

Interpretación clínica de la hiperprolactinemia

Arturo Zárate

Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas, IMSS

(Recibido, octubre 23, 1993; aceptado, agosto 25, 1994)



INSTITUTO DE INVESTIGACION
DR. JOSE JOAQUIN LAQUIERDO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.

La hiperprolactinemia (hiper PRL) no se debe considerar como un diagnóstico, sino como el resultado de una prueba de laboratorio que se interpreta dentro de un marco clínico, ya que es posible encontrar una elevación de la prolactina (PRL) circulante aun en ausencia de manifestaciones clínicas^{1,2}. También puede ocurrir lo contrario: un nivel de PRL normal asociado con algún(s) dato(s) clínico(s)³. La relevancia de la hiperPRL es que frecuentemente se asocia con trastornos en el área reproductiva, tanto en la mujer como en el hombre; además puede ser la manifestación bioquímica de un tumor hipofisario -prolactinoma-⁴.

En la actualidad, la determinación de PRL es un examen casi rutinario para el diagnóstico en los casos de sintomatología variable; sin embargo, es conveniente establecer un criterio selectivo para su uso, por lo tanto se recomienda que la medición de PRL circulante se realice en los casos de amenorrea y/o galactorrea, en la esterilidad anovulatoria o inexplicable, en el enigmático síndrome de cuerpo lúteo deficiente, en el síndrome de ovario poliquístico⁵, así como en los casos en que existe la sospecha de un tumor hipofisario. Es necesario que la hiperPRL se haya demostrado, cuando menos en dos "ensayos", para así decidir si se justifica continuar con un programa de pruebas destinadas a establecer un diagnóstico definitivo, como es la presencia de un prolactinoma. La discrepancia que se puede llegar a presentar entre los datos clínicos-radiológicos y los hallazgos bioquímicos sólo se ha podido demostrar recientemente con el hallazgo de que la PRL puede circular en varias formas moleculares que presentan actividad biológica variable, pero todas con actividad inmunológica, detectadas con el radioinmunoanálisis⁶. De las diferentes isohormonas de PRL, la forma monomérica de aproximadamente 22 kDa es la activa biológicamente y, por lo tanto, la que se correlaciona con los datos clínicos. En algunos casos puede existir

producción predominante de formas moleculares de PRL con una mayor masa, 50 ó 100 kDa, que puede ser valorada por radioinmunoanálisis pero que no da síntomas por tener poca actividad biológica^{6,7}. Así, puede existir un adenoma hipofisario que cursa con niveles elevados de PRL donde la hipersecreción hormonal no tiene expresión por tratarse de una producción de isohormonas de PRL sin actividad biológica. Cuando la hiperPRL no se acompaña de manifestaciones clínicas ni existen datos radiológicos de un tumor hipofisario no es necesario proseguir con más estudios, excepto una vigilancia médica periódica^{8,9}. En esta primera etapa se tiene que descartar la posibilidad de un hipotiroidismo, una nefropatía y/o la ingesta de drogas que incrementan la secreción de PRL, para así tomar las medidas respectivas.

Paulatinamente se ha ido aclarando la historia natural del prolactinoma, lo cual ha permitido establecer un criterio de manejo conservador, ya que existía la idea que bastaba la demostración radiológica de prolactinoma para realizar de inmediato cirugía hipofisaria y/o radioterapia. En la actualidad se sabe que los microprolactinomas (menores de 10 mm) son un hallazgo frecuente en la hipófisis y se acepta que los niveles de PRL y los datos de la tomografía computada o de la resonancia magnética no predicen la evolución de un prolactinoma y que tampoco las variaciones en la concentración de PRL pueden correlacionarse con variaciones en el tamaño del adenoma. Por lo tanto, se cree que en las mujeres con hiperPRL, con o sin tumor, es más probable que el padecimiento no empeore y que incluso pueda llegar a mostrar una mejoría o curación, tanto desde el punto de vista clínico como radiológico. Por consiguiente, la conducta más conveniente es la prudencia con revisiones clínicas periódicas. Otra conclusión es que las pruebas que se basan en la estimulación e inhibición farmacológica de la secreción de PRL están

desprovistas de valor diagnóstico y tampoco ofrecen una información predictiva en cuanto a la evolución del padecimiento¹⁰⁻¹¹.

En términos generales, el manejo médico de la hiperPRL depende de la presencia o no de un prolactinoma y de que éste sea micro o macroadenoma. Cuando se descubre accidentalmente un microprolactinoma en ausencia de síntomas, lo mejor es la vigilancia, sin necesidad de instituir un tratamiento, pero cuando existe esterilidad, el primer paso es la administración de fármacos dopaminérgicos del tipo de la bromocriptina para inducir ovulación y eventualmente embarazo. En el caso de macroprolactinoma también se prefiere el tratamiento médico como la primera medida terapéutica¹². La cirugía hipofisaria sólo se plantea en las etapas posteriores y en relación con la evolución del caso individual, pero no es la primera acción. Los embarazos conseguidos con el tratamiento médico, generalmente, evolucionan normalmente e incluso la madre puede amamantar a su niño, sin riesgo que se modifique el tamaño del adenoma hipofisario¹³. Existe el consenso de que en los casos de microprolactinoma no hay necesidad de continuar la medicación durante el embarazo; en cambio, en pacientes con macroprolactinoma, algunos autores recomiendan mantener durante toda la gestación el tratamiento con bromocriptina, mientras que otros piensan que se suspenda la bromocriptina y sólo reanudarla cuando se encuentren datos que sugieran crecimiento del tumor¹⁴. En el curso de la gestación, se hacen en forma repetida exámenes de campos visuales. No tiene utilidad diagnóstica para evaluar cambios en el tamaño del tumor la determinación de PRL¹³⁻¹⁵.

Se considera que el dispositivo intrauterino es el método anticonceptivo de elección, aunque no se ha observado que los anticonceptivos hormonales sean capaces de desencadenar o hacer crecer un adenoma.

Se ha prestado una especial consideración al riesgo de que se desarrolle osteoporosis en este tipo de pacientes, ya que existe un estado de hipoestrogenismo crónico y, por ello, algunos investigadores apoyan la conveniencia de una terapia sustitutiva con estrógenos¹⁶. Por otra parte, en aquellas pacientes que tienen esterilidad anovulatoria como es el caso del síndrome de Stein-Leventhal y que no hayan respondido al tratamiento convencional con citrato de clomifén, se justifica la adición de bromocriptina a la medicación convencional. Por el contrario, no se ha podido demostrar un beneficio con dicha asociación

medicamentosa en los casos de esterilidad inexplicable sin hiperPRL¹⁷.

La presencia de hiperPRL en el hombre tiene otra dimensión ya que habitualmente se trata de un prolactinoma que se detecta en personas de edad avanzada, después de los 40 años, y el cuadro clínico está compuesto por impotencia y datos neurológicos debidos al tamaño del prolactinoma. En hombres más jóvenes, sin tumor hipofisario, la hiperPRL puede ocasionar oligospermia¹⁷. En los casos de prolactinoma se prefiere la cirugía hipofisaria para así reseca el tumor y evitar la presente o futura compresión quiasmática. Es decir, en el hombre se trata más de un problema neuroquirúrgico que endocrinológico. Después de la cirugía se puede dar un fármaco dopaminérgico si es que no se logró evacuar todo el tumor.

No hay duda de que los análisis para medir el nivel de PRL en sangre han sido de gran utilidad clínica así como para el manejo de una gran variedad de trastornos del área reproductiva y de la neurológica. De manera simultánea se ha logrado un avance en el conocimiento de los factores que condicionan la secreción de PRL y de los padecimientos que se producen por esta alteración.

En resumen, la medición de la concentración de PRL en la circulación está indicada en las siguientes condiciones: 1) sospecha o presencia radiológica de un tumor hipofisario, 2) en trastornos menstruales y esterilidad sobre todo asociados con galactorrea, 3) en hombres con impotencia y/o oligospermia, 4) hipotiroidismo con signos neurológicos de compresión quiasmática, y 5) síndrome de ovario poliquístico resistente a la administración de inductores convencionales de ovulación. Hasta ahora el método de laboratorio más preciso y exacto para conocer si existe o no hiper-PRL es el radioinmunoanálisis de doble anticuerpo y han quedado en segundo término los nuevos métodos radioinmunométricos.

El prolactinoma es el tumor hipofisario más frecuente, que puede ser tratado de manera eficiente con fármacos inhibidores de la producción de prolactina y éstos además reducen la masa tumoral. El prolactinoma es un adenoma que tiene como característica especial que puede llegar a desaparecer espontáneamente en algunos casos.

Agradecimiento. Algunos conceptos son el resultado de investigaciones apoyadas parcialmente por CONACYT. Se hace un reconocimiento a la labor secretarial de la Srita. Patricia Hernández.

Referencias

1. Schlechte J, Dolank N, Sherman B, Chapler F, Luciano A. The natural history of untreated hyperprolactinemia: A prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:412-18.
2. Sluijmer AV, Laponhn RE. Clinical history and outcome of 59 patients with idiopathic hyperprolactinemia. *Fertil Steril* 1992;58:72-7.
3. Blackwell RE, Chang RJ. Report of the National Symposium on the clinical management of prolactin-related reproductive disorders. *Fertil Steril*, 1986;45:607-10.
4. Sherman BM, Chlechte J, Halmi NS, Chapls-FK, Harris CE, Duello TM, Vangilder J, Granner DK. Pathogenesis of prolactin-secreting pituitary adenomas. *Lancet* 1978;2:1019-21.
5. Futterwit W, Krisger DT. Pituitary tumors associated with hyperprolactinemia and polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1979;31:608-13.
6. Suh HK, Frantz AG. Size heterogeneity of human prolactin in plasma and pituitary extracts. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;39:929-32.
7. Fonseca ME, Ochoa R, Moran C, Zarate A. Variations in the molecular forms of prolactin during the menstrual cycle, pregnancy and lactation. *J Endocrinol Invest* 1991;14:907-12.
8. Abd El-Hamid MW, Joplin GF, Lewis PD. Incidentally found small pituitary adenomas may have no effect on fertility. *Acta Endocrinol* 1988;117:361-4.
9. Hubbard JL, Scheithauer BW, Abboud ChF, Laws ER. Prolactin-secreting adenomas: The preoperative response to bromocriptine treatment and surgical outcome. *J Neurosurg* 1987;67:816-21.
10. Serri O, Rasio E, Beauregard H, Hardy J, Somma M. Recurrence of hyperprolactinemia after selective transsphenoidal adenectomy in women with prolactinoma. *New Eng J Med* 1983;309:280-3.
11. Schlechte JA, Serman BM, Chapler FK, VanGilder J. Long term follow-up of women with surgically treated prolactin-secreting tumors. *J Clin Endocrinol Metabol* 1986;62:1296-301.
12. Gemzell C, Wang ChF. Outcome of pregnancy in women with pituitary adenoma. *Fertil Steril* 1979;31:363-72.
13. Zárate A, Canales ES, Alger M, Forsbach G. The effect of pregnancy and lactation on pituitary prolactin secreting tumours. *Acta Endocrinol* 1979;92:407-12.
14. Ahmed M, Al-Dossary E, Woodhouss NJY. Macroprolactinomas with suprasellar extension: Effect of bromocriptine withdrawal during one or more pregnancies. *Fertil Steril* 1992;58:492-7.
15. Klibanski A, Greenspan SL. Increase in bone mass after treatment of hyperprolactinemia amenorrhea. *New Eng J Med* 1986;315:542-6.
16. Espersen T, Thomsen AC. Controlled study of bromocriptine and placebo for induction of ovulation in normoprolactinemic secondary amenorrhea. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984;63:715-7.
17. Ambrosi B, Gaggini M, Travaglini P, Moriondo P, Elli R, Faglia G. Hypothalamic pituitary testicular function in men with PRL secreting tumors. *J Endocrinol Invest* 1981;4:309-15.