

TRABAJO FIN DE GRADO

BIOLOGÍA

ESTUDIO DE LA INCIDENCIA DE HIPERPROLACTINEMIA EN EL LABORATORIO CLÍNICO



Nuria Riopedre Morán

Bioquímica y Biología Molecular/ Universidad

de Oviedo

Julio/2023



**UNIVERSIDAD DE OVIEDO
FACULTAD DE BIOLOGÍA**





RESUMEN

La prolactina es una hormona polipeptídica que se sintetiza y secreta por las células lactotropas de la hipófisis anterior. Está considerada como hormona pleiotrópica y se regula a nivel hipotalámico tanto por factores liberadores como por inhibidores. Debido a causas tanto fisiológicas como patológicas, sus niveles pueden verse alterados por encima de los rangos de referencia dando lugar a la hiperprolactinemia. Este desorden endocrino se caracteriza por una hipersecreción de prolactina que da lugar a distintas patologías relacionadas principalmente con el eje de la fertilidad. Se determina mediante la medida en el laboratorio de la prolactina sérica y en caso de que sea necesaria la determinación de la presencia de macroprolactina, se lleva a cabo mediante la precipitación con polietilenglicol. Para este estudio se analizaron durante el año 2022, 610 muestras procedentes del Área Sanitaria III, correspondiente al Hospital Universitario San Agustín de Avilés, en las que se observó hiperprolactinemia en 261 (43%). Tras consultar en la historia clínica la etiología finalmente asignada a la misma, se vio que la hiperprolactinemia secundaria a estrés era la más abundante en nuestra Área Sanitaria (52%) en discordancia con los estudios publicados en la bibliografía que afirman que sería la secundaria a fármacos la que tiene una mayor prevalencia. Así mismo, el estudio de la presencia de macroprolactina y de microprolactinomas, confirmó su presencia en uno y dos pacientes, respectivamente, lo cual indica una incidencia mínima de estas patologías en nuestra Área Sanitaria.

PALABRAS CLAVE: prolactina, hiperprolactinemia, macroprolactina, incidencia, etiología.

ABSTRACT

Prolactin is a polypeptide hormone that is synthesized and secreted by lactotroph cells of the anterior pituitary gland. It is considered a pleiotropic hormone and is regulated at the hypothalamic level by both releasing and inhibitory factors. Due to physiological and pathological causes, their levels may be altered above the reference ranges resulting in hyperprolactinemia. This endocrine disorder is characterized by prolactin hypersecretion leading to various pathologies mainly related to the fertility axis. It is determined by laboratory measurement of serum prolactin and in case the determination of the presence of macroprolactin is necessary, it is carried out by precipitation with polyethylene glycol. For this study, 610 samples from Healthcare Area III, corresponding to the Hospital Universitario San Agustín in Avilés, were analyzed in 2022, in which hyperprolactinemia was observed in 261 (43%). After consulting the clinical history for the etiology finally assigned to it, it was found that hyperprolactinemia secondary to stress was the most abundant in our Healthcare Area (52%), in discordance with the studies published in the literature which state that it would be secondary to drugs which has a higher prevalence. Likewise, the study of the presence of macroprolactin and microprolactinomas confirmed their presence in one and two patients, respectively, which indicates a minimal incidence of these pathologies in our Healthcare Area.

KEY WORDS: prolactin, hyperprolactinemia, macroprolactin, incidence, etiology.



ÍNDICE

1. Introducción	1
1.1. Prolactina.....	1
Fisiología de la prolactina	1
Funciones de la prolactina	2
Regulación de la secreción de prolactina.....	2
1.2. Hiperprolactinemia.....	3
Etiología de la hiperprolactinemia	5
Determinación de prolactina	8
2. Justificación	9
3. Objetivos.....	9
4. Material y métodos	10
2.1. Pacientes	10
2.2. Clasificación	10
2.3. Estudio de macroprolactinemia.....	12
2.4. Análisis estadístico.....	12
5. Resultados	13
6. Discusión.....	17
7. Conclusiones.....	19
8. Bibliografía.....	19

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Prolactina

FISIOLOGÍA DE LA PROLACTINA

La prolactina (PRL) es una hormona polipeptídica que está codificada por un único gen que se localiza en el cromosoma 6, el cual está compuesto por cinco exones y cuatro intrones y presenta un tamaño de 10 kilobases (kb).

La PRL se sintetiza, almacena y secreta a partir de las células lactotropas del lóbulo anterior de la hipófisis. Su secreción presenta un ritmo circadiano, que alcanza sus niveles máximos durante el sueño REM, debido a la estimulación por la serotonina y el péptido inhibidor vasoactivo (VIP), y que va disminuyendo durante el día. Tiene una vida media de 20-50 minutos, siendo posteriormente catabolizada por el riñón o el hígado (Saleem et al., 2018).

La PRL se puede encontrar de diversas isoformas circulantes (Figura 1), siendo la más abundante la forma monomérica; la cual tiene un tamaño de 190-200 aminoácidos y un peso molecular de 23 kilodalton (kDa). Es la forma biológicamente activa y se corresponde con el 65-85% de la prolactina total en suero. Modificaciones postraduccionales como dimerizaciones, polimerizaciones o fosforilaciones, entre otras, dan lugar a diversas isoformas de prolactina, todas ellas con una actividad biológica mínima. Entre estas destacan la prolactina grande, que es un dímero con un peso molecular de 50-60 kDa (20-25% de la PRL sérica total); y una forma polimérica, denominada macroprolactina, formada por uniones no covalentes de PRL mono o dimérica a inmunoglobulinas (Ig), generalmente IgG. Esta isoforma tiene un peso molecular de 150 kDa y en la mayoría de los individuos representa menos del 10% total de la PRL (Militello et al., 2022).

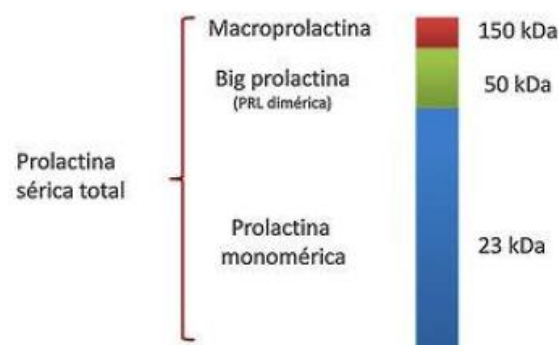


Figura 1: Isoformas de la PRL (Biagetti et al., 2022).



FUNCIONES DE LA PROLACTINA

La PRL está considerada como una hormona pleiotrópica ya que, debido a la amplia distribución de sus receptores, ejerce más de 300 acciones en el organismo. Entre las más relevantes destaca la estimulación de la expresión de receptores de estrógenos y de la hormona luteinizante (LH) por parte del cuerpo lúteo, participando en la ramificación de los conductos y del crecimiento y desarrollo lóbulo-alveolar de la glándula mamaria, siendo por tanto una hormona esencial tanto en la reproducción como en la gestación (Martín-Pérez, 2010).

Asimismo, presenta un papel clave en el mantenimiento de la lactancia postparto y en la lactogénesis, fomentando la captación de aminoácidos y glucosa y la síntesis de caseína, lactoalbúmina, lactosa y ácidos grasos de la leche (Martín-Pérez, 2010).

Otras funciones biológicas menos conocidas de la PRL son el mantenimiento de la homeostasis, mediante la regulación del equilibrio hidroelectrolítico, y su participación en acciones inmunorreguladoras implicadas en la producción de anticuerpos y en el desarrollo y maduración de órganos linfoides. Además, junto con otras hormonas, favorece la angiogénesis (Martín-Pérez, 2010).

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE PROLACTINA

La regulación de la síntesis y secreción de PRL va a estar controlada a nivel hipotalámico, el cual va a recoger los estímulos fisiológicos (succión del pezón durante la lactancia, estrés, aumento de esteroides ováricos, etc.) y a sintetizar factores liberadores de PRL (PRF) o factores inhibidores (PIF), que se liberan a la hipófisis para realizar su acción sobre las células lactotropas (Martín-Pérez, 2010).

El mayor PIF de la síntesis y la secreción de PRL es la dopamina. Este neurotransmisor es secretado por las neuronas dopaminérgicas del periventrículo y del núcleo arcuato del hipotálamo hacia las células lactotropas de la adenohipófisis, donde ejerce su acción inhibitoria mediante la interacción con receptores dopaminérgicos D2 (Martín-Pérez, 2010; Militello et al., 2022).

El hipotálamo va a ejercer una importante acción inhibitoria sobre la PRL. La hipófisis mediante una regulación paracrina y la propia PRL mediante regulación autocrina provocan un feedback negativo mediado por factores liberados por las células lactotropas y van a inhibir la propia síntesis y secreción de PRL (Martín-Pérez, 2010; Saleem et al., 2018).



Existen otros PIF, aunque con menor capacidad de acción regulatoria, como el ácido gama aminobutírico (GABA), la somatostatina o los glucocorticoides, que van a inhibir los lactotrofos de la adenohipófisis; o la acetilcolina, que va a actuar favoreciendo la secreción de dopamina mediante la actuación sobre receptores colinérgicos (Martín-Pérez, 2010).

Entre los PRF destacan la oxitocina, la vasopresina, la serotonina, la hormona estimulante de tirotrópina (TRH), el VIP o la galanina, los cuales van a actuar activando la secreción de PRL en las células lactotropas de la adenohipófisis (Martín-Pérez, 2010).

Por otro lado, la histamina, mediante sus receptores H1 y H2, puede regular la síntesis de PRL tanto de forma positiva como negativa. Si se activan los receptores H2, se va a producir una acción inhibitoria, mientras que si se activan los receptores H1, van a actuar en el sistema nervioso central (SNC) inhibiendo la acción dopaminérgica de las neuronas TIDA y estimulando la secreción de PRL (Martín-Pérez, 2010).

1.2. Hiperprolactinemia

La hiperprolactinemia (HiperPRL) es el desorden endocrino más común en el eje hipotalámico-hipófisis y está caracterizado por una hipersecreción de PRL por parte de las células lactotropas de la pituitaria. Este trastorno se observa principalmente en el rango de edades de 20 a 40 años, siendo 4 veces más común y presentándose habitualmente con valores más elevados en las mujeres que en los hombres (Levine & Muneyyirci-Delale, 2018).

Existen numerosas causas, tanto fisiológicas como patológicas, que pueden elevar la concentración de prolactina, como describiremos más adelante.

Independientemente de su etiología, la HiperPRL interfiere con la secreción pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), inhibiendo así la liberación de hormona luteinizante (LH) y hormona foliculoestimulante (FSH) y alterando la esteroidogénesis gonadal (Capozzi et al., 2015; Militello et al., 2022).

En consecuencia, las manifestaciones clínicas derivadas van a estar estrechamente relacionadas con el eje de la fertilidad y van a ser específicas de cada sexo. En mujeres, suelen observarse síntomas como oligo- o amenorrea, infertilidad anovulatoria, galactorrea o pérdida de la lívido (Halperin Rabinovich et al., 2013a), mientras que en varones, la HiperPRL se asocia con ginecomastia, hipogonadismo, disfunción eréctil e infertilidad, siendo esta una patología presente en el 11% de los pacientes con oligospermia (Holt, 2008).

El tratamiento de la HiperPRL va a depender de su etiología (Figura 2), basándose principalmente en la administración de agonistas dopaminérgicos ya que se ha visto que son efectivos para reducir los niveles de PRL y, en tratamientos quirúrgicos, en casos de prolactinomas no respondedores al tratamiento con agonistas, como veremos con más detalle más adelante (Holt, 2008).

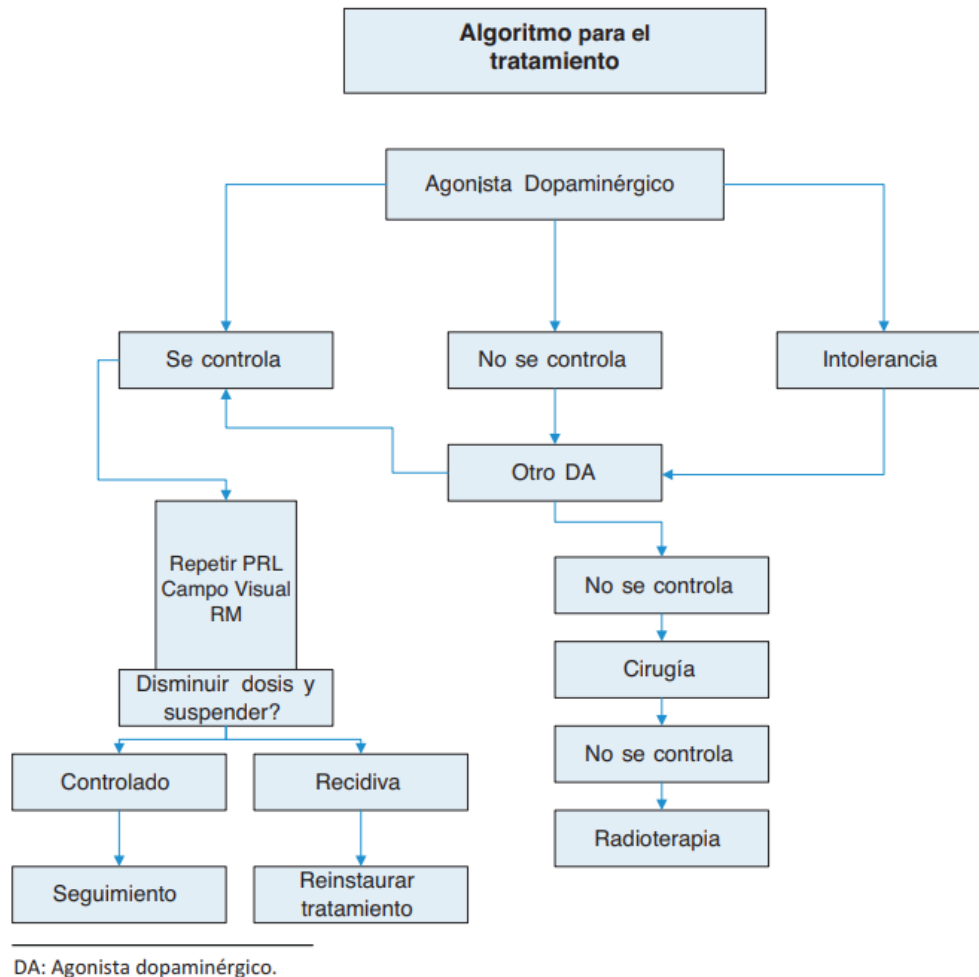


Figura 2: Algoritmo para el tratamiento de la HiperPRL (Halperin Rabinovich et al., 2013b).

Por lo tanto, ante una HiperPRL, es imprescindible establecer su etiología con el fin de evitar pruebas diagnósticas innecesarias, que en muchas ocasiones serán extensas y complejas así como tratamientos incorrectos.



ETIOLOGÍA DE LA HIPERPROLACTINEMIA

Las principales causas de HiperPRL se describen a continuación.

1) HIPERPROLACTINEMIA POR ESTRÉS

La respuesta de la PRL al estrés es una afectación fisiológica compleja con gran relevancia clínica que cursa con ligeras a moderadas elevaciones en los niveles de esta hormona. Se ha demostrado que la secreción de PRL durante el estrés agudo desempeña un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis del sistema inmunológico y el equilibrio metabólico, mientras que una exposición a estrés crónico da lugar al desarrollo de patologías inducidas por estrés como la disfunción de la barrera epitelial intestinal o traqueal o el desarrollo de patologías cardiovasculares inducidas por estrés psicológico (Levine & Muneyyirci-Delale, 2018).

Por lo tanto, el estrés agudo, tanto psíquico como físico, puede ser causa de HiperPRL. A la hora de realizar una extracción de sangre no siempre se realiza en las condiciones basales estrictas, lo que puede llegar a alterar los valores de prolactina (Lucas, 2004). Si la venopunción no ha sido traumática o penosa para el paciente, será suficiente con una única determinación de PRL sérica para pasar a realizar el diagnóstico. Pero en el caso de que se produzca un estrés por venopunción se encontrarán valores de PRL por encima del rango normal, por lo que será necesario realizar una determinación del valor de PRL tras un reposo postpunción antes de la extracción (Levine & Muneyyirci-Delale, 2018).

Además de la PRL, otras hormonas como la β -endorfina (β -EP), la testosterona (Te) o el cortisol, también están implicadas en situaciones de ansiedad o estrés haciendo que aumenten sus niveles plasmáticos (Armario et al., 1996; Lennartsson & Jonsdottir, 2011).

2) HIPERPROLACTINEMIA SECUNDARIA A FÁRMACOS

La causa más frecuente de HiperPRL no tumoral es la inducida por fármacos, entre los que destacan los antipsicóticos y los neurolepticos (Tabla 1). Estos actúan como antagonistas de los receptores de dopamina, tanto a nivel hipofisario como hipotalámico produciendo así una elevación en los niveles de PRL con concentraciones habitualmente inferiores a 100-200 ng/ml (Lucas, 2004).

Cuando hay sospecha de una HiperPRL por fármacos se recomienda la interrupción de la medicación durante varios días en el caso de que sea posible o en su defecto, sustituirlo por otro alternativo con acción similar y que no provoque HiperPRL.

En el caso de que ninguna de estas opciones fuese viable, se valorará la administración de un agonista dopaminérgico (Melmed et al., 2011).

Tabla 1: Principales fármacos que causan HiperPRL (Halperin Rabinovich et al., 2013b)

Farmacológicas
Neurolépticos/antipsicóticos: fenotiacinas, haloperidol, butirofenonas
Antidepresivos: tricíclicos, inhibidores de la monoaminoxidasa, inhibidores de la recaptación de la serotonina
Antihistamínicos H2
Estrógenos: anticonceptivos orales
Antihipertensivos: verapamilo, metildopa
Anestésicos
Anticonvulsivantes
Opiáceos: cocaína, morfina, heroína
Benzodiazepinas
Bloqueadores dopaminérgicos: metoclopramida, sulpiride, domperidona, cisaprida
Serotonina, noradrenalina

3) HIPERPROLACTINEMIA EN GESTANTES

Como se ha comentado con anterioridad, la PRL desempeña un papel muy importante durante el embarazo y la lactancia, ya que participa en el desarrollo de la glándula mamaria y en la síntesis y mantenimiento de la secreción de leche. En gestantes, se va a producir un aumento en la secreción de estrógenos que inducirá una hiperplasia lactotropa hipofisaria dando lugar a un aumento rápido en los niveles séricos de prolactina durante la gestación (Casanueva et al., 2006; Saleem et al., 2018).

Los niveles de prolactina en el embarazo pueden llegar a alcanzar valores superiores a 300 ng/ml, por lo que es muy importante comprobar el estado de gestación en mujeres en edad reproductiva (Levine & Muneyyirci-Delale, 2018).

4) MACROPROLACTINEMIA

La macroprolactinemia se caracteriza por la presencia en suero de macroprolactina, es decir, moléculas de prolactina de gran tamaño con un peso molecular superior a 150 kDa, debido a la unión de La PRL monomérica a anticuerpos IgG (Vilar et al., 2007). Esta isoforma, a diferencia de la forma monomérica, tiene una actividad biológica mínima debido a la incapacidad para atravesar la pared capilar y alcanzar los receptores de PRL, por lo que suelen cursar con una nula



o escasa sintomatología. En estos casos la concentración sérica de PRL se ve aumentada debido a el mayor tiempo de vida media de la macroprolactina.

La incidencia de la macroprolactinemia se estima en un 3,7% de la población general y entre el 10 y el 25% de pacientes con HiperPRL, por lo que es aconsejable su cribado rutinario ya que puede llegar a conducir a un diagnóstico incorrecto y a la realización de pruebas diagnósticas innecesarias (Saleem et al., 2018).

Para ello, anteriormente se utilizaba como método de referencia la cromatografía de filtración en gel (CFG), pero debido a su alto coste y a que requiere mucho tiempo, actualmente la técnica que más se utiliza es la precipitación con polietilenglicol (PEG), ya que permite confirmar la presencia y la cantidad de macroprolactina de forma relativamente rápida y eficaz y puede ser utilizada como prueba de cribado para determinar la repercusión clínica de este fenómeno (Fahie-Wilson & Soule, 1997; García Menéndez et al., 2003; Vilar et al., 2007).

5) PROLACTINOMAS

Los adenomas lactótrofos o prolactinomas, son adenomas hipofisarios que secretan prolactina. Es el tumor hipofisario más frecuente, representando el 40% del total y siendo más prevalente en mujeres que en hombres. Se clasifican de acuerdo al tamaño observado por pruebas de imagen como microprolactinomas (<10mm) o macroprolactinomas (>10mm), observándose habitualmente una correlación entre el tamaño y los niveles séricos de PRL (Halperin Rabinovich et al., 2013a).

En el caso de los microprolactinomas, los valores séricos habitualmente se encuentran entre 50-300 ng/ml, mientras que en los macroprolactinomas se van a observar concentraciones superiores a 300ng/ml.

El tratamiento principal utilizado para este tipo de adenomas se basa en los agonistas dopaminérgicos, principalmente cabergolina, debido a su alta tasa de éxito y la menor incidencia de efectos adversos, y en su defecto bromocriptina. El objetivo terapéutico pretende disminuir el tamaño del tumor, mejorar la función gonadal, restaurar la fertilidad y normalizar la secreción de PRL (Casanueva et al., 2006; Lucas, 2004).

Tras alcanzar la dosis máxima tolerada habrá que buscar otros tratamientos. El principal será la resección transesfenoidal, con una tasa de éxito del 75% en los microprolactinomas, y una tasa bastante menor en los macroprolactinomas, por lo que tendrá una elevada incidencia de



recidiva. En el caso de los prolactinomas malignos el único tratamiento es la cirugía o la radioterapia, la cual se asocia con una alta incidencia de efectos secundarios, mientras que con la quimioterapia apenas se observan beneficios (Capozzi et al., 2015).

6) HIPERPROLACTINEMIA SECUNDARIA A OTRAS PATOLOGÍAS

La hiperPRL también puede cursar como efecto secundario a otras patologías, como es el caso de enfermedades endocrinas.

La hiperPRL se puede observar en pacientes con insuficiencia renal o hepática crónica debido a la reducción de la eliminación renal de PRL. En el hipotiroidismo primario se pueden llegar a incrementar los valores hasta en un 25% debido al estímulo de su síntesis por parte de la TRH hipotalámica. Además, el síndrome del ovario poliquístico provoca la elevación de PRL en el 30% de los casos por alteración del metabolismo hormonal; mientras que en la acromegalia los eleva en un 20% de los casos debido a una hipersecreción concomitante de esta hormona a causa de un adenoma hipofisario secretor de hormona de crecimiento (Lucas, 2004).

Por último, al ejercer el hipotálamo una función reguladora sobre la síntesis y secreción de PRL, un tumor o un traumatismo, podría dar lugar a un incremento en la secreción de esta hormona debido a un bloqueo en el transporte de la dopamina hacia la hipófisis (González Hernández, 2010).

7) HIPERPROLACTINEMIA IDIOPÁTICA

En el caso de no encontrar causas fisiológicas o patológicas que puedan estar provocando la HiperPRL nos encontramos ante una HiperPRL idiopática, es decir, sin causa clínica conocida.

Este tipo de hiperPRL, aparentemente benigno, se caracteriza por presentar concentraciones moderadas de PRL, generalmente por debajo de los 100 ng/ml y por su resistencia al tratamiento con agonistas dopaminérgicos (Lucas, 2004).

DETERMINACIÓN DE PROLACTINA

Para la determinación de la concentración sérica de PRL es necesario tener en cuenta las condiciones de extracción de la muestra sanguínea, que debe realizarse en ayunas de al menos 8 horas, 2-3 horas después de que el paciente se despierte, evitando de esta forma el pico de concentración que se produce en las horas de sueño, y sin excesivo estrés en la venopunción.



Para establecer el diagnóstico de hiperPRL, la guía de práctica clínica descrita por Melmed et al., (2011) recomienda una única medición de PRL sérica cuya evaluación no suele presentar dificultades en el ámbito clínico; un nivel por encima del límite superior de la normalidad sin excesivo estrés de venopunción confirma el diagnóstico de hiperprolactinemia.

Si se producen aumentos dudosos, se puede realizar una determinación de PRL tras reposo mediante la colocación de un catéter intravenoso permanente mientras el paciente descansa durante 30 o incluso 60 minutos, tiempo suficiente para corregir la elevación de PRL producida por el estrés de la venopunción, debido a la vida media de la hormona (Biagetti et al., 2022; Levine & Muneyyirci-Delale, 2018).

2. JUSTIFICACIÓN

La hiperPRL es la patología endocrina más común en el eje hipotálamo-hipofisario. Debido a su elevada incidencia y a su etiología variada, tanto por factores fisiológicos como patológicos, es muy importante realizar un correcto estudio y la adecuada determinación de los valores de PRL en el laboratorio clínico.

Por ello, se hace necesario profundizar en el conocimiento de las posibles causas que alteran los niveles de esta hormona así como la incidencia de cada una de ellas sobre el total de casos que se observaron en el Área Sanitaria III durante el 2022. De esta forma se podrán realizar las exploraciones más convenientes de manera rápida y fiable evitando procedimientos innecesarios y suministrar el tratamiento específico que se adapte a las condiciones del paciente.

3. OBJETIVOS

El presente trabajo tiene los siguientes objetivos específicos:

- [1] Estimar la incidencia de hiperprolactinemia en el Área Sanitaria III durante el año 2022.
- [2] Determinar la etiología de cada caso de hiperprolactinemia de manera eficaz.
- [3] Investigar la presencia de macroprolactinemia y su incidencia en el área a estudio.



4. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo sobre la incidencia y la etiología de la hiperprolactinemia en el Área Sanitaria III, correspondiente al Hospital Universitario San Agustín (HUSA) de Avilés, durante el año 2022.

2.1. Pacientes

Durante el año 2022, se analizaron 680 muestras en las que se solicitaba la determinación de PRL sérica por sospecha diagnóstica de hiperprolactinemia, procedentes tanto de atención primaria, como de los pacientes policlínicos del HUSA.

La determinación cuantitativa de PRL sérica se realizó mediante un inmunoanálisis de micropartículas en dos pasos con detección quimioluminiscente (CMIA) en un analizador Alinity i (Abbott Laboratories). En el CMIA se combina la muestra y las micropartículas paramagnéticas recubiertas de anticuerpo monoclonal anti-PRL de ratón. La PRL presente se unirá a las micropartículas antiprolactina, añadiéndose posteriormente un segundo anticuerpo monoclonal anti-PRL unido a una molécula quimioluminiscente para dar lugar al complejo anticuerpo unido a micropartícula-PRL-anticuerpo marcado. Tras un ciclo de lavado de las micropartículas se añadirán soluciones preactivadoras y activadoras y se medirá la reacción quimioluminiscente resultante en unidades relativas de luz (URL), cuya cuantía será directamente proporcional a la concentración de PRL en la muestra.

A lo largo del año se emplearon reactivos suministrados por dos casas comerciales distintas, lo que implicó un cambio en los rangos de referencia. Hasta el 18 de mayo, se consideraron elevados los valores de PRL en hombres superiores a 15,2 ng/mL y en mujeres por encima de 23,3 ng/mL. A partir de esta fecha, los límites superiores de la normalidad pasaron a ser, en hombres superiores a 19,4 ng/mL y en mujeres, superiores a 26,5 ng/mL.

2.2. Clasificación

De las 680 muestras obtenidas con determinación de PRL por indicación clínica, 419 se encontraban en el rango de normoprolactinemia. Además, en el caso de los pacientes con más de una determinación de PRL en el periodo a estudio se descartó la segunda determinación, quedándose solo con el resultado que tuviera la fecha de registro más antigua. Tras la eliminación de estos sujetos, el número total de pacientes con HiperPRL en el 2022 fue de 261.



En el Área Sanitaria III, los facultativos especialistas de Bioquímica Clínica incluyen junto al resultado de PRL sérica un informe clínico con el fin de facilitar la interpretación de los resultados por parte del médico peticionario. De esta forma, los casos de HiperPRL pueden ser informados y, por ello, clasificados en 5 grandes grupos (Tabla 2):

Tabla 2: Posibles diagnósticos de HiperPRL

GRUPO	INFORME CLÍNICO
1	Los tratamientos farmacológicos con bloqueantes dopaminérgicos, antidepresivos tricíclicos y/o estrógenos producen un incremento en la concentración sérica de prolactina.
2	Los valores de referencia de la prolactina no son valorables durante la gestación, el puerperio y el periodo de lactancia.
3	La concentración sérica de prolactina se incrementa en situaciones de estrés, como podría ser el proceso de extracción sanguínea. Se realizará una nueva petición en la historia clínica para la determinación de prolactina tras un reposo de 30 minutos.
4	La concentración sérica de prolactina se incrementa en situaciones de estrés, como podría ser el proceso de extracción sanguínea. Valorar en el contexto clínico y, si procede, solicitar la determinación de prolactina en reposo.
5	Hiperprolactinemia idiopática.

En cuanto a los pacientes incluidos en el grupo 4, los cuales presentaban concentraciones de PRL ligeramente superiores al límite superior de normalidad, en aquellos casos en los que el clínico no solicitara una nueva petición de PRL sérica, eran directamente considerados como HiperPRL secundaria al estrés de la extracción.

A los pacientes del grupo 3, con elevaciones significativas en la concentración de PRL, se les solicitaba una nueva extracción tras reposo de 30 minutos. En función de los resultados de esta segunda determinación de PRL los pacientes eran agrupados de acuerdo a los siguientes criterios:

- Aquellos pacientes que por algún motivo no aceptan la realización de esta determinación, se van a considerar como casos perdidos, en los cuales no se podrá concluir que tipo de HiperPRL presentan.
- Si el resultado de PRL se normaliza, se consideran como HiperPRL secundarias a estrés.



- Si no se normaliza, se hace un estudio para observar si su causa se debe a una macroprolactinemia. En ausencia de macroprolactinemia, será necesario revisar su historia clínica para ver si se trata de un prolactinoma o si la elevación queda tipificada como idiopática o secundaria a estrés.

2.3. Estudio de macroprolactinemia

El estudio de la presencia de macroprolactinemia se va a llevar a cabo mediante la precipitación con polietilenglicol (PEG), y en su defecto, si los datos obtenidos fuesen discrepantes se utilizará la CFG como método de confirmación.

El PEG va a ser mayormente específico para las inmunoglobulinas y sus complejos, por lo que va a tener una mayor efectividad para precipitar la forma de macroprolactina más común, la que contiene IgG. Mediante esta técnica de precipitación, el PEG va a actuar deshidratando las proteínas y dando lugar a una reducción de su solubilidad, haciendo que estas precipiten (Biagetti et al., 2022; Saleem et al., 2018).

Para llevar a cabo esta técnica, se mezclan 200 μ L del suero con HiperPRL con 200 μ L de PEG, centrifugándose durante 15 minutos a 11000 rpm. El sobrenadante obtenido se emplea para la determinación de PRL sérica. En función del porcentaje de recuperación obtenido, las muestras se clasifican como:

- % de recuperación < del 40%; MPRLP = Presencia de MPRL.
- % de recuperación > del 60%; MPRLA = Ausencia de MPRL.
- % de recuperación entre el 40-60%; MPRLG = Dudosa. Zona Gris.

2.4. Análisis estadístico

Para realizar el estudio se utilizó el programa Excel mediante el que se realizó el análisis estadístico sobre los datos obtenidos con el fin de valorar la incidencia de cada tipo de HiperPRL.

5. RESULTADOS

Para estudiar la incidencia de la HiperPRL en el Área Sanitaria III, se analizaron 610 muestras con determinación de PRL sérica correspondientes al año 2022, de las cuales 261 fueron positivas para HiperPRL (43%).

La media de edad entre los pacientes estudiados fue de 35 años para las mujeres y 48 años para los hombres, con un porcentaje con respecto al sexo de 78% mujeres y 22% hombres del total de los pacientes analizados. Por ello, las mujeres y principalmente en el rango de edad de 30-40 años, predominan en el estudio de la HiperPRL (Figura 3).

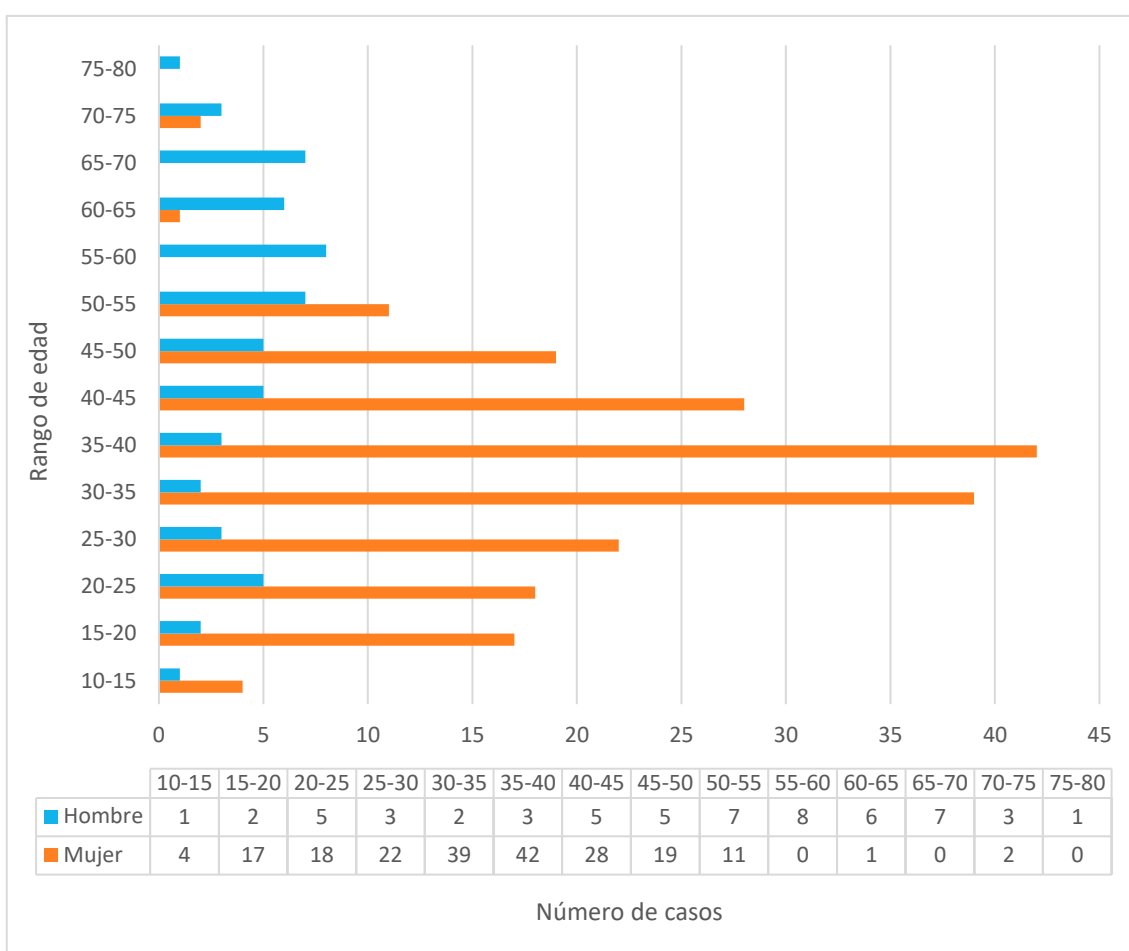


Figura 3: Distribución por sexo y rango de edad de los pacientes analizados.

Estas 261 muestras confirmadas de HiperPRL se dividieron en cinco grupos de acuerdo a su primer diagnóstico (Figura 4).

Como se puede observar, el grupo 3 es el más abundante, ya que está conformado por 105 casos (40%) e incluye aquellos pacientes a los que se les solicita una determinación tras reposo de 30 minutos.

Tras este, el grupo 1 está formado por 49 de los 261 casos (19%) y corresponde a las HiperPRL secundarias a fármacos, siendo la segunda causa más abundante de HiperPRL.

Por el contrario, el grupo 2 está formado por las pacientes que presentan HiperPRL debido a un estado de gestación, puerperio o lactancia, siendo el más infrecuente, ya que está formado únicamente por 28 casos (11%).

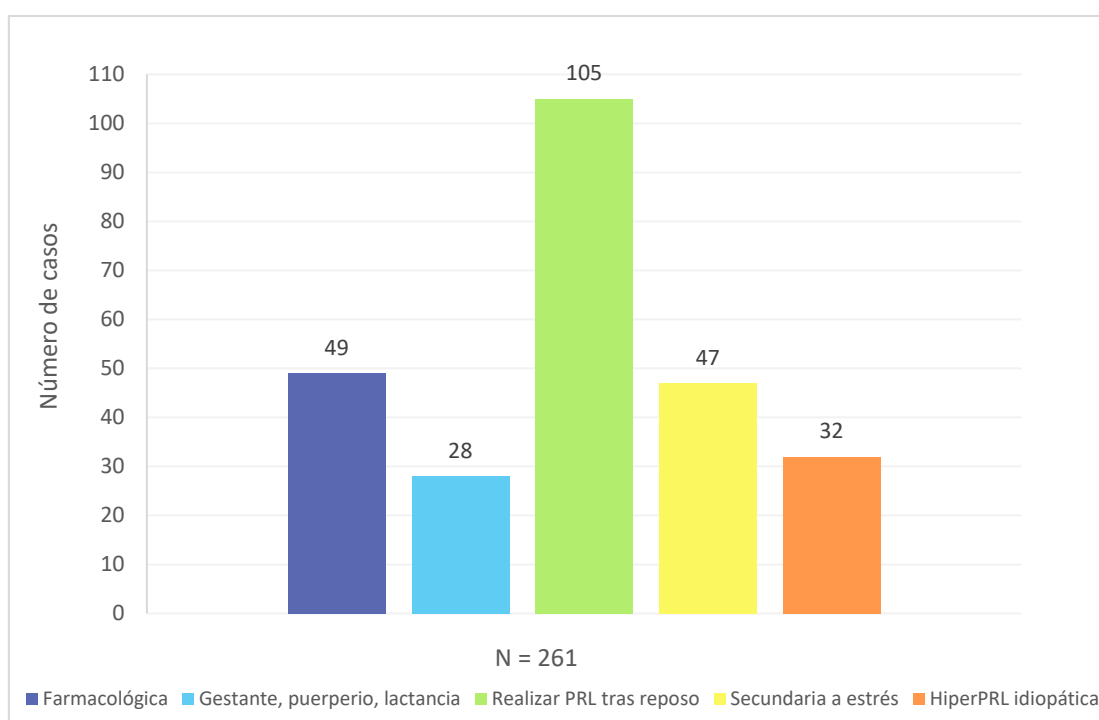


Figura 4: Primer diagnóstico de HiperPRL

En la Figura 5 se muestran los resultados obtenidos en los 105 pacientes incluidos en el grupo 3 tras la determinación de PRL en reposo.

Tras este estudio, se vio que en 6 de los pacientes estudiados, 5,7% del total, no se obtuvo ningún diagnóstico. Estas muestras se clasifican como casos perdidos ya que corresponden a pacientes que por un motivo u otro deciden no realizar la determinación en reposo, por lo que no se puede concluir que tipo de HiperPRL presentan y se les pierde el seguimiento.

Como se puede observar en esta figura, la PRL normalizaba sus valores en 78 de los 105 pacientes, (74%), los cuales fueron por tanto clasificados como HiperPRL secundaria a estrés. Al contrario que los pacientes del grupo amarillo en los que desde un principio se les clasifica como HiperPRL debida al estrés de la extracción, en este caso se consideran a los pacientes que tras realizar un reposo adecuado de 30 minutos, sus valores se vuelven normoprolactinémicos.

Los casos restantes correspondientes al 20% de las muestras, 21 pacientes, son aquellos en los que los resultados no se normalizaron. Estas muestras se estudiarán posteriormente para determinar su etiología. Cabe destacar que de estos 21, 20 correspondían a mujeres y 1 único caso a un hombre. En estos 21 pacientes se realizó un estudio para observar la posible presencia de macroprolactina.

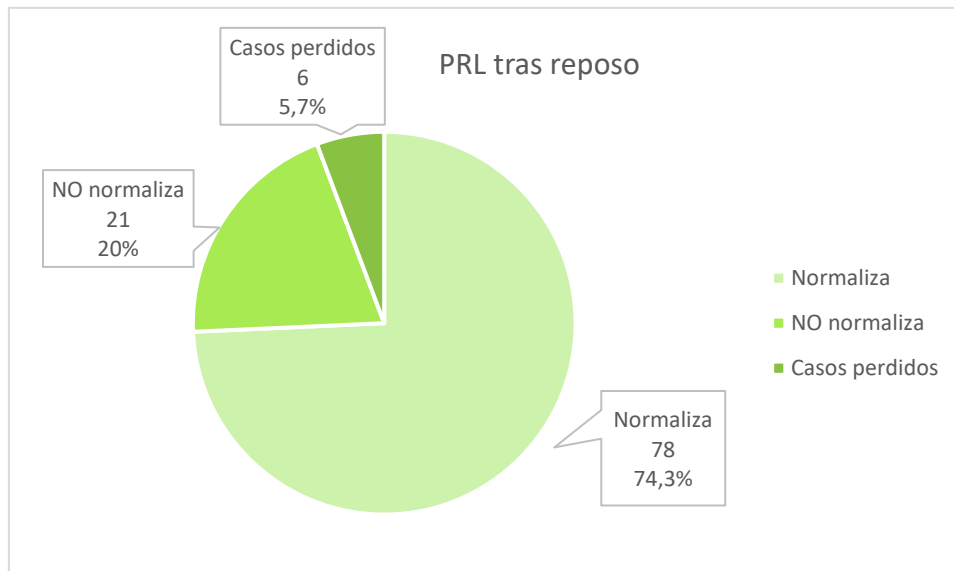


Figura 5: Resultados de la determinación de PRL tras reposo.

En la Figura 6 se muestran los resultados tras el estudio de macroprolactinemia. Únicamente se detectó la presencia de macroprolactinemia en una paciente de 41 años, mientras que en otros 2 pacientes se obtuvo un resultado de macroprolactina dudosa. En 12 de los pacientes el resultado resultó ser negativo, por lo que había ausencia de macroprolactina y en los 5 pacientes restantes, correspondientes al 25%, no se obtuvo ningún diagnóstico, lo que se clasifica, al igual que anteriormente, como casos perdidos a los cuales se les pierde el seguimiento.

Por lo tanto, de los 21 casos que no habían normalizado la PRL tras reposo, solo uno de ellos obtuvo resultado positivo para macroprolactina y en los 20 restantes fue necesario revisar su historia clínica para confirmar la presencia de un prolactinoma o si la elevación se quedaba tipificada como idiopática o secundaria a estrés.

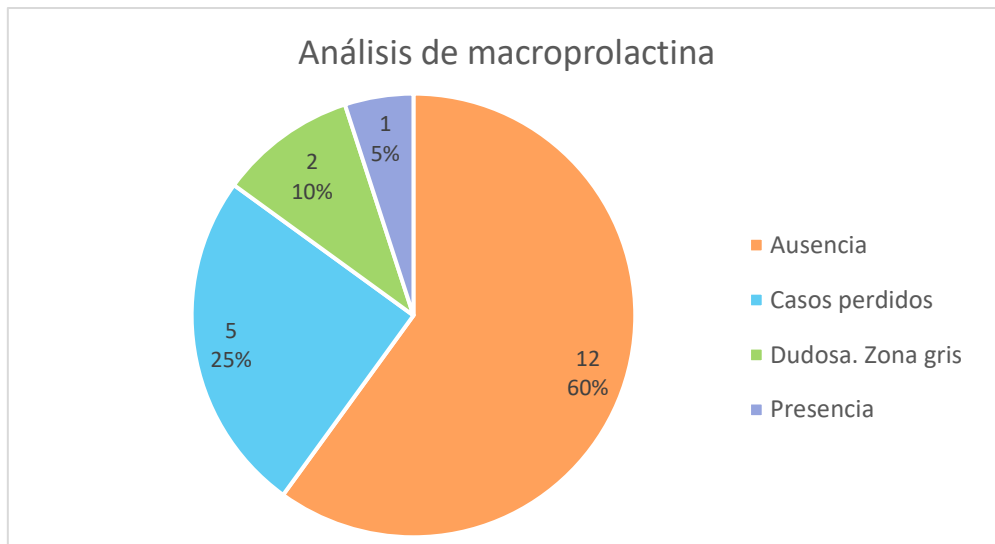


Figura 6: Análisis de macroprolactina

Las 20 historias clínicas revisadas presentaron mucha variabilidad en el diagnóstico final de los pacientes con HiperPRL (Figura 7). El diagnóstico final de 10 de las historias clínicas (50%) fue HiperPRL secundaria al estrés, siendo el más prevalente en este análisis y también la etiología de hiperPRL que tiene una mayor incidencia en todo el estudio.

En 5 de los pacientes (25%) se concluyó que la HiperPRL era debida a causas farmacológicas mientras que se confirmó la presencia de un microprolactinoma, mediante estudios de imagen, en 2 de las historias revisadas. En 3 pacientes no se pudo concluir un diagnóstico final por estar pendientes de consulta o estudios de imagen.

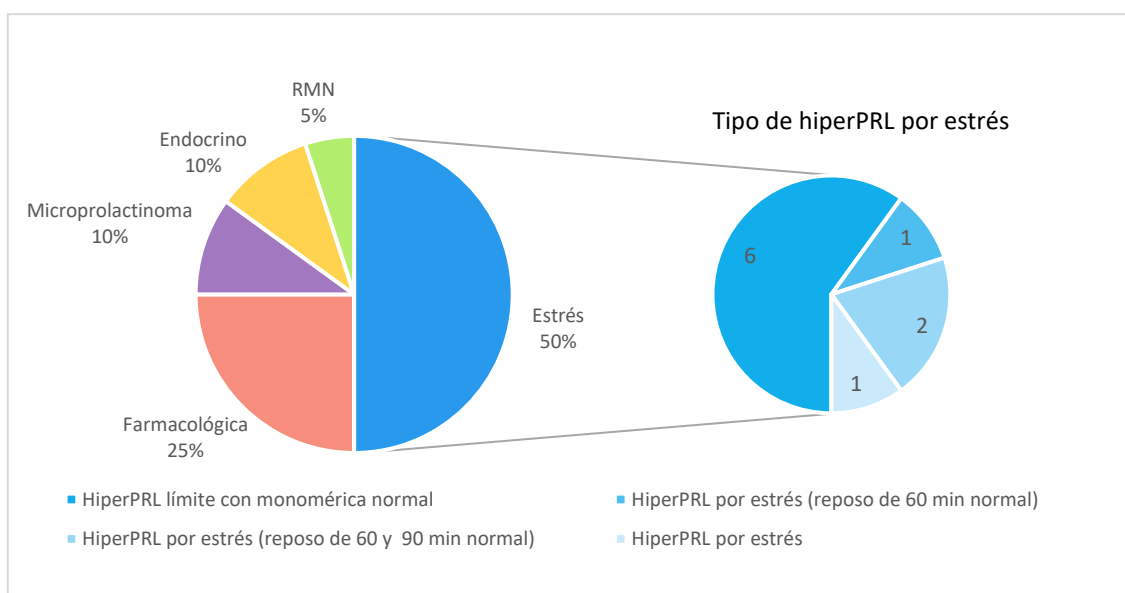


Figura 7: Resultado de la revisión de historias clínicas.

Por último, como se puede observar en la Figura 8, tras el diagnóstico final alcanzado para cada uno de los pacientes estudiados se observa que el estrés es la causa principal de HiperPRL en el Área Sanitaria III, con una incidencia de 135 casos sobre el total de los 261 casos analizados (52%). En segundo lugar, con una incidencia del 20% y 54 casos analizados, se encuentra la HiperPRL secundaria a fármacos. En cuanto a la incidencia de macroprolactinemia y prolactinoma, estas se estima inferior al 1% en ambos casos.

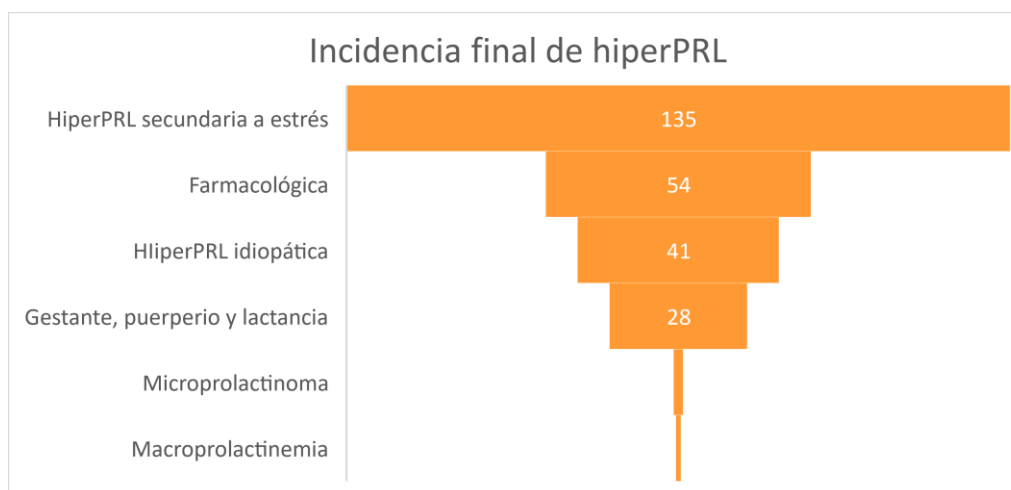


Figura 8: Incidencia final de la etiología de la HiperPRL

6. DISCUSIÓN

En el presente estudio, se analizaron de forma retrospectiva los datos de HiperPRL obtenidos en el Área Sanitaria III del HUSA de Avilés con el objetivo de estimar la incidencia y la etiología de la HiperPRL. Esta alteración endocrina es cada vez es más frecuentemente observada en el laboratorio clínico, posiblemente debido al alto grado de estrés en la población general. Su elevación es imprescindible para evitar pruebas adicionales innecesarias o para proporcionar un tratamiento adecuado que logre disminuir los niveles de PRL en los casos que así lo requieran.

En los pacientes con diagnóstico de hiperPRL se observó que la incidencia más elevada se daba en mujeres entre 30-40 años, y tendía a disminuir en número según avanzaba la edad, mientras que en hombres el diagnóstico de hiperPRL aumentaba con la edad. Además, el 78% de los casos observados fueron en mujeres y solo el 22% en hombres, lo cual concuerda con los resultados descritos en el estudio de Kars et al., (2009) en un grupo de 11.314 pacientes de Leiden, en los Países Bajos, en los cuales la prevalencia de muestras correspondientes a mujeres fue aproximadamente 4 veces superior a la de los varones.



La magnitud del incremento de la concentración sérica de PRL variaba enormemente para las distintas causas diagnósticas de HiperPRL, tanto fisiológicas como patológicas, observando los resultados más elevados de PRL en las muestras correspondientes a pacientes con diagnóstico de gestación, puerperio o lactancia, junto con la muestra de la paciente diagnosticada de microprolactinoma. En cuanto a las muestras de gestantes o en periodo de lactancia, se trata de un hallazgo esperable, ya que durante la gestación la concentración de PRL se incrementa notablemente como mecanismo de inhibición de la hormona folículo estimulante, así como para la estimulación y desarrollo de las glándulas mamarias.

En el estudio se observó que la hiperPRL secundaria a estrés era la causa predominante aportando un 52% de los casos sobre el total de esta patología. Probablemente, esto tiene lugar debido a un aumento en la respuesta a la PRL por parte de la hipófisis a causa del estrés. Sin embargo, esta incidencia fisiológica tan elevada no se corresponde con la revisión bibliográfica aportada por Halperin Rabinovich et al., (2013b); y Melmed et al., (2011), los cuales observaron que la hiperPRL secundaria a fármacos era la causa no tumoral más frecuente. Es posible que las diferencias existentes en los protocolos de obtención de muestras en cuanto al reposo previo a la extracción explique la discrepancia con nuestros resultados.

Los artículos publicados sobre la contribución de la macroprolactinemia como causa de HiperPRL atribuyen una incidencia entre el 10% y el 25% dependiendo del estudio. En el estudio realizado por Vilar et al., (2007), en un grupo de 105 pacientes de Brasilia, y en otro realizado por García Menéndez et al., (2003), con 1.505 pacientes de León, se detectó presencia de macroprolactina en el 16,5% y el 20% respectivamente. Sin embargo, en nuestro caso la macroprolactinemia representa <1% del total de las muestras analizadas en el periodo a estudio, ya que solo se detectó un paciente entre las 261 HiperPRL observadas. Debido a esta incidencia casi nula en la población de nuestra Área Sanitaria procede plantearse la evaluación de la macroprolactina de forma rutinaria, aunque debería incrementarse el número de pacientes estudiados antes de tomar una decisión definitiva.

El diagnóstico de hiperPRL idiopática estaba presente en 41 pacientes (16%) del estudio, sin embargo, Schlechte et al., (1989), en un grupo de 30 mujeres de Iowa, Estados Unidos, observaron que se producía una normalización espontánea en los valores de PRL hasta en el 30% de los pacientes con este tipo de hiperPRL. En el caso de una no normalización espontánea, Melmed et al., (2011) señalan que sería de especial relevancia determinar la presencia de



acromegalia, ya que se ha visto que la PRL puede estar elevada hasta en el 50% de los tumores secretores de hormona de crecimiento.

Cabe destacar que solo se encontraron dos pacientes con un diagnóstico final de microprolactinoma, que representa <1% del total de las muestras analizadas en el periodo de estudio y, por tanto, de las 261 hiperPRL observadas. Estos datos concuerdan parcialmente con los que describe Vergès et al., (2002) en un grupo de 324 pacientes de Francia y Bélgica donde afirman que se diagnostican principalmente en mujeres, siendo nuestros casos dos mujeres de 19 y 49 años.

7. CONCLUSIONES

En este estudio se proporciona una evaluación exhaustiva de la incidencia y la etiología de la HiperPRL en el laboratorio clínico. En base a los resultados obtenidos se realizaron las siguientes conclusiones:

- [1] Los datos presentados respaldan la necesidad de realizar un buen diagnóstico para evitar la realización de pruebas innecesarias e incorrectas y aplicar a su vez un tratamiento adecuado a las necesidades del paciente.
- [2] Se aporta información relevante sobre las principales causas de hiperPRL en el Área Sanitaria III, siendo posible destacar la hiperPRL secundaria a estrés como el factor causal predominante.
- [3] Se demuestra una mínima incidencia tanto de la macroprolactinemia como de los prolactinomas en nuestro Área Sanitaria.

8. BIBLIOGRAFÍA

- Armario, A., O Marti, T Molina, J de Pablo, & M Valdes. (1996). Acute stress markers in humans: Response of plasma glucose, cortisol and prolactin to two examinations differing in the anxiety they provoke. *Psychoneuroendocrinology*, 21(1), 17-24. [https://doi.org/10.1016/0306-4530\(95\)00048-8](https://doi.org/10.1016/0306-4530(95)00048-8)
- Biagetti, B., Ferrer Costa, R., Alfayate Guerra, R., Álvarez García, E., Berlanga Escalera, E., Casals, G., Esteban Salán, M., Granada Ibern, M.-L., Gorrín Ramos, J., López Lazareno, N., Oriola, J., Sánchez Martínez, P. M., Torregrosa Quesada, M. E., Urgell Rull, E., & García Lacalle, C.



- (2022). Macroprolactina: Del laboratorio a la práctica clínica. Recomendaciones del grupo de trabajo de laboratorio de la SEEN y de la comisión de hormonas de la SEQCML sobre la medición e informe del resultado de la macroprolactina. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, 69(1), 63-69. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2020.12.002>
- Capozzi, A., Scambia, G., Pontecorvi, A., & Lello, S. (2015). Hyperprolactinemia: Pathophysiology and therapeutic approach. *Gynecological Endocrinology*, 31(7), 506-510. <https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1017810>
- Casanueva, F. F., Molitch, M. E., Schlechte, J. A., Abs, R., Bonert, V., Bronstein, M. D., Brue, T., Cappabianca, P., Colao, A., Fahlbusch, R., Fideleff, H., Hadani, M., Kelly, P., Kleinberg, D., Laws, E., Marek, J., Scanlon, M., Sobrinho, L. G., Wass, J. A. H., & Giustina, A. (2006). Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clinical Endocrinology*, 65(2), 265-273. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02562.x>
- Fahie-Wilson, M. N., & Soule, S. G. (1997). Macroprolactinaemia: Contribution to Hyperprolactinaemia in a District General Hospital and Evaluation of a Screening Test Based on Precipitation with Polyethylene Glycol. *Annals of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine*, 34(3), 252-258. <https://doi.org/10.1177/000456329703400305>
- García Menéndez, L., Díez Hernández, A., Ciriza De Los Ríos, C., Delgado Gómez, M., Orejas García, A., Fernández Erales, A. L., González Mateo, C., & Fernández Fernández, M. (2003). Macroprolactina como causa de hiperprolactinemia. Método de detección y caracterización clínica de la entidad en 39 pacientes. *Revista Clínica Española*, 203(10), 459-464. [https://doi.org/10.1016/S0014-2565\(03\)71328-9](https://doi.org/10.1016/S0014-2565(03)71328-9)
- González Hernández, Á. (2010). *Principios de bioquímica clínica y patología molecular* (1.a ed.). Elsevier.
- Halperin Rabinovich, I., Cámara Gómez, R., García Mouriz, M., & Ollero García-Agulló, D. (2013a). Guía clínica de diagnóstico y tratamiento del prolactinoma y la hiperprolactinemia. *Endocrinología y Nutrición*, 60(6), 308-319. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2012.11.005>
- Halperin Rabinovich, I., Cámara Gómez, R., García Mouriz, M., & Ollero García-Agulló, D. (2013b). Guía clínica de diagnóstico y tratamiento del prolactinoma y la hiperprolactinemia.



Endocrinología y Nutrición, 60(6), 308-319.
<https://doi.org/10.1016/j.endonu.2012.11.005>

Holt, R. I. (2008). Medical causes and consequences of hyperprolactinaemia. A context for psychiatrists. *Journal of Psychopharmacology*, 22(2_suppl), 28-37.
<https://doi.org/10.1177/0269881107087951>

Kars, M., Souverein, P. C., Herings, R. M. C., Romijn, J. A., Vandenbroucke, J. P., De Boer, A., & Dekkers, O. M. (2009). Estimated Age- and Sex-Specific Incidence and Prevalence of Dopamine Agonist-Treated Hyperprolactinemia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94(8), 2729-2734. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0177>

Lennartsson, A.-K., & Jonsdottir, I. H. (2011). Prolactin in response to acute psychosocial stress in healthy men and women. *Psychoneuroendocrinology*, 36(10), 1530-1539.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.04.007>

Levine, S., & Muneyyirci-Delale, O. (2018). Stress-Induced Hyperprolactinemia: Pathophysiology and Clinical Approach. *Obstetrics and Gynecology International*, 2018, e9253083.
<https://doi.org/10.1155/2018/9253083>

Lucas, T. (2004). Problemas en el diagnóstico diferencial de las hiperprolactinemias. *Endocrinología y Nutrición*, 51(5), 241-244. [https://doi.org/10.1016/S1575-0922\(04\)74612-4](https://doi.org/10.1016/S1575-0922(04)74612-4)

Martín-Pérez, J. (2010). *Fisiología de la prolactina*. McGraw-Hill.
<https://digital.csic.es/handle/10261/78144>

Melmed, S., Casanueva, F. F., Hoffman, A. R., Kleinberg, D. L., Montori, V. M., Schlechte, J. A., & Wass, J. A. H. (2011). Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(2), 273-288. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1692>

Militello, J. L., Massi, M. J., Forestieri, O. Á., & Uranga, A. (2022). Hiperprolactinemia. En *Salud de la Mujer* (1.a ed., pp. 616-638). Universidad Nacional de La Plata (UNLP).
<http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/147808>

Saleem, M., Martin, H., & Coates, P. (2018). Prolactin Biology and Laboratory Measurement: An Update on Physiology and Current Analytical Issues. *The Clinical Biochemist Reviews*, 39(1), 3-16.



- Schlechte, J., Dolan, K., Sherman, B., Chapler, F., & Luciano, A. (1989). The Natural History of Untreated Hyperprolactinemia: A Prospective Analysis*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 68(2), 412-418. <https://doi.org/10.1210/jcem-68-2-412>
- Vergès, B., Boureille, F., Goudet, P., Murat, A., Beckers, A., Sassolas, G., Cougard, P., Chambe, B., Montvernay, C., & Calender, A. (2002). Pituitary Disease in MEN Type 1 (MEN1): Data from the France-Belgium MEN1 Multicenter Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(2), 457-465. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.2.8145>
- Vilar, L., Moura, E., Canadas, V., Gusmão, A., Campos, R., Leal, E., Teixeira, L., Santos, V., Gomes, B., Lima, M., Paiva, R., Albuquerque, J. L., Egito, C. S., Botelho, C. A., Azevedo, M., Casulari, L. A., & Naves, L. A. (2007). Prevalence of macroprolactinemia among 115 patients with hyperprolactinemia. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 51, 86-91. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302007000100014>