

Comportamiento clínico-epidemiológico de la hiperprolactinemia idiopática y tumoral

Clinical-epidemiological behavior of idiopathic and tumorous hyperprolactinemia

MSc. Yordania Velázquez Guerra¹<https://orcid.org/0000-0002-2594-4361>

Esp. Luis Enrique Hernández Guerra² <https://orcid.org/0000-0003-3627-1753>

Msc. Wilder Zaldívar Leal¹ <https://orcid.org/0000-0003-4804-0821>

Msc. Ana María Pérez Berlanga^{2*}<https://orcid.org/0000-0001-6063-9891>

Lic. Annarelis Pérez Pupo² <https://orcid.org/0000-0002-1496-325X>

¹ Policlínico Mario Muñoz Monroy. Rafael Freyre. Holguín, Cuba.

²Hospital General Universitario Vladimir Ilich Lenin. Holguín, Cuba.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: apberlanga@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La hiperprolactinemia es el trastorno más común del eje hipotálamo-hipofisario. Se debe al aumento de la hormona prolactina en sangre.

Objetivo: Caracterizar el comportamiento de la hiperprolactinemia tumoral e idiopática.

Método: Se realizó un estudio de serie de casos en la consulta de Endocrinología del Hospital Universitario Vladimir Ilich Lenin, Holguín, Cuba, de enero 2018 a junio 2019. El universo estuvo integrado por 89 mujeres con hiperprolactinemia idiopática y tumoral; la muestra, constituida por 76 pacientes, se seleccionó de forma intencional. Se aplicó la prueba de hipótesis para comparación de dos proporciones y chi cuadrado.

Resultados: Predominaron la hiperprolactinemia idiopática (57,9%), la infertilidad (22,4%) y, en el caso de la tumoral, los trastornos menstruales y la galactorrea (15,8%), con prolactinas superiores a 1000 mUI/mL. En ambos grupos existió una media de 32 años al diagnóstico.

A los 6 meses de tratamiento existió eficacia bioquímica con la bromocriptina (5 mg/día) en el 73,5%, y con la cabergolina (1 mg/semana) en el 90,5%. Prevalcieron los síntomas digestivos como reacciones adversas (44,8%).

Conclusiones: La hiperprolactinemia idiopática predominó sobre la tumoral, sin diferencias en cuanto a la edad al diagnóstico. Las cifras más elevadas de prolactina se relacionaron con la causa tumoral, siendo en ésta, el trastorno menstrual y la galactorrea los síntomas más frecuentes, mientras que en la idiopática, resultó la infertilidad. La bromocriptina (5 mg/día) y cabergolina (1 mg/semana) fueron más efectivas respecto al resto de las dosis empleadas en cada uno de estos medicamentos. Los efectos adversos más comunes fueron síntomas digestivos.

Palabras clave: hiperprolactinemia, idiopática, tumoral.

ABSTRACT

Introduction: Hyperprolactinemia is the most common disorder of the hypothalamic-pituitary axis. It occurs due to an increase of the hormone prolactin in blood.

Objective: To characterize the behavior of the idiopathic and tumorous hyperprolactinemia.

Methods: A descriptive study of several cases was carried out in the endocrinology consultation at Vladimir Ilich Lenin Hospital, Holguín, Cuba, from January 2018 to June 2019. The universe was composed by all the women suffering from idiopathic and tumorous hyperprolactinemia; the sample consisted of 76 patients and it was intentionally selected. The hypothesis test for comparison of two proportions and chi-square were applied.

Results: Idiopathic hyperprolactinemia turned out to be predominant (57.9%); infertility was present in 22.4% of the patients and, in the case of the tumorous, menstrual disorders and galactorrhea (15.8%), with prolactins above 1000 mIU/mL. The average age in both groups was 32 when diagnosed. After 6 months of treatment, there was biochemical efficacy with Bromocriptine (5 mg/day) in 73.5%, and with Cabergoline (1 mg/week), in 90.5%. Digestive symptoms prevailed as adverse reactions with 44.8%.

Conclusions: There was a predominance of idiopathic hyperprolactinemia over the tumorous one, with no differences in age at diagnosis.

The highest levels of prolactin were related to the tumorous hyperprolactinemia, in which menstrual disorder and galactorrhea were found to be the most common symptoms; whereas infertility was the most common symptom of the idiopathic type. Bromocriptine (5 mg/day) and Cabergoline (1 mg/week) were more effective than the other dosages used in each of these drugs. Digestive symptoms were the most common side effects.

Key words: hyperprolactinemia, idiopathic, tumorous.

Recibido: 13/12/2020.

Aprobado: 12/01/2021.

Introducción

La hiperprolactinemia es el más común de los trastornos del eje hipotálamo-hipofisario y consiste en el aumento de los niveles de la hormona prolactina en sangre. Es más frecuente en mujeres con una relación 10:1, aunque después de la quinta década de la vida la frecuencia es la misma para ambos sexos. En más del 10% de la población se puede detectar hiperprolactinemia subclínica. ⁽¹⁾

En la población abierta se estima una prevalencia de hiperprolactinemia de 0,4%, y del 5% en mujeres que acuden a clínicas de planificación familiar, considerada como la frecuencia de hiperprolactinemia en mujeres asintomáticas pero infértiles. ⁽²⁾

Entre mujeres con amenorrea primaria, oligomenorrea y sangrado uterino disfuncional, la prevalencia es baja; sin embargo, en mujeres con amenorrea secundaria, llega a ser de entre 5,5% en mujeres de 11 a 20 años de edad, y 13,8% para las de 21 a 30 años. En el caso de mujeres con galactorrea la prevalencia es de 25%; si además existen alteraciones menstruales se eleva a 46%. ^(3,4,5,6,7,8)

Los prolactinomas son el tipo de tumores funcionantes de la hipófisis anterior más usual en la práctica clínica. Es la causa más común de hiperprolactinemia sostenida, después de los fármacos y el hipotiroidismo, y representa alrededor del 50% de los adenomas de la adenohipófisis. Su prevalencia es de aproximadamente 500 casos por millón de habitantes y su incidencia es de 27 casos por millón por año. ^(1,2)

La hiperprolactinemia idiopática se define como la presencia de niveles elevados de prolactina sérica en pacientes que no se ha demostrado enfermedades del sistema nervioso central e hipofisaria, ni se ha reconocido otras causas de la secreción aumentada de la prolactina. ^(1,9)

En la consulta de Endocrinología del Hospital General Universitario Vladimir Ilich Lenin de Holguín, se realiza el seguimiento a pacientes con esta entidad clínica, pero ningún estudio en la provincia ha evaluado su relevancia clínica en dicho contexto; por lo que este trabajo se propuso caracterizar el comportamiento clínico-epidemiológico de la hiperprolactinemia idiopática y tumoral.

Método

Se realizó un estudio de serie de casos que abarcó a pacientes femeninas con hiperprolactinemia tumoral e idiopática, procedentes de la consulta de Endocrinología del Hospital General Universitario Vladimir Ilich Lenin de Holguín, Cuba, en el período de enero de 2018 a junio de 2019; constituyendo así un universo de 89 mujeres.

Fueron incluidas, previo consentimiento informado, las pacientes entre 20 y 45 años de edad con diagnóstico clínico de hiperprolactinemia tumoral e idiopática. Se excluyeron las pacientes con otras causas de hiperprolactinemia y las que no completaron el estudio y/o el tratamiento. La selección de la muestra se realizó de forma intencional de casos tipos (76 pacientes).

El diagnóstico de hiperprolactinemia se realizó cuando los valores de prolactina en sangre se encontraron por encima del límite superior del rango de referencia (496 mUI/mL o 20 ng/mL); y según la causa: tumoral, cuando se evidenciaron, por estudios imagenológicos, cambios morfológicos compatibles con adenoma hipofisario, e idiopática, cuando se descartaron otras causas no tumorales y sin evidencia de adenoma hipofisario (diagnóstico de exclusión).

Se tuvieron en cuenta variables como: causa de hiperprolactinemia, edad al diagnóstico, valores agrupados de prolactina plasmática, manifestaciones clínicas más frecuentes; y con respecto al tratamiento empleado con los agonistas dopaminérgicos, la respuesta terapéutica según el tiempo y la dosis del tratamiento, además los efectos colaterales de éste.

A las pacientes se les realizó anamnesis y examen físico exhaustivos; estudios de la función hepática y renal (ASAT, ALAT y creatinina); dosificación de hormonas: prolactina (PRL), tiroxina (T_4), tirotrópica (TSH); y, como estudio de imagen, resonancia magnética nuclear (RMN).

La determinación de los parámetros bioquímicos se realizó en el laboratorio clínico de la referida institución. Se utilizaron muestras de sangre venosa (plasma) siguiendo las buenas prácticas de laboratorio, en las que se cuantificó la concentración de los parámetros mediante métodos analíticos enzimáticos, espectrofotométricos, a través del analizador químico MINDRAY BS-200.

La dosificación hormonal se llevó a cabo en el laboratorio de Reproducción Asistida del propio hospital, por el método de electroquimioluminiscencia, en equipo HITACHI cobas e411; y, en el caso de la RMN, se realizó en el Hospital Clínico Quirúrgico Lucía Íñiguez Landín, en equipo PHILIPS PANORAM 0.27 T.

Los materiales y equipos cumplieron con las normativas internacionales requeridas. Se procuró la unicidad en las condiciones ambientales, el empleo de personal técnico capacitado, y adecuación de los parámetros técnicos para una máxima calidad de los resultados.

En la respuesta terapéutica, se consideró eficacia bioquímica cuando los valores de prolactina plasmática regresaron al rango de referencia luego de tres meses de tratamiento con la última dosis; parcialmente eficaz cuando disminuyó el valor de ésta por lo menos el 50% del valor inicial; y fracaso, cuando no se modificaron de manera favorable las cifras de la hormona o lo hicieron en menos del 50%.

Durante las 12 primeras semanas del estudio las pacientes que utilizaron la cabergolina (42 casos) lo hicieron a 0,5 mg/semana. La Bromocriptina, prescrita en 34 pacientes, se inició a 0,625 mg/día (dosis de tolerancia), y luego se aumentó la dosis semanalmente hasta alcanzar 2,5 mg/día. Las dosis se modificaron cada tres meses en dependencia de las concentraciones de prolactina plasmática de cada paciente.

Se realizó el procesamiento estadístico con los programas *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) V 15.0 y Medcalc. Se emplearon medidas descriptivas como frecuencias absolutas y porcentajes, cálculo de media (X), desviación standard (S) y rango de valores para variables cuantitativas continuas. Se aplicó la prueba de hipótesis para la comparación de dos proporciones y la prueba chi-cuadrado de independencia con un nivel de significación de 0,05. Se cumplieron los principios éticos para este tipo de estudio. Esta investigación fue aprobada por el Consejo Científico y el Comité de Ética de la institución. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado.

Resultados

La hiperprolactinemia idiopática predominó (57,9%), con respecto a la causa tumoral, a pesar de no existir diferencias estadísticas.(tabla I).

Tabla I. Distribución según causa de la hiperprolactinemia y edad al diagnóstico

Diagnóstico causal	Edad al diagnóstico (años)		
	Media	Desviación estándar	Rango
Idiopática n=44 (57,9%)	32	6	26-38
Tumoral n=32 (42,1%)	32	7	26-38
Z = 1,78; p = 0,07			

Se efectuó una comparación de los valores agrupados de prolactina plasmática y las manifestaciones clínicas más frecuentes, con las causas de hiperprolactinemia (tabla II), donde se destacó que los valores de prolactina mayor de 1000 mUI/mL predominaron en la causa tumoral (68,7%). Es importante resaltar que el 44,7% de la muestra presentó prolactinemia mayor de 1000 mUI/mL.

Después de realizada la prueba de hipótesis para la comparación de dos proporciones se encontró significación estadística, por lo que se puede plantear que en la hiperprolactinemia tumoral se presentaron los mayores valores de prolactina plasmática.

La infertilidad predominó, de modo general, como manifestación clínica (26,3%), coincidiendo además en la hiperprolactinemia idiopática con 22,4%. Sin embargo, en la causa tumoral se destacaron los trastornos menstruales concomitantes con galactorrea en el 15,8%.

Tabla II. Valores agrupados de prolactina plasmática y manifestaciones clínicas más frecuentes según causa de la hiperprolactinemia

	Causas de Hiperprolactinemia					
	Idiopática (n=44)		Tumoral (n=32)		Total (n=76)	
Valores de prolactina	n	%	n	%	n	%
< 1000 mUI/L	32	72,7	10	31,3	42	55,3
> 1000 mUI/L	12	27,3*	22	68,7*	34	44,7
Manifestaciones clínicas**						
Infertilidad	17	22,4	3	3,9	20	26,3
Trastorno menstrual + galactorrea	7	9,2	12	15,8	19	25
Trastorno menstrual + infertilidad	7	9,2	6	7,9	13	17,1
Galactorrea + infertilidad	7	9,2	5	6,6	12	15,8
Galactorrea	4	5,3	5	6,6	9	11,8
Cefalea	0	0	6	7,9	6	7,9
Trastorno menstrual	2	2,6	1	1,3	3	3,9
*Z = 3,35; p = 0,00						
** Algunas pacientes presentaron más de una manifestación clínica						

En cuanto a la respuesta terapéutica a los agonistas dopaminérgicos empleados según el tiempo de tratamiento (tabla III), la cabergolina presentó mayor efectividad en relación con la bromocriptina, a los 6 meses de tratamiento se logró una eficacia bioquímica con la bromocriptina en un 73,5%, mientras que con la cabergolina se logró un 90,5%.

Tabla III. Respuesta terapéutica a los agonistas dopaminérgicos según el tiempo de tratamiento

Tiempo de tratamiento (meses)	Respuesta terapéutica											
	Eficacia bioquímica				Parcialmente eficaz				Fracaso			
	Bromocriptina		Cabergolina		Bromocriptina		Cabergolina		Bromocriptina		Cabergolina	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
3	6	17,6	10	23,8	18	52,9	24	57,1	10	29,4	8	19
6	25	73,5	38	90,5	23	67,6	29	69	14	41,2	11	26,2
9	32	94,1	40	95,2	24	70,6	30	71,4	15	44,1	12	28,6
12	34	100	42	100	-	-	-	-	-	-	-	-
18	34	100	42	100	-	-	-	-	-	-	-	-

Con respecto a la dosis del tratamiento medicamentoso empleado se mostró que, en relación con la bromocriptina, la eficacia bioquímica se obtuvo con la dosis de 5 mg/día en el 55,9%; y, en el 57,1% con la cabergolina a dosis de 1 mg/semana (tabla IV).

Después de realizada la prueba chi-cuadrado (χ^2) se encontró significación estadística, por lo que se puede afirmar que existió mayor eficacia bioquímica con bromocriptina (5 mg/día) y cabergolina (1 mg/semana), con respecto al resto de las dosis empleadas en cada uno de estos medicamentos.

Tabla IV. Respuesta terapéutica a la dosis del tratamiento medicamentoso empleado

Medicamento (dosis)	Respuesta terapéutica						Prueba de razón de verosimilitudes
	Eficacia bioquímica		Parcialmente eficaz		Fracaso		
	n	%	n	%	n	%	
Bromocriptina 2,5 mg/día	6	17,6	18	52,9	10	29,4	$\chi^2 = 23,30$ $p = 0,01$
Bromocriptina 5 mg/día	19	55,9	5	14,7	4	11,8	
Bromocriptina 7,5-10 mg/día	9	26,5	1	2,9	1	2,9	
Cabergolina 0,5 mg/semana	10	23,8	24	57,1	8	26,2	$\chi^2 = 25,25$ $p = 0,01$
Cabergolina 1 mg/semana	24	57,1	5	9,5	3	9,5	
Cabergolina 1,5-2mg/semana	8	19,1	1	2,4	1	2,4	

Los efectos colaterales al tratamiento (tabla V) predominaron en las pacientes que usaron la bromocriptina como terapéutica, siendo los síntomas digestivos los más frecuentes para ambos medicamentos, con un total de 34 pacientes (30,3 y 14,5% para la bromocriptina y la cabergolina, respectivamente).

Tabla V. Efectos colaterales de los agonistas dopaminérgicos empleados

Efectos colaterales*	Bromocriptina (n = 34)		Cabergolina (n = 42)	
	n	%	n	%
Síntomas digestivos	23	30,3	11	14,5
Hipotensión postural	3	3,9	1	1,3
Congestión nasal	2	2,6	1	1,3
Vértigos	6	7,9	4	5,3
Manifestaciones psiquiátricas	0	0	0	0

* Algunas pacientes presentaron más de un efecto colateral

Discusión

La hiperprolactinemia es motivo frecuente de consulta y representa un reto diagnóstico en muchos casos. Para llegar a un diagnóstico correcto se requiere una evaluación sistemática; con un adecuado interrogatorio y exploración física se puede llegar a la etiología de la mayoría de los pacientes afectos. ⁽²⁾

La frecuencia de la hiperprolactinemia idiopática sobre la tumoral fue superior a la que perciben Glezer et al. ⁽⁸⁾ en Sao Paulo, Saejong en Thailandia, ⁽¹⁰⁾ Soto-Pedre en Scotland ⁽¹¹⁾ y Salazar en México. ⁽¹⁾

La normalización espontánea de las concentraciones de prolactina acontece hasta en un 30% de los pacientes con hiperprolactinemia idiopática. Sin embargo, algunos científicos avalan que, probablemente, la hiperprolactinemia idiopática se deba a adenomas hipofisarios pequeños, no visibles en las pruebas de imagen y que generan elevaciones hormonales leves. Esta hipótesis es considerada debido a que, finalmente, hasta en un 10% de los casos se detecta un microadenoma, cuya progresión a macroadenoma es poco frecuente. ⁽¹²⁾

La hiperprolactinemia por prolactinomas transcurre, generalmente, con niveles de prolactina mayores de 250 ng/mL; cifras superiores a 500 ng/mL casi siempre son indicativas de la presencia de un macroprolactinoma. Varios son los estudios que demuestran la relación entre la causa tumoral y las mayores cifras de prolactina. ^(2,3,5,8,10)

El promedio de la edad al diagnóstico, independientemente de la causa de la hiperprolactinemia, es similar al de algunos autores como Salazar, ⁽¹⁾ Aguirre ⁽¹²⁾ y Romijn. ⁽¹³⁾ Sin embargo, otros como Arduc ⁽¹⁴⁾ obtienen en su estudio un rango de edad mayor –de 23 a 43 años.

La infertilidad afecta aproximadamente del 6 al 10% de la población mundial, dentro de las causas neuroendocrinas se encuentra la hiperprolactinemia, que constituye la mayoría de los casos debidos a esta etiología. ^(15,16,17)

En la presente investigación se encontró relación entre la hiperprolactinemia y la infertilidad, sin embargo, varias literaturas han demostrado que las mujeres con hiperprolactinemia tienen frecuentemente galactorrea y trastornos menstruales. ^(15,18) Otras demuestran un mayor número de pacientes sólo con trastornos menstruales. ^(5,10)

El objetivo primario del tratamiento de la hiperprolactinemia idiopática es recuperar la función gonadal y sexual al normalizar las concentraciones de prolactina, mientras que, en el caso de los prolactinomas, es fundamental controlar el crecimiento tumoral. El tratamiento médico con los agonista dopaminérgicos tiene alto efecto en muchos de estos casos, por tanto han sido aceptados como tratamiento de primera línea en la hiperprolactinemia. ^(1,16)

Diversos trabajos comparativos a gran escala han demostrado la superioridad de la cabergolina en relación con la bromocriptina, en términos de tolerancia y conveniencia, reducción en la secreción de prolactina, restauración de la función gonadal y disminución del volumen tumoral. ^(1,8,13,14,19)

Autores como Romijn, ⁽¹³⁾ Lamberts ⁽²⁰⁾ y Webster ⁽²¹⁾ han demostrado mayor efectividad de la bromocriptina con una dosis de 5 mg/día; en tanto con la cabergolina, Webster, ⁽²¹⁾ Ferrari ⁽²²⁾ y Buyukbayrak ⁽²³⁾ lo han evidenciado con dosis de 1 mg/semana.

La identificación de las reacciones adversas constituye un objetivo fundamental ante cualquier tratamiento medicamentoso. Diversas son las investigaciones que demuestran la mayor incidencia en las manifestaciones digestivas con el uso de los agonistas dopaminérgicos, ^(24,25) pero existen otros con los que no coinciden esos resultados, por ejemplo Saejong ⁽¹⁰⁾ y Webster ⁽²¹⁾ definen al vértigo como el efecto colateral más frecuente.

Las principales limitaciones de esta investigación, debidas fundamentalmente a cuestiones logísticas, se relacionaron con la no evaluación de variables potencialmente confusoras como los antecedentes patológicos familiares y personales de enfermedades crónicas no transmisibles como hipertensión arterial, diabetes mellitus y obesidad; además, no se aplicaron técnicas de estadística multivariada a esta muestra no probabilística de casos clínicos.

Conclusiones

Predominó la hiperprolactinemia idiopática sobre la tumoral, sin diferencias en cuanto a la edad al diagnóstico.

Las cifras más elevadas de prolactina se relacionaron con la causa tumoral, siendo en ésta el trastorno menstrual y la galactorrea los síntomas más frecuentes, mientras que en la idiopática resultó la infertilidad.

La bromocriptina (5 mg/día) y cabergolina (1 mg/semana) fueron más efectivas con respecto al resto de las dosis empleadas en cada uno de estos medicamentos. Los efectos adversos más comunes fueron síntomas digestivos.

Referencias Bibliográficas

1. Salazar López Ortiz CG, Hernández Bueno JA, González Barcena D, López Gamboa M, Ortiz Plata A, Porias Cuellar HL, *et al.* Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hiperprolactinemia. *Ginecol Obstet Mex.* 2014 [citado 18/08/2019]; 82: 123-142. Disponible en: <https://ginecologiayobstetricia.org.mx/articulo/h5strongguiacutecia-de-paacutectica-cliacutenica-para-el-diagnoacutestico-y-tratamiento-de-la-hiperprolactinemiastrongh5-h6strongclinical-practice-guideline-for-the-diagnosis-and-treatment-of-hyperprolactinemiastrongh6>
2. Melgar V, Espinosa E, Sosa E, Rangel MJ, Cuenca D, Ramírez C, *et al.* Diagnóstico y tratamiento actual de la hiperprolactinemia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2016 [citado 18/08/2019]; 54(1): 111-121. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/4577/457745148023.pdf>
3. Vilar L, Fleseriu M, Bronstein MD. Challenges and pitfalls in the diagnosis of hyperprolactinemia. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014 [citado 18/08/2019]; 58(1): 9-22. Disponible en: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302014000100009
4. Maseroli E, Corona G, Rastrelli G, Lotti F, Cipriani S, Forti G, *et al.* Prevalence of endocrine and metabolic disorders in subjects with erectile dysfunction: A comparative study. *J Sex Med.* 2015 [citado 18/08/2019]; 12(4): 956-65. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1743609515309905>

5. Melmed S. Pituitary Tumors. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2015 [citado 02/09/2019]; 44(1): 1-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0889852914001145?via%3Dihub>
6. Green AI, Sherlock M, Stewart PM, Gittoes NJ, Toogood AA. Extensive experience in the management of macroprolactinomas. *Clin Endocrinol*. 2014 [citado 25/08/2019]; 81(1): 85-92. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cen.12418/abstract>
7. Bujawansa S, Thondam SK, Steele C, Cuthbertson DJ, Gilkes CE, Noonan C, *et al.* Presentation, management and outcomes in acute pituitary apoplexy: a large single-center experience from the United Kingdom. *Clin Endocrinol*. 2014 [citado 25/07/2019]; 80(3): 419-424. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cen.12307>
8. Glezer A, Bronstein MD. Prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015 [citado 20/09/2019]; 44(1): 71-78. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0889852914001133?via%3Dihub>
9. Martin TL, Kim M, Malarkey WB. The natural history of idiopathic hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985 [citado 25/08/2019]; 60(5): 855-888. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/medline/2-s2.0-3980670>
10. Saejong R, Dangrat C, Techatrissak K, Angsuwatthana S, Rattanachaiyanont M, Tanmahasamut P. Hyperprolactinemia: a 12-year retrospective study at gynecologic endocrinology unit, Siriraj Hospital. *J Med Assoc Thai*. 2013 [citado 24/04/2019]; 96(10): 1247-1256. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/24350404>
11. Soto Pedre E, Newey PJ, Bevan JS, Greig N, Leese GP. The epidemiology of hiperprolactinemia over 20 years in the Tayside region of Scotland: The prolactin epidemiology, audit and research study (prolears). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016 [citado 23/08/2019]; 86(1): 60-67. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cen.13156>

12. Aguirre MA, Luna M, Reyes Y, Zerpa Y, Vielma M. Diagnóstico y manejo de la hiperprolactinemia. *Rev Venez Endocrinol Metab.* 2013 [citado 24/07/2019]; 11(1): 26-38. Disponible en: http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-31102013000100005
13. Romijn JA. Hyperprolactinemia and prolactinoma. *Handb Clin Neurol.* 2015 [citado 25/08/2019]; 124: 185-195. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444596024000137>
14. Arduc A, Gokay F, Isik S, Ozuguz U, Akbaba G, Tutuncu Y, *et al.* Retrospective comparison of cabergoline and bromocriptina effects in hyperprolactinemia: a single center experience. *J Endocrinol Invest.* 2015 [citado 02/07/2019]; 38(4): 447-453. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40618-014-0212-4>
15. Paepegaey AC, Veron L, Wimmer MC, Christin Maitre S. Misleading diagnosis of hyperprolactinemia in women. *Gynecol Obstet Fertil.* 2015 [citado 08/07/2019]; 44(3): 181-186. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/26966035>
16. Kawaguchi T, Ogawa Y, Tominaga T. Diagnostic pitfalls of hyperprolactinemia: the importance of sequential pituitary imaging. *BMC Res Notes.* 2014 [citado 02/08/2019]; 7: 555. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4148930/pdf/13104_2013_Article3082.pdf
17. Fourman L, Fazeli P. Neuroendocrine causes of amenorrhea-anupdate. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 [citado 02/07/2019]; 100(3): 812-824. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article/100/3/812/2838996>
18. Ajuluchukwu Ugwa E, Olufemi Ashimi A, Abubakar MY, Idris Usman Takai I, Taiwo Lukman O, Abdurrahman Lawal H, *et al.* Assessment of serum prolactin level among infertile women with galactorrhea attending a Gynecological Clinic North-West-Nigeria. *Niger Med J.* 2016 [citado 03/07/2019]; 57(3): 178-181. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4924401>

19. Majumdar A, Sharma Mangal N. Hyperprolactinemia. *J Hum Reprod Sci.* 2015 [citado 07/09/2019]; 6(3): 168-175. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3853872>

20. Lamberts SW, Quik RF. A Comparison of the Efficacy and Safety of Pergolide and Bromocriptine in the Treatment of Hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 [citado 24/08/2019]; 72(3): 635-41. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article-abstract/72/3/635/2654120>

21. Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CI, Ismail I, Scanlon MF. A Comparison of Cabergoline and Bromocriptine in the Treatment of Hyperprolactinemic Amenorrhea. *N Engl J Med.* 1994 [citado 08/09/2019]; 331(14): 904-909. Disponible en:

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejm199410063311403>

22. Ferrari C, Mattei A, Melis GB, Paracchi A, Muratori M, Faglia G, *et al.* Cabergoline: Long-Acting Oral Treatment of Hyperprolactinemic Disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989 [Citado 20/07/2019]; 68(6): 1201-1206. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article/68/6/1201/2654167?login=true>

23. Buyukbayrak EE, KarageyimKarsidag AY, Kars B, Balcik O, Pirimoglu M, Unal O, *et al.* Effectiveness of short-term maintenance treatment with cabergoline in microadenoma-related and idiopathic hyperprolactinemia. 2010 [citado 08/05/2019]; 282(5): 561-566. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/medline/2-s2.0-20571820>

24. Musolino N, Cunha Neto MB, Bronstein MD. Cabergolina como alternativa no tratamento clínico de prolactinomas. experiência na intolerância/resistência à bromocriptina. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2000 [citado 23/09/2019]; 44(2): 139-143. Disponible en:

https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302000000200006

25. Wang A, Mullan R, Lane M, Hazem A, Prasad C, Gathaiya N, *et al.* Treatment of hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2012 [citado 05/09/2019]; 33. Disponible en: <https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/2046-4053-1-33#citeas>

Financiamiento

Autofinanciado.

Conflicto de intereses

Los autores no refieren conflicto de intereses.

Contribución de autoría

Conceptualización: Yordania Velázquez Guerra

Curación de datos: Wilder Zaldívar Leal

Análisis formal: Annarelis Pérez Pupo

Investigación: Luis Enrique Hernández Guerra

Metodología: Wilder Zaldívar Leal

Administración del proyecto: Yordania Velázquez Guerra

Recursos: Ana María Pérez Berlanga

Supervisión: Ana María Pérez Berlanga

Validación: Luis Enrique Hernández Guerra

Visualización: Wilder Zaldívar Leal

Redacción – borrador original: Yordania Velázquez Guerra

Redacción – revisión y edición: Ana María Pérez Berlanga



Esta obra está bajo [una licencia de Creative Commons Reconocimiento-](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

[No Comercial 4.0 Internacional.](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)