

Características clínicas y presencia de prolactinoma en mujeres con hiperprolactinemia

Carlos Alberto López-Clavijo¹, Juan Esteban Gaviria-Maya²,
Rodrigo Eduardo Henao-Flórez³, Dany Leandro Piedrahíta-Gutiérrez⁴

RESUMEN

Objetivos: caracterizar clínicamente a las pacientes que consultaron en InSer Pereira con diagnóstico de hiperprolactinemia, y determinar la prevalencia de prolactinomas.

Metodología: descripción retrospectiva de 45 pacientes con diagnóstico de hiperprolactinemia y estudio por resonancia magnética (RM) contrastada de la silla turca entre enero del 2008 y julio del 2013. Se evaluaron las manifestaciones clínicas, la etiología, el nivel sérico de prolactina y los hallazgos imaginológicos.

Resultados: las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron: infertilidad, galactorrea y oligomenorrea. Hubo 26 casos de prolactinoma (57,8 %) y 12 de hiperprolactinemia idiopática (26,6 %). De los prolactinomas, 23 fueron microadenomas (tamaño promedio: 5,1 mm; DE \pm 3,2 mm). El nivel sérico promedio de prolactina fue de 74,05 ng/mL (DE \pm 13,33 ng/mL). El 78 % de las pacientes con prolactinoma tenían la prolactina sérica por debajo de 70,0 ng/mL. No hubo asociación significativa entre el nivel sérico de prolactina y la presencia de prolactinoma.

Conclusión: los prolactinomas son la principal causa de hiperprolactinemia y se encuentran en su mayor parte con elevaciones ligeras de la prolactina sérica. Se recomienda hacer RM contrastada de la silla turca en pacientes con hiperprolactinemia, independientemente del nivel de prolactina.

¹ Ginecoobstetra. Especialista en Endocrinología de la Reproducción Humana e Infertilidad y en Cirugía ginecológica laparoscópica. Director Médico de InSer Pereira. Profesor adscrito de Ginecología y Obstetricia, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia. Profesor Titular, Fundación Universitaria Autónoma de las Américas, sede Pereira. *Fellow* en Biología Molecular y Biotecnología, Universidad Tecnológica de Pereira, Colombia.

² Ginecoobstetra, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia.

³ Residente de Ginecología y Obstetricia, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia.

⁴ Ginecoobstetra. Especialista en Endocrinología de la Reproducción Humana e Infertilidad, InSer Pereira. Profesor Titular, Fundación Universitaria Autónoma de las Américas, sede Pereira, Colombia.

Correspondencia: Dany Leandro Piedrahíta Gutiérrez; danyp110@hotmail.com

Recibido: abril 11 de 2015

Aceptado: julio 23 de 2015

Cómo citar: López-Clavijo CA, Gaviria-Maya JE, Henao-Flórez RE, Piedrahíta-Gutiérrez DL. Características clínicas y presencia de prolactinoma en mujeres con hiperprolactinemia. *Iatreia*. 2016 Jul-Sep;29(3):292-300. DOI 10.17533/udea.iatreia.v29n3a04.

PALABRAS CLAVE

Amenorrea; Galactorrea; Hiperprolactinemia; Infertilidad; Prolactina; Prolactinoma; Resonancia Magnética

SUMMARY

Clinical characteristics and presence of prolactinoma in women with hyperprolactinemia

Objectives: To clinically characterize women with hyperprolactinemia at InSer Pereira (Colombia) and to determine the prevalence of prolactinoma.

Methods: Retrospective description of 45 patients with hyperprolactinemia, and contrasted pituitary magnetic resonance (MR), between January 2008 and July 2013. Clinical manifestations, etiology, serum prolactin level, and MR findings were included.

Results: The most frequent clinical manifestations were: infertility, galactorrhea, oligomenorrhea. There were 26 cases of prolactinoma (57.8 %), and 12 of idiopathic hyperprolactinemia (26.6 %). Out of the 26 prolactinomas, 23 were microadenomas (average size 5.1 mm; SD \pm 3.2 mm). Average serum prolactin level was 74.05 ng/mL (SD \pm 13.33 ng/mL). 78 % of patients with prolactinoma had serum prolactin level under 70.0 ng/mL. No significant association was found between serum prolactin level and the presence of prolactinoma.

Conclusion: Prolactinomas are the main cause of hyperprolactinemia and they are found mostly with slight rise of serum prolactin. Pituitary MRI is recommended in patients with hyperprolactinemia, regardless of their prolactin level.

KEY WORDS

Amenorrhea; Galactorrhea; Hyperprolactinemia; Infertility; Magnetic Resonance Imaging; Prolactin; Prolactinoma

RESUMO

Características clínicas e presença de prolactinoma em mulheres com hiperprolactinemia

Objetivos: caracterizar clinicamente às pacientes que consultaram em InSer Pereira com diagnóstico

de hiperprolactinemia, e determinar a prevalência de prolactinomas.

Metodologia: descrição retrospectiva de 45 pacientes com diagnóstico de hiperprolactinemia e estudo por ressonância magnética (RM) contrastada da sela túrcica entre janeiro de 2008 e julho de 2013. Se avaliaram as manifestações clínicas, a etiologia, o nível sérico de prolactina e as descobertas imagiológicas.

Resultados: as manifestações clínicas mais frequentes foram: infertilidade, galactorreia e oligomenorreia. Houve 26 casos de prolactinoma (57,8 %) e 12 de hiperprolactinemia idiopática (26,6 %). Dos prolactinomas, 23 foram microadenomas (tamanho médio: 5,1 mm; DE \pm 3,2 mm). O nível sérico médio de prolactina foi de 74,05 ng/mL (DE \pm 13,33 ng/mL). 78 % das pacientes com prolactinoma tinham a prolactina sérica por debaixo de 70,0 ng/mL. Não houve associação significativa entre o nível sérico de prolactina e a presença de prolactinoma.

Conclusão: os prolactinomas são a principal causa de hiperprolactinemia e se encontram na sua maior parte com elevações ligeiras da prolactina sérica. Se recomenda fazer RM contrastada da sela túrcica em pacientes com hiperprolactinemia, independentemente do nível de prolactina.

PALAVRAS CHAVE

Amenorreia; Galactorreia; Hiperprolactinemia; Infertilidade; Prolactina; Prolactinoma; Ressonância Magnética

INTRODUCCIÓN

La hiperprolactinemia se considera el trastorno endocrino más común del eje hipotálamo hipofisario, caracterizado por el aumento del nivel sanguíneo de prolactina, lo que genera diversas alteraciones endocrinas secundarias al hipogonadismo, como trastornos del ciclo menstrual e infertilidad (1-3). Su prevalencia en la población adulta normal es del 0,4 %, y en mujeres en edad reproductiva con amenorrea secundaria, del 10 % al 25 %. Además, este trastorno se encuentra en el 30 % de las mujeres en edad reproductiva que presentan trastornos de la fertilidad (2). El cuadro clínico se caracteriza por amenorrea, oligomenorreia, infertilidad, galactorrea y trastornos de

la libido. Adicionalmente, se ha asociado la elevación persistente del nivel de prolactina con el desarrollo de resistencia a la insulina, disminución de la densidad mineral ósea, aumento de la progresión de enfermedades autoinmunes y mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama (2-7).

La hiperprolactinemia tiene muchas causas, entre ellas las fisiológicas, ciertos fármacos, los trastornos del eje hipotálamo-hipofisario y los adenomas hipofisarios productores de prolactina (2,3,8-10). Los prolactinomas constituyen del 25 % al 30 % de los tumores hipofisarios funcionantes y son la causa más frecuente de hiperprolactinemia persistente (9,11-14). Basados en su tamaño, se clasifican en microprolactinomas (menos de 10 mm) y macroprolactinomas (10 mm o más). Es controversial, en el enfoque diagnóstico, el grado de elevación de la prolactina sérica que indique la necesidad de hacer una resonancia magnética (RM) contrastada de la silla turca para documentar los adenomas. Algunos investigadores sugieren la evaluación con RM solo cuando el nivel de prolactina sérica sea mayor de 100 ng/mL (5,8,13). Otros recomiendan el estudio imaginológico para todas las pacientes con nivel de prolactina persistentemente elevado, cuando no haya una causa identificable de hiperprolactinemia secundaria (5,8).

En nuestro medio son escasos los datos epidemiológicos sobre hiperprolactinemia; ello se debe a diversos factores como el hecho de no estar incluidos los estudios de fertilidad en los planes de salud y la escasa disponibilidad de métodos diagnósticos como la RM. Además, no se cuenta con datos sobre las características clínicas de las pacientes, la etiología documentada en los casos de hiperprolactinemia y la prevalencia de los prolactinomas. El propósito del estudio fue caracterizar a las pacientes que asisten al Instituto de Fertilidad Humana InSer, Pereira, con diagnóstico de hiperprolactinemia, y determinar la prevalencia de prolactinomas. Además, se evaluaron la asociación entre los niveles de prolactina y las manifestaciones clínicas de hiperprolactinemia, la presencia de prolactinomas y el tamaño de estos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se obtuvo aprobación del Comité de Bioética de la Universidad de Caldas. Se hizo un estudio descriptivo

y retrospectivo, en el que se incluyeron las pacientes con diagnóstico de hiperprolactinemia evaluadas en el Instituto de Fertilidad Humana InSer de Pereira entre enero del 2008 y julio del 2013. Los datos se obtuvieron de las historias clínicas. En este centro se atienden consultas sobre trastornos de la fertilidad y ginecológicos en general, por lo que se incluyeron en el estudio ambos tipos de pacientes.

Se incluyó a todas las pacientes entre 15 y 49 años de edad con diagnóstico de hiperprolactinemia, definida como un nivel de prolactina sérica de 25 ng/mL o más en un *pool* de tres muestras. Para obtener este último se insertó un catéter intravenoso y se tomaron las muestras con intervalos de 15 minutos, las cuales se homogenizaron para hacer la medición. Además, las pacientes tenían RM contrastada de la silla turca. Se excluyeron las pacientes con diagnóstico de hiperprolactinemia sin estudio por RM, los casos de hiperprolactinemia en la infancia, las mujeres mayores de 50 años y las que estaban en embarazo o lactancia. En todos los casos se recomendaron la abstinencia sexual, evitar la actividad física extenuante la noche anterior y la mañana en que se iba a hacer la prueba, dormir al menos 6 horas la noche anterior y presentarse en ayunas.

Todos los estudios del nivel de prolactina se hicieron en dos laboratorios de referencia utilizando la técnica de electroquimioluminiscencia. Se consideraron como normales los valores por debajo de 25 ng/mL; los estudios imaginológicos se efectuaron en el mismo centro de RM y los interpretó uno de los dos radiólogos asignados a la lectura de imágenes cerebrales.

Se aplicó a las historias clínicas un instrumento de recolección de datos y se registraron los siguientes: edad, manifestaciones clínicas, etiología de la hiperprolactinemia, nivel de prolactina sérica en el *pool* y hallazgos en la RM.

Los datos se analizaron así: tablas de frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas; medidas estadísticas de tendencia central para las variables numéricas, y análisis de correlación de las variables por medio de las pruebas de Chi cuadrado de Pearson y de Spearman. Se consideraron significativos los valores *p* menores de 0,5. El análisis estadístico se llevó a cabo por medio del *software* SPSS licenciado a la Universidad de Caldas.

RESULTADOS

Se estudiaron 45 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión. La edad promedio fue de 32,6 años (DE \pm 5,4 años; rango 19 a 45 años). En cuanto a las manifestaciones clínicas, se hallaron, con mayor

frecuencia, las siguientes: infertilidad (55,6 %), galactorrea (42,2 %), oligomenorrea (35,6 %) y otros trastornos del ciclo menstrual como sangrado uterino anormal (26,7 %). Hubo además 5 casos que se manifestaron por cefalea y solo uno de alteraciones visuales (tabla 1).

Tabla 1. Manifestaciones clínicas de 45 pacientes con hiperprolactinemia*

Manifestación	n	%
Infertilidad	25	55,6
Galactorrea	19	42,2
Oligomenorrea	16	35,6
Otros trastornos del ciclo menstrual	12	26,7
Cefalea	5	11,1
Amenorrea	4	9,0
Pérdida recurrente del embarazo	4	9,0
Mastalgia	4	9,0
Alteraciones de la libido	3	6,6
Trastornos visuales	1	2,0

*Algunas pacientes tenían más de una manifestación

El valor promedio de prolactina en el *pool* sérico fue de 74,05 ng/mL (DE \pm 13,33 ng/mL). En 26 de las 45 pacientes (57,8 %) se halló prolactinoma en la RM. En 12 (26,6 %) se diagnosticó hiperprolactinemia idiopática debido a la normalidad de los hallazgos imagiológicos y la ausencia de otras causas probables. En 9 pacientes (20 %) se documentó hipotiroidismo, pero solo en 4 de ellas esta fue la única causa identificada, pues en las otras 5 se encontró, además del hipotiroidismo, un prolactinoma. En 6 pacientes (13,3 %) se diagnosticó síndrome de ovario

poliquístico, pero solo en 2 de ellas este se asoció a la hiperprolactinemia, pues en las otras 4, dicho síndrome era concomitante con un prolactinoma. Una paciente tenía alteraciones hipotalámicas y un aracnoidecele en los estudios de imágenes. En 4 pacientes (8,9 %) se documentó el uso de medicamentos antidepressivos que podrían estar relacionados con el desarrollo de hiperprolactinemia, pero 3 de ellas tenían además un prolactinoma y en una se diagnosticó hipotiroidismo de forma concomitante (tabla 2).

Tabla 2. Etiología de la hiperprolactinemia en 45 pacientes*

Etiología	n	%
Prolactinoma	26	57,8
Idiopática	12	26,6
Hipotiroidismo	9	20,0
Síndrome de ovario poliquístico	6	13,3
Consumo de medicamentos	4	8,9
Alteraciones hipotalámicas	1	2,0

*Algunas pacientes tuvieron más de un diagnóstico

De las 26 pacientes con prolactinomas diagnosticados por RM contrastada de la silla turca, 23 tenían microprolactinomas y 3, macroprolactinomas. Los

hallazgos de la RM clasificados de acuerdo con los valores séricos de prolactina se presentan en la tabla 3.

Tabla 3. Hallazgos de la RM de acuerdo con los valores de prolactina*

Nivel de prolactina (ng/mL)	RM normal	Microprolactinoma	Macroprolactinoma	Otros hallazgos
25-50	8	14	0	1
51-100	7	6	0	0
101-200	3	2	3	0
201 o más	0	1	0	0
Total	18	23	3	1

*Una paciente tenía aracnoidocele

El valor promedio de la prolactina sérica fue de 74,05 ng/mL (DE \pm 13,33 ng/mL). En las 3 pacientes con macroprolactinomas dicho valor fue mayor de 100 ng/mL. Además, 3 pacientes con microprolactinomas, de 6 mm, 4 mm y 2 mm, también excedieron dicho nivel, a saber: 599,7 ng/mL, 130,4

ng/mL y 133,7 ng/mL, respectivamente. El tamaño promedio de los prolactinomas fue de 5,1 mm (DE \pm 3,2 mm), el mínimo fue de 1,5 mm y el mayor, de 15,0 mm. La relación entre el nivel sérico de prolactina y el tamaño del prolactinoma se presenta en la figura 1.

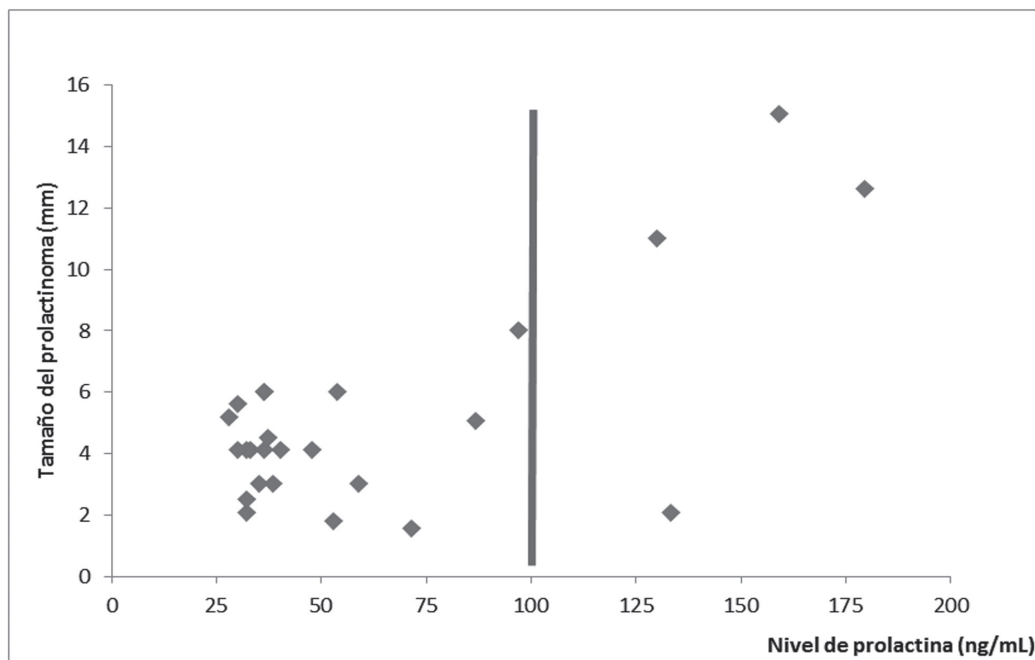


Figura 1. Correlación entre el nivel sanguíneo de prolactina y el tamaño del prolactinoma

En el grupo de pacientes con prolactinoma, se evaluaron los datos de acuerdo con el rango de edad, y se encontró que 34,6 % de las pacientes tenían entre 30-34 años, y había 23,1 % en cada uno de estos grupos etarios: 25-29 y 35-39 años (tabla 4).

Las manifestaciones clínicas más frecuentes de las pacientes con prolactinoma fueron: infertilidad (53,8 %), galactorrea (50 %), oligomenorrea (34,6 %) y otros trastornos del ciclo menstrual (19,2 %).

Se aplicó el test de Spearman para evaluar la relación entre el nivel sanguíneo de prolactina y la presencia de prolactinoma; el coeficiente r fue de -0,053, lo que muestra una relación negativa entre las variables, pero el valor de p no fue significativo (0,671). Se aplicó el test de Chi cuadrado de Pearson para determinar si había asociación entre las manifestaciones clínicas y la presencia de prolactinoma, pero no hubo hallazgos significativos ($p > 0,05$ para todos los síntomas) (tabla 5).

Tabla 4. Distribución de 26 pacientes con prolactinoma de acuerdo con la edad

Edad en años	n	%
Menos de 20	1	3,8
20-24	1	3,8
25-29	6	23,1
30-34	9	34,6
35-39	6	23,1
40-44	3	11,6

Tabla 5. Asociación entre las manifestaciones clínicas y la presencia de prolactinoma en pacientes con hiperprolactinemia

Síntoma	Prolactinoma			p
	Sí	No	Total	
Amenorrea	2	2	4	0,741
Oligomenorrea	9	7	16	0,878
Otros trastornos del ciclo menstrual	5	7	12	0,187
Galactorrea	13	6	19	0,217
Infertilidad	14	11	25	0,787
Cefalea	4	1	5	0,286
Trastornos visuales	1	0	1	0,387
Mastalgia	2	1	3	0,747
Alteraciones de la libido	2	0	2	0,216
Pérdida recurrente del embarazo	2	2	4	0,741

Además, se hizo un análisis para determinar la asociación entre el nivel de prolactina y el tamaño del prolactinoma. Para ello, se procedió a la estandarización de los datos por presentarse en dos escalas de medición distintas y se obtuvieron los puntajes Z de ambas variables. El test de Spearman mostró que se relacionan de manera positiva ($r = 0,311$), es decir, que a mayor tamaño del prolactinoma corresponde un nivel más alto de prolactina sérica. Sin embargo, el valor de p fue de 0,130, o sea, que no hubo una relación significativa.

DISCUSIÓN

Las principales manifestaciones clínicas de las pacientes con hiperprolactinemia fueron las siguientes: infertilidad, galactorrea, oligomenorrea y sangrado uterino anormal. La infrecuencia de otros síntomas como cefalea y trastornos visuales puede estar relacionada con la baja prevalencia de macroprolactinomas, a los cuales se asocian dichos síntomas. Además, la frecuencia de amenorrea (9 %) fue relativamente baja al compararla con los datos de la literatura, como los de Zargar y colaboradores (15): amenorrea en 30 % y el complejo amenorrea-galactorrea en 75 %. El porcentaje de infertilidad hallado en este estudio (55,6 %) es similar al 48 % informado por Bayrak y colaboradores (16), en cuyo estudio la infertilidad fue el síntoma más común; sin embargo, debe tenerse en cuenta que la alta prevalencia de infertilidad también se puede atribuir a que nuestro estudio se llevó a cabo en un centro donde se trata a este tipo de pacientes, aunque entre las seleccionadas también existían otros motivos de consulta.

En cuanto a las causas de hiperprolactinemia, se logró documentar la presencia de prolactinoma en 26 de las 45 pacientes (57,8 %) de acuerdo con los hallazgos en la RM. Este dato es similar al de Vilar y colaboradores (17) que fue del 56 %, mientras que en el de Bayrak y colaboradores (16) se hallaron adenomas en el 74 %. La frecuencia de otras enfermedades como hipotiroidismo y síndrome de ovario poliquístico fue del 17,8 % y el 13,3 %, respectivamente, similar a la informada en la literatura (5,16,18,19). Sin embargo, en la mayor parte de los casos las pacientes con dichos diagnósticos presentaban de forma concomitante prolactinoma. No obstante, hacer los estudios

necesarios para descartar estas enfermedades es parte del enfoque diagnóstico de estas pacientes. A diferencia de lo reportado en la literatura, en nuestras pacientes fue infrecuente el consumo de medicamentos relacionados con elevación del nivel de prolactina; los más frecuentes fueron los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la recaptación de serotonina. Otros autores han hallado que los fármacos son la causa más común de hiperprolactinemia no tumoral (5,8,20). Sin embargo, la mayoría de las pacientes en quienes se documentó el uso de estos medicamentos presentaron de forma concomitante prolactinoma. La hiperprolactinemia idiopática, diagnosticada por los hallazgos imaginológicos normales y la ausencia de otra causa que la explique, se presentó en 12 de las 45 pacientes (26,6 %), frecuencia similar al 26 % hallado por Bayrak y colaboradores (16), pero muy diferente de la informada por Souter y colaboradores (21), quienes estudiaron 88 pacientes y hallaron hiperprolactinemia idiopática en 60,9 % y prolactinomas solo en 19,5 %.

En las 26 pacientes en quienes se demostraron prolactinomas, el nivel promedio de prolactina fue de 74,05 ng/mL (DE \pm 13,33), lo cual evidencia que la mayor parte de los adenomas hipofisarios se presentan con elevaciones ligeras de los niveles sanguíneos de prolactina. Estos resultados son similares a los de Bayrak y colaboradores (16): 52 % de los microadenomas se presentaban con valores por debajo de 100 ng/mL; también en el estudio de Souter y colaboradores (21) la mayoría de los adenomas cursaban con ligeras elevaciones de la prolactina.

El tamaño promedio de los prolactinomas fue de 5,1 mm (DE \pm 3,2 mm). Se hallaron 3 casos de macroprolactinomas y 2 de microadenomas con niveles de prolactina mayores de 100 ng/mL, lo que está de acuerdo con lo reportado en la literatura, según la cual, es más probable hallar un prolactinoma cuando el valor de prolactina supera los 100 ng/mL.

No se halló correlación entre las manifestaciones clínicas y la presencia de prolactinoma, o sea, que ningún síntoma se relacionó con una mayor probabilidad de presentar este adenoma. Tampoco se halló asociación entre el nivel sérico de prolactina y la presencia de prolactinoma. Se halló que el nivel de prolactina y el tamaño del prolactinoma se correlacionan de forma positiva, es decir, que cuanto mayor

sea el tamaño del adenoma mayor será el nivel de prolactina. Sin embargo, los datos no fueron estadísticamente significativos, lo que puede estar asociado a la presencia de otras variables, o explicarse por el tamaño reducido de la población estudiada. No obstante, el análisis reveló dicha tendencia, que se correlaciona con los datos obtenidos por Bayrak y colaboradores (16) y con las actuales guías de manejo (5), en las que se muestra una clara correlación significativa entre estas variables.

Nuestros resultados pueden ser importantes para evaluar las características clínicas de la hiperprolactinemia y conocer la prevalencia de los adenomas hipofisarios productores de prolactina y su comportamiento paraclínico e imaginológico. Continúa la controversia acerca del grado de elevación de la prolactina sérica necesario para indicar la RM (5,16,18,21,22,23). Los datos obtenidos en este estudio pueden sugerir la necesidad de cambiar el enfoque diagnóstico y probablemente el punto de corte en el nivel de prolactina sérica para recurrir a estudios de imágenes. El entendimiento de la hiperprolactinemia como una enfermedad metabólica que disminuye la densidad mineral ósea, altera el metabolismo de los carbohidratos, aumenta el riesgo de cáncer de mama, produce hiperandrogenismo y afecta de forma persistente la fertilidad (1,4,5,12) obliga a que el diagnóstico sea oportuno y el tratamiento, adecuado. La hiperprolactinemia persistente luego de suspender los agonistas dopaminérgicos para tratamiento de la hiperprolactinemia idiopática podría ser solo el reflejo de tratamientos muy cortos de prolactinomas no sospechados, y por ende no diagnosticados, en los que solo se piensa al encontrar nuevas elevaciones de la prolactina, que obligan a solicitar estudios de imágenes para evidenciar la lesión; todo ello se traduce en retrasos en el diagnóstico y el tratamiento.

El estudio tuvo dos limitaciones importantes: la primera fue el tamaño reducido de la población, lo que puede interferir en el análisis de las asociaciones y en la posibilidad de generar datos con mayor validez estadística. La segunda fue haberlo efectuado en un centro de fertilidad, lo que podría haber sesgado algunos de los resultados como la alta prevalencia de infertilidad, aunque la institución atiende también pacientes por otros motivos. No obstante, estos hallazgos pueden ser el punto de partida de nuevas

investigaciones de tipo prospectivo que puedan dar resultados con mayor peso y capacidad para resolver la controversia presente.

CONCLUSIÓN

Una de las principales causas de hiperprolactinemia son los prolactinomas que se pueden encontrar incluso en pacientes con elevaciones ligeras de la prolactina sérica. Se recomienda hacer nuevas investigaciones para definir si se debe recurrir a la RM contrastada de la silla turca en todos los casos de hiperprolactinemia independientemente del nivel sérico de prolactina.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Prabhakar VKB. Hyperprolactinaemia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008 Apr;22(2):341-53.
2. Mancini T, Casanueva FF, Giustina A. Hyperprolactinemia and prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008 Mar;37(1):67-99. viii.
3. Chahal J, Schlechte J. Hyperprolactinemia. *Pituitary.* 2008;11(2):141-6.
4. Tworoger SS, Hankinson SE. Prolactin and breast cancer etiology: an epidemiologic perspective. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2008 Mar;13(1):41-53.
5. Halperin Rabinovich I, Cámara Gómez R, García Mouriz M, Ollero García-Agulló D; Grupo de Trabajo de Neuroendocrinología de la SEEN. Guía clínica de diagnóstico y tratamiento del prolactinoma y la hiperprolactinemia. *Endocrinol Nutr.* 2013 Jun-Jul;60(6):308-19.
6. Wang AT, Mullan RJ, Lane MA, Hazem A, Prasad C, Gathaiya NW, et al. Treatment of hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2012 Jul;1:33.
7. Bernabeu I, Casanueva FF. Metabolic syndrome associated with hyperprolactinemia: a new indication for dopamine agonist treatment? *Endocrine.* 2013 Oct;44(2):273-4.
8. Fritz MA, Speroff L. Neuroendocrinology. In: Seigafuse A, editor. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 157-97.

9. Karasek M, Pawlikowski M, Lewiński A. [Hyperprolactinemia: causes, diagnosis, and treatment]. *Endokrynol Pol*. 2006 Nov-Dec;57(6):656-62. Polish.
10. Glezer A, Bronstein MD. Approach to the patient with persistent hyperprolactinemia and negative sellar imaging. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Jul;97(7):2211-6.
11. Klibanski A. Clinical practice. Prolactinomas. *N Engl J Med*. 2010 Apr;362(13):1219-26.
12. Colao A. The prolactinoma: Review. *Res Clin Endocrinol Metab*. 2009 Oct;23(5):575-96.
13. Lake MG, Krook LS, Cruz SV. Pituitary adenomas: an overview. *Am Fam Physician*. 2013 Sep;88(5):319-27.
14. Kim YM, Choi JH, Lee B, Yoo HW. Clinical course and endocrinological characteristics of prolactinoma in children and adolescents. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2013(Suppl 1):197.
15. Zargar AH, Laway BA, Masoodi SR, Bhat MH, Wani AI, Bashir MI, et al. Clinical and etiological profile of hyperprolactinemia--data from a tertiary care centre. *J Assoc Physicians India*. 2005 Apr;53:288-90.
16. Bayrak A, Saadat P, Mor E, Chong L, Paulson RJ, Sokol RZ. Pituitary imaging is indicated for the evaluation of hyperprolactinemia. *Fertil Steril*. 2005 Jul;84(1):181-5.
17. Vilar L, Freitas MC, Naves LA, Casulari LA, Azevedo M, Montenegro R Jr, et al. Diagnosis and management of hyperprolactinemia: results of a Brazilian multicenter study with 1234 patients. *J Endocrinol Invest*. 2008 May;31(5):436-44.
18. Cortet-Rudelli C, Sapin R, Bonneville JF, Brue T. Etiological diagnosis of hyperprolactinemia. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2007 Jun;68(2-3):98-105.
19. Ormachea Salcedo P, Sánchez Enriquez R, Callisaya Huahuamullo J, Salcedo Ortiz L. Frecuencia de adenoma hipofisiario en relación a la determinación de prolactina, Hospital Obrero N° 1. Noviembre-Febrero de 2008, Bolivia. *BIOFARBO*. 2008 Dic;16:61-6.
20. Molitch ME. Prolactin in Human Reproduction. In: Strauss J, Barbieri R, editors. *Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology*. 6^a ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2009. p. 57-78.
21. Souter I, Baltagi LM, Toth TL, Petrozza JC. Prevalence of hyperprolactinemia and abnormal magnetic resonance imaging findings in a population with infertility. *Fertil Steril*. 2010 Aug;94(3):1159-62.
22. Crosignani PG. Current treatment issues in female hyperprolactinaemia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006 Apr;125(2):152-64.
23. Bussone G, Usai S, Moschiano F. How to investigate and treat: headache and hyperprolactinemia. *Curr Pain Headache Rep*. 2012 Aug;16(4):365-70.

