

# Estados Hiperprolactinemicos: Correlación Bioquímica, Clínica y Etiológica

## *Hyperprolactinemic States: Biochemical, Clinical and Etiological Correlation*

Masmud Florencia<sup>2</sup>, Petroni Jorgelina<sup>2</sup>, Lopardi Mónica<sup>2</sup>, Belingeri Soledad<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Jefe Sección Endocrinología y Metabolismo Hospital General de Agudos J.M. Penna. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

<sup>2</sup> Médico de Planta Sección Endocrinología y Metabolismo Hospital General de Agudos J.M. Penna. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

**Correspondencia:** Florencia Masmud. endopenna@gmail.com. Pedro Chutro 3380. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina

**Conflicto de intereses:** los autores declaran no tener conflictos de interés.

**Resumen:** La hiperprolactinemia es una causa habitual de consulta endocrinológica relacionada a múltiples etiologías: fisiológicas, farmacológicas y patológicas de la región selar y supraselar.

**Objetivos:** Analizar características de una población de pacientes con diagnóstico de hiperprolactinemia estableciendo una correlación clínica, bioquímica y etiológica.

**Materiales y Métodos:** se analizaron 68 historias clínicas de pacientes diagnosticados con hiperprolactinemia que consultaron entre 2010-2023 recabando antecedentes, manifestaciones clínicas, bioquímicas e imagenológicas de la población. Se seleccionaron 49 casos estableciendo promedios y rangos de referencia de prolactina (PRL). Se evaluó correlación bioquímica, clínica y etiológica.

**Resultados:** de 49 pacientes, la edad promedio fue de 36 años (15-62 años) con 75.5% (n=37) fueron mujeres. En un 77.55% (n=38) el aumento de PRL se asoció a patología de la región selar, siendo la más frecuente los adenomas hipofisarios. Otras etiologías fueron las hiperprolactinemias inducidas por fármacos 14.8% (n=7), idiopáticas 6.12% (n=3) y un caso de macroprolactina 2.04%. El valor promedio de prolactina sérica fue de 458.97 ng/ml (rango 111.7-542 ng/ml) para microprolactinomas Vs. 2138.8 ng/ml (rango 108-13226) para macroprolactinomas. Para adenomas no funcionantes el valor promedio fue de 112 ng/ml (rango 33-330) Vs. 57.15 ng/dl (rango 37.3-77) para otras lesiones selares no adenomatosas. Las hiperprolactinemias inducidas por fármacos se relacionaron a valor promedio de 120.87 ng/ml (34.7-280.8) y las idiopáticas 86.5 ng/ml (68.9-118). Se detectó un caso de hiperprolactinemia (73.8ng/ml) secundaria a la presencia de macroprolactina.

En el grupo de pacientes con prolactinomas, el 67.85% (n=19) fueron mujeres, donde todas manifestaron alteraciones del ciclo asociadas a galactorrea en un 84.21%. En los hombres el 100% fueron macroadenomas y todos los pacientes consultaron por síntomas compatibles con hipogonadismo. En pacientes con adenomas no funcionantes y lesiones no adenomatosas la cefalea y alteraciones en el campo visual se asociaron en un 68.42% de los casos. Dentro de las causas farmacológicas, el 71% consulto por alteraciones en el ciclo menstrual y galactorrea.

**Conclusiones:** el análisis de los niveles séricos de PRL puede contribuir a orientar el diagnóstico etiológico. Es fundamental que las determinaciones de PRL sean realizadas en las condiciones adecuadas para su correcta interpretación. Valores de PRL mayores a 100 ng/ml pueden vincularse a adenomas hipofisarios o causas farmacológicas mientras que prolactinas en rangos menores deben hacer sospechar otras etiologías. En adenomas hipofisarios se observó una correlación directamente proporcional entre tamaño tumoral y niveles séricos de prolactina. La presencia de cefalea y alteraciones del campo visual se asociaron en su mayoría a patologías de la región selar. Todos los pacientes con prolactinomas tuvieron alteraciones del eje gonadal manifestadas en irregularidad del ciclo o síntomas de hipogonadismo.

El correcto interrogatorio, examen físico e interpretación de los valores séricos de prolactina pueden orientar etiología y estudios complementarios para establecer un diagnóstico y tratamiento precisos en pacientes con hiperprolactinemias.

**Palabras clave:** prolactina, hiperprolactinemia, etiología, prolactinoma, fármacos.

**Summary:** Hyperprolactinemia is a common cause of endocrinological consultation related to multiple etiologies: physiological, pharmacological, and pathological of the sellar and suprasellar region.

**Objectives:** To analyze characteristics of a population of patients diagnosed with hyperprolactinemia by establishing a clinical, biochemical and etiological correlation.

**Materials and Methods:** A total of 68 medical records of patients diagnosed with hyperprolactinemia who consulted between 2010 and 2023 were analyzed, collecting history, clinical, biochemical and imaging manifestations from the population. A total of 49 cases were selected by establishing prolactin averages and reference ranges (PRL). Biochemical, clinical and etiological correlation was evaluated

**Results:** Of 49 patients, the mean age was 36 years (15-62 years) and 75.5% (n=37) were women. In 77.55% (n=38), the increase in PRL was associated with pathology of the sellar region, the most frequent being pituitary adenomas. Other etiologies were drug-induced hyperprolactinemia (14.8% (n=7), idiopathic hyperprolactinemia (6.12% (n=3) and one case of macroprolactin 2.04%. The mean serum prolactin value was 458.97 ng/mL (range 111.7-542 ng/mL) for microprolactinomas vs. 2138.8 ng/mL (range 108-13226) for macroprolactinomas. For non-functioning adenomas, the mean value was 112 ng/ml (range 33-330) vs. 57.15 ng/dl (range 37.3-77) for other non-adenomatous sellar lesions. Drug-induced hyperprolactinemias were associated with a mean value of 120.87 ng/ml (34.7-280.8) and idiopathic hyperprolactinemias with 86.5 ng/ml (68.9-118). One case of

hyperprolactinemia (73.8ng/ml) secondary to the presence of macroprolactin was detected. In the group of patients with prolactinomas, 67.85% (n=19) were women, all of whom manifested cycle alterations associated with galactorrhea in 84.21%. In men, 100% were macroadenomas and all patients consulted for symptoms compatible with hypogonadism. In patients with non-functioning adenomas and non-adenomatous lesions, headache and visual field alterations were associated in 68.42% of cases. Among the pharmacological causes, 71% consulted for alterations in the menstrual cycle and galactorrhea.

**Conclusions:** Analysis of serum PRL levels can help guide the etiological diagnosis. It is essential that PRL determinations are made under the appropriate conditions for their correct interpretation. PRL values greater than 100 ng/ml may be linked to pituitary adenomas or pharmacological causes, while prolactins in lower ranges should raise suspicion of other etiologies. In pituitary adenomas, a directly proportional correlation between tumor size and serum prolactin levels was observed. The presence of headache and visual field alterations were mostly associated with pathologies of the sellar region. All patients with prolactinomas had alterations of the gonadal axis manifested in cycle irregularity or symptoms of hypogonadism. Correct questioning, physical examination, and interpretation of serum prolactin values can guide etiology and complementary studies to establish an accurate diagnosis and treatment in patients with hyperprolactinemia.

**Keywords:** prolactin, hyperprolactinemia, etiology, prolactinoma, drugs.

## INTRODUCCIÓN

La prolactina (PRL) es una hormona proteica sintetizada en células lactotropas de la adenohipófisis. Su secreción es estimulada por causas fisiológicas (embarazo, lactancia, ejercicio, sueño o stress), farmacológicas y patológicas (lesiones selares y supraselares). La regulación más potente sobre prolactina la da el tono inhibitorio dopaminérgico de neuronas hipotalámicas. Cualquier factor que disminuya el efecto dopamina desencadenará aumento de las concentraciones de prolactina. Son ejemplos de esta situación fármacos antagonistas dopaminérgicos o lesiones que comprometan el tallo hipofisario e impidan la llegada de dopamina por el sistema porta hacia células lactotropas, fenómeno conocido como efecto tallo.<sup>1</sup>

En relación a los factores estimulantes de la liberación de PRL el más potente es el tono serotoninérgico. El estímulo mamario o torácico anterior aumenta las concentraciones de serotonina y en consecuencia las de PRL. El mismo efecto producen fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina (antidepresivos tricíclicos y SIRS/Inhibidores de la Recaptación de Serotonina). Otros factores estimulantes son los estrógenos, TRH, Oxitocina, el VIP (Péptido Intestinal Vasoactivo) y la hormona antidiurética (ADH o vasopresina).

La hiperprolactinemia es una causa habitual de consulta endocrinológica relacionada a múltiples etiologías: fisiológicas, farmacológicas y patológicas. Entre las patologías más frecuentes se encuentran las que asientan en la región selar y supraselar, donde el mecanismo de aumento de prolactina puede darse por secreción autónoma (prolactinomas) o por efecto tallo. Los prolactinomas pueden subclasificarse en macro o microprolactinomas según superen o no 1 cm en su eje mayor. El efecto tallo se observa en adenomas hipofisarios, funcionantes, no funcionantes u otras lesiones que, por su tamaño, compriman el tallo hipofisario (aracnoidocel, quistes de la bolsa de Rathke, craneofaringiomas, tumores primarios del sistema nervioso central o metástasis).<sup>2</sup> Existen patologías infiltrativas que comprometen directamente el tallo como hipofisitis autoinmune que pueden manifestarse con hipopituitarismo e hiperprolactinemia.

## OBJETIVOS

El objetivo del trabajo fue establecer una correlación entre rangos de prolactina, etiologías y manifestaciones clínicas con la finalidad de aportar una herramienta que permita abordar de forma más precisa los estudios complementarios a solicitar y el tratamiento.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo. Se realizó el análisis retrospectivo de 68 historias clínicas de pacientes diagnosticados con hiperprolactinemia que consultaron entre 2010-2023. Los criterios de inclusión fueron pacientes hombres y mujeres mayores de 18 años, cuyos datos en las historias clínicas estuvieran completos. Un total de 49 historias clínicas fueron seleccionadas para el estudio. Se recabaron antecedentes personales, manifestaciones clínicas, incluidas la presencia de galactorrea, oligomenorrea/amenorrea, síntomas de hipogonadismo masculino y síntomas compatibles con efecto de masa en la región selar (cefalea, alteraciones del campo visual). La concentración de Prolactina se expresó en ng/dl. Para su correcta interpretación, las determinaciones de PRL fueron realizadas bajo condiciones adecuadas, en fase folicular temprana o amenorrea, evitando estímulos de la región torácica o mamaria, así como actividad física vigorosa y sin mantener relaciones sexuales en las últimas 48 horas. Los pacientes permanecieron en reposo durante 20 minutos previo a la extracción sanguínea. Para pacientes con PRL > 470 ng/dl (límite superior de detección para el método) se realizó determinación de PRL por dilución. La macroprolactina fue confirmada con la precipitación en polietilenglicol (PEG). La evaluación bioquímica se completó con la solicitud del perfil tiroideo (TSH y T4 libre), eje gonadal (FSH, LH, Estradiol) y dosaje de IGF1 (según correspondiera). La evaluación de la patología de la región selar, se realizó mediante la solicitud de resonancia magnética con contraste endovenoso. En pacientes que presentaban lesiones compatibles con macroadenomas se completó valoración con campo visual computarizado (CVC) y Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) según disponibilidad. Finalmente se analizó la población, estableciendo promedios y rangos de referencia de prolactina (PRL) y su correlación con la clínica y la etiología, estableciendo relaciones porcentuales de cada variable.

## RESULTADOS

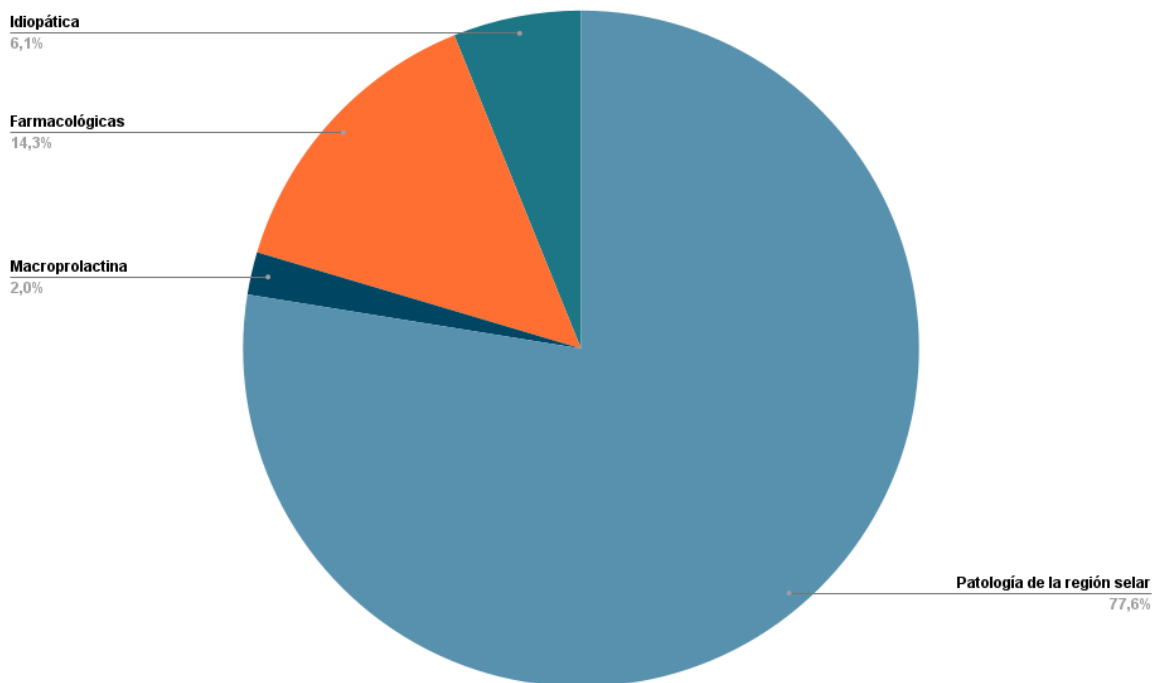
Del total de 49 pacientes, la edad promedio al momento del diagnóstico fue de 36 años (15-62 años) y el 75.5% (n=37) fueron mujeres. En un 77.55% (n=38) el aumento de PRL se asoció a patología de la región selar, siendo la más frecuente los adenomas hipofisarios. Otras etiologías detectadas fueron las hiperprolactinemias inducidas por fármacos 14.8% (n=7), idiopáticas 6.12% (n=3) y un caso de macroprolactina 2.04%. (Grafico 1 Etiologías)

El valor promedio de prolactina sérica fue de 458.97 ng/ml (rango 111.7-542 ng/ml) para microprolactinomas Vs. 2138.8 ng/ml (rango

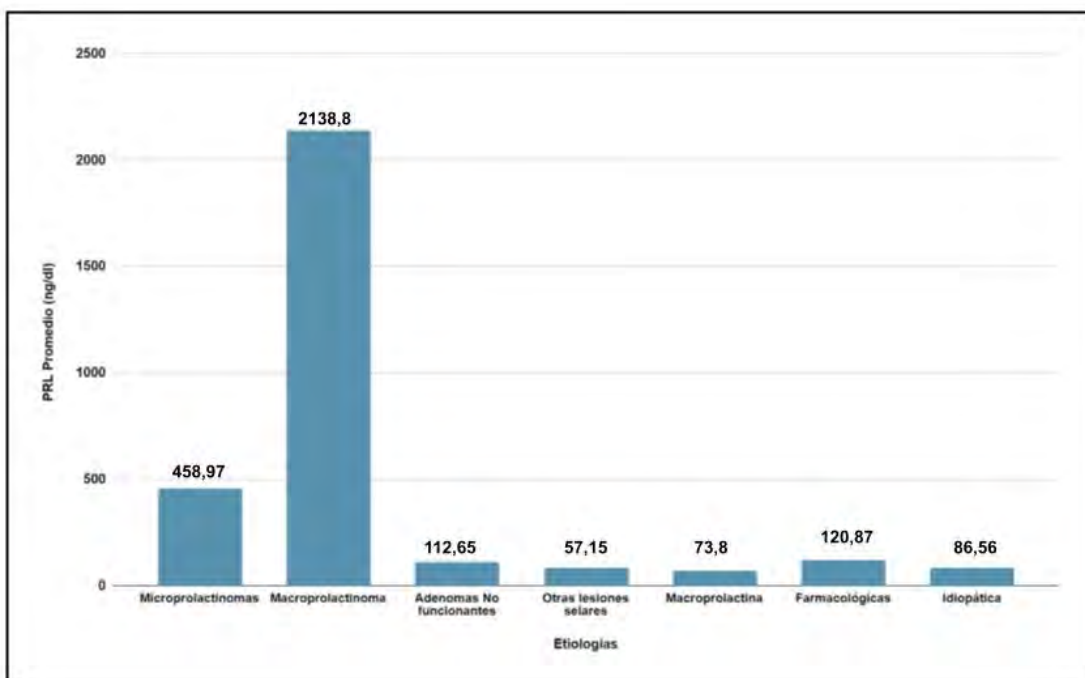
108-13226) para macroprolactinomas. Para adenomas no funcionantes el valor promedio fue de 112 ng/ml (rango 33-330) Vs. 57.15 ng/dl (rango 37.3-77) para otras lesiones selares no adenomatosas. Las hiperprolactinemias inducidas por fármacos

se relacionaron a valor promedio de 120.87 ng/ml (34.7-280.8) y las idiopáticas 86.5 ng/ml (68.9-118). Se detectó un caso de hiperprolactinemia (73.8ng/ml) secundaria a la presencia de macroprolactina. (Gráfico 2 PRL Promedio).

**Figura 1.** Gráfico donde se observa la distribución en porcentaje de las diferentes etiologías de hiperprolactinemia en la población de pacientes analizada (n=49).



**Figura 2.** Gráfico de barra donde se observa la correlación de los valores de PRL promedio con las diferentes etiologías en la población de pacientes analizada (n=49).



En el grupo de pacientes con prolactinomas, el 67.85% (n=19) fueron mujeres, con macroadenomas (68,42%), donde todas manifestaron alteraciones del ciclo (oligomenorrea o amenorreas) asociadas a galactorrea en un 84.21%. En los hombres el 100% fueron macroadenomas y todos los pacientes consultaron por síntomas compatibles con hipogonadismo confirmado luego en las determinaciones de laboratorio. (Tabla 1 Adenomas Prolactínicos)

En el grupo de pacientes con lesiones selares, incluyendo adenomas no funcionantes y lesiones no adenomatosas la cefalea y alteraciones en el campo visual se asociaron en un 68.42% de los casos. Dentro de las causas farmacológicas, el 71% (n= 5) consulto por alteraciones en el ciclo menstrual y galactorrea, los antipsicóticos fueron los más frecuentes, especialmente la risperidona. La galactorrea estuvo presente en el 30.6% de los pacientes, de estos, la mayoría eran adenomas prolactínicos (60%), pero también se vio relacionada a hiperprolactinemia inducida por fármacos (20%) y por efecto tallo (13.3%). En esta población analizada, no se encontraron adenomas co-secretores con IGF-1.

## DISCUSIÓN

El análisis de pacientes con hiperprolactinemia permitió establecer relación entre niveles de prolactina y diferentes variables. El rango etario de la población corresponde a pacientes jóvenes menores de 60 años en su mayoría mujeres. Esta variable puede interpretarse por el impacto de la prolactina sobre el eje gonadal generando alteraciones del ciclo o la mayor frecuencia de galactorrea en mujeres que motive mayor porcentaje de consultas y diagnósticos.

Es importante recordar que hiperprolactinemia no es sinónimo de galactorrea así como tampoco toda galactorrea se asocia a aumento de la prolactina. La expresión de galactorrea depende de la capacidad de respuesta de la glándula mamaria a los niveles de prolactina. Puede haber galactorrea con niveles normales de prolactina por tal motivo, la presencia de galactorrea, debe incluir el estudio bioquímico y descartar patología mamaria.<sup>3</sup> La mama masculina presenta menor desarrollo y es poco frecuente observar galactorrea aún en presencia de altas concentraciones de prolactina. En cuanto a la ginecomastia se relaciona más a estados de hipogonadismo que a aumento de las concentraciones de PRL.

En la población analizada la presencia de galactorrea se asoció con adenomas hipofisarios funcionantes, no funcionantes y causas farmacológicas correlacionando con niveles de prolactina mayores a 100 ng/dl. Por otro lado todos los pacientes que cursaron con galactorrea fueron mujeres.

Las alteraciones del ciclo como oligomenorrea y amenorrea, demostraron ser un predictor de hiperprolactinemia mucho más sensible que la presencia de galactorrea. Se observaron en contexto de hiperprolactinemia asociada a diferentes etiologías y aun en presencia de concentraciones inferiores a 100 ng /dl.<sup>3,4</sup>

El mecanismo fisiopatológico radica en la inhibición dada por PRL sobre la pulsatilidad GnRH que desencadena disminución de LH/FSH e hipogonadismo normo o hipogonadotrófico. Este efecto inhibitorio estaría mediado por PRL sobre neuronas Kiss con disminución de la liberación de Kispeptinas y menor pulsatilidad GnRh.<sup>5</sup>

En el eje gonadal femenino la disminución de

**Tabla 1.** Características de la población con adenomas prolactínicos (n=28).

<b>Adenomas Prolactínicos n=28</b>		
	<b>Mujeres</b>	<b>Hombres</b>
<b>Microprolactinomas</b>	6	-
<b>Macroprolactinomas</b>	13	9
<b>Total</b>	19	9
<b>Síntomas</b>	n= 16 Galactorrea/Oligomenorrea n=3 Oligomenorrea	n= 9 Hipogonadismo

gonadotrofinas tendrá como consecuencia efecto anovulatorio e hipostrogenismo con menor trofismo endometrial, oligomenorrea o amenorrea, infertilidad y reducción de la masa ósea (osteopenia u osteoporosis).

En hombres el hipogonadismo puede manifestarse con infertilidad y/o signos y síntomas compatibles como disfunción eréctil, astenia, ginecomastia y/o fracturas por osteoporosis.

Algunos de estos síntomas fueron motivos de consulta en la población analizada de pacientes con hiperprolactinemia en los cuales se diagnosticaron adenomas hipofisarios. En tumores secretores de prolactina el mecanismo de hipogonadismo puede ser dual, secundario a hiperprolactinemia o compresivo local por el tamaño tumoral.<sup>5,6</sup>

Debe pensarse en hiperprolactinemia y prolactinoma como causa de hipogonadismo masculino y estudiar no solo el eje gonadal sino también el prolactinico y resolver la causa.

Valores promedio de PRL mayores a 100 ng/dl correlacionaron con tumores hipofisarios funcionantes y causas farmacológicas. Los prolactinomas pueden secretar solo PRL o ser co-secretores de otras hormonas como somatotrofina (GH/STH) dado que las poblaciones celulares comparten el mismo origen embriológico.<sup>7</sup> Ante el diagnóstico de tumor secretor de prolactina es fundamental estudiar toda la reserva hipofisaria, ya sea para descartar co-secreción o demostrar insuficiencia de otros ejes por compresión local o efecto tallo.

En prolactinomas las concentraciones de PRL suelen ser directamente proporcionales al tamaño tumoral detectándose mayores concentraciones en macroprolactinomas (adenomas mayores de 1 cm) que en microprolactinomas (adenomas menores a 1 cm).

Cuando los niveles de prolactina superan los 5000 ng/dl puede observarse saturación del método de medición denominado efecto Hook o gancho. En este caso el exceso de hormona satura la unión a anticuerpos impidiendo la correcta formación del sándwich, como consecuencia se pierde antígeno en el lavado y las cifras absolutas de PRL son subestimadas. Para superar esta dificultad debe solicitarse prolactina con dilución, esto permite determinar valores absolutos y conocer de donde parte el paciente para poder controlar respuesta en sucesivas determinaciones una vez iniciado el tratamiento farmacológico del prolactinoma.<sup>6,8</sup>

En la población de pacientes analizada los macroprolactinomas se asociaron a niveles séricos de prolactina mayores a 10000 ng/dl. En estos casos esta cifra absoluta pudo determinarse mediante la dilución de la muestra para superar el efecto Hook.

Los niveles séricos de prolactina suelen ser directamente proporcionales al tamaño tumoral a

excepción de tumores pobremente celulares o con gran componente quístico, los cuales fueron descritos en nuestra serie de pacientes asociados a niveles de prolactina menores a los que producen tumores sólidos del mismo tamaño.

La resonancia magnética nuclear (RMN) de cerebro con foco selar y con gadolinio es el método imagenológico de elección para visualizar la presencia de patología hipofisaria o supraselar y debe solicitarse cada vez que se haya sospecha clínica y confirmación bioquímica de la misma. En caso de manifestación de escotomas o detección de lesiones que comprimen el quiasma óptico debe asociarse campo visual computarizado o tomografía de coherencia óptica.<sup>1,9</sup>

Es importante considerar la presencia de adenomas no funcionantes u otras lesiones pituitarias clínicamente silentes descritas en alrededor del 10 % de las RMN realizadas, que pueden no corresponder a un prolactinoma, incluso en presencia de un nivel sérico alterado de prolactina. En estos casos debe sospecharse hiperprolactinemia por efecto tallo.<sup>10,11</sup>

Una vez confirmado el tumor secretor de prolactina la primera indicación de tratamiento es farmacológico, con agonistas dopaminérgicos como la cabergolina. Iniciando con dosis de 0.5 mg/ semana puede titularse hasta dosis máxima de 3 o 4 mg/ semana según el tamaño tumoral y la capacidad de respuesta.<sup>1,3</sup> Los agonistas dopaminérgicos tienen la capacidad de reducir las concentraciones de PRL y también el tamaño tumoral y estas dos condiciones representan los objetivos de tratamiento a lograr.<sup>10,11</sup>

Toda PRL mayor a 100 no siempre es tumoral y debe pensarse en la causa farmacológica.<sup>1</sup> La hiperprolactinemia inducida por drogas es la causa más frecuente de hiperprolactinemia no fisiológica.<sup>12</sup>

No hay un nivel de prolactina que pueda diferenciar un tumor lactotropo de una hiperprolactinemia por fármacos, aunque un valor > 200 ng/ml es sugestivo de macroprolactinoma. Dentro del grupo de fármacos, los antipsicóticos, son los que más frecuentemente aumentan los valores de prolactina.<sup>13,14</sup>

Los fármacos con actividad sobre las vías aminérgicas del sistema nervioso central se relacionan a hiperprolactinemia, siendo los neurolepticos (haloperidol, fenotiazinas, risperidona, etc.) y los antidepressivos (amitriptilina) la causa más común de hiperprolactinemia farmacológica. El efecto es mediante el antagonismo del tono dopaminérgico.<sup>15</sup>

El verapamilo, la heroína y la morfina producen una inhibición de la síntesis hipotalámica de dopamina, con el consecuente aumento de la prolactina. Drogas como los opiáceos, la fluoxetina, IMAO y los antidepressivos tricíclicos producen hiperprolactinemia al inhibir la recaptación de serotonina.<sup>16</sup>

El grado de hiperprolactinemia varía según el tipo de fármaco y su impacto sobre la regulación del eje prolactínico. El rango de hiperprolactinemia secundaria a drogas varía entre 25 a 100 ng/ml, aunque pueden observarse niveles > 100 ng/ml en especial con los neurolépticos (risperidona, haloperidol, clorpromazina) y los antieméticos (metoclopramida y domperidona). Es poco probable que exceda los 150 ng/ml aunque, en determinados casos sus valores pueden alcanzar los 250 ng/ml.<sup>12-14</sup> Son ejemplos de estas situaciones las butirofenonas y fenotiazinas que pueden inducir aumento de prolactina en el 50 al 90 % de los pacientes tratados, y la risperidona que la provoca en el 70-100% de los casos donde se han descripto niveles séricos de prolactina incluso mayores a 300 ng/ml.<sup>17</sup>

En nuestra población de pacientes analizada las hiperprolactinemias inducidas por fármacos se asociaron a valor promedio de prolactina de 120.87 ng/ml (rango 34.7-280.8) correlacionando con lo descripto en la literatura. (Tabla 2 Fármacos)

Otros fármacos involucrados en el aumento de la secreción de PRL son los estrógenos, los cuales actúan aumentando la transcripción del gen de la hormona, por tal motivo las hiperprolactinemias en contexto de uso de anticonceptivos orales (ACO) estrogénicos deben reevaluarse a no menos de 3 meses de suspensión del efecto estrogénico. Ante prolactinas elevadas bajo consumo de ACO la primer etiología a interpretar es farmacológica y no debe avanzarse con estudios imagenológicos hasta no corroborar la medición en condiciones correctas.

Según las guías del manejo de la hiperprolactinemia no deberían realizarse determinaciones de prolactina sérica en individuos en tratamiento con psicotrópicos, salvo que exista clínica sospechosa

de hiperprolactinemia. No obstante, en un paciente con hiperprolactinemia en tratamiento con psicótropicos sólo se llevarán a cabo ulteriores estudios (hormonales y de imagen), si presenta manifestaciones clínicas sospechosas de hiperprolactinemia y si las concentraciones séricas de prolactina son superiores a seis veces el valor normal.<sup>2,3</sup>

En cuanto al enfoque terapéutico del paciente con hiperprolactinemia inducida por psicofármacos, debe ser realizado en forma conjunta entre el psiquiatra y el endocrinólogo. Conocer un nivel previo de prolactina y la historia ginecológica (ciclos regulares) o andrológica (función sexual) del paciente pre-tratamiento es relevante y ayudará en la toma de decisiones.

La primera opción sería la suspensión del fármaco, siempre que sea posible, repitiendo la determinación de prolactina a los 2-4 días de la retirada del fármaco. Si la droga no puede suspenderse o reemplazarse por otro fármaco y la presencia de hiperprolactinemia no fue coincidente con el inicio del tratamiento, será recomendable obtener una RMN de la región selar. Los pacientes con **hiperprolactinemia asintomática** requieren simplemente monitoreo clínico y de laboratorio periódicos evaluando la aparición de síntomas relativos a la misma. Esta conducta debe replantearse en el caso de una mujer en edad fértil con deseo de embarazo dado que el exceso de prolactina, aunque sea leve, puede ser causa de infertilidad.<sup>18</sup>

Para los **pacientes que presenten síntomas** se pueden tener en cuenta varias conductas. Una sería la de disminuir la dosis del antipsicótico o cambiar por otro antipsicótico con menor impacto sobre la prolactina, como es el caso de la quetiapina. Aplicar estas modificaciones es difícil de llevar a cabo si el paciente se encuentra bajo buen control con

**Tabla 2.** Fármacos más frecuentemente asociados con hiperprolactinemia en la población de pacientes analizada.

Fármacos asociados a hiperprolactinemia en nuestra población		
Antipsicóticos	Típicos o Clásicos	Haloperidol Levomepromazina Prometazina
	Atípicos	Risperidona Clozapina
Antidepresivos	Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina	Venlafaxina
	Inhibidores de la recaptación de serotonina	Sertralina

su tratamiento psiquiátrico de base. El agregado de un agonista dopaminérgico como la cabergolina no sería recomendado por el riesgo de agravar cuadros psicóticos aunque podría considerarse en dosis bajas, sólo en casos seleccionados como deseo de fertilidad y en pacientes psicóticos con macroprolactinomas.<sup>19,20</sup>

En pacientes que estén muy bien controlados psiquiátricamente y presenten hiperprolactinemia asociada a hipogonadismo o baja densidad mineral ósea, se propone el tratamiento con terapia de reemplazo hormonal (ACO o testosterona), con adecuada suplementación de calcio y vitamina D.<sup>4</sup> En presencia de osteoporosis o fracturas deberá considerarse el tratamiento osteoactivo con bifosfonatos. Si bien no fue un objetivo de este trabajo debería considerarse la evaluación de la masa ósea en todos los pacientes con hipogonadismo en contexto de hiperprolactinemia.<sup>4,17,21</sup>

### Macroprolactina

La prolactina circula en forma monomérica (23Kda), dimérica o Big Prolactin (50 KDa) y polimérica o Big-Big Prolactin (150 KDa). Las formas diméricas y poliméricas se denominan macroprolactinas y esta discutida su actividad biológica, aunque algunos autores describen que pequeños fragmentos desprendidos de estas grandes moléculas podrían conservar cierta actividad biológica.

Los ensayos de medición de prolactina detectan todas las isoformas pudiendo arrojar estados hiperprolactinémicos en pacientes con aumentos de las isoformas de alto peso molecular. En esta situación es fundamental el correcto interrogatorio y examen físico ya que dada la falta de actividad biológica de estas moléculas la hiperprolactinemia no tendrá manifestaciones clínicas asociadas. Esto debe hacer sospechar macroprolactinemia como diagnóstico etiológico.<sup>22</sup>

Para confirmar dicha sospecha se debe solicitar la medición de prolactina post precipitación en polietilenglicol (PEG). Este método permite que las isoformas de alto peso molecular precipiten y se mida el porcentaje de recuperación de prolactina monomérica o nativa (con actividad biológica). Si el porcentaje de recuperación es menor al 30% se interpreta como macroprolactinemia, mientras que si el porcentaje supera el 60% de recuperación corresponde a prolactina nativa. Cuanto más

macroprolactina tenga la muestra menor porcentaje de recuperación habrá.

Hay una zona gris del método cuando la recuperación oscila entre el 30 y 60% que no permitirá definir con claridad. Si bien en la población de pacientes analizada hubo un solo caso de hiperprolactinemia asociada a macroprolactina es una entidad que debe tenerse en cuenta sobretodo en pacientes asintomáticos.

### CONCLUSIONES

En contexto de hiperprolactinemia la magnitud de la elevación de la prolactina (PRL), puede orientar la etiología y el abordaje de los pacientes.

Es importante considerar la correcta medición de PRL en fase folicular y respetando las pautas de preparación para evitar falsos positivos. Por otra parte, deben considerarse situaciones particulares que interfieran con los métodos de medición como el Efecto Hook y las isoformas de alto peso molecular o macroprolactinas.

Valores de PRL mayores a 100 ng/ml pueden vincularse a patologías de la región selar o causas farmacológicas. Antes la sospecha de etiología tumoral debe solicitarse siempre una valoración completa de la reserva hipofisaria y RMN de gadolinio con foco selar.

Las alteraciones del ciclo femenino y signos de hipogonadismo son indicadores de evaluación del eje prolactinico y demostraron ser mas sensibles que la presencia de galactorrea para detectar hiperprolactinemia.

Respecto a los adenomas prolactinicos fue llamativo el hallazgo de mayor porcentaje de macroprolactinomas en mujeres respecto a lo descrito en la literatura. Esta relación podría vincularse al bajo número de pacientes en la población analizada. Si bien los niveles más altos de PRL se observan en prolactinomas también debe considerarse otras entidades (fisiológicas, fármacos, macroprolactinemia) o la coexistencia de varias etiologías.

El correcto interrogatorio y examen físico permite orientar situaciones en las cuales deba evaluarse el eje prolactinico. Las condiciones de toma de muestra son fundamentales y los niveles séricos de PRL demostraron ser una herramienta importante para orientar la solicitud de estudios complementarios precisos que lleven al diagnóstico certero y tratamiento oportuno en cada paciente.

## Referencias

1. Melmed, et al. Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guidelin. JCEM 2011. 96:273-288.
2. George A. Scangas. Edward R. Laws Jr. Pituitary incidentalomas. Pituitary (2014) 17:486-491 DOI 10.1007/s11102-013-0517-x.
3. Halperin Rabinovich I, Cámara Gómez R, García Mouriz M, Ollero García- Agulló D. Guía clínica de diagnóstico y tratamiento del prolactinoma y la hiperprolactinemia. Endocrinología y Nutrición, 2013. 60(6): 308-319.
4. Bozza L, Belardo A. Manejo de la hiperprolactinemia en la mujer. Revista SAEGRE- Volumen XXII-N°1- abril 2015 :51-57.
5. Abbara A Clarke S Nesbitt A. Ali S. Comninou A Hatfield E. Martin N. Sam A. Meeran K Dhillo W. Interpretation of serum gonadotropin levels in hyperprolactinemia. Neuroendocrinology (2018).
6. Saleem M, martin H, Coates P. Prolactin Biology and laboratory Measurement: an Update on Physiology and Current Analytical issues. Clin Biochem Rev 2018; 39: 3-16.
7. Shlomo Melmed. Pathogenesis of Pituitary Tumors. Nature Reviews Endocrinology. Vol7 2001.257-266.
8. Andrea Glezer and Marcello D. Bronstein. Approach to the Patient with Persistent Hyperprolactinemia and Negative Sellar Imaging. J Clin Endocrinol Metab, July 2012, 97(7):2211-2216.
9. Bronstein M, Glezer A. Prolactinomas. Endocrinol Metab Clin N Am 44 (2015) 71-78.
10. Mark E. Molitch. Management of Incidentally Found Non-functional Pituitary Tumors” Neurosurgery. Clin N Am 23 (2012) 543-553.
11. Vilar L, Freitas Vilar C, Iyra R, Freitas MDC. Pitfalls in the diagnostic evaluation of hyperprolactinemia. Neuroendocrinology 2019; 109: 7-19.
12. Fleseriu M. Drugs and pituitary function. Melmed S, The Pituitary.4th ed. Academic Press, San Diego, 2017, p 383-96.
13. Danilowicz K, Mana D, Rizzo L. Impacto de la Prolactina en psiquiatría. Separata Montpellier 2021-Vol 29 N°6; 1-36.
14. Molitch ME. Drugs and Prolactin. Pituitary 2008; 11:209-18
15. Peuskens J, Pani L, Detraux J, De Hert M. The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review. CNS Drugs 2014; 28:421-53.
16. Sosa-Eroza E, Cuevas-Ramos D, Domínguez B, Espinosa-Cárdenas E et al. Prolactinoma and hyperprolactinemia. Positioning of the SMNE. Rev mex Endocrinol Metab Nutr. 2023;10 (supl1): 45-69.
17. Calarge CA, Mills JA, Ziegler EE, Schlechte JA. Calcium and vitamin D Supplementation in Boys with Risperidone-induced Hyperprolactinemia: A Randomized, Placebo- Controlled Pilot study. J Chil Adolesc Psychopharmacol 2018; 28: 145-50.
18. Cavallaro R, Cocchio F, Angelone SM, Lattuada E, Smeraldi E. cabergoline treatment of risperidone-induced hyperprolactinemia: a pilot study. J Clin Psychiatry 2004; 65: 187-90.
19. Tollin R. Use of the dopamine agonist bromocriptine and cabergoline in the management of risperidone-induced hyperprolactinemia in patients with psychotic disorders. J Endocrinol Invest 2000; 23: 765-70.
20. Montejó AL, Arango C, Bernardo M, et al. Multidisciplinary consensus on the therapeutic recommendations for iatrogenic hyperprolactinemia secondary to antipsychotics. Front neuroendocrinol 2017; 45: 25-34.
21. F Donadio , A Barbieri, R Angioni, G Mantovani, P Beck-Pecoz, A Spada, A G Lania. Patients with Macroprolactinemia: Clinical and radiological features. Eur J Clin Invest (2007) 37: 552-557.
22. Petersenn S. biochemical diagnosis in prolactinomas: some caveats. Pituitary2019 Dec 23. Doi:10.1007/s11102-019-01024-z.



Esta obra está bajo una licencia de *Creative Commons* Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional. Reconocimiento – Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No comercial – esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso.