

Manejo de la hiperprolactinemia en la mujer

Hyperprolactinemia management in women

Lorena Bozza; Alejandra Belardo

Servicio de Ginecología, Sección Endocrinología Ginecológica, Hospital Italiano de Buenos Aires
E-mail: alejandra.belardo@hospitalitaliano.org.ar

Resumen

Los trastornos en la secreción de prolactina son un desorden endocrino relativamente común, con una incidencia de 23,9 por cada 100.000, y los prolactinomas son la enfermedad neuroendocrina más frecuente. Estos trastornos son más prevalentes en mujeres en edad reproductiva. La determinación de prolactina se debe realizar ante toda paciente sintomática (hipogonadismo, galactorrea, infertilidad, alteraciones del ciclo menstrual). El diagnóstico de hiperprolactinemia se basa en la medición de prolactina en suero en condiciones basales. Si bien existen diferentes recomendaciones en cuanto a la necesidad o no de repetir la muestra para confirmar el diagnóstico, una alternativa para considerar podría ser que las pacientes con valores de prolactina ≥ 42 ng/ml fueran tratadas sin necesidad de realizar un segundo dosaje confirmatorio, mientras que en las pacientes con prolactina ≥ 25 y ≤ 41 ng/ml, sería conveniente realizar el segundo dosaje para confirmar el diagnóstico. La macroprolactina no posee actividad biológica y se debe solicitar en pacientes con hiperprolactinemia asintomática. Luego de constatar el valor elevado de la prolactina sérica, es necesario determinar su origen. Las causas posibles de hiperprolactinemia son desde fisiológicas, que no requieren tratamiento, idiopática, microprolactinomas o macroprolactinomas, ciertos fármacos, o secundario a otras patologías (síndrome de ovario poliquístico, hipotiroidismo, insuficiencia renal o hepática). El objetivo del tratamiento es disminuir los niveles de prolactina, restaurar la función gonadal y reducir el tamaño tumoral. El tratamiento de elección es con cabergolina por un lapso aproximado de 2 años. La dosis de inicio es de entre 0,25 a 0,50 mg semanal, con la comida o antes de acostarse, para mejorar la tolerancia y disminuir la aparición de efectos adversos. Se recomienda la monitorización del tratamiento al mes de iniciada la medicación para ajustar la dosis. El riesgo de recurrencia luego de la suspensión oscila entre el 26 y el 69% y es más frecuentes en el primer año. Para las pacientes con hiperprolactinemia secundaria a otras patologías es necesario tratar la patología de base. En las pacientes sintomáticas con hiperprolactinemia inducida por fármacos es controvertido el uso de agonistas DOPA, por lo tanto, considerar cambiar el fármaco por otro que no produzca hiperprolactinemia, o considerar la administración de anticonceptivos orales para restaurar la función gonadal.

Palabras clave: hiperprolactinemia, cabergolina, microprolactinoma, macroprolactinemia.

Abstract

Disorders in prolactin secretion are a relatively common endocrine condition with an incidence of 23.9 per 100.00, being prolactinomas the most frequent neuroendocrine disease. These disorders are more prevalent in women in their reproductive age. The prolactin determination should be performed to every symptomatic patient (hypogonadism, galactorrhea, infertility, abnormal menstrual cycle). Hyperprolactinemia diagnosis is based on measuring prolactin in serum at basal conditions. Despite the fact that there are different recommendations regarding the need of repeating the sample to confirm the diagnosis, there is an alternative that could be considered. Prolactin ≥ 42 ng/ml could be treated without needing a second dosage, whilst it would be convenient for patients with values of prolactin ≥ 25 and ≤ 41 ng/ml to have a second dosage to confirm the diagnosis. Macroprolactin does not have bioactivity and must be requested for patients with hyperprolactinemia that are asymptomatic. Once the elevated prolactin values have been confirmed, the origin must be determined. Causes for hyperprolactinemia vary from physiological which do not require treatment; idiopathic; microprolactinomas or macroprolactinomas; drugs or other pathologies (polycystic ovary syndrome, hyperthyroidism, renal or hepatic failure). The goal of the treatment is to reduce prolactin levels, to restore gonadal function and to reduce tumor size. The treatment of choice is cabergoline during approximately 2 years. Monitoring the treatment a month after its start is recommended so as to adjust the dose. Risk of recurrence after its suspension oscillates between 26 and 69% and is most frequent during the first year. For patients with hyperprolactinemia secondary to another disease, it is necessary to treat the basal condition. Regarding symptomatic patients with hyperprolactinemia induced by drugs, the use of DOPA agonists is controversial thus it could be considered changing the drug for another that does not produce hyperprolactinemia or to consider the use of hormonal contraceptives to restore gonadal function.

Key words: hyperprolactinemia, cabergoline, microprolactinoma, macroprolactinemia.

Introducción

La hiperprolactinemia (hiperPRL) es un desorden endocrino relativamente frecuente, que se define como la elevación de los valores de prolactina en el suero por encima de los valores usados de referencia. Esta actúa a nivel hipotalámico aumentando el recambio de DOPA, lo que conlleva a una inhibición de la secreción pulsátil de hormona liberadora de gonadotropinas, que genera una producción inadecuada de hormona foliculoestimulante y hormona luteinizante, reduciendo la esteroidogénesis gonadal y produce los síntomas típicos del desorden. Entre ellos se mencionan: hipogonadismo, galactorrea, infertilidad, alteraciones del ciclo menstrual, pubertad retrasada o interrumpida, disminución de la libido y tumor en la región hipotálamo-hipofisaria, aunque también puede ser asintomática. Esta gran variedad de síntomas constituyen un motivo de consulta muy frecuente en la práctica diaria.

1. Diagnóstico de hiperprolactinemia

1.1. Generalidades

La pesquisa debe realizarse en pacientes *sintomáticas*, y no debería realizarse al azar. Cuando el valor de prolactina es elevado, hay que determinar su etiología (1-4). Es fundamental realizar un correcto *interrogatorio*, para descartar los diagnósticos diferenciales, indagando sobre la ingesta de medicamentos (psicofármacos, neurópticos, antihipertensivos, antiácidos y antihistamínicos), síntomas de hipotiroidismo o hiperandrogenismo, embarazo, lactancia reciente, antecedentes de insuficiencia hepática o insuficiencia renal, traumatismo craneano y síntomas de masa ocupante hipofisaria (cefalea, alteraciones del campo visual, etc.). Una vez realizado el interrogatorio se debe confirmar la presencia de la sintomatología realizando un minucioso *examen físico*.

1.2. Exámenes complementarios

Laboratorio: habitualmente la prolactina se solicita junto con la hormona foliculoestimulante y la hormona luteinizante (entre 2 y 5 día del ciclo), TSHu ultrasensible (TSHu) (para descartar hipotiroidismo) y progesterona (en pacientes eumenorreicas el día 21 del ciclo).

Prolactina: se realiza por radioinmunoanálisis. La vida media de la prolactina es <1 hora, su rango normal en sangre es de 5-25 μ l o 5-25 ng/ml, y no presenta modificaciones significativas durante las diferentes etapas del ciclo de la mujer (2). Debido a que esta hormona tiene un ritmo de secreción nictemeral –con mayor secreción durante la noche y disminución entre las 8 y 12 h– es conveniente realizar la extracción luego de 8 h de ayuno (entre 8-10 h). Los test dinámicos (ej. test de hormona liberadora de tirotrófina) no son recomendados (5-7).

Clásicamente ante el hallazgo de niveles elevados de prolactina (>25 ng/ml) se solicitaba un segundo dosaje para confirmar el diagnóstico. Tal y como recomiendan las últimas guías clínicas más recientes, se recomienda una única extracción de prolactina si la venopunción no ha sido traumática. En casos dudosos (elevaciones leves de prolactina), se deberá repetir la determinación un día diferente.

Existen múltiples opiniones acerca de la validez o no de un único dosaje de prolactina. El metaanálisis realizado por Dornelles P y cols. (8) establece que en la mayoría de los casos una única medición de prolactina en pacientes sintomáticas es suficiente para el diagnóstico, sin embargo, los resultados con un ligero incremento de los niveles de prolactina (entre 20-60 ng/ml) deben ser confirmados, especialmente en ausencia de correlación clínica. Para otros autores como Brue T y cols. (1) cuando los niveles de prolactina se elevan moderadamente (menos de 5 veces del nivel normal), se debe obtener una segunda muestra de sangre, descartando el origen medicamentoso y, de ser posible, realizándola con otro kit y en otro laboratorio. En la última revisión del *Uptodate* de julio de 2012 (9) se sugiere que los valores de prolactina entre 21-40 ng/ml debieran ser confirmados con un nuevo dosaje. Para Gary y cols., una única medición de prolactina no es suficiente para el diagnóstico ya que es una hormona susceptible a múltiples situaciones, por lo tanto, recomienda repetir el testeo otro día y en condiciones basales (2). Allami, en la última edición del libro de la Sociedad de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva del 2012 (10), sugiere que la determinación de prolactina plasmática debe ser reiterada por lo menos en dos oportunidades para descartar ascensos ocasionales y transitorios no patológicos, evaluando en forma sistemática y simultánea la tirotrófina. En un trabajo realizado en la Sección de Endocrinología Ginecológica del Servicio de Ginecología del Hospital Italiano de Buenos Aires, en el que se incluyeron 244 mujeres con dos dosajes de prolactina basal (separadas por 3 meses como máximo), con hiperPRL en la primera determinación, y con tirotrófina normal, se observó que el 54% (n=132) confirmó el diagnóstico inicial al repetir el dosaje, mientras que el 46% (n=112) obtuvo valores normales en la segunda determinación, descartando el diagnóstico inicial. En los casos de *HiperPRL Descartada*, la mediana de valores de prolactina en la primera determinación fue de 34 ng/ml, mientras que en los de *HiperPRL Confirmada*, la mediana del valor de prolactina fue de 42 ng/ml (p<0,01). Por lo que se concluyó que las pacientes sintomáticas cuyo primer dosaje de prolactina sea \geq 42 ng/ml podrían ser tratadas sin necesidad de realizar una segunda determinación, mientras que las pacientes sintomáticas cuyo primer valor oscile entre 25

y 42 ng/ml deberían realizar una segunda determinación para confirmar el diagnóstico (11).

Macroprolactina: es una forma dimérica denominada “prolactina grande” o *big prolactin* (peso molecular de 50 kDa), que es inmunológicamente activa, pero no tiene bioactividad (12). Cuando el porcentaje de estas formas aumenta (situación denominada macroprolactinemia), las determinaciones de prolactina están elevadas pero predominan las moléculas más grandes. El método de evaluación es la precipitación de polietilenglicol, que permite confirmar la presencia y cantidad de macroprolactina en forma rápida y sencilla (6,12). La macroprolactinemia es una alteración benigna que está presente hasta en el 20% de los pacientes estudiados por hiperPRL. Se debe sospechar cuando los síntomas típicos de hiperPRL están ausentes (7,8), en pacientes que no responden al tratamiento médico con agonistas dopaminérgicos, y en pacientes con hiperPRL bioquímica asintomática en 2 oportunidades, descartada otra causa. El valor normal es del 55% (con prolactina nativa normal). Siempre se debe solicitar conjuntamente con el dosaje de prolactina.

Imágenes: tanto la tomografía computada (TC) como la resonancia magnética nuclear (RMN) permiten evaluar el tamaño y la localización del tumor hipofisario. La RMN, si bien es más costosa, proporciona información más precisa: puede detectar diferencias de densidad y reconocer estructuras adyacentes; definir tamaño y localización del tumor precisando sus márgenes, con mayor claridad que la TC. Se solicita con contraste intravenoso con gadolinio y sin él. Si bien la RMN es la técnica de elección para el diagnóstico y seguimiento, no permite excluir la presencia de microprolactinomas de muy pequeño tamaño (8).

Evaluación neurooftalmológica: se indica ante la sospecha de fenómenos compresivos.

Densitometría mineral ósea (DMO): si existe historia prolongada de hipogonadismo.

2. Causas de hiperprolactinemia

Las causas más frecuentes de hiperPRL son el embarazo, los prolactinomas y ciertos fármacos. Cada una de estas entidades será desarrollada en la sección manejo de la hiperPRL según etiología.

3. Generalidades de tratamiento

Los *objetivos* principales del tratamiento son: 1. Disminuir los niveles de prolactina. 2. Restaurar la función gonadal y 3. Reducir el tamaño tumoral (en el caso de prolactinomas). Estos objetivos se logran con los agonistas dopaminérgicos (4,6,8,13). Estos pueden dividirse en dos clases: los derivados del cornezuelo de centeno (bromoergocriptina y cabergolina) y los no derivados del cornezuelo de centeno (quinagolida) (4). Si bien todos

son eficaces, la bromoergocriptina y la cabergolina son los más utilizados (8). La administración por vía oral es la más frecuente, pero en los casos de intolerancia puede utilizarse la vía intravaginal (14). La restauración de la función gonadal puede observarse aun con niveles de prolactina elevados, por lo tanto, la respuesta clínica debe ser nuestra prioridad (8).

Cabergolina: potente agonista selectivo del receptor D2, que posee larga vida media. La dosis de inicio es de 0,25 a 0,5 mg/semana vía oral (comprimidos: 0,5 mg) administrados 1 o 2 veces por semana, con una dosis recomendada de 0,25 a 3 mg/semana (4,8,14). Los efectos adversos son náuseas, vómitos, hipotensión postural, mareos, cefaleas (8,14) y podrían disminuirse con la administración fraccionada de la droga (0,25 mg, 2 veces/semana) (14). Algunos estudios han reportado efectos negativos de la cabergolina en las válvulas cardíacas (4), sin embargo, la dosis utilizada habitualmente para el tratamiento de la hiperPRL no se asocia con mayor riesgo de enfermedad valvular cardíaca (14).

Bromoergocriptina: actúa como agonista de los receptores D2 y como antagonista de los receptores D1 (4). Su administración es en forma fraccionada, dos o tres veces al día para tener un efecto terapéutico óptimo (4,5,8,14). La dosis oscila entre 2,5 mg y 15 mg/día, comenzando la primera semana con 1,25 mg/día (después de la cena o antes de acostarse), luego se incrementa a 1,25 mg dos veces/día (después del desayuno y después de la cena) (4,8,14). En pacientes resistentes al tratamiento, las dosis puede aumentarse a 20-30 mg/día (4). Posee los mismos efectos adversos que la cabergolina, pero con mayor frecuencia (entre 20-78%), y estos son causados por la rápida absorción intestinal de la droga (4,8). Estos pueden disminuirse comenzando con dosis pequeñas, una vez al día, con la comida o antes de acostarse, y aumentando la dosis en forma paulatina a 2 veces/día, con el desayuno y con la cena (14).

Si bien el tratamiento con ambas drogas es muy efectivo, la cabergolina ha demostrado superioridad en comparación con la bromoergocriptina por su mejor tolerancia (con menor incidencia de efectos secundarios) y mayor cumplimiento terapéutico (por la facilidad en la toma) (13,15). Por todo lo mencionado, la cabergolina es la droga de elección (4,14). En mujeres en edad fértil se debe aconsejar el empleo de algún método anticonceptivo eficaz al iniciar el tratamiento farmacológico, ya que al normalizar los valores de prolactina pueden recuperarse con rapidez la ovulación y la fertilidad.

4. Manejo de la hiperprolactinemia según etiología

4.1. Hiperprolactinemia fisiológica: es la elevación de los valores de prolactina por causas no patológicas, por lo tanto, no es necesario su tratamiento.

4.2. Hiperprolactinemia idiopática: pacientes sin causa aparente del trastorno hormonal, que presentan un dosaje de prolactina >25 ng/ml en mujeres sintomáticas, o dos valores sucesivos elevados de prolactina en mujeres asintomáticas, obtenidos sin excesivo estrés en la venopunción, en condiciones basales, y sin evidencia de prolactinomas en la RMN (aunque en la mayoría de los casos, se trata de microprolactinomas muy pequeños que no pueden ser detectados por la RMN) (8).

Recomendaciones: las pacientes *asintomáticas* no tienen indicación de recibir tratamiento alguno (5). Para las pacientes *sintomáticas*, el tratamiento de elección es la cabergolina (5). Las pacientes con amenorrea u oligomenorrea sin deseos de embarazo podrían utilizar cabergolina o la sustitución hormonal con los anticonceptivos orales (ACO), sin la necesidad de administrarlos en forma concomitante con los agonistas dopaminérgicos (5). Se utilizan ACO con <35 μ g de etinil-estradiol, y se recomienda realizar controles de prolactina posterior a su comienzo (1). No existen estudios controlados y aleatorizados que comparen estas dos opciones terapéuticas, sin embargo, en un trabajo con dos años de seguimiento, se reportó que no hubo aumento de los niveles de prolactina en las pacientes con hiperPRL idiopática tratadas con ACO (5,16). La amenorrea intratratamiento con ACO no debe ser tomada como un indicador de recurrencia de la hiperPRL. Una de las ventajas de los ACO es que son menos costosos, están cubiertos por los sistemas de medicina prepaga y poseen menos efectos secundarios que los anteriores.

Dosis recomendada: ya se ha mencionado en las generalidades de tratamiento.

Seguimiento intratratamiento: dosaje de prolactina al mes, que permite ajustar la dosis. Es importante evaluar y tratar las comorbilidades, p. ej., la pérdida de la densidad mineral ósea, indicando medidas higiénicas como fomentar la actividad física, aumentar el consumo de calcio, eliminar el hábito tabáquico (si existiera), suplementar con vitamina D, etc. (5).

Duración del tratamiento: se recomienda tratamiento durante 2 años.

Riesgo de recurrencia: oscila entre el 26-69%, es más frecuentes durante el primer año (5).

Seguimiento a largo plazo: debe incluir: 1) la medición de los niveles de prolactina sérica cada 3 meses durante el primer año y luego anualmente; y 2) si los valores de prolactina sérica aumentan por encima de lo normal, solicitar RMN (5,14).

4.3. Hiperprolactinemia secundaria a otras patologías

Las pacientes con insuficiencia renal pueden cursar con hiperPRL, ya sea por disminución del *clearance* de prolactina o por aumento de la síntesis a nivel

central (17). Del mismo modo, las pacientes con insuficiencia hepática también pueden presentar hiperPRL por disminución del *clearance* de prolactina. En ambas pacientes es crucial el tratamiento de la enfermedad de base. No se ha estudiado la eficacia y seguridad de los agonistas dopaminérgicos en pacientes con insuficiencia renal o hepática; no obstante, la excreción biliar representa una importante vía de eliminación de estos fármacos, por lo tanto, las pacientes con insuficiencia hepática no deberían ser tratadas con cabergolina.

El 40% de las pacientes con hipotiroidismo pueden cursar con hiperPRL debida a un aumento de la síntesis por estímulo de la tirotrófina. En esta situación los valores de prolactina son usualmente inferiores de 100 ng/ml (2). Con el tratamiento del hipotiroidismo, se normalizan los niveles de prolactina de manera espontánea sin requerir agonistas dopaminérgicos.

También puede observarse hiperPRL asociada a pacientes con síndrome de ovario poliquístico en el 20-30% (2,8). Dicha relación puede resultar de la acción directa del estrógeno sobre el lactotrofo hipofisario o ser la expresión de disturbios de los ejes dopaminérgicos o endorfinicos asociados a la patología de base (10).

4.4. Prolactinomas

Son la enfermedad neuroendocrina más frecuente y representan aproximadamente el 40% de los adenomas de la hipófisis (4,18,19). La incidencia varía con la edad y el sexo, es más frecuente en mujeres entre 20-50 años, momento en el cual se calcula la relación entre los sexos de 10:1.

4.4.1. Microprolactinoma: son adenomas prolactínicos con un diámetro <1 cm (5). Estas pacientes pueden permanecer asintomáticas y ser un hallazgo, o pueden presentar la sintomatología típica de hiperPRL (5).

Recomendaciones: el objetivo primario es restaurar la función gonadal y la fertilidad. Las pacientes asintomáticas no tienen indicación de recibir tratamiento, mientras que permanezcan en esta condición, debido a que raramente crecen (solo el 5-10%) (4-6). Otros autores sostienen que para poder evitar el tratamiento médico deben ser pacientes con microprolactinomas asintomáticos sin deseos de embarazo, y con estabilidad en el tamaño tumoral objetivado en la RMN (20). Para las pacientes *sintomáticas* el tratamiento recomendado son los agonistas dopaminérgicos (4,5). Las pacientes con amenorrea u oligomenorrea, sin deseos de embarazo, pueden recibir agonistas dopaminérgicos o los ACO (con etinil-estradiol <35 μ g), sin la necesidad de administrarlos concomitantemente (5,6). Existe un trabajo de dos años de duración que informó que no hubo aumento del tamaño tumoral en las pacientes tratadas con ACO (5,16,21). En el trabajo realizado por Corenblum B (22),

mencionan que es posible la administración de ACO en pacientes con síntomas de deficiencia estrogénica, ya que estos no afectan la enfermedad de base. La regresión espontánea de los microprolactinomas puede suceder en pacientes embarazadas y en la menopausia (4).

Dosis recomendada: ya se ha mencionado en el apartado generalidades de tratamiento.

Seguimiento intratratamiento: dosaje de prolactina al mes de iniciada la medicación para ajustar la dosis. La RMN se debe repetir al año, excepto que los niveles de prolactina sigan aumentando a pesar del tratamiento, o que aparezcan nuevos síntomas como trastornos visuales o cefaleas. En estos casos se repite a los tres meses de iniciada la medicación. Es importante la evaluación y el tratamiento de las comorbilidades (5).

Duración del tratamiento: el tratamiento se suspende a los dos años de iniciado, o en embarazadas y en la menopausia (5,14).

Riesgo de recurrencia: oscila entre el 26-69%, es más frecuentes durante el primer año de suspensión (5).

Seguimiento a largo plazo: debe incluir: 1) la medición de los niveles de prolactina sérica cada 3 meses durante el primer año y luego anualmente; 2) si los valores de prolactina sérica aumentan por encima de los niveles normales, solicitar la RMN (4,5,14).

4.4.2. Macroprolactinomas: son adenomas prolactínicos >1 cm de diámetro (5,14). Las pacientes portadoras pueden manifestar la sintomatología típica de hiperPRL y/o sintomatología de masa tumoral (cefaleas, alteraciones visuales, síntomas compresivos) (14). Las cefaleas suelen ser frontales o retrooculares y no pulsátiles, y su intensidad no se relaciona con el tamaño tumoral (1).

Recomendaciones: siempre es necesario tratar a estas pacientes para disminuir los niveles de prolactina y para disminuir el tamaño tumoral (6). Los agonistas dopaminérgicos son el tratamiento de elección, a pesar del tamaño tumoral o de la gravedad de las secuelas neurológicas. Se reserva la cirugía con resección por vía transeptoefenoidal, solo para casos muy puntuales como: intolerancia a los agonistas dopaminérgicos, resistencia al tratamiento médico, o para pacientes con importantes síntomas compresivos (5,14). En general, cuanto mayor es la disminución de la concentración de prolactina, mayor es la disminución del tamaño del adenoma. A raíz de la disminución de los valores de prolactina y del tamaño tumoral, estas pacientes comienzan a mejorar la visión general a los pocos días de iniciado el tratamiento. No se recomienda la utilización de ACO en estas pacientes (14). Es poco probable que ocurra una regresión espontánea de la hiperPRL (4).

Dosis recomendada: iniciar con dosis muy bajas de cabergolina (0,25 mg/semana) para evitar una rápida reducción del tamaño tumoral que podría gene-

rar hemorragia intratumoral, situación que requeriría una intervención quirúrgica inmediata. La dosis debe incrementarse en forma paulatina hasta lograr la dosis efectiva, pudiendo hacerlo una vez por mes hasta lograr normalizar los niveles séricos de prolactina (4,14). En más del 80% de los casos se observó una reducción de la masa tumoral después de los 12,24 meses con cabergolina, mientras que en el 26,36% se observó la desaparición total del tumor (4).

Seguimiento intratratamiento: 1) Dosaje de prolactina periódico a partir del primer mes de iniciada la terapia, para guiar el tratamiento y permitir regular la dosis administrada. 2) Repetir la RMN a los 6 meses de iniciada la terapia excepto que los valores de prolactina continúen aumentando a pesar de la medicación, o que aparezca nueva sintomatología, que en esos casos se solicitará a los tres meses. 3) Evaluación y tratamiento de las comorbilidades (pérdida de masa ósea). 4) Evaluación del campo visual (5,14).

Duración del tratamiento: el tratamiento se podrá suspender en forma paulatina al cumplir dos años de iniciado, siempre que los valores de prolactina sean normales, y que no haya remanente tumoral visible en la RMN (5). El tratamiento no debiera suspenderse si el tamaño tumoral inicial fuera >2 cm, si existe remanente tumoral en la RMN, o si los niveles de prolactina no se hubieran normalizado (14).

Riesgo de recurrencia: el diámetro máximo del tumor durante el tratamiento con cabergolina fue el predictor más eficaz de la persistencia de hiperPRL tras la suspensión del fármaco. Cada milímetro adicional de diámetro máximo del tumor, medido en la RMN, aumenta el riesgo de recurrencia de la hiperPRL en el 19% (4).

Prolactinomas resistentes: cuando no se logra normalizar los valores de prolactina a pesar de dosis máximas de la medicación o la ausencia de reducción del 50% del tamaño tumoral.

5.5. Hiperprolactinemia inducida por fármacos

Es la segunda causa de hiperPRL luego de la tumoral (5). Los fármacos que pueden causar hiperPRL son los que actúan disminuyendo la secreción de DOPA, los que producen alteración de la recaptación de dicho neurotransmisor, o por acción directa sobre el lactotropro (6,10). Los neurolépticos y antipsicóticos (ej. fenotiazinas o butirofenonas) son los que comúnmente causan mayor hiperPRL, y se observan en el 40-90% de las pacientes. Las pacientes bajo risperidona presentan hiperPRL en el 50-100% de los casos (5).

La característica principal es que una vez iniciada la medicación, los valores de prolactina se incrementan en forma gradual. Si el aumento no se relaciona con el inicio de la terapia, se debe solicitar RMN para

descartar patología tumoral. La demora en el descenso de los niveles de prolactina luego de la suspensión del fármaco que lo genera es de 3 días (5). La hiperPRL inducida por fármacos cursa con niveles de prolactina que oscilan entre 25 a 100 ng/ml, pero la metoclopramida, la risperidona y las fenotiazinas pueden elevar los niveles de prolactina a más de 200 ng/ml (5). Algunas pacientes pueden permanecer asintomáticas, mientras que otras pueden presentar la sintomatología típica.

Recomendaciones: las pacientes *asintomáticas* no tienen indicación de recibir tratamiento. Para las pacientes *sintomáticas* las opciones son: 1. Suspender la medicación durante 3 días para reevaluar (solo con consentimiento del médico tratante). 2. Sustituir el medicamento por otro alternativo que produzca menos hiperPRL (con consentimiento del médico tratante). 3. Si no puede suspenderse la droga, tratar con agonistas dopaminérgicos (con consentimiento del médico tratante) (6,14). Su uso es controvertido porque si bien los niveles de prolactina se normalizan en el 75% de los casos, podrían exacerbar la patología de base (6,14). 4. ACO (etinil-estradiol <30 µg) en pacientes con síntomas de hipogonadismo o con baja masa ósea. Recordar interacciones por posible disminución del efecto anticonceptivo (5,14).

Si la droga no puede ser interrumpida y el inicio de la hiperPRL no coincide con el inicio de la terapia, se recomienda la obtención de una RMN para descartar patología tumoral (5).

5.6. Hiperprolactinemia y embarazo

Durante el embarazo, los estrógenos estimulan la síntesis de prolactina más de 10 veces, y promueven la hiperplasia de los lactotopos. Durante los 6 meses de posparto, la glándula rápidamente involuciona y retorna al tamaño previo al embarazo. Además, las células tumorales en pacientes con prolactinomas expresan receptores para estrógenos. A pesar del crecimiento tumoral y de la expansión de la hipófisis, el embarazo puede tener un efecto favorable sobre la historia natural de los prolactinomas preexistentes. Los niveles de prolactina son más bajos en el puerperio que antes del embarazo y existe entre el 17 al 37% de remisión completa de la hiperPRL luego de la gestación. En la RMN se puede observar silla turca vacía. La hipótesis es la producción de cambios en la vasculatura tumoral, necrosis, microinfartos y/o hemorragias, producto de los estrógenos y el parto.

Tanto el uso de bromoergocriptina como de cabergolina no se ha asociado a teratogénesis, a mayor incidencia de abortos, ni de embarazos ectópicos, pero al carecer de más estudios que avalen esta situación, se debe suspender el tratamiento en mujeres embarazadas con hiperPRL idiopática o microprolactinomas. La bromoergocriptina ha mostrado una gran seguridad durante el embarazo y,

en caso de que la mujer necesite continuar su tratamiento durante la gestación, no sería necesario cambiar la terapia. Con la cabergolina se cuenta con mucha menos experiencia, pero no hay evidencia en la actualidad de que tenga efectos deletéreos. Si la paciente tiene intolerancia y estaba bajo cabergolina, recomendar la continuación de ese tratamiento parece lo más razonable. Si la administración de un agonista dopaminérgico es necesaria en el embarazo avanzado para el control del crecimiento tumoral, la bromocriptina debería ser la opción elegida.

En las pacientes con *hiperprolactinemia idiopática*, se suspende la cabergolina al diagnosticar el embarazo. En las pacientes con *microprolactinomas*, se suspende la cabergolina al diagnosticar embarazo. En las pacientes con *macroprolactinoma*, se cambia la cabergolina por bromoergocriptina al comenzar la búsqueda de embarazo. Si el embarazo no fue planificado, se rota a bromoergocriptina a partir del diagnóstico de embarazo. Según lo anteriormente expuesto, no se debe solicitar la determinación de prolactina durante el embarazo.

Referencias

1. Brue T, Delemer B. Diagnosis and management of hyperprolactinemia: expert consensus - French Society of Endocrinology. *Ann Endocrinol.* 2007;68(1):58-64.
2. Wand GS. Diagnosis and management of Hyperprolactinemia. *The Endocrinologist.* 2003;13(1).
3. Biller BM, Luciano A, Crosignani PG, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. *J Reprod Med.* 1999;44(12):1075-84.
4. Colao A, Savastano S. Medical treatment of prolactinomas. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7:267-278.
5. Melmed S, Casanueva F, Hoffman A, et al. Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:273-288.
6. Casanueva F, Molitch M, Schlechte J, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clinical Endocrinol.* 2006;65:265-273.
7. Chahal J, Schlechte J. Hyperprolactinemia. *Pituitary.* 2008;11(2):141-6.
8. Dornelles Picon P, et al. Clinical Practice Guidelines for Pharmaceutical Treatment of Hyperprolactinemia. Department of Health Care. Ordinance no. 208 of 23 April 2010 (Amended 26 May 2010).
9. Snyder P. Clinical manifestation and diagnosis of hyperprolactinemia. Disponible en: www.uptodate.com. Agosto 28, 2012.
10. Allami C. Prolactina. En: De la Parra I, Cortelezzi M, Kopelman S, Lombardi E, eds. *Avances en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva* – SAE-

- GRE, Unidad III, Cap. 2. Buenos Aires: Editorial Ascune Hnos. 2012; pp. 341-353.
11. Bozza L, Belardo A, Cesarato L, Gogorza S. Diagnóstico de hiperprolactinemia. *Revista de Obstetricia y Ginecología de Buenos Aires*. 2013;92(993).
 12. McKenna TJ. Should macroprolactin be measured in all hyperprolactinaemic sera? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71(4):466-9.
 13. Mah PM, Webster J. Hyperprolactinemia: etiology, diagnosis, and management. *Semin Reprod Med*. 2002;20(4):365-74.
 14. Snyder P. Treatment of hyperprolactinemia due to lactotroph adenoma and other causes. *UpToDate*. Enero 2011.
 15. Dekkers OM, Lagro J, Burman P, et al. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of dopamine agonists: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(1):43-51.
 16. Testa G, Vegetti W, Motta T, et al. Two-year treatment with oral contraceptives in hyperprolactinemic patients. *Contraception*. 1998;58:69-73.
 17. Klibanski A. Clinical practice. Prolactinomas. *N Engl J Med*. 2010;362:1219-1226.
 18. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev*. 2006;27(5):485-534.
 19. Delemer B. Prolactinomas: diagnosis and treatment. *Presse Med*. 2009;38(1):117-24.
 20. Klibanski A. Dopamine agonist therapy in prolactinomas: When can treatment be discontinued? *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(7):2247-2249.
 21. Hulting AL, Werner S, Hagenfeldt K. Oral contraceptive steroids do not promote the development or growth of prolactinomas. *Contraception*. 1983;27(1):69-73.
 22. Corenblum B, Donovan L. The safety of physiological estrogen plus progestin replacement therapy and with oral contraceptive therapy in women with pathological hyperprolactinemia. *Fertil Steril*. 1993;59(3):671-3.