaminérgicos D2 o a una reducción de la actividad dopaminérgica. Los fármacos con mayor capacidad para elevar la prolactina incluyen:

- Antipsicóticos
- Antidepresivos, (elevaciones significativas con ISRS son poco frecuentes).
- Opioides
- Antihistamínicos
- Antieméticos

La mayoría de las hiperprolactinemias farmacológicas se sitúan entre 25 y 100 ng/mL. Los antipsicóticos y algunos antieméticos pueden producir valores más altos, ocasionalmente superiores a 200 ng/mL.

Los anticonceptivos hormonales combinados actuales rara vez provocan una hiperprolactinemia clínicamente relevante, aunque son una causa potencial

IDIOPÁTICA

Hay un número considerable de pacientes que presentan una hiperprolactinemia idiopática y nunca llega a saberse la causa. En la mayoría de estas pacientes la prolactina permanece estable o se normaliza espontáneamente.



OTROS

otras posibles causas son:

- Hipotiroidismo: la TRH puede estimular la producción de prolactina, por lo que los pacientes hipotiroideos pueden sufrir hiperprolactinemia.
- La insuficiencia renal puede elevar la prolactina por una disminución del aclaramiento de la misma.
- Cualquier lesión en la pared torácica puede elevar la prolactina debido a un mecanismo neuronal similar al de la succión: quemaduras, cirugía, herpes zóster...

MACROPROLACTINEMIA

la macroprolactina está formada habitualmente por complejos de prolactina monomérica e inmunoglobulina G. Debido a su gran tamaño presenta una actividad biológica escasa, pero puede ser detectada por los inmunoanálisis y producir una elevación de la prolactina total.

La macroprolactinemia suele ser un hallazgo benigno y no requiere tratamiento. Puede considerarse especialmente cuando existe una hiperprolactinemia persistente con escasos síntomas, menstruaciones regulares o discordancia entre la concentración hormonal y el cuadro clínico.

Su evaluación se realiza habitualmente mediante precipitación y posterior medición de la prolactina en el sobrenadante, (no se corrige simplemente repitiendo la determinación convencional).

DIAGNÓSTICO

Una buena historia clínica es imprescindible. Debemos investigar:

- Patrón menstrual e infertilidad
- Galactorrea (debemos explorarla)
- Medicación y consumo de sustancias
- Cefalea o alteraciones visuales
- Síntomas de hipogonadismo
- Lesiones de la pared torácica

DETERMINACIÓN DE PROLACTINA

La muestra puede obtenerse en cualquier momento del día. No es imprescindible que la paciente esté en ayunas. Si el resultado se encuentra solo ligeramente elevado, puede repetirse en condiciones más estandarizadas: por la mañana, tras un periodo de reposo y evitando ejercicio intenso o estrés inmediatamente antes de la extracción.



El “efecto gancho” se produce cuando hay niveles muy altos de prolactina, que puede “capturar” todos los anticuerpos en el inmunoensayo dando resultados más bajos de lo que realmente son.

EVALUACIÓN ANALÍTICA

tras confirmar la hiperprolactinemia, el estudio inicial puede incluir:

- Test de embarazo.
- TSH
- Función renal (y hepática según el contexto)
- FSH, LH y estradiol en mujeres con amenorrea o hipogonadismo
- Testosterona en varones con síntomas de hipogonadismo
- Evaluación de macroprolactina cuando exista sospecha de macroprolactinemia.

RESONANCIA MAGNÉTICA

debe plantearse una RM hipofisaria cuando la hiperprolactinemia persiste después de excluir embarazo, macroprolactinemia, hipotiroidismo, insuficiencia renal avanzada y una causa farmacológica suficientemente convincente.

Si se identifica una masa sellar, suele ser apropiado valorar los demás ejes hipofisarios, incluyendo cortisol matutino, tiroxina libre, TSH, IGF-1 y hormonas gonadales. También se recomienda una campimetría si puede estar comprometido el quiasma óptico.

TRATAMIENTO

Los pacientes con hiperprolactinemia deben recibir tratamiento si presentan síntomas de hipogonadismo o galactorrea molesta o si presentan un tumor de gran tamaño. Las mujeres que estén intentando concebir deberían ser tratadas incluso estando asintomáticas.

Los microadenomas asintomáticos no precisan tratamiento y en un 95% de los casos nunca aumentarán de tamaño.

*Como comentamos en el tema de “Telorrea”, la galactorrea con prolactina normal, (lo que ocurre la mitad de las veces), no necesita tratamiento.



TRATAMIENTO ETIOLÓGICO

En la hiperprolactinemia secundaria puede abordarse la causa:

- Tratamiento del hipotiroidismo con levotiroxina.
- Revisión de los fármacos potencialmente responsables.
- Tratamiento de la enfermedad renal o hepática cuando sea posible.
- Manejo específico de una lesión hipotalámica o hipofisaria no lactotropa.

En pacientes tratadas con antipsicóticos, las opciones pueden incluir, en coordinación con psiquiatría, reducir la dosis, sustituir el fármaco por otro con menor efecto sobre la prolactina o añadir aripiprazol. Los agonistas dopaminérgicos se emplean con cautela en este contexto porque podrían desestabilizar la enfermedad psiquiátrica. Cuando el fármaco no puede modificarse y existe hipogonadismo persistente, puede valorarse reposición hormonal para reducir sus consecuencias, aunque esta no corrige la hiperprolactinemia.

Agonistas dopaminérgicos: Tanto la Cabergolina (primera elección), como la Bromocriptina son derivados del cornezuelo del centeno que actúan sobre los receptores de dopamina e inhiben la síntesis de prolactina. Son eficaces en más del 90% de los casos, normalmente en las primeras 2 o 3 semanas. La disminución del tamaño de los macroprolactinomas puede evidenciarse en las primeras 6 semanas. Son fármacos habitualmente bien tolerados, aunque en ocasiones producen náuseas e hipotensión ortostática. Para minimizarlos se suele comenzar con dosis bajas que pueden aumentarse progresivamente. Un efecto adverso poco común pero bien conocido en la exacerbación de los trastornos del control de impulsos.

Durante el embarazo es preferible evitar el tratamiento con agonistas de la dopamina, pero en caso de necesario es preferible la Bromocriptina, ya que dispone de una experiencia gestacional más extensa, (la exposición inicial a cabergolina tampoco se ha asociado a un incremento claro de malformaciones [4]).

La cirugía es un tratamiento de recurso para los pacientes resistentes a los agonistas de la dopamina. En los microprolactinomas puede valorarse la vía transesfenoidal.

La hiperprolactinemia puede reaparecer en un número considerable de pacientes, por lo que debemos considerar la necesidad de seguimiento a largo plazo.

En tumores muy grandes puede ser necesaria la radioterapia postoperatoria para evitar recidivas.

DESEO GESTACIONAL Y EMBARAZO

El tratamiento con agonistas dopaminérgicos suele restaurar la ovulación con rapidez. Por ello, en mujeres que no desean gestación sería conveniente abordar la anticoncepción desde el inicio.



En la mayoría de las mujeres con microprolactinomas o macroprolactinomas intraselares, el agonista dopaminérgico puede suspenderse al confirmar la gestación. En macroadenomas invasivos o próximos al quiasma puede individualizarse la continuidad del tratamiento.

La prolactina no resulta útil para monitorizar el tumor durante el embarazo porque aumenta fisiológicamente y no se correlaciona con su tamaño. Si se sospecha crecimiento sintomático, puede reiniciarse un agonista dopaminérgico.

La lactancia suele ser posible en mujeres con microprolactinomas y en muchas pacientes con macroprolactinomas previamente controlados. Los agonistas dopaminérgicos inhiben la producción de leche, por lo que no se administran mientras se desea mantener la lactancia, salvo que exista una indicación tumoral que lo haga necesario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Petersenn S, Fleseriu M, Casanueva FF, Giustina A, Biermasz N, Biller BMK, et al. Diagnosis and management of prolactin-secreting pituitary adenomas: a Pituitary Society international consensus statement. *Nat Rev Endocrinol*. 2023;19(12):722-40.
2. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):273-88.
3. Steeds RP, Stiles CE, Sharma V, Chambers JB, Lloyd G, Drake WM. Echocardiography and monitoring patients receiving dopamine agonist therapy for hyperprolactinaemia: a joint position statement of the British Society of Echocardiography, British Heart Valve Society and Society for Endocrinology. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;90(5):662-9.
4. Luger A, Broersen LHA, Biermasz NR, Biller BMK, Buchfelder M, Chanson P, et al. European Society of Endocrinology clinical practice guideline on functioning and nonfunctioning pituitary adenomas in pregnancy. *Eur J Endocrinol*. 2021;185(3):G1-G33.
5. Dekkers OM, Lagro J, Burman P, Jørgensen JOL, Romijn JA, Pereira AM. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of dopamine agonists: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(1):43-51.
6. Raverot V, Perrin P, Chanson P, Jouanneau E, Brue T, Raverot G. Prolactin immunoassay: does the high-dose hook effect still exist? *Pituitary*. 2022;25(4):653-7.
7. Zamanipoor Najafabadi AH, Zandbergen IM, de Vries F, Broersen LHA, van den Akker-van Marle ME, Pereira AM, et al. Surgery as a viable alternative first-line treatment for prolactinoma patients: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(3):e32-e41.
8. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev*. 2006;27(5):485-534.