

Hiperprolactinemia, amenorrea secundaria y trastornos del ciclo menstrual*

FABIO SÁNCHEZ-ESCOBAR**

Resumen

La hiperprolactinemia es la enfermedad endocrina más frecuente del sistema hipotálamo-hipófisis-ovario; es una entidad de mucho interés por sus manifestaciones clínicas y diversidad de ellas principalmente los trastornos del ciclo e infertilidad secundaria, como por sus efectos a largo plazo. Es necesario que estas pacientes tengan una evaluación sistemática basada en una historia clínica dirigida y complementada con exámenes de laboratorio, en donde la determinación de PRL sea un requisito indispensable. Es importante descartar causas secundarias como el uso de medicamentos, adicciones, estados de estrés y principalmente tumores funcionantes de hipófisis. Se debe evaluar la historia clínica y complementarla con exámenes de laboratorio para tomar una decisión adecuada de tratamiento.

Palabras clave: prolactina (PRL), hemorragia uterina anormal (HUA), DA (dopamina).

Summary

Hyperprolactinemia is the most frequent endocrine disease of the hypothalamus pituitary ovary system, is an entity of great interest for its clinical diversity of manifestations, mainly menstrual cycle disorders and secondary infertility. It is necessary that these patients have a systematic evaluation based on a guided clinical history and supplemented with laboratory tests, where the determination of PRL is an indispensable requirement. It is important to rule out secondary causes such as the use of medications, stress states and mainly functioning tumors of the pituitary gland. The clinical history should be evaluated, complemented with laboratory tests to make an adequate decision on their treatment.

Key words: Prolactin (PRL), Abnormal Uterine Bleeding (AUB), DA (Dopamine).

Fisiopatología

La PRL es una hormona glicoproteica, pleiotrópica debido a que se le han descubierto más de 300 acciones biológicas en el organismo, las pueden agruparse en cinco categorías: 1) reproducción, 2) osmorregulación, 3) desa-

rrollo y crecimiento, 4) metabolismo de carbohidratos y lípidos y 5) inmunorregulación.

Ejerce un papel muy importante en la función reproductiva, en la implantación y el mantenimiento del embarazo, desarrollo mamario y la lactancia. Esta compuesta por 198 amino-

* Artículo basado en presentación en el Simposio de Amenorrea - Trastornos de la Menstruación. ACEGYR. 23 de noviembre del 2018. Medellín.

** Ginecología y Obstetricia U de A. Profesor titular VI (jubilado), Universidad de Antioquia. Ginecología Endocrinología, UNAM. Clínica Las Américas. Correo electrónico: fabiosancheze@hotmail.com

ácidos, y se produce con un patrón de secreción episódico, pulsátil, con 4 a 14 episodios secretorios por día, una vida media de 15 a 20 minutos, duración del pico entre 67 y 76 minutos e intervalos entre 93-95 minutos. Se registra una amplitud aumentada de 60 a 90 minutos durante el sueño. En condiciones normales, aproximadamente el 50% de la producción diaria total de PRL se produce durante el período de sueño, con un pico de secreción entre las 2 am. y 5 am, secreción que se altera con niveles más bajos en la premenopausia especialmente con las oleadas de calor.¹⁻³ Su producción está localizada en el cromosoma 6 y sus receptores en el cromosoma 5.

La dopamina es la hormona encargada de regular la síntesis de la PRL, además del GABA y la somatostatina. Una serie de hormonas tienen la propiedad de desencadenar hiperprolactinemia, entre las cuales se encuentran la serotonina, 17 beta estradiol, betaendorfinas, encefalinas, histamina, GnRh, VIP, sustancia P y TRH.

La PRL es sintetizada en la adenohipófisis, con un peso molecular de 23.000 K daltons o litle PRL, que es la molécula que verdaderamente tiene actividad hormonal; las demás isoformas de la PRL carecen de esta actividad biológica, pero crean confusión en su determinación y dan falsos resultados de una hiperprolactinemia patológica (tabla 1).^{4,5} Encontramos PRL en sangre, líquido amniótico, líquido cefalorraquídeo, folicular, líquido seminal y leche materna.

Tabla 1. Diferentes isoformas de presentación de la PRL.

Isoformas	K Daltons	Unidades
Big-big	> 150	Tetrámero
Big	45-60	Dimérica
Glicosilada	25	Monomérica
Litle PRL (50% de la producción total)	23	Monomérica

La hiperprolactinemia es más frecuente en mujeres entre 20 y 50 años (con una relación

hombre-mujer de 1:10). Después de la quinta década de la vida la frecuencia es la misma para hombres y mujeres. Es excepcional en niños y adolescentes.

La hiperprolactinemia se ha clasificado en seis causas desencadenantes:

1) fisiológicas, 2) neurogénicas o refleja, 3) iatrogénica (medicamentos o adiciones), 4) endocrinopatías (SOP, hipotiroidismo, insuficiencia renal y alteraciones hepáticas, síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1: hipófisis, paratiroides y páncreas), 5) tumoral, y 6) idiopática o funcional *De todas estas*, las causas fisiológicas son las más frecuentes.

1. **Fisiológicas.** Son de gran interés, pues pueden confundir el diagnóstico de la paciente, tales como estrés persistente, hiperprolactinemia posprandial, poscoito, ejercicio de alto impacto, hipoglicemia, infarto del miocardio, estro-persistente, succión del pezón, embarazo y durante la lactancia. De estas manifestaciones, algunas son secundarias a un estímulo reflejo y otras tienen causa endocrina como en el embarazo y la lactancia.

2. **Periféricas o neurogénicas.** Comprometen un arco reflejo, muchas de ellas secundarias a un trauma quirúrgico o una enfermedad en la piel: cirugía en la pared torácica y abdominal, traumas en tórax, lesiones de herpes zoster, aplicación de piercing especialmente a nivel del pezón y luego de convulsiones en pacientes epilépticas. Estas pacientes generalmente tienen PRL menores de 50 ng/mL.

3. **Medicamentos.** Es muy importante interrogar ampliamente a la paciente sobre la ingesta de medicamentos, principalmente aquellos que tienen mecanismos de acción a nivel del sistema nervioso central, por lo que se hace necesario un interrogatorio dirigido a descartar cualquiera de estos medicamentos que se describen acá con sus mecanismos de acción:⁶

- a. Interfieren con la síntesis de dopamina: alfametil dopa.
- b. Depleción de la dopamina: reserpina.
- c. Inhibición de la liberación de dopamina: Opiáceos.

d. Bloquean el receptor de dopamina: fenotiazinas, butirofenonas, benzodiazepinas, metoclopramida, domperidona y sulpiride.

e. Bloqueo de la fijación del receptor H2: cimetidina, ranitidina, difenhidramina.

f. Bloqueador de los canales de calcio: verapamilo.

g. Mecanismo desconocido o mixto: antidepresivos tricíclicos, derivados de la papaverina, estrógenos.

Muchos de estos medicamentos pueden producir hiperprolactinemias mayores de 100 ng/mL.

Entre los antipsicóticos, los más frecuentes involucrados son el haloperidol, las fenotiazinas y la risperidona, mientras que los fármacos tricíclicos fueron los principales entre los antidepresivos.⁵⁻⁹

Tabla 2. Hiperprolactinemia asociada a diferentes fármacos.

Neurolépticos	31%
Como-neuroléptico	28%
Antidepresivos	26%
Antagonistas del receptor H2	5%
Medicamentos antipsicóticos	10%

4. Enfermedades sistémicas. Las más importantes son el síndrome de ovario poliquístico (síndrome de ovario androgénico) que se presenta con hiperprolactinemia en cerca del 30% de las pacientes, el hipotiroidismo en un 21% y el hipotiroidismo subclínico con 8%, la insuficiencia renal 30% y con hemodiálisis en el 80%; también se presenta en pacientes con cirrosis hepática hasta en un 10%.³

5. Causas hipotálamo-hipofisarias. Se dividen en varias etiologías:

a. **Hipotalámicas:** craneofaringioma, meningiomas o metástasis.

b. **Hipofisarias:** prolactinoma, craneofaringioma, adenomas plurihormonales (PRL-GH-TSH- y la subunidad de las hormonas glucoproteicas) y adenomas no funcionales.

c. **Enfermedades granulomatosas:** sarcoidosis, histiocitosis, linfomas.

d. **Tratamientos quirúrgicos:** radioterapia en la silla turca, trauma supraselar, sección o compresión del tallo hipofisario.

Los adenomas hipofisarios son la causa más común de hiperprolactinemia persistente después de los fármacos y el hipotiroidismo. Se clasifican en microprolactinomas (menores de 10 mm), macroprolactinomas (más de 10 mm) y rara vez prolactinomas gigantes (mayores de 40 mm) estos que son más frecuentes en hombres. El 70 % de las prolactinomas ocurren en mujeres y el 64 % son microprolactinomas intraselares que generalmente no crecerán durante el seguimiento (relación de 20 a 1). Su incidencia es de 27 casos por millón por año.^{5,10,11}

6. Hiperprolactinemia idiopática. Se presenta en pacientes con trastornos del ciclo menstrual con solo galactorrea, niveles elevados de PRL y ausencia de enfermedad hipofisaria o del sistema nervioso central u otra causa reconocida de hiperprolactinemia. Las pacientes con hiperprolactinemia idiopática presentan un 30% de normalización espontánea de los niveles de PRL.^{7,12}

Tabla 3. Estudio retrospectivo de 10 centros endocrinos brasileños con 1234 pacientes hiperprolactinémicas⁷

Macroprolactinomas	20,00%
Microprolactinoma	36,00%
Inducida por fármacos	14,50%
Macroprolactinemia	9,30%
Adenomas hipofisarios no funcionales	6,60%
Hipotiroidismo primario	6,30%
Hiperprolactinemia idiopática	3,60%
Acromegalia	3,20%

Mecanismo de acción de la hiperprolactinemia

La hiperprolactinemia tiene un efecto directo no solo a nivel central hipotálamo-hipofisario sino también sobre el ovario y el endometrio.

A nivel del sistema nervioso central: La PRL tiene receptores en diferentes órganos y sistemas, especialmente en el hipotálamo y la hipófisis; es así como los niveles elevados de PRL inhiben la secreción de kisspeptinas, una proteína secretada

en los núcleos arcuato y paraventricular en el hipotálamo, inhibiendo la secreción de GnRH a nivel del hipotálamo y secundariamente de FSH y LH en la hipófisis, desencadenando un hipogonadismo hipogonadotrópico.

La kisspeptina es una sustancia muy importante para la iniciación del proceso reproductivo no solo a nivel hipotalámico sino también a nivel ovárico, en donde activan la esteroidogénesis y regula su función tanto en la pubertad como durante la etapa adulta. El mecanismo de acción de PRL a nivel central se resume así:

1. Supresión de la síntesis de kisspeptinas (neuropéptido iniciador del proceso reproductivo) a nivel del núcleo arcuato del hipotálamo.
2. Disminución de la pulsatilidad directamente de la GnRH.
3. Supresión de la síntesis de gonadotropinas a nivel de lóbulo anterior de la hipófisis: FSH-LH (hipogonadismo hipogonadotrópico)¹³ (figura 1).

A nivel del ovario: La PRL ejerce una función dual; en dosis fisiológicas contribuye principalmente a la formación y supervivencia del

cuerpo lúteo temprano -internaliza los lípidos precursores de los esteroides- en tanto los niveles elevados de PRL disminuyen el desarrollo folicular, aumentan la apoptosis de las células de la granulosa, alteran la aromatización de los andrógenos por disminución de la secreción de la aromatasas, aumentan la 5 alfa reductasa, incrementan los andrógenos circulantes, alteran la luteinización del folículo preovulatorio, la fase lútea y por ende la ovulación, finalmente disminuyen la producción de estrógenos y progesterona y pueden incrementar el número de abortos por alteración de la fase lútea.¹³

A nivel del endometrio: Hay receptores para PRL a nivel del epitelio glandular, células del estroma y en la decidua temprana. La progesterona estimula la aparición de receptores para PRL, cuando las células estromales se transforman en deciduales y la PRL es crucial para la iniciación y el mantenimiento de la decidualización. La PRL actúa a nivel del sistema inmune potenciando el crecimiento de células T, efecto que es mediado por los receptores para PRL en los linfocitos. Por lo tanto, la PRL ejerce un efecto en los mecanismos inmunológicos involucrados en el ciclo menstrual, la implantación y el embarazo temprano, además

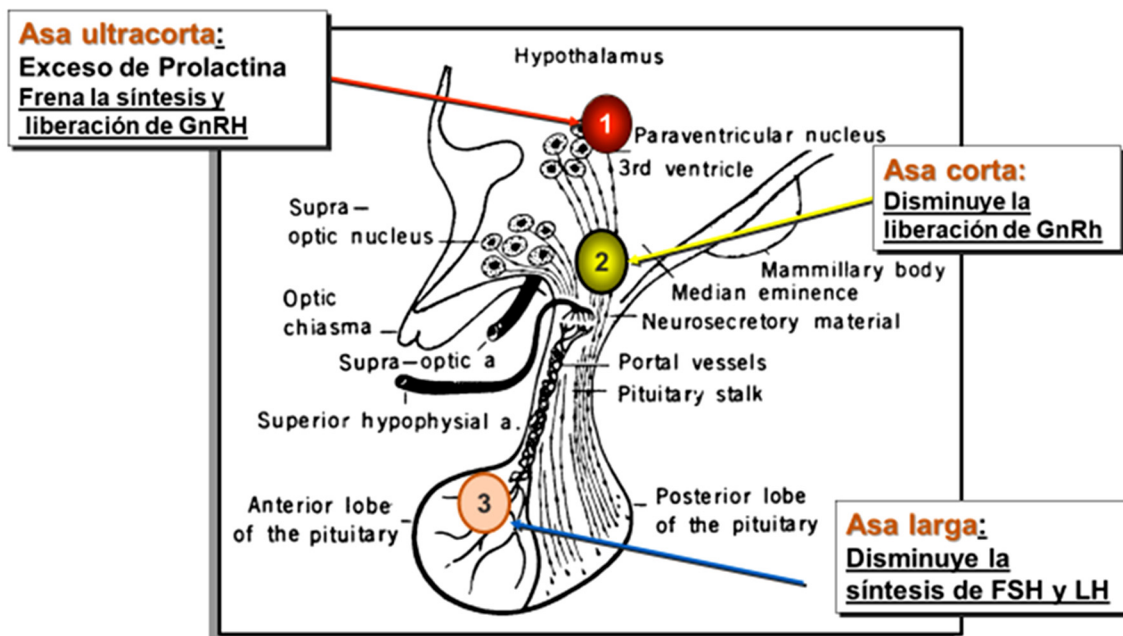


Figura 1. Fisiopatología de la Hiperprolactinemia.³²

persiste durante todo el embarazo, ejerce un efecto inmunomodulador actuando como citoquina y regulando la respuesta linfocítica, es por ello que la disminución de la PRL endometrial durante la ventana de implantación está involucrada en fallas reproductivas, debido que la PRL es crucial para la iniciación y el mantenimiento de la decidualización.

Hiperprolactinemia y trastornos del ciclo menstrual

La hiperprolactinemia es una de las causas endocrinas más comunes del eje hipotálamo-hipófisis en mujeres jóvenes y está asociada con la disfunción ovulatoria que se manifiesta con irregularidades menstruales y, secundariamente, amenorrea. Tiene múltiples causas etiológicas, siendo la más frecuente la hiperprolactinemia, que se presenta en cerca del 30% de las pacientes con amenorrea secundaria:

1. Hiperprolactinemia 30%
2. Hiperandrogenismo 28%
3. Hipogonadismo hipogonadotropo 20%
4. Hipogonadismo hipergonadotropo 10%
5. Alteraciones vaginales 7%

Incidencia y prevalencia de la hiperprolactinemia

La incidencia de la hiperprolactinemia es muy variada; de acuerdo con las diferentes investigaciones, en la bibliografía acumulada por Melgar V. y col., la incidencia de hiperprolactinemia se estima en 8,7 por 100.000 mujeres/año y 1,4 por 100.000 personas hombres/año.

La prevalencia es aproximadamente de 20 por 100.000 pacientes hombres y de 90 por 100.000 pacientes mujeres. La incidencia anual en mujeres entre 25 y 34 años es de 23,9 por 100.000 personas/año.⁵

La prevalencia en la población general es del 0,4%; en clínicas de planificación familiar del 5 %; con amenorrea secundaria entre 5,5 y 13,8%, en mujeres entre 11 y 20 años y 31 y 30 años respectivamente; con galactorrea del 25%; galactorrea y alteraciones menstruales, 46%;

mujeres que acuden a clínicas de fertilidad entre el 30 y 80%, y mujeres asintomáticas pero infértiles, alrededor del 5%.¹¹

Diagnóstico

Toda paciente debe tener una historia clínica completa y examen clínico exhaustivo con el fin de evitar estudios innecesarios y costosos. Son muy variadas las manifestaciones clínicas de la hiperprolactinemia tales como trastornos del ciclo menstrual desde oligo hasta amenorreas, mastodinia, galactorrea, acné, síndrome premenstrual, infertilidad, hiperandrogenismo, pérdida o disminución de la libido, aborto recurrente. La hiperprolactinemia tumoral puede desencadenar efectos secundarios, tales como cefalea frontonasal o trastornos visuales; en los casos severos hemianopsia homónima bitemporal, cuando hay compromiso del quiasma óptico; y a largo plazo puede haber pérdida de masa ósea, en región lumbar hasta en un 25%, que poco se recupera una vez se ha normalizado la PRL, y rara vez rinorrea.

En mujeres con trastornos menstruales la prevalencia de hiperprolactinemia es baja; en tanto que en mujeres con amenorrea secundaria la prevalencia es mayor, generalmente con concentraciones superiores a 50 pg/mL.

Determinaciones hormonales. El estudio de la hiperprolactinemia debe hacerse en forma ordenada, integral, secuencial y detallada con el fin de descartar causas secundarias que elevan los valores de PRL y evitar tratamientos inadecuados. En pacientes con amenorrea galactorrea es imperativo descartar un embarazo antes de continuar los estudios.

Para el estudio de la paciente se solicitan además de las determinaciones de PRL, niveles de FSH, LH, estradiol y TSH (IGF-1) para descartar un tumor productor de hormona del crecimiento, que en el 50% se asocia a hiperprolactinemia, determinación que es más precisa que la hormona del crecimiento (hGH), estudios de función hepática: TGOA, TGP, fosfatasas alcalinas, función renal: nitrógeno ureico, creatinina y densitometría ósea.

Para la toma de las muestras de PRL se requieren condiciones especiales, de dos a cinco

días si el ciclo es regular o en cualquier momento en casos de amenorrea u oligomenorrea, tener abstinencia sexual y no hacer ejercicio físico 24 a 48 horas antes de la toma de la muestra. La paciente para la toma de la muestra debe estar en ayunas, dos horas después de despertarse de acuerdo con el ritmo circadiano de la hormona, tener descanso adecuado y reposo mínimo de 30 minutos; se debe evitar momentos estresantes que eleven la PRL, que puede llegar a ser entre 40 y 60 ng/mL.

Se recomienda una medición única de PRL sérica; si se encuentra por encima del límite superior a la normalidad, permite el diagnóstico de hiperprolactinemia. En caso de duda del resultado del examen, se sugiere repetir la medición de PRL en un día diferente, cuando se toman dos o tres determinaciones con intervalo de 15 y 20 minutos para evitar errores debidos a la secreción pulsátil de PRL. Para la mayoría de los laboratorios, las concentraciones séricas normales de PRL son inferiores a 25 ng/mL en mujeres y 20 ng/mL en hombres (1ng/ml equivale a 21,2 mUI/L).^{9,12}. Tabla 4.

De acuerdo con la concentración de PRL, se puede deducir un probable diagnóstico, pero es necesario ser muy analítico antes de tomar una determinación clínica. Concentraciones menores de 100 ng/L se relacionan con condiciones que cursan con hiperprolactinemia idiopática, medicamentos o compresión del tallo hipofisiario, efecto *hook*. Concentraciones superiores a 100 ng/mL se ven en hiperprolactinemia inducida por fármacos, causas idiopáticas e incluso microprolactinomas. Valores superiores a 250 ng/mL suelen indicar la existencia de un macroprolactinoma. En pacientes con prolactinomas gigantes (diámetro máximo 4 cm), los niveles de PRL pueden ser mayores de 1000 ng/mL.

En resumen, los valores de PRL ayudan a orientar el diagnóstico, pero existe superposición entre las distintas etiologías, por lo que es necesario agudizar el juicio clínico.¹⁶

Los niveles de hiperprolactinemia se incrementa a medida que se asocia a otras manifestaciones clínicas: amenorrea 15 a 30%, galactorrea 50%, amenorrea-galactorrea 75 a 90% y adenoma en un 30%.^{5,9,12}

Antes de iniciar un tratamiento de una paciente con hiperprolactinemia se debe descartar previamente un embarazo o una causa farmacológica y en su defecto programar estudios encaminados a descartar enfermedades endocrinas asociadas como SOP, hipotiroidismo, insuficiencia renal crónica (IRC) o cirrosis hepática.

Las pruebas dinámicas para la determinación de PRL (como la administración de TRH, L-dopa, nomifensina, metoclopramida, domperidona, e hipoglicemia inducida por insulina) no son superiores a una medición única de PRL; por lo tanto, no se recomienda el uso de esas pruebas para el diagnóstico de hiperprolactinemia.

La macroprolactinemia¹⁷: Es una alteración benigna que está presente hasta en el 20% de los pacientes estudiados por hiperprolactinemia. La macroprolactina corresponde a menos del 20% del pool de PRL total, pero no solo interfiere con los análisis de PRL, sino que también es indetectable en muchos ensayos comerciales y su importancia radica en que no requiere tratamiento.

La macroprolactinemia se encuentra en pacientes cuando la concentración de esta hormona –tipo de variedad morfológica y de alto peso molecular– supera el 60% de la PRL sérica total y explica casos de pacientes sin síntomas típicos,

Tabla 4. Correlación entre los niveles de PRL y probable etiología.

Concentración ng/mL	Probable etiología
26 a 50	Probablemente funcional (causas fisiológicas o enfermedades sistémicas)
50 a 100	Sospechoso de tumor o medicamentos
101 a 250	Altamente sospechoso de microprolactinoma (< 10 mm)
250-500	Muy posible macroprolactinoma (>10 mm)

pero con hiperprolactinemia y puede corresponder a los casos de hiperprolactinemia idiopática, debido a que es una molécula menos bioactiva. Un examen a tiempo evita la investigación innecesaria y el tratamiento inadecuado, pues es una causa común de confusión. Sin embargo, hay pacientes que, a pesar del aumento de la macroprolactina, también presentan altos niveles de PRL monomérica, lo que lleva a un «verdadero» diagnóstico de hiperprolactinemia con síntomas clínicos y la necesidad de establecer un diagnóstico etiológico para el manejo adecuado de hiperprolactinemia. La presencia de síntomas puede resultar de la concomitancia de macroprolactinemia con otras afecciones, tales como síndrome de ovario poliquístico o galactorrea idiopática. Se sugiere su determinación en pacientes asintomáticas con hiperprolactinemia. La determinación sistemática de macroprolactina en pacientes con síntomas clásicos es controvertida. Se ha documentado la presencia de macroprolactina en casos de prolactinomas.^{5,15,17}

En pacientes con ciclos regulares e hiperprolactinemia o con prolactinomas ocultos se debe descartar principalmente la macroprolactinemia mediante el procedimiento de laboratorio, donde se trata el suero con polietilenglicol (PEG) en una dilución de 1/100 con el fin de precipitar la macroprolactina unida a inmunoglobulinas y luego se hace la medición de PRL en el suero sobrenadante¹⁸.

Si las concentraciones de PRL en el suero sobrenadante son elevadas, se considera el diagnóstico de una hiperprolactinemia con macroprolactinemia asociada; si el suero es normal solo se diagnostica una macroprolactinemia y no se hace ningún tratamiento. Por este medio se desenmascaran niveles elevados ocultos de PRL en pacientes con prolactinomas (efecto *hook* o efecto gancho) y se diferencia de adenomas no funcionantes.

La frecuencia de macroprolactinemia en 605 mujeres hiperprolactinémicas fue de 26% en Escandinavia¹⁹ y de 3,7% en 1330 trabajadores hospitalarios japoneses sanos y de ambos sexos. Sin embargo, se considera que este fenómeno es improbable o prácticamente inexistente gracias a los nuevos inmunoensayos.^{5,12,16,20,21}

Prolactinomas

Su prevalencia es variable de acuerdo con las diferentes investigaciones; algunos afirman que es alrededor del 40% de los tumores hipofisarios. Los microadenomas son más frecuentes en mujeres y los macroadenomas en hombres. Por otra parte, el craneofaringioma es más frecuente en los adolescentes y el meningioma en adultos. Aunque raramente son hereditarios, pueden formar parte de la neoplasia endocrina múltiple (MEN1). Se considera que cerca del 10% de la población adulta puede tener incidentalomas.^{5,15,16,21,22}

La prevalencia de adenomas hipofisarios en estudios individuales se estima en 1 a 40% en estudios de imagen y en 1 a 35% en estudios *post mortem*. Deben ser investigados los prolactinomas, en caso de ausencia de historia a medicamentos que induzcan la hiperprolactinemia. Existe hiperprolactinemia con niveles moderadamente elevados (<100 ng/mL) en adenomas no funcionantes o pseudoprolactinomas, secundarios a la compresión del tallo hipofisario, como un efecto de la **pérdida de la acción inhibitoria de la dopamina, por alteración vascular a nivel del tallo** hipofisario (efecto *hook* o gancho).^{3,5,9}

En pacientes con microadenomas intraselares no se necesita valorar el campo visual, ni la función hipofisaria, excepto cuando continúa el hipogonadismo luego de la normalización de los niveles séricos de PRL. En pacientes con macroadenomas se recomienda evaluación global adenohipofisaria (TSH, FSH, LH, PRL, ACTH e IGF-1- medición indirecta de GH). Además, si el tumor tiene contacto con el quiasma óptico o lo comprime, se recomienda valoración neuro-oftálmica completa: agudeza visual, campimetría computarizada, motilidad ocular extrínseca, estudio de pupilas y fondo de ojo, realizar tomografía de coherencia óptica siempre que sea posible, ya que permite establecer no solo el compromiso de la vía óptica, sino también su potencial reversibilidad.¹⁶

Estudio genético: No existen aún evidencias del potencial impacto de esta información sobre el manejo y el pronóstico de la enfermedad.¹⁶

Utilidad de los estudios de imagen en pacientes con hiperprolactinemia

Los estudios de neuroimagen deben realizarse ante cualquier grado de hiperprolactinemia no explicada, con la finalidad de descartar una lesión en la región hipotálamo-hipofisaria. Es necesario investigar síntomas compresivos como la cefalea fronto-nasal, compresión del quiasma óptico por pérdida de la visión periférica y datos de disfunción hipofisaria con relación a tumor hipofisario.¹²

La **campimetría** se efectúa en pacientes con tumor mayor de 10 mm (macroprolactinoma), u otros tumores hipofisarios mixtos que secretan ACTH e IGF1. La campimetría macroscópica en el consultorio positiva o dudosa es una indicación inmediata de RMN con el fin de descartar compromiso a nivel del quiasma óptico.

La resonancia nuclear magnética (RMN) contrastada con gadolinio, dirigido a la hipófisis, con cortes finos del área selar de 2 a 3 mm, proporciona detalles anatómicos más precisos, permite medir el tamaño del tumor y su relación con el quiasma óptico y los senos cavernosos. En la actualidad es el estudio de imagen de elección.

La RMN es útil para el seguimiento de pacientes con macroprolactinoma tratados con agonistas dopaminérgicos o después de cirugía donde muestra la reducción del tamaño tumoral, hemorragia intratumoral, compromiso del quiasma intraselar, invaginación de nervios ópticos y silla turca vacía.

Tomografía axial computarizada (TAC). Está indicada para evaluar calcificaciones en tejidos blandos, compromiso y anatomía ósea, quirúrgicamente relevante, o cuando la RMN está contraindicada en pacientes con marcapasos e implantes metálicos en el cerebro.

Rayos X de silla turca. Se utilizan solo en lugares de escasos recursos, debido a que dan muchos resultados falsos positivos y negativos.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento médico es normalizar las concentraciones de PRL, recuperar

la función gonadal y sexual, evitar el riesgo de osteoporosis que no necesariamente se restaura con las normalizaciones de los niveles de PRL. En la hiperprolactinemia tumoral es fundamental controlar el crecimiento del prolactinoma y evitar complicaciones a distancia. Dado que los microprolactinomas raramente crecen, los pacientes asintomáticos con microprolactinomas no precisan forzosamente tratamiento. Por tanto, sugerimos tratarlos solo si tienen manifestaciones clínicas.¹⁶

La terapia con agonistas dopaminérgicos es el tratamiento de elección inicial en todas las pacientes con hiperprolactinemia y en especial con prolactinomas. Si el objetivo de la paciente con hiperprolactinemia idiopática o microadenoma no es el embarazo, se tratan con terapia hormonal de reemplazo, sin dopaminérgicos, y los niveles de PRL y el crecimiento tumoral son monitoreados periódicamente. Si la paciente desea ser tratada, pero no tiene interés de embarazarse, se le debe orientar sobre la necesidad de la anticoncepción, debido a que con el tratamiento las pacientes tienen ciclos regulares ovulatorios en un 90%. Si el objetivo es el embarazo, una vez se logra el nivel normal de PRL, se monitoriza la ovulación o se inician ciclos con inductores de la ovulación si no se documenta ovulación con el tratamiento de la hiperprolactinemia.

Agonistas dopaminérgicos: Las acciones de los agonistas dopaminérgicos son 1) restaurar o al menos disminuir las concentraciones anormales de PRL, 2) restaurar la función gonadal en pacientes con infertilidad, galactorrea o hipogonadismo, 3) promover la reducción del tumor en más del 50%, en el 80 al 90% de los pacientes, 4) restablecer la función gonadal en mujeres con microadenomas o macroadenomas que secretan PRL, 5) evitar o aliviar los síntomas neurológicos (principalmente la compresión del quiasma óptico), 6) evitar las recurrencias y 7) prevención de la pérdida ósea secundaria al hipogonadismo.

Efectos adversos

Gastrointestinales (los más frecuentes): náuseas, vómitos, estreñimiento, reflujo, dispepsia.

Neurológicos: cefalea, mareo, disquinesias y confusión. fístula de líquido cefalorraquídeo: posible complicación del tratamiento quirúrgico de los adenomas de gran tamaño.

Cardiovasculares: hipotensión postural, síncope y arritmias.

Otros: edema de miembros inferiores, sequedad de boca, calambres musculares, psicosis y manía.

Casos raros: fibrosis retroperitoneal, pulmonar y pericárdica 2-3%. Se ha atribuido al uso continuado de agonistas dopaminérgicos el riesgo de valvulopatías, pero no hay evidencia de que las dosis utilizadas para el tratamiento de los prolactinomas incrementen este riesgo.^{12,16,21,23}

Inicialmente se utilizó la bromocriptina, medicamento que actúa sobre los receptores D1 y D2, en presentación 2,5 mg y administrando un comprimido/día hasta cada 8 horas, hasta alcanzar los efectos deseados. Debido a sus efectos secundarios, ha sido relegada a un segundo plano.

La cabergolina es en la actualidad el fármaco de elección para tratar pacientes con hiperprolactinemia; es un potente agonista del receptor de dopamina D2 y 5 HT2. Se utiliza en dosis inicial de 0,25 a 0,5 mg una a dos veces a la semana y se incrementa semanalmente hasta conseguir concentraciones ideales de PRL.

Con una media de 0,5 a 1 mg/semana, su efecto máximo es a las 48 horas, en tanto que para la bromocriptina es de 6 horas. La duración del efecto de la cabergolina es de 14 días en pacientes con hiperprolactinemia y solo 9 días en voluntarios sanos. La dosis aconsejada del tratamiento de la hiperprolactinemia con cabergolina es incrementarla cada mes hasta que las cifras de PRL sérica se normalicen. Nuestra experiencia es incrementar la dosis cada semana y hacer determinaciones seriadas de PRL semanal hasta llegar al objetivo de alrededor de 20 a 25 ng/mL, lo que hace que sea un procedimiento más rápido y menos costoso.

La dosis promedio para microprolactinomas es de 0,5 mg/semana y para macroprolactinomas es de 1 mg/semana. Las pacientes con esta terapia normalizaron la PRL entre 82 y 90%,

menstruación 41,9%, ovularon 39,5% durante 2 años. Si bien en algunos pacientes se logra suspender el tratamiento, la mayoría de ellos requiere periodos mayores. La cabergolina normaliza los niveles de PRL en un 92% de pacientes con hiperprolactinemia idiopática y microprolactinoma (n = 244) y en 77% pacientes con macroprolactinoma (n = 181).

Tratamiento farmacológico de los prolactinomas: Toda paciente con micro y macroprolactinoma hipofisario requieren tratamiento farmacológico, preferiblemente con cabergolina administrada por largo tiempo, 2 a 3 años, en dosis bajas (0,5 a 3 mg una o dos veces por semana). Normaliza la PRL en 75 a 90% de los pacientes con micro o macroprolactinomas e induce la contracción del tumor en 60 a 80% de los pacientes con microprolactinomas y 50 a 70% de los pacientes con macroprolactinomas, con una disminución promedio en volumen tumoral de 72 a 92%.^{9,21,24}

Monitorización del tratamiento: Las recomendaciones generales deben adaptarse a la agresividad de la enfermedad, de modo que los macroprolactinomas invasivos requieren un seguimiento estrecho, incluso semanal, de PRL sérica, y los microprolactinomas pueden ser seguidos con una periodicidad de tiempo mayor: al mes de iniciar el tratamiento y después periódicamente (en función de la respuesta) para ajuste de dosis.⁵

El seguimiento con Resonancia nuclear magnética: Se aconseja hacerla a los 3 meses de iniciado el tratamiento en el caso del macroadenoma. No está establecido que sea necesaria en el caso del microprolactinoma, a menos que aumente la PRL o aparezcan nuevos síntomas. Después, control anual en el caso de los macroadenomas.

Los seguimiento con:

- a. **Campimetría:** Valoración inicial en macroadenomas, evaluar el riesgo de compresión del quiasma óptico, y después según su evolución.
- b. **Densitometría:** Inicial si existe historia de hipogonadismo y después valorar su repetición si la densitometría estaba comprometida.

c. Función hipofisaria: En macroadenomas al inicio del diagnóstico y después según la evolución. También se valorará en los microadenomas la función gonadal al inicio y luego de acuerdo a la recuperación esperada ; si no se recupera, se debe evaluar los niveles de PRL con miras a ajustar la dosis.¹⁶

Cirugía transesfenoidal

La cirugía está indicada cuando el tratamiento con agonistas dopaminérgicos no disminuye las concentraciones de PRL o el tamaño de los macroadenomas en más del 50%. En caso de microadenomas, solo una minoría de pacientes requiere cirugía; la cirugía suele limitarse a casos sin respuesta al tratamiento farmacológico, resistencia y con manifestaciones clínicas persistentes. Concentraciones de PRL prequirúrgicas superiores a 200 ng/L disminuyen el porcentaje de curación, tanto en micro como en macroadenomas.²⁵

Se recomienda que antes de la concepción se logre la normalización de las concentraciones de PRL y el tamaño tumoral sea menor de 10 mm.

La cirugía está indicada cuando: 1) el tratamiento médico es parcial o completamente ineficaz por intolerancia y/o resistencia a la terapia con agonistas de la dopamina (ocurre en el 10% de las pacientes); 2) hay macroadenomas quísticos que no responden al tratamiento con agonistas dopaminérgicos; 3) existe un aumento del tamaño del tumor a pesar de la terapia médica; 4) se produce apoplejía hipofisaria con síntomas de daño neurológico; 5) hay compresión del quiasma opsistente; 6) ocurre fuga de líquido cefalorraquídeo durante la administración de agonistas de la dopamina.⁹

La cirugía restablece la concentración de PRL en 85 a 90% de los pacientes con microprolactinomas y 18 a 80% de los pacientes con macroprolactinomas. La cirugía sola en pacientes con macroprolactinomas con extensión paraselar requiere tratamiento médico previo con el fin de reducir el tamaño tumoral, facilitar la resección quirúrgica y evitar mayores complicaciones. El éxito de la cirugía se basa en el tamaño del tumor, el grado de invasión y la experiencia del neurocirujano. La cirugía no es curativa.²¹

Complicaciones: El hipopituitarismo es una complicación común posquirúrgica, principalmente en pacientes con macroprolactinomas más que con microprolactinomas; además se puede presentar fístulas de líquido céfalorraquídeo, meningitis y diabetes insípida. Esta última generalmente es transitoria, con una duración aproximada de seis meses. La mortalidad global luego de cirugía transesfenoidal es de menos de 0,5%.²¹

Interrupción de los agonistas dopaminérgicos: La interrupción del tratamiento debe programarse en casos seleccionados, por temor a la recidiva con reaparición de la hiperprolactinemia y crecimiento del tumor. Las guías clínicas más recientes sugieren reducir la dosis de agonistas dopaminérgicos gradualmente, tanto como nos permita mantener la PRL dentro de la normalidad, hasta retirarla finalmente.

Determinar los niveles de PRL luego de 3 meses y continuar con controles cada 3 meses durante el primer año y luego anualmente, al menos 5 años, sobre todo en casos de macroadenomas.¹⁶

No interrumpir el tratamiento con agonistas dopaminérgicos en aquellos pacientes en los que el límite superior del adenoma se encuentre a menos de 5 mm del quiasma óptico, exista invasión de senos cavernosos, mantengan concentraciones elevadas de PRL y/o aumento o no reducción del tamaño tumoral.

Prolactinoma resistente a los agonistas de la dopamina (DA)

Se ha adoptado la definición sugerida por Molitch de prolactinoma resistente a los dopaminérgicos, quien la define como pacientes en que 1) no es posible normalizar los niveles de PRL con dosis máximas toleradas de agonistas dopaminérgicos (7,5 mg/día de bromocriptina o 2,0 mg/semana de cabergolina), en cuyo caso se pasa a una segunda opción, y 2) si no se logra la reducción del tumor a menos de 50% de su tamaño original, en cuyo caso está indicada la cirugía transesfenoidal, en pacientes que no responden a ninguna de las pautas anteriores, la radioterapia ni medicamentos experimentales como la temozolomida están indicados para controlar crecimientos agresivos.²⁶

Hiperprolactinemia y efectos indeseables a los dopaminérgicos

Trastornos psiquiátricos: Los síntomas y los trastornos de control impulsivo pueden ser desencadenados o agravados por el agonista de dopamina (DA); por lo tanto, es importante evaluar pacientes con trastornos psiquiátricos antes de prescribir dopaminérgicos y hacer un seguimiento cuidadoso en pacientes propensos o con antecedentes de trastornos psiquiátricos.⁸

En pacientes con hiperprolactinemia secundaria a la ingesta de medicamentos, con el fin de descartar el efecto del medicamento, se suspende la medicación y se hace una determinación de PRL luego de al menos 72 h de la suspensión de dicho fármaco. Algunos fármacos tienen un efecto prolongado, cuando son medicamentos de depósito, por lo que se debe evaluar la PRL según el tiempo de acción del medicamento.^{5,16}

Enfermedad cardiovascular: Se ha asociado a un mayor riesgo de valvulopatías al uso de dosis altas de dopaminérgicos en pacientes con enfermedad de Parkinson, lo que no ocurre en pacientes con hiperprolactinemia debido a que son más jóvenes y reciben una dosis mucho más pequeña (cabergolina, el equivalente a 0,25 mg/día en hiperprolactinemia vs. 4,1 mg/día en pacientes con enfermedad de Parkinson).²⁷ Varios autores sugieren *que no es* indispensable realizar de rutina control ecocardiográfico en los primeros años de tratamiento en pacientes que reciben 1 a 2 mg de cabergolina a la semana.⁵

Se sugiere solo en pacientes que requieran dosis iniciales elevadas de cabergolina (> 2 mg/semana), o al cabo de más 5 años de tratamiento.¹⁶ Las dosis convencionales de cabergolina, hasta 2 mg /semana, en pacientes con prolactinomas, no parecen tener ningún riesgo de anomalías de la válvula cardíaca. Sin embargo, algunos expertos recomiendan evaluar con examen clínico cardiovascular y ecocardiograma anual a toda paciente que recibe más de 2 mg/semana y que tengan un soplo audible o después de los 50 años de edad, con tratamiento con cabergolina; por lo tanto, una evaluación de ecocardiograma no sería recomendada para pacientes que reciben cabergolina en dosis de hasta 2 mg/semana.²³ Contrario a lo aconsejado por la FDA, que sugiere que todo paciente

tratado con cabergolina debe realizarse un ecocardiograma anual para detectar enfermedad cardíaca valvular²⁶.

Radioterapia: Debido a su baja eficacia y efectos secundarios a largo plazo, potencialmente graves, la radioterapia solo está indicada en 1) tumores agresivos e invasivos y 2) cuando la cirugía transesfenoidal es fallida o no exitosa. La radioterapia fraccionada convencional normaliza las concentraciones de PRL en cerca del 34% de los pacientes. El riesgo acumulado de hipopituitarismo posradioterapia posoperatoria es cerca del 50%, daño al nervio óptico en 0,8% a los 10-20 años, disfunción neurológica e incremento del riesgo de tumores cerebrales. Los riesgos quirúrgicos potenciales y el daño tisular encefálico secundario a la radioterapia deben discutirse con los pacientes, como parte del consentimiento informado.²¹

Tratamiento y anticoncepción: La paciente con hiperprolactinemia y que no desee embarazo se puede tratar con terapia hormonal de sustitución vigilando los niveles de PRL y evaluando el crecimiento tumoral. Si desea ser tratada, pero no desea embarazo, se le debe indicar un método anticonceptivo debido a que con el tratamiento las pacientes tienen ciclos regulares ovulatorios en un 90% y además se debe supervisar su masa ósea. Si la paciente desea embarazarse, luego de lograr los niveles basales de PRL, se inician inductores de ovulación, aunque muchas se embarazan espontáneamente.

Hiperprolactinemia y embarazo

Durante el embarazo la hipófisis puede duplicar su tamaño, por lo que los niveles de PRL puede alcanzar hasta 10 veces el valor inicial, 200 a 500 ng/mL, debido al incremento de estrógenos; por esto no se recomienda hacer mediciones seriadas. En el caso de embarazo y prolactinoma es necesario tener un control estricto de sus manifestaciones clínicas, vigilancia estricta que se efectúa de acuerdo con los síntomas que las pacientes puedan experimentar; en el caso de alteraciones visuales o cefalea intensa fronto-nasal se recomienda realizar campimetrías y resonancia magnética sin contraste para valorar el crecimiento de un posible

adenoma. El agrandamiento del tumor asintomático puede ocurrir durante embarazo.

En la programación previa al embarazo se aconseja suspender la cabergolina e introducir bromocriptina, fármaco de elección por tener mayor experiencia, aunque peor tolerado que la cabergolina. Ambos medicamentos atraviesan la barrera placentaria.

Se sabe que la bromocriptina en el embarazo no ha causado aumento del riesgo de malformaciones fetales en más de 2.500 embarazos. En tanto la experiencia con cabergolina es menor, aunque parecen similares. Sin embargo, algunos hallazgos recientes señalan la necesidad estudios y seguimientos del desarrollo neurológico en los niños expuestos *in utero* a cabergolina.¹⁶

Molich afirma que no parece haber aumento en resultados adversos del embarazo entre el uso de bromocriptina y cabergolina en comparación con la población general. Aunque la bromocriptina tiene un historial de seguridad comprobado para el embarazo, por lo cual es el tratamiento de elección. El uso de cabergolina en el embarazo es menor, pero no hay evidencia que indique que ejerce efectos deletéreos en el desarrollo del feto.²⁸

Si existe crecimiento tumoral se recomienda indicar bromocriptina, aunque cada vez hay mayor evidencia que sustenta la prescripción de cabergolina, porque induce una mayor disminución del tamaño tumoral de hasta en un 90%.

El empleo de agonistas dopaminérgicos no está aprobado durante todo el embarazo, solo en algunos casos de macroprolactinomas hasta el primer trimestre.¹⁶

La recomendación de continuar el tratamiento, preferiblemente con bromocriptina, se debe a la probabilidad de crecimiento tumoral en un microprolactinoma, del 5%, y en el macroprolactinoma 15 a 35%, crecimiento que puede afectar estructuras vecinas como resultado de la suspensión del agonista de dopamina y el efecto estimulante de los estrógenos. En algunos casos de embarazos con macroprolactinoma se recomienda reducir la dosis del fármaco hasta cumplir el tercer mes de gestación y en algunas pacientes es preferible mantener el tratamiento con igual medicación, durante todo el

embarazo, sobre todo cuando son invasivos o están cerca del quiasma óptico, por lo cual el tratamiento del macroprolactinoma en el embarazo es motivo de controversia.¹⁶

Tanto la bromocriptina como la cabergolina parecen ser igualmente seguras para el feto, cuando se usan para la inducción de embarazo y durante al menos 6 semanas de gestación; no se ha encontrado aumento espontáneo de abortos, embarazos ectópicos, enfermedad trofoblástica gestacional, embarazos múltiples, o malformaciones congénitas^{5,9,28,29}. Pacientes con hiperprolactinemia y aun con prolactinomas han continuado su embarazo en el primer trimestre con bromocriptina, sin tener incremento en la incidencia de malformaciones o abortos.

Las decisiones terapéuticas en mujeres con prolactinomas y embarazo se deben tomar según los síntomas y signos que presenten y no por las concentraciones plasmáticas de PRL.¹⁶

Lactancia y posparto. Después del embarazo es necesario evaluar los niveles de PRL y el tamaño del tumor porque durante el posparto puede haberse reducido o incluso desaparecido completamente el tumor. Se ha sugerido que los niveles elevados de estrógenos durante el embarazo pueden inducir áreas de necrosis tumoral y apoptosis. La tasa media de remisión de la hiperprolactinemia después del embarazo en ocho estudios fue del 27%, variando del 10 al 68%. La lactancia materna no parece estar asociada con riesgo de crecimiento tumoral, y está permitida en pacientes que desean lactar.³⁰

Suspensión del medicamento agonista de dopamina. No hay un signo para predecir si la interrupción del medicamento tendrá éxito. Se puede suspender el agonista dopaminérgico a las pacientes que hayan alcanzado la normoprolactinemia luego de 2 a 3 años de seguimiento y que no tengan evidencia de tumor visible en la resonancia magnética. Se ha notificado la interrupción exitosa del tratamiento con cabergolina en 31 a 75% de los pacientes con prolactinomas tratados durante al menos 2 años. Algunos pacientes pueden permanecer en remisión por largo tiempo después de un período de varios años de tratamiento con agonistas de la dopamina. El seguimiento se hace: 1) PRL sérica cada tres meses en el primer año, y posteriormente, cada

año; 2) RMN si la PRL aumenta por encima de las concentraciones normales.^{9,21}

¿Cómo manejar los medicamentos psicotrónico-inductores de hiperprolactinemia?

Tener en cuenta que pacientes con hiperprolactinemia inducida por psicotrónicos pueden tener una etiología alternativa para la elevación de PRL, tales como prolactinomas, hipotiroidismo primario, macroprolactinemia o pseudo-prolactinoma. Idealmente debe tenerse un nivel de referencia de PRL antes de iniciar el tratamiento, aunque por la urgencia del paciente casi nunca es posible. Algunas sociedades de endocrino sugieren suspender el medicamento por 3 días o sustituirlo con una droga alternativa si es inducida por psicotrónicos, luego se vuelve a medir los niveles de PRL. Sin embargo, la decisión de retirar o sustituir el medicamento siempre se debe hacer en conjunto con el psiquiatra del paciente. El medicamento debe ser retirado de manera segura, para lo que se requiere la asistencia del médico psiquiatra, debido al riesgo de una recaída de los síntomas psiquiátricos.

Si la hiperprolactinemia no coincide con el nivel del inicio de la terapia, se debe realizar una RMN hipofisaria para excluir o diagnosticar una lesión de la región sellar.³¹

Conclusiones

1. La hiperprolactinemia es uno de los trastornos endocrinos más comunes del eje hipotálamo-hipófisis en mujeres jóvenes y se asocia con disfunción ovulatoria e irregularidades menstruales.

2. Es un requisito tener una historia completa, examen físico y de laboratorio, que ayudan a orientar la investigación y el tratamiento.

3. Las causas más frecuentes de hemorragia uterina anormal (HUA) y niveles elevados de PRL sérica en las mujeres son las fisiológicas y las farmacológicas, que se deben descartar antes de estudiar las causas patológicas o tumoral e idiopática. El diagnóstico se debe dilucidar antes de iniciar el tratamiento.

4. Los antipsicóticos son la causa más común de hiperprolactinemia farmacológica.

5. El grado de aumento de PRL no solo depende de las características del fármaco (es

decir la clase de antipsicótico y la dosis administrada), sino también de la edad y sexo de la paciente.

6. Los agonistas de dopamina normalizan la PRL sérica en pacientes con hiperprolactinemia de causa idiopática sintomáticos y reducen las prolactinomas de manera efectiva.^{9,21}

Bibliografía

1. Benavides I.Z, A.P C, Montemayor I., R de E, Onatra W., H. P. Biorritmo de prolactina en mujeres en edad reproductiva vs. perimenopáusicas. *Rev Colomb Menopaus.* 2003;9(3):27-34.
2. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: Structure, Function, and Regulation of Secretion. *Physiol Rev.* 2000;80(4): 1523-631.
3. Majumdar A, Mangal N. Hyperprolactinemia. *J Hum Reprod Sci.* 2013;6(3):168.
4. Gómez-Tabares G. Prolactina: fisiología, actualización. *Rev Col. Menop.* 2007;13:14-9.
5. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(2): 273-88.
6. Barón G. Fundamentos de Endocrinología Ginecológica [Internet]. 1.ª ed. Vol. 1. *Contacto Gráfico*; 1998. 258 p. Disponible en: <https://docplayer.es/13165832-Fundamentos-de-endocrinologia-y-ginecologia-dr-german-baron-castaneda-m-d.html>
7. Vilar L, Freitas MC, Naves LA, Casulari LA, Azevedo M, Montenegro R, et al. Diagnosis and management of hyperprolactinemia: Results of a Brazilian multicenter study with 1234 patients. *J Endocrinol Invest.* 2008;31(5): 436-44.
8. Petit A, Piednoir D, Germain M-L, Trenque T. [Drug-induced hyperprolactinemia: a case-non-case study from the national pharmacovigilance database]. *Therapie.* 2003;58(2):159-63.
9. Vilar L, Abucham J, Albuquerque JL, Araujo LA, Azevedo MF, Boguszewski CL, et al. Controversial issues in the management of hyperprolactinemia and prolactinomas – An overview by the Neuroendocrinology Department of the Brazilian Society of Endocrinology

- and Metabolism. *Arch Endocrinol Metab.* 2018;62(2):236-63.
10. Zarate A-. Hiperprolactinemia. Guía terapéutica y diagnóstica. *Acta Médica Grupo Ángeles.* 2011;9:92-4.
 11. Melgar V, Espinosa, E., Sosa, E., Rangel, M.J., Cuenca, D., Ramírez, C., et al. Diagnóstico y tratamiento actual de la hiperprolactinemia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2016;54(1):110-21.
 12. Salazar-López-Ortiz C., Hernández Bueno J.A., González-Barcena D., López-Gamboa M., Ortiz-Plata A. et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hiperprolactinemia. *Ginecol Obstet Mex.* 2014; 82:123-42.
 13. Soutelo J., Faraj G. Acciones fisiológicas de la prolactina y los andrógenos en la reproducción. *Rev SAEGRE.* 2015;22:30-8.
 14. Espinos J.J, Calaf J. Prolactina, hiperprolactinemia y prolactinoma. *Endocrinología Ginecológica e Infertilidad.* G. Gómez T. Editorial Catorze.
 15. Vilar L, Fleseriu M, Bronstein MD. Challenges and pitfalls in the diagnosis of hyperprolactinemia. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014;58(1):9-22.
 16. Halperin Rabinovich I, Cámara Gómez R, García Mouriz M, Ollero García-Agulló D. Guía clínica de diagnóstico y tratamiento del prolactinoma y la hiperprolactinemia. *Endocrinol Nutr.* 2013;60(6):308-19.
 17. McKenna TJ. Should macroprolactin be measured in all hyperprolactinaemic sera? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71:466-9.
 18. St-Jean E, Blain F, Comtois R. High prolactin levels may be missed by immunoradiometric assay in patients with macroprolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996;44(3):305-9.
 19. Bjørø T, Mørkrid L, Wergeland R, Turtur A, Kvistborg A, Sand T, et al. Frequency of hyperprolactinaemia due to large molecular weight prolactin (150-170 kD PRL). *Scand J Clin Lab Invest.* 1995;55(2):139-47.
 20. Hattori N, Ishihara T, Saiki Y. Macroprolactinaemia: prevalence and aetiologies in a large group of hospital workers. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71(5):702-8.
 21. Adra A, El Zibdeh MY, Abdul Malek AMM, Hamrahian AH, Abdelhamid AMS, Colao A, et al. Differential diagnosis and management of abnormal uterine bleeding due to hyperprolactinemia. *Middle East Fertil Soc J.* 2016;21(3):137-47.
 22. Gómez-Tabares G., Posada E.G., Martínez C.M. Prolactina y prolactinomas: una visión global. *Rev Colomb Menopaus.* 2000; 6:12-28.
 23. Auriemma RS, Grasso LFS, Pivonello R, Colao A. The safety of treatments for prolactinomas. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(4):503-12.
 24. Kars M, Dekkers OM, Pereira AM, Romijn JA. Update in prolactinomas. *Neth J Med.* 2010 Mar;68(3):104-12.
 25. Landolt AM. Surgical treatment of pituitary prolactinomas: postoperative prolactin and fertility in seventy patients. *Fertil Steril.* 1981;35(6):620-5.
 26. Molitch ME. Management of medically refractory prolactinoma. *J Neurooncol.* 2014;117(3):421-8.
 27. Trifirò G, Mokhles MM, Dieleman JP, van Soest EM, Verhamme K, Mazzaglia G, et al. Risk of cardiac valve regurgitation with dopamine agonist use in Parkinson's disease and hyperprolactinaemia: a multi-country, nested case-control study. *Drug Saf.* 2012;35(2): 159-71.
 28. Molitch ME. Endocrinology in Pregnancy: Management of the pregnant patient with a prolactinoma. *Eur J Endocrinol.* 2015;172(5): R205-13.
 29. Tirosh A, Shimon I. Current approach to treatments for prolactinomas. *Minerva Endocrinol.* 2016;41(3):316-23.
 30. Glezer, A., Jallad R.S., Machado, M.C., Frago M.C., Bronstein M.D. Pregnancy and pituitary adenomas. *Minerva Endocrinol.* 2016;41(3):341-50.
 31. Johnsen E, Kroken RA, Abaza M, Olberg H, Jørgensen HA. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a cross-sectional survey. *J Clin Psychopharmacol.* 2008;28(6):686-90.
 32. Stalldecker G, Mallea-Gil MS, Guitelman M, Alfieri A, Ballarino MC, Boero L, et al. Effects of cabergoline on pregnancy and embryo-fetal development: retrospective study on 103 pregnancies and a review of the literature. *Pituitary.* 2010 Dec;13(4):345-50.345-50.

Preguntas para responder o investigar luego de leer el artículo*

- ¿Qué hormonas regulan el hipotálamo?
- ¿Qué es la Kisspeptina?
- ¿Dónde se genera la dopamina?
- ¿Cómo se liberan las endorfinas?
- ¿Cuando se hace ejercicio se liberan endorfinas?
- ¿Qué es la hormona PRL?
- ¿Cuántos aminoácidos tiene la PRL?
- ¿Dónde se sintetiza la PRL?
- ¿Cómo se inhibe la PRL?
- ¿Qué estimula la liberación de PRL?
- ¿Cuál es el nivel normal de PRL en la mujer?
- ¿Cómo se hace el examen de PRL?
- ¿Cómo producir más leche para amamantar al bebé?
- ¿Cómo funciona la hormona TSH?
- ¿Cómo se clasifica la hiperprolactinemia?
- ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas de hiperprolactinemia?
- ¿A qué nivel del eje HHO se alteran receptores de la hiperprolactinemia?
- ¿Cuál es la utilidad de los estudios de imagen para el diagnóstico? Cuándo está indicado el tratamiento de la hiperprolactinemia inducida por medicamentos?
- ¿Cuál es el tratamiento de elección para el control de la hiperprolactinemia inducida por medicamentos?
- ¿Cuáles son las indicaciones para el tratamiento del prolactinoma? Cuáles son los objetivos del tratamiento del prolactinoma?
- ¿Cuáles son los medicamentos de elección en el tratamiento del prolactinoma?
- ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los agonistas dopaminérgicos en el tratamiento del prolactinoma?
- ¿Cuáles son las indicaciones de tratamiento quirúrgico en el prolactinoma?
- ¿Cuáles son las indicaciones de radioterapia para el prolactinoma? Cuáles son las opciones de tratamiento en pacientes con hiperprolactinemia y embarazo?

* Tomado y adaptado de la referencia 10: Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hiperprolactinemia.