



Hiperprolactinemia. Guía terapéutica y diagnóstica

Arturo Zárate*

Resumen	Summary
<p>La hiperprolactinemia (hiperPRL) es un trastorno frecuente, más en la mujer que en el hombre, y puede ser la manifestación de un adenoma hipofisario (prolactinoma). La medición de prolactina (PRL) en la sangre es ahora un procedimiento de rutina en la detección de trastornos de la menstruación y galactorrea que se resuelven efectivamente con el uso de fármacos con actividad dopamínérgica (bromocriptina y cabergolina). La causa más frecuente de hiperPRL es por el uso de fármacos que inhiben la acción de dopamina, pero se debe descartar inicialmente hipotiroidismo y un prolactinoma mediante resonancia magnética. Los prolactinomas son fácilmente controlados con dopamínérgicos y excepcionalmente se requiere cirugía. En caso de infertilidad por exceso de PRL existe una respuesta favorable con bromocriptina o cabergolina, aunque en la actualidad se prefiere la última por su efectividad y menos efectos indeseables.</p> <p>Palabras clave: Prolactina, prolactinoma, amenorrea-galactorrea, dopamínérgicos.</p>	<p>Hyperprolactinemia (hyperPRL) is a frequent cause of disarrangements in reproductive area, more in women than in men. At the present PRL assays are routinely performed in clinical diagnosis of hyperPRL, and dopaminergic drugs are effective for their treatment. The use of medicaments possessed of dopamine antagonism is the most common cause of hyperPRL, but it is always necessary to discharge the presence of hypothyroidism and pituitary tumor (prolactinoma). Bromocriptine and cabergoline are the dopaminergics most common used, but there is preference for the latter for its high effectiveness and lesser side effects. Prolactinoma is well controlled with use of cabergoline and the fertility is restored rapidly.</p> <p>Key words: Hyperprolactinemia, prolactinoma, dopaminergic drugs, amenorrea-galactorrea.</p>

CONTEXTO

La prolactina (PRL) es una hormona de naturaleza proteína que es sintetizada y secretada por las células mamotrópicas de la adenohipófisis para cumplir de manera esencial la función característica de los mamíferos que es la lactancia. El hipotálamo controla y regula la producción y liberación de las hormonas que se originan en la hipófisis anterior mediante moléculas con actividad estimulante, pero con

relación a la prolactina la dopamina hipotalámica mantiene una inhibición permanente, excepto durante el embarazo y la lactancia. Hasta principios de 1970 se pensaba que la prolactina y la hormona de crecimiento constituían una molécula única con dos acciones separadas, pero se logró aislar e identificar la PRL y así desarrollar métodos analíticos radiométricos para su medición.¹ De esta manera se consiguió identificar y estudiar los estados que cursaban con la hiperprolactinemia (hiperPRL) en el humano.^{2,3}

Los niveles de PRL en sangre se elevan normalmente durante el embarazo, la lactancia, el coito, el ejercicio físico y el estrés, pero también se encuentran elevados en casos de tumor hipofisario, lesiones, cirrosis, nefropatía, síndrome de Stein Leventhal, lesiones de la pared torácica anterior, y particularmente como un efecto colateral de medicamentos diversos (antidepresivos, anticonvulsivantes, antipsicóticos, colinérgicos, antihistamínicos, bloqueadores dopamínérgicos, rawolfia, etc.). La hiperPRL, independientemente de la causa, puede ocasionar galactorrea, hipogonadismo, infertilidad, amenorrea, pero también puede ser asintomática. Desde hace varias déca-

* Unidad de Investigación de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, Centro Médico Nacional IMSS y Hospital Ángeles México.

Correspondencia:
Correo electrónico: zaratre@att.net.mx

Aceptado: 16-03-2011.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medicgraphic.com/actamedica>

das se conocía que en las mujeres en edad reproductiva que presentaban amenorrea y galactorrea, la primera sospecha era embarazo o un adenoma hipofisario. En la consulta médica la iatrogenia por el uso de medicamentos en trastornos digestivos, antiepilepticos, antidepresivos, y otros son la principal causa de hiperPRL; en el hombre la elevación de la PRL es menos frecuente que en la mujer y ocurre en edad más avanzada y la primera causa es un prolactinoma.

MEDICIÓN DE PRL

Está comprobado que es suficiente una sola muestra de sangre en cualquier hora del día para el ensayo de PRL; además no se ha confirmado la utilidad clínica de llevar a cabo pruebas dinámicas porque no aportan mayor información. En el caso de encontrarse de manera fortuita una elevación de PRL en ausencia de un cuadro clínico se debe considerar la posibilidad de que exista macroprolactinemia que requiere un análisis técnico de precipitación con polietilenglicol que se realiza de manera sencilla. La macroPRL es una forma de mayor peso molecular (polímero) con mínimo o ausente efecto biológico; por lo tanto sin significado clínico y el riesgo de realizar exámenes innecesarios. Es conveniente medir al mismo tiempo la concentración de TSH ya que es ineludible descartar la posibilidad de hipotiroidismo en la primera etapa del diagnóstico diferencial. En presencia de una cifra de PRL circulante por arriba de 100 mg/mL es indispensable considerar la existencia de un prolactinoma, por ser el adenoma hipofisario más frecuente. Cerca de la mitad de estos casos corresponden a prolactinoma.²⁻⁴

PROLACTINOMA

En la mujer, la inmensa mayoría tiene un tamaño menor a 1 cm por lo que se les conoce como microadenoma y debido a su tamaño no deforman la anatomía de la silla turca y por ello es difícil detectarlos con una simple radiografía de cráneo. La resonancia magnética ha sido un avance benéfico por la eficacia para el diagnóstico de este tipo de lesiones intracerebrales. La primera opción para el tratamiento de un macroprolactinoma es con el uso de fármacos con actividad dopamínérgica, ya sea los derivados de la bromoergocriptina o la cabergolina; en la actualidad se prefiere esta última por ejercer su actividad esencialmente sobre los receptores de dopamina 2 y acompañarse excepcionalmente de efectos indeseables. Los prolactinomas mayores de 1 cm (macro) también se tratan inicialmente con dopamínérgicos ya que se puede esperar el mismo tipo de respuesta terapéutica e incluso

se puede esperar una reducción en el tamaño del tumor. Excepcionalmente se requiere de cirugía o radioterapia.^{5,6}

Es relativamente frecuente que al efectuarse un estudio de resonancia magnética se encuentre de manera incidental una imagen sospechosa que sugiera un microadenoma. Esta situación, en ausencia de hiperPRL y síntomas característicos carece de significado clínico y sólo se recomienda una nueva evaluación en el futuro.

La reducción de la hiperPRL con dopamínérgicos se acompaña de la inmediata reanudación del proceso ovulatorio cíclico y permite que se consiga un embarazo, cuando así se desea. Es sobresaliente que la esterilidad ocasionada por una hiperPRL es la que se cura con mayor eficiencia y rapidez mediante el uso de algún dopamínérgico. Al obtenerse el embarazo, se suspende la medicación y sólo cuando se detecta crecimiento del prolactinoma se reanuda sin riesgo para el desarrollo de la gestación. El progresivo incremento en la concentración de la PRL durante un embarazo es una respuesta fisiológica, por ello no se deben repetir las determinaciones de PRL porque podrían causar alguna confusión. Se permite llevar a cabo la lactancia al término y después de la reanudación o en ausencia de ésta se realiza una nueva valoración clínica y de laboratorio, sin necesidad de repetir la resonancia magnética en el primer año del postparto.^{1,7}

De manera general se acepta que las pacientes con macroprolactinoma deben recibir tratamiento médico durante dos años y posteriormente evaluación anual. La recurrencia es infrecuente. En los hombres es rara la hiperPRL y, en contraste con las mujeres, habitualmente se detecta por arriba de los 40 años de edad. Es más frecuente que se encuentre un macroprolactinoma y por ello el motivo de consulta es un síntoma neurológico o una reducción de los campos visuales. Se usan los mismos medicamentos que en la mujer y se pueden esperar los mismos resultados terapéuticos en cuanto a la reducción del tumor hipofisario.

ENDOCRINOPATÍAS (HIPOTIROIDISMO Y SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS)

En experimentos básicos se ha demostrado que la hormona hipotalámica estimuladora de la secreción de tirotropina (TRH) ejerce un efecto similar sobre la producción de PRL; asimismo, se ha observado en la clínica que algunos casos de hipotiroidismo muestran niveles altos en la sangre, tanto de tirotropina (TSH) como PRL. La administración de TRH por vía oral era seguida de una elevación en la concentración de PRL circulante, pero también se demostró que la TRH carecía de un papel fisiológico en la regulación de la producción de PRL. Se han informado casos clínicos de mujeres con el síndrome de amenorrea y galactorrea aso-

ciado con hiperPRL así como la presencia de una imagen sugestiva de macroadenoma hipofisario que produce compresión del quiasma óptico. Ha llamado la atención que al demostrarse hipotiroidismo acompañado de elevación de TSH circulante, el tratamiento con medicación tiroidea hace desaparecer todo el cuadro clínico y la hipófisis regresa a su tamaño normal. Todas estas observaciones enfatizan la importancia y necesidad de descartar la posibilidad de hipotiroidismo ante el hallazgo de hiperPRL.

Es menos frecuente que algunos casos de síndrome de ovarios poliquísticos (síndrome de Stein-Leventhal) muestren niveles moderadamente altos de PRL en la sangre, aunque no se acompañen de galactorrea y las cifras de PRL sean menores de 50 ng/dL. Aún es discutible la utilidad farmacológica de administrar dopaminérgicos en adición al tratamiento habitual del síndrome que se hace con el citrato de clomifén para inducir la ovulación.

FARMACOTERAPIA

Tanto por estudios experimentales como en la clínica se había demostrado que la dopamina (DA) era un potente inhibidor de la producción y secreción de PRL, pero posteriormente se estableció que la DA actuaba como un neurotransmisor encargado fisiológicamente de supresor de PRL a nivel hipofisario. La administración de DA por vía oral (Levodopa) con fin terapéutico se acompañaba de enérgicos efectos indeseables y por ello se investigó la posibilidad de usar otros medicamentos con la misma actividad dopaminérgica.⁸ En la empresa Sandoz de Basilea Suiza, especialista en el uso de derivados del cornezuelo de centeno, se descubrió que un derivado del ergotato, la ergocolina que era popularmente usada como oxitócico en la obstetricia pudiera poseer un efecto inhibidor de PRL. Así surgió la alfa bromoergocriptina y poco después se desarrollaron otros fármacos similares con mayor efectividad y tolerancia. En la actualidad sólo existen dos fármacos que son la bromoergocriptina (Parlodel) y la cabergolina (Dostinex); aunque se tiene preferencia por su efectividad, tolerancia y la comodidad de que la dosis se administra dos veces por semana por vía oral. Por motivo de costo del medicamento o intolerancia a uno de los dos, se puede utilizar el otro agente, y cuando hay necesidad de mante-

nerlo durante una gestación se utiliza la bromocriptina por haberse demostrado su inocuidad para el feto.⁶

CONCLUSIÓN

La exactitud, facilidad y costo de los ensayos de laboratorio para las mediciones de PRL, así como la disponibilidad de medicamentos dopaminérgicos, aunados a la precisión de los estudios de imagen con la resonancia magnética han contribuido esencialmente al diagnóstico y manejo de la hiperPRL. Por otra parte, también se ha aclarado la historia natural del prolactinoma y se puede establecer la apropiada conducta terapéutica.^{9,10} En consecuencia se ha presenciado el rápido progreso en la investigación de la PRL, tanto en su papel fisiológico como en trastornos patológicos, sobre todo tomando en cuenta que a principios de la década de los años 70 del siglo pasado aún se cuestionaba si la PRL era una hormona natural del ser humano.

REFERENCIAS

1. Hwang P, Guyda H, Friesen HG. A radioimmunoassay for human prolactin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971; 68: 1902-1906.
2. Melmed S et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 273-288.
3. Molitch ME. Pathological hyperprolactinemia. *Endocrinol Met Clin North Am* 1992; 21: 877-901.
4. Zárate A, Saucedo R, Basurto L. El manejo óptimo del prolactinoma. *Gaceta Med Mex* 2004; 140: 567-570.
5. del Pozo E, Broun de Re R, Varga L, Friesen HG. The inhibition of prolactin secretion in men by CB-154 (2br-alpha-ergocryptine) *J Clin Endocrinol Metab* 1972; 35: 768.
6. Zárate A, Canales ES, Forsbach G. Bromocriptine: clinical experience in the induction of pregnancy in amenorrhea-galactorrhea syndrome. *Obstet Gynec* 1978; 52: 442-48.
7. Zárate A, Canales ES, Alger M. The effect of pregnancy and lactation in pituitary prolactin secreting tumors. *Acta Endocrinol* 1979; 92: 407-410.
8. Zárate A, Canales ES, Jacobs LS, Soria J, Daughaday WH. Restoration of ovarian function in patients with the amenorrhea-galactorrhea syndrome after long term therapy with L-Dopa. *Fertil Steril* 1973; 24: 340-345.
9. Schlechte JA. Prolactinoma. *New Eng J Med* 2003; 349: 2035-2041.
10. Zárate A, Canales ES, Cano C, Pilonieta CJ. Follow-up of patients with prolactinoma after discontinuation of long-term therapy with bromocriptine. *Acta Endocrinol* 1983; 104: 138-43.

RECONOCIMIENTOS

Los doctores H. Friesen, WH Daughaday, E. del Pozo y el Instituto de Salud (Pituitary Agency) de USA fueron esenciales para el desarrollo del ensayo de PRL, así como la disponibilidad de los dopaminérgicos (Bromoergocriptina) por parte de Sandoz, Basilea, Suiza y que fueron usados por primera vez en los estudios clínicos.

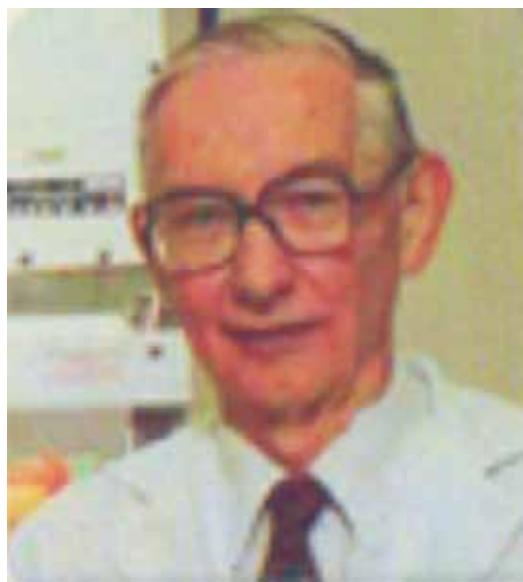


Figura 1. Fotografía de Henry G. Friesen quien demostró en 1971 la identidad de la prolactina (PRL) humana al conseguir aislarla y purificarla, para así contar con la base para el desarrollo de un método de radioinmunoanálisis que permitiera la medición de la PRL circulante. Es oportuno recordar que a principios de la década de los 70, en nuestro laboratorio de endocrinología, ubicado en el Hospital de Gineco-Obstetricia 1 del IMSS, se implementó por primera vez en México la técnica para las determinaciones de PRL en suero. Esto se consiguió gracias al donativo de PRL por parte de la Pituitary Agency, NIH (Bethesda, USA) y la obtención del primer anticuerpo del ensayo por la generosidad del profesor Friesen así como las recomendaciones técnicas durante la visita que hicieron los doctores J. Soria y A. Zárate, al laboratorio en Manitoba, Canadá.