

NOVEDADES DESDE LA VERSION ANTERIOR

Esta versión actualiza la anterior de 10/2019

INDICE

- Introducción y definición
- Etiología
- Clínica
- Diagnóstico
- Tratamiento
- Algoritmos
- Bibliografía recomendada

INTRODUCCIÓN Y DEFINICIÓN

La hiperprolactinemia (hiperPRL) se define como niveles circulantes de prolactina (PRL) elevados.

En nuestro laboratorio, los valores normales se encuentran entre **3,3 - 26,7 ng/ml**.

El aumento de PRL afecta la secreción de gonadotropinas, pudiendo estar presente en el **13% de las mujeres con trastornos menstruales** y siendo una de las causas de amenorrea central.

Dependiendo de cada caso (niveles de PRL, sintomatología y sospecha etiológica), tanto la valoración, como el tratamiento y seguimiento de la paciente será **multidisciplinar** (Ginecólogo, Oftalmólogo, Endocrinólogo, Neurocirujano...).

ETIOLOGÍA

Las principales causas de la hiperPRL son fisiológicas, los prolactinomas y la hiperPRL secundaria a fármacos. En el 40% de los casos es idiopática.

- **Factores fisiológicos:** embarazo (a partir de la semana 20 de gestación), lactancia, sueño, estrés, ejercicio físico, coito, en fase ovulatoria y lútea del ciclo ovárico, y con la estimulación del pezón.
- **Factores iatrogénicos:** Destacan los fármacos que interfieren en la regulación de la dopamina (DA) a distintos niveles:
 - o Inhibidores de la liberación de DA: opiáceos (morfina, codeína, metadona, metencefalina, cocaína, heroína).
 - o Inhibidores de la síntesis de DA: antihipertensivos (derivados de la reserpina o de la alfametildopa).

PROTOCOLOS ASISTENCIALES

HIPERPROLACTINEMIA

- Bloqueadores de la fijación al receptor H2: cimetidina, ranitidine, difenhidramina
 - Bloqueadores de los canales de calcio: verapamilo
 - Bloqueadores de la fijación al receptor de DA:
 - Fármacos neurolépticos o antipsicóticos (clorpromazina, haloperidol, perfenazina, amisulpirida, aripiprazol, clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona...)
 - Antieméticos: benzamidas (metoclopramida, domperidona, sulpiride, cisaprida...)
 - Mecanismo desconocido o mixto: antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la aminooxidasas, inhibidores de la recaptación de la serotonina, anticonceptivos orales.
- Factores patológicos**
- Patología hipofisaria (secretora o por compresión-trauma):
 - Tumores secretores: prolactinomas (microprolactinomas si <10 mm ó macroprolactinomas si 10 mm o más), acromegalia, adenomas plurihormonales,
 - Tumores no secretores, que comprimen el tallo hipofisario (craniofaringioma, germinoma, meningioma, metástasis, quiste de Rathke, etc.), aneurismas, traumatismos con sección del tallo, granulomas o enfermedades infiltrativas.
 - Cirugía, radioterapia, traumatismo, hipofisitis.
 - Sd silla turca vacía
 - Tumores secretores a nivel extrahipofisario: renal, bronquial, trofoblástico.
 - Endocrinopatías: hipotiroidismo primario, síndrome de ovario poliquístico (hasta el 30% de las mujeres con SOP tienen elevación leve de PRL) o enfermedad de Cushing.
 - Estimulación refleja del eje hipofisario: herpes zoster, cirugía torácica
 - Alteraciones metabólicas: insuficiencia renal crónica, hepatopatías.

NIVELES PRL	ORIENTACIÓN ETIOLÓGICA
25-100 ng/ml	- Causas secundarias, funcionales - Macroprolactinemia
100-150 ng/ml	- Daño hipotalámico - Compresión del tallo
> 200 ng/ml	- Prolactinoma
> 250 ng/ml	- Fármacos como metoclopramida, risperidona y fenotiacinas

PROTOCOLOS ASISTENCIALES

HIPERPROLACTINEMIA

CLÍNICA

La hiperPRL es asintomática en el 30% de los casos. En edad fértil, la sintomatología más frecuente se deriva de:

- **Efecto masa** en caso de patología tumoral (cefalea, alteraciones visuales...). Además, puede producir compresión de estructuras paraselares e hipopituitarismo.
- **Hipogonadismo secundario**: los niveles elevados de PRL interfieren en la secreción pulsátil de GnRH e inhiben la secreción de FSH y LH produciendo hipogonadismo e infertilidad. Este hipogonadismo se asocia a disminución de la densidad mineral ósea, alteraciones menstruales (oligomenorrea-amenorrea), infertilidad y/o galactorrea. Esta galactorrea suele ser bilateral multiorifical.

DIAGNÓSTICO

- **Anamnesis.**- Es importante una historia clínica detallada para detectar posibles causas de hiperPRL, incluyendo la toma de fármacos, así como los síntomas.
- **Determinaciones analíticas (en caso de sospecha clínica):**
 - o **PRL en plasma.**-
 - Se recomienda una única medición.
 - La extracción idealmente debe realizarse en ayunas, entre las siguientes 2-4h de haberse despertado y antes de las 10:00 de la mañana.
 - En nuestro laboratorio la técnica actual en uso para la medida de la PRL está libre de toda interferencia con la forma MACRO, ya que no se afecta por la existencia de PRL unida a IgG, y por lo tanto *no es preciso* realizar el estudio de formas MACRO.
 - o **PRL seriada.**-
 - En casos dudosos (*elevaciones inferiores al doble de valor normal de PRL: es decir si PRL elevada pero inferior a 60 ng/ml*).
 - Se solicita una determinación en un día diferente, realizando determinaciones con intervalos de tiempo (PRL basal, a los 20 y 40 minutos) para minimizar el efecto de la pulsatilidad.
 - o **Otras.**- Según sospecha clínica, se recomienda realizar pruebas de función hepática, renal y tiroidea, y descartar el embarazo en mujeres en edad fértil.
 - En los macroadenomas está indicada la evaluación global adenohipofisaria (eje tirotrópico, gonadotrópico, corticotrópico, somatotrópico).
- **RM hipofisaria con gadolinio.**- Indicada en los casos de hiperPRL persistente sin causa secundaria, o por sospecha clínica (estudio de cefalea, alteraciones campimétricas,...). Si no es posible, debería realizarse TC de alta definición. Se repetirá en torno a los 3 meses en caso de macroadenomas, y posteriormente de forma anual. En microprolactinomas, se repetirá si aumento de los niveles de PRL o aparición de nuevos síntomas.

PROTOCOLOS ASISTENCIALES

HIPERPROLACTINEMIA

- **Evaluación oftalmológica y/o neurológica** para descartar compresiones del quiasma y otros problemas hipotálamo-hipofisarios.
 - o En los microadenomas intraselares no es necesario valorar el campo visual, ni tampoco la función hipofisaria, excepto cuando no desaparece el hipogonadismo tras la normalización de los niveles serios de PRL.
 - o En los macroadenomas se recomienda una evaluación global adenohipofisaria y si el tumor tiene contacto quiasmático o lo comprime es recomendable una valoración neurooftálmica completa inicial (agudeza visual, campimetría, motilidad ocular extrínseca, estudio de pupilas y fondo de ojo...).

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento son: disminuir las concentraciones de PRL y revertir la clínica, disminuir el tamaño tumoral y los síntomas derivados de él, restaurar la función gonadal y otros déficits hormonales hipofisarios, y prevenir la recurrencia y progresión tumoral.

- Se recomienda tratar a los pacientes con **hiperPRL sintomática** y a los pacientes con **macroprolactinomas**.
- Los **microprolactinomas no sintomáticos** raramente crecen y por ello NO se recomienda tratamiento de entrada.

La primera línea de tratamiento son los **agonistas dopaminérgicos**. En la actualidad, la cabergolina, por su mecanismo de acción, es más recomendado por su mayor eficacia y excelente tolerancia. Sus principales *efectos adversos* son: náuseas, vómitos, cefalea, vértigo, hipotensión, psicosis y disquinesia. Para disminuirlos, se debe iniciar el tratamiento con dosis bajas, nocturnas y con alimentos. En ocasiones, se puede valorar la vía vaginal.

El aumento de la dosis si es necesario debe realizarse de forma **gradual** hasta obtener una respuesta terapéutica óptima:

OPCIONES DE TRATAMIENTO MÉDICO MÁS HABITUALES DE LA HIPERPROLACTINEMIA		
	Dosis de inicio	Incremento gradual
Cabergolina (Cabergolina Teva [®] 0,5, 1 y 2 mg; Dostinex [®] 0,5 mg; Sogilen [®] 1 y 2 mg) (1ª elección)	0,25-0,5 mg / semana	0,25-0,5 mg / semana a intervalos mensuales
Bromocriptina (Parlodel [®] 2,5 y 5 mg) (1ª elección si necesario en embarazo)	0,625-1,25 mg / 2-3 veces al día	2,5 mg / 2-3 veces al día a intervalos semanales
Quinagolida (Norprolac [®] 25, 50 y 75 microgramos)	25 mcg / día con la cena	25-50 mcg / día cada 3 días

PROTOSCOLOS ASISTENCIALES

HIPERPROLACTINEMIA

En el caso de **hiperPRL secundaria a medicación psicotrópica**, se planteará suspender este tratamiento si presenta síntomas. La retirada del fármaco debe ser realizada por el Psiquiatra, valorándose la posibilidad de administrar un tratamiento alternativo con menos efecto en las concentraciones de PRL. Se recomienda realizar un nuevo control de PRL aproximadamente a las 72 h de la suspensión del fármaco. Si no es posible retirar el fármaco, se valorará realizar una RM para excluir la presencia de tumores hipofisarios o hipotalámicos.

Se valorará **respuesta al tratamiento** con determinaciones de PRL sérica, al principio aproximadamente al mes de iniciar el tratamiento para ajuste de dosis hasta la normalización y después periódicamente en función de la respuesta.

Una vez los niveles de PRL se han normalizado, puede plantearse la **suspensión del tratamiento** en casos seleccionados, ya que puede implicar reaparición de la hiperPRL y reexpansión tumoral. Las guías clínicas más recientes sugieren la interrupción del tratamiento farmacológico en aquellos pacientes que presenten durante al menos 2 años concentraciones normales de PRL y ausencia de tumor remanente visible en RM o disminución notable de su tamaño inicial:

Criterios para SUSPENDER EL TRATAMIENTO con agonistas dopaminérgicos	
<i>* Se recomienda la interrupción gradual y comprobar niveles cada 3 meses el primer año y después anual al menos 5 años</i>	
Valorar retirar si:	Valorar no retirar si:
Duración del tratamiento 2 años o más Concentraciones normales de PRL Ausencia de imagen radiológica de adenoma Disminución de tamaño tumoral <ul style="list-style-type: none"> - > 50% sobre el inicial - Descenso de los macroadenomas a <10 mm Embarazo Postmenopausia Posibilidad de realizar seguimiento médico adecuado	Duración del tratamiento < 2 años Concentraciones elevadas de PRL Aumento tamaño tumoral Persistencia de tamaño tumoral > 10 mm Borde tumoral muy próximo a quiasma óptico Invasión de senos cavernosos Imposibilidad de realizar seguimiento médico adecuada

En caso de EMBARAZO:

- Se recomienda que antes de la concepción se logre la normalización de las concentraciones de PRL y que el tamaño tumoral sea <10mm.
- Una vez conseguida la gestación, se recomienda suspender el tratamiento. En el caso de la cabergolina, se valorará como medida de precaución, que una vez alcanzados ciclos ovulatorios regulares, se interrumpa el tratamiento si es posible 1 mes antes de intentar el embarazo, o bien sustituirlo por Bromocriptina.
- En pacientes con adenomas que quedan embarazadas, al interrumpir el tratamiento es preciso realizar controles, ya que los tumores suelen crecer. En las pacientes que muestren síntomas de un aumento pronunciado del prolactinoma, (p.ej. cefalea o deterioro del campo visual), deberá reinstaurarse el tratamiento con Bromocriptina o puede requerirse cirugía.

PROTOCOLOS ASISTENCIALES

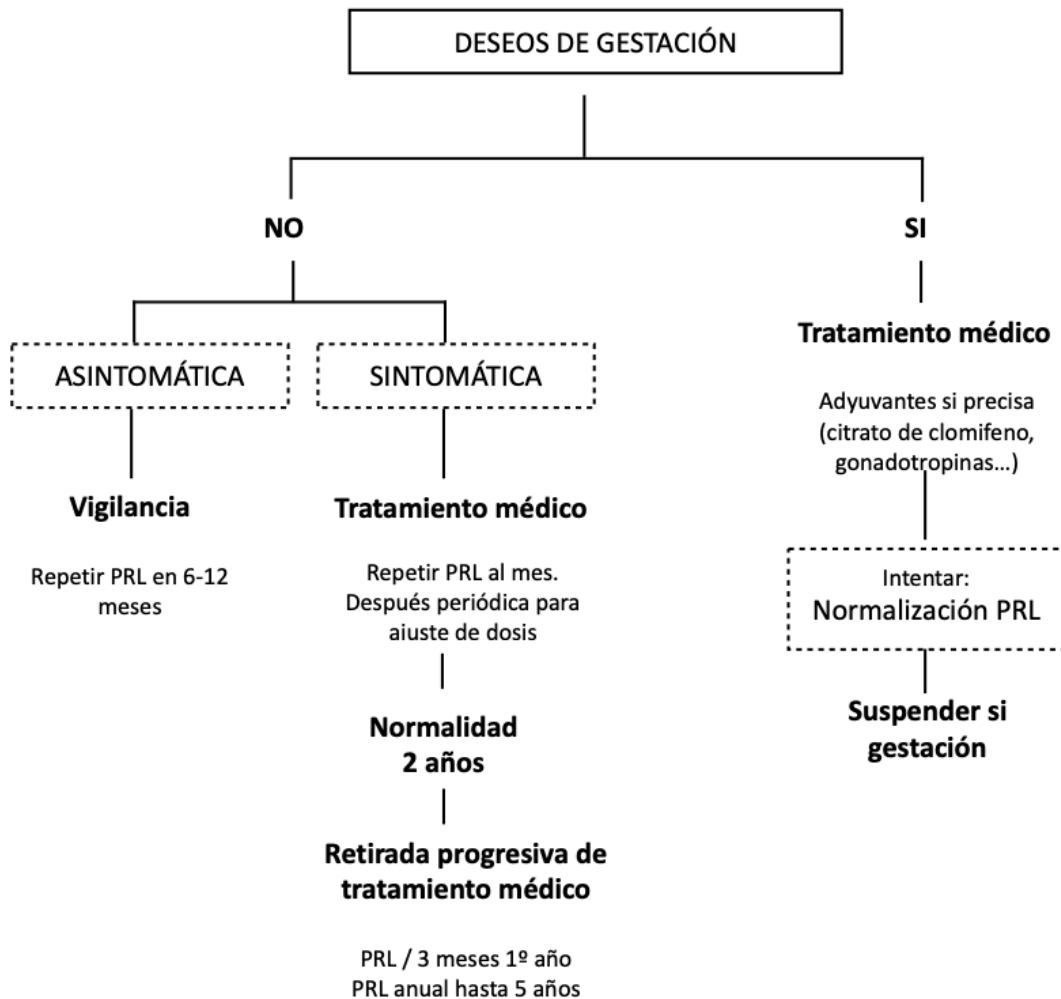
HIPERPROLACTINEMIA

La cirugía y la radioterapia se reservan para:

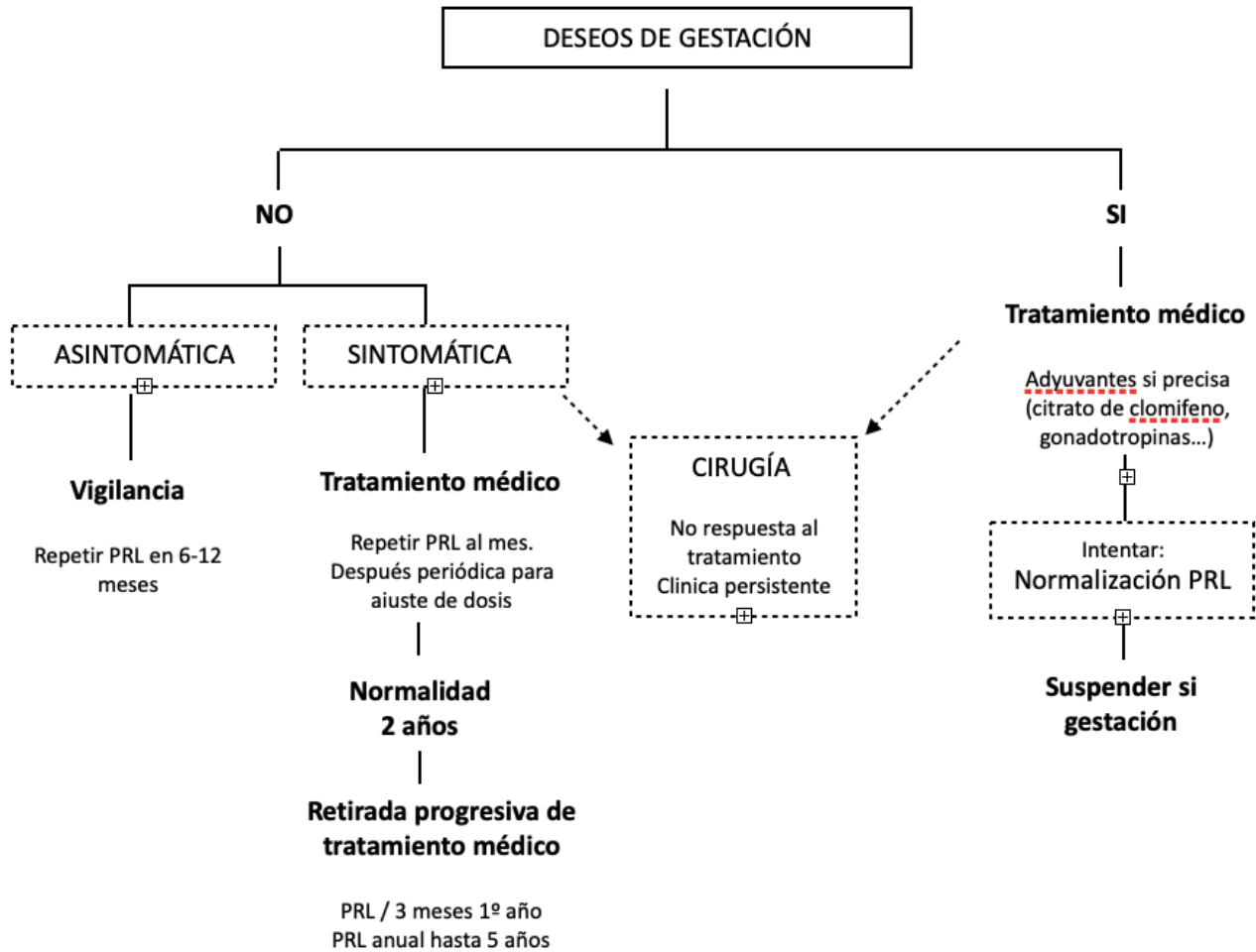
- Resistencia, intolerancia o contraindicación al tratamiento médico
- Aumento del tamaño tumoral a pesar del tratamiento médico óptimo.
- Apoplejía hipofisaria.
- Compresión quiasmática persistente tras tratamiento médico.
- Fístula de líquido cefalorraquídeo tras la administración de tratamiento médico.

ALGORITMOS

HIPERPROLACTINEMIA SIN LESIÓN HIPOFISARIA



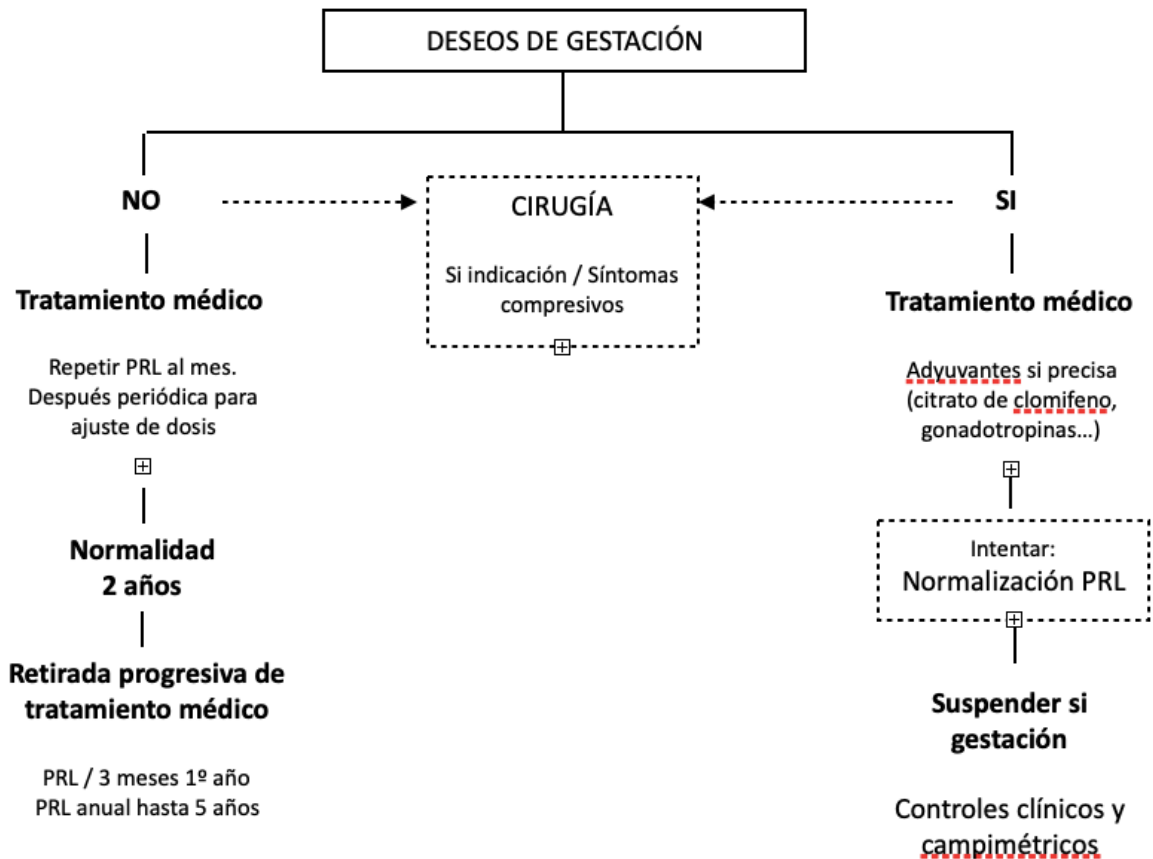
HIPERPROLACTINEMIA CON MICROADENOMA HIPOFISARIO



PROTOSCOLOS ASISTENCIALES

HIPERPROLACTINEMIA

HIPERPROLACTINEMIA CON MACROADENOMA HIPOFISARIO



PROTOCOLOS ASISTENCIALES

HIPERPROLACTINEMIA

BIBLIOGRAFIA

- Guías Clínicas SEF: Estudio y tratamiento de la patología tiroidea e hiperprolactinemia en reproducción. Disponible en: https://www.sefertilidad.net/docs/guiasSEF/ES-NONF-00151_PATOLOGIA_TIROIDEA.pdf
- Halperin Rabinovich I, Cámara Gómez R, García Mouriz M, Ollero García-Agulló D. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of prolactinoma and hiperprolactinemia. *Endocrinol Nutr* 2013;60(6):308-19.
- Morillas C. Hiperprolactinemia. En: *Manual Práctico de Esterilidad y Reproducción Humana. Aspectos Clínicos*. 4a ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2011. p. 211-218.

Autores	Dra. Romero, Dr. Martínez, Dr. Fontes, Dr. Mozas, Dra. Sánchez		
Fecha elaboración	24/2/2023	Vigencia	24/2/2026