

# Diagnóstico de Hiperprolactinemia

## Evidencias y Recomendaciones

Catálogo maestro de guías de práctica clínica: IMSS-644-13





**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

DIRECTOR GENERAL

**DR. JOSÉ ANTONIO GONZÁLEZ ANAYA**

DIRECTOR DE PRESTACIONES MÉDICAS

**DR. JAVIER DÁVILA TORRES**

UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA

**DR. JOSÉ DE JESÚS GONZÁLEZ IZQUIERDO**

COORDINADOR DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD

COORDINADORA DE ÁREAS MÉDICAS

**DRA. LETICIA AGUILAR SÁNCHEZ**

COORDINADOR DE PLANEACIÓN DE INFRAESTRUCTURA MÉDICA

**DR. SERGIO ALEJANDRO MORALES ROJAS**

TITULAR DE LA UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS EN SALUD

**DR. GERMÁN ENRIQUE FAJARDO DOLCI**

COORDINADOR DE POLÍTICAS DE SALUD

**DR. CARLOS TENA TAMAYO**

COORDINADOR DE EDUCACIÓN EN SALUD

**DR. SALVADOR CASARES QUERALT**

COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

**DR. FABIO ABDEL SALAMANCA GÓMEZ**

COORDINADOR DE PLANEACIÓN EN SALUD

**LIC. MIGUEL ÁNGEL RODRÍGUEZ DÍAZ PONCE**

TITULAR DE LA UNIDAD DE SALUD PÚBLICA

**DR. VÍCTOR HUGO BORJA ABURTO**

COORDINADORA DE PROGRAMAS INTEGRADOS DE SALUD

COORDINADOR DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA Y APOYO EN CONTINGENCIAS

**DRA. CONCEPCION GRAJALES MUÑOZ (ENCARGADA)**

COORDINADOR DE SALUD EN EL TRABAJO

**DR. RAFAEL RODRIGUEZ CABRERA**

COORDINADOR DE CONTROL TÉCNICO DE INSUMOS

**DR. RODOLFO A. DE MUCHA MACÍAS**

Durango 289- 1A Colonia Roma  
Delegación Cuauhtémoc, 06700 México, DF.  
Página Web: [www.imss.gob.mx](http://www.imss.gob.mx)

Publicado por IMSS  
© Copyright IMSS "Derechos Reservados". Ley Federal de Derecho de Autor

Editor General  
División de Excelencia Clínica  
Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad

Esta guía de práctica clínica fue elaborada con la participación de las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud, bajo la coordinación del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Los autores han hecho un esfuerzo por asegurarse de que la información aquí contenida sea completa y actual; por lo que asumen la responsabilidad editorial por el contenido de esta guía, declaran que no tienen conflicto de intereses y en caso de haberlo lo han manifestado puntualmente, de tal manera que no se afecte su participación y la confiabilidad de las evidencias y recomendaciones.

Las recomendaciones son de carácter general, por lo que no definen un curso único de conducta en un procedimiento o tratamiento. Las recomendaciones aquí establecidas, al ser aplicadas en la práctica, podrían tener variaciones justificadas con fundamento en el juicio clínico de quien las emplea como referencia, así como en las necesidades específicas y preferencias de cada paciente en particular, los recursos disponibles al momento de la atención y la normatividad establecida por cada Institución o área de práctica.

En cumplimiento de los artículos 28 y 29 de la Ley General de Salud; 50 del Reglamento Interior de la Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud y Primero del Acuerdo por el que se establece que las dependencias y entidades de la Administración Pública Federal que presten servicios de salud aplicarán, para el primer nivel de atención médica el cuadro básico y, en el segundo y tercer nivel, el catálogo de insumos, las recomendaciones contenidas en las GPC con relación a la prescripción de fármacos y biotecnológicos, deberán aplicarse con apego a los cuadros básicos de cada Institución.

Este documento puede reproducirse libremente sin autorización escrita, con fines de enseñanza y actividades no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud. Queda prohibido todo acto por virtud del cual el Usuario pueda explotar o servirse comercialmente, directa o indirectamente, en su totalidad o parcialmente, o beneficiarse, directa o indirectamente, con lucro, de cualquiera de los contenidos, imágenes, formas, índices y demás expresiones formales que formen parte del mismo, incluyendo la modificación o inserción de textos o logotipos.

Deberá ser citado como: **Diagnóstico de Hiperprolactinemia**. México: Instituto Mexicano del Seguro Social, 2013

Esta guía puede ser descargada de Internet en: <http://www.imss.gob.mx/profesionales/guiasclinicas/Pages/guias.aspx>



CIE-10: E22.1 Hiperprolactinemia  
GPC: Diagnóstico de Hiperprolactinemia

## COORDINADORES, AUTORES Y VALIDADORES

### Coordinador:

M en C Antonio Barrera Cruz	Medicina Interna/Reumatología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Coordinador de Programas Médicos	División de Excelencia Clínica Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad
-----------------------------	-------------------------------	--------------------------------------	----------------------------------	---

### Autores :

M en C Antonio Barrera Cruz	Medicina Interna/Reumatología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Coordinador de Programas Médicos	División de Excelencia Clínica Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad
Dra. Gabriela Jardines de la Luz	Medicina Interna	Instituto Mexicano del Seguro Social	Médico No Familiar HGZ con UMAA No. 48 San Pedro Xalpa	Colegio de Medicina Interna
Dr. Roberto Mora Huerta	Endocrinología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Médico No Familiar HGZ con UMAA No. 48 San Pedro Xalpa <Cargo/Unidad>	Consejo Mexicano de Endocrinología Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología

### Validación interna:

Dr. Mario Antonio Molina Ayala	Endocrinología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Médico Adscrito Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI	Consejo Mexicano de Endocrinología Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología
Dr. David Ramírez Sosa	Endocrinología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Médico Adscrito Hospital de Especialidades CMN "Manuel Ávila Camacho" Puebla	Consejo Mexicano de Endocrinología Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología

## ÍNDICE

1. CLASIFICACIÓN .....	5
2. PREGUNTAS A RESPONDER .....	7
3. ASPECTOS GENERALES .....	8
3.1 JUSTIFICACIÓN .....	8
3.2 JUSTIFICACIÓN .....	10
3.3 OBJETIVO .....	10
3.4 DEFINICIÓN .....	11
4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES .....	12
4.1 DIAGNÓSTICO DE HIPERPROLACTINEMIA .....	13
4.1.1 CAUSAS FISIOLÓGICAS, PATOLÓGICAS Y FARMACOLÓGICAS .....	13
4.2 DIAGNÓSTICO CLÍNICO .....	21
4.2.1 PRINCIPALES SIGNOS Y SÍNTOMAS .....	21
4.3 EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA Y ESTUDIOS DE LABORATORIO .....	23
4.3.1 DETERMINACIÓN SÉRICA DE PROLACTINA Y TÉCNICAS DE MEDICIÓN .....	23
4.4 ESTUDIOS DE IMAGEN .....	29
4.4.1 RESONANCIA MAGNÉTICA Y TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTADA .....	29
5. ANEXOS .....	32
5.1 PROTOCOLO DE BÚSQUEDA .....	32
5.2 ESCALAS DE GRADACIÓN .....	34
5.3 ESCALAS DE CLASIFICACIÓN CLÍNICA .....	36
5.4 DIAGRAMAS DE FLUJO .....	39
6. GLOSARIO .....	40
8. AGRADECIMIENTOS .....	46
9. COMITÉ ACADÉMICO .....	47

## 1. CLASIFICACIÓN

Catálogo maestro: IMSS-644-13	
<b>Profesionales de la salud.</b>	Endocrinólogo, Médico Internista, Reumatólogo
<b>Clasificación de la enfermedad.</b>	CIE-10: E22.1 Hiperprolactinemia.
<b>Categoría de GPC.</b>	Primer y Segundo nivel de atención
<b>Usuarios potenciales.</b>	Médico General, Médico Familiar, Médicos en formación, Médico Internista, Endocrinólogo, Ginecólogo, Reumatólogo, Neurólogo, Neurocirujano.
<b>Tipo de organización desarrolladora.</b>	Instituto Mexicano del Seguro Social
<b>Población blanco.</b>	Hombres y Mujeres $\geq 18$ años
<b>Fuente de financiamiento / patrocinador.</b>	Instituto Mexicano del Seguro Social
<b>Intervenciones y actividades consideradas.</b>	Medición de prolactina, pruebas de función tiroidea, estudios de función renal (creatinina, urea), transaminasas, resonancia magnética nuclear de silla turca.
<b>Impacto esperado en salud.</b>	Diagnóstico oportuno
<b>Metodología<sup>a</sup>.</b>	Adopción de guías de práctica clínica y elaboración de guía de nueva creación: revisión sistemática de la literatura, recuperación de guías internacionales previamente elaboradas, evaluación de la calidad y utilidad de las guías/revisiones/otras fuentes, selección de las guías/revisiones/otras fuentes con mayor puntaje, selección de las evidencias con nivel mayor, de acuerdo con la escala utilizada, selección o elaboración de recomendaciones con el grado mayor de acuerdo con la escala utilizada.
<b>Método de validación y adecuación.</b>	Enfoque de la GPC: responder preguntas clínicas mediante la adopción de guías y/o enfoque a preguntas clínicas mediante la revisión sistemática de evidencias en una guía de nueva creación> Elaboración de preguntas clínicas. Métodos empleados para coleccionar y seleccionar evidencia. Protocolo sistematizado de búsqueda. <especificar cuáles se utilizaron, de las siguientes: Revisión sistemática de la literatura. Búsquedas mediante bases de datos electrónicas. Búsqueda de guías en centros elaboradores o ó compiladores. Búsqueda en páginas Web especializadas Búsqueda manual de la literatura. Número de fuentes documentales revisadas: 67 Guías seleccionadas: 2. Revisiones sistemáticas: 5 Ensayos clínicos controlados: 0 Estudio observacional descriptivo analítico: transversal (14), retrospectivo (2), cohorte (3) Revisiones narrativas: 39 Consenso: 1 Reporte de caso: 1
<b>Método de validación</b>	Validación del protocolo de búsqueda: Instituto Mexicano del Seguro Social. Método de validación de la GPC: validación por pares clínicos. Validación interna: Instituto Mexicano del Seguro Social Revisión institucional: Instituto Mexicano del Seguro Social Validación externa: Verificación final:
<b>Conflicto de interés</b>	Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de interés.
<b>Registro</b>	IMSS-644-13
<b>Actualización</b>	Fecha de publicación: 27 de junio de 2013. Esta guía será actualizada cuando exista evidencia que así lo determine o de manera programada, a los 3 a 5 años posteriores a la publicación.

PARA MAYOR INFORMACIÓN SOBRE LOS ASPECTOS METODOLÓGICOS EMPLEADOS EN LA CONSTRUCCIÓN DE ESTA GUÍA, PUEDE DIRIGIR SU CORRESPONDENCIA A LA DIVISIÓN DE EXCELENCIA CLÍNICA, CON DOMICILIO EN DURANGO No. 289 Piso 1<sup>a</sup>, COL. ROMA, MÉXICO, D.F., C.P. 06700, TELÉFONO 55533589.

## 2. PREGUNTAS A RESPONDER

1. ¿Cuáles son las principales causas de hiperprolactinemia?
2. ¿Cuáles son las principales manifestaciones clínicas asociadas con hiperprolactinemia?
3. ¿Cómo se realiza la evaluación diagnóstica del paciente con hiperprolactinemia?
4. ¿Cuál es la indicación de realizar resonancia magnética de silla turca?
5. ¿Cuáles son los criterios de referencia del paciente con hiperprolactinemia a Endocrinología y Neurocirugía?

### 3. ASPECTOS GENERALES

#### 3.1 JUSTIFICACIÓN

La prolactina (PRL) es una hormona polipeptídica de 199 aminoácidos, con una leucina NH<sub>2</sub> terminal, que es sintetizada predominantemente por las células lactotróficas de la hipófisis anterior, contiene 3 puentes disulfuro y tiene un peso molecular de 23 kDa. (Prabhakar V, 2008/Bushe C, 2010). El gen que lo codifica se localiza en el cromosoma 6 y su expresión no se limita a la hipófisis, ya que también se encuentran receptores de prolactina en sitios extrahipofisarios, incluyendo la glándula mamaria, corazón, pulmón, bazo, útero, hígado, ovario, próstata y cerebro, así como en las células inmunes. (Mancini T; 2008/Berinder K, 2011/Jara LJ, 2011). Su función principal es mejorar el desarrollo de las mamas durante el embarazo e inducir la lactancia, modula negativamente la secreción de hormonas hipofisarias responsables de la función gonadal, incluyendo la hormona luteinizante y la hormona folículo estimulante y también tiene un papel importante en la respuesta inmune innata y adaptativa. (Nilsson L, 2009/Serri O, 2003/ Shelly S, 2012).

La síntesis y liberación de PRL está regulada principalmente por el hipotálamo, a través de un proceso inhibitorio tónico mediante la liberación de dopamina, que actúa sobre las células lactotrofas a nivel de receptores de alta afinidad tipo D<sub>2</sub>. Por esta razón cualquier causa que interfiera con la síntesis, el transporte a la glándula hipofisaria o a la acción de la dopamina sobre sus receptores hipofisarios, puede provocar hiperprolactinemia. Entre las hormonas y neurotransmisores que estimulan la secreción de PRL, se encuentran: el péptido intestinal vasoactivo (PIV), hormona liberadora de tirotrofina (TRH), serotonina, histamina, angiotensina II, neurotensina, galanina, estradiol, oxitocina, calcitonina, proteína hipofisaria activadora de la adenilatociclasa y la sustancia P; mientras que entre las hormonas, neurotransmisores y otros factores que inhiben su secreción, se encuentran: la dopamina, ácido gama amino butírico (GABA), péptido asociado a la hormona liberadora de gonadotrofinas, somatostatina, endotelinas, vitamina D y glucocorticoides. (Berlanga E, 2006/Solís J, 2006)

La PRL tienen una vida media de 50 minutos y se libera de forma pulsátil, entre 8 a 10 pulsos al día en población joven, con un ritmo de tipo circadiano, que es mayor durante el sueño, principalmente durante la fase no REM (640 mUI /L), llegando a su nivel más bajo en la primeras horas de vigilia (Holt R, 2008). También aumenta la concentración durante el estrés, las comidas, el embarazo, la estimulación mamaria, la venopunción, la cirugía o trauma torácico e incluso existe una variación estacional con elevación mayor entre los meses de marzo y mayo. (153 mUI/L) (Bushe C, 2010/Garde A, 2000).

La prevalencia de hiperprolactinemia depende de la población de estudio, el valor normal de referencia y el método de medición. En población asiática adulta normal no seleccionada oscila en un 0,4%, mientras que en Inglaterra se estima en 0.7% en hombres y del 2.5% en mujeres. Se ha observado una prevalencia entre 9 a 17% en mujeres con trastornos de la reproducción, siendo del 25% entre mujeres con galactorrea y del 75% en las mujeres con amenorrea/galactorrea, mientras que es alrededor del 5% en los hombres que presentan impotencia o infertilidad. (Mah P, 2002/Serri O, 2003/Bushe C, 2010). Los niveles normales de PRL están a menos de 25 ng/ml en mujeres y menos de 20 ng/ml en los hombres, pero el rango normal debe ser ajustado para el ensayo específico utilizado. Las principales manifestaciones clínicas en mujeres con hiperprolactinemia incluyen historia de oligomenorrea, amenorrea, galactorrea e infertilidad, mientras que en el varón destaca disminución de la libido, impotencia, disfunción eréctil, reducción del fluido



seminal, alteración de la visión, cefalea y déficit neurológico. En ambos sexos, la presencia de un tumor hipofisario puede causar defectos del campo visual o cefalea.

Las causas de hiperprolactinemia pueden dividirse en fisiológicas, farmacológicas y patológicas (Prabhakar V, 2008). Los principales fármacos asociados con esta alteración incluyen: antagonistas del receptor de dopamina, antipsicóticos (fenotiazinas, butirofenonas, entre otros), antidepresivos (tricíclicos, inhibidores de la mono amino oxidasa (MAO) y los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina), antagonistas H<sub>2</sub> (metoclopramida, domperidona y ranitidina), opioides, antihipertensivos (verapamilo, metildopa y reserpina) y estrógenos. Dentro de las causas patológicas se debe excluir prolactinoma, insuficiencia renal crónica, cirrosis hepática, hipotiroidismo y tumores paraselares. Se han propuesto diversas explicaciones para la hiperprolactinemia asociada a la insuficiencia renal y la cirrosis, desde un ambiente estrogénico aumentado, hasta alteraciones en el aclaramiento metabólico de la PRL. (Mancini T, 2008)

Los prolactinomas son los tumores secretores más comunes de hormonas hipofisarias, lo que representa aproximadamente el 40% de todos los tumores de la hipófisis. La prevalencia de prolactinoma, varía con la edad y el género, puede ser tan alta como 62 por 100 000 y ocurre con mayor frecuencia en mujeres entre los 20 y 50 años de edad con una relación de género de 10 a 1 (Daly A, 2006). Los microprolactinomas son más frecuentes en las mujeres y los macroprolactinomas son más frecuentes en el hombre. Si la hiperprolactinemia se debe a la presencia de un prolactinoma o de otro tumor hipofisario tipo macroadenoma, a las manifestaciones clínicas de tipo hormonal descritas, se añaden las neurológicas por efecto de masa intracraneal. (Prabhakar V, 2008)

En el diagnóstico diferencial en una mujer debe descartarse en primer lugar el embarazo, la siguiente causa más frecuente de elevación de PRL es la toma de neurolépticos, antidopaminérgicos u otros fármacos. Si la anamnesis demuestra que el uso de fármacos ocasiona la hiperprolactinemia, debe considerarse que esta es la causa mientras no se demuestre lo contrario; tras la interrupción del fármaco en cuestión (si el estado clínico del paciente lo permite), debe observarse la normalización de la PRL en pocos días. La hiperprolactinemia por fármacos suele ser de 25-100 ng/ml (1.110-4.440 pmol/L). De igual modo, deben excluirse, hipotiroidismo, hepatopatías y nefropatías, estimulación torácica o estrés, lesión o radiación hipotalámica o hipofisaria (Verhelst J, 2003). Posterior a la exclusión de las causas previas, se debe considerar la posibilidad de una afección tumoral hipotálamo-hipofisaria o una hiperprolactinemia idiopática, por lo que se debe evaluar la realización de un estudio de imagen, mediante tomografía o preferentemente resonancia magnética. En ausencia de tumor hipofisario, el diagnóstico por exclusión será el de hiperprolactinemia idiopática.

Los objetivos del tratamiento de la hiperprolactinemia son: a) supresión de la producción excesiva de PRL, con la corrección del hipogonadismo y la galactorrea; b) reducción de la masa tumoral (si ésta existe) y de sus efectos sobre estructuras adyacentes; c) preservación de la función de otras hormonas hipofisarias, y d) evitar la recurrencia. (Prabhakar V, 2008) Para lograr estos objetivos, la terapéutica incluye tratamiento médico, cirugía, radioterapia y combinaciones de ellos. En las hiperprolactinemias secundarias, el tratamiento debe ser etiológico, existe evidencia sólida que soporta el uso de agonistas de la dopamina para tratar la hiperprolactinemia y reducir la morbilidad asociada, la cabergolina es más eficaz que la bromocriptina en la reducción de los niveles de prolactina. La radioterapia y la cirugía transesfenoidal están indicadas y son eficaces en pacientes con resistencia o intolerancia a los agonistas dopaminérgicos, mientras que la radioterapia está indicada en tumores resistentes muy invasivos, que no responden a cirugía o tratamiento médico. (Wang A, 2012)

### 3.2 JUSTIFICACIÓN

La hiperprolactinemia es una de las alteraciones hipotálamo-hipofisaria más comunes de la práctica clínica endocrinológica, su importancia clínica está relacionada con su efecto sobre la función gonadal y mamaria, que causa infertilidad anovulatoria, trastornos menstruales, disfunción eréctil, acné, galactorrea y ginecomastia (Demssie Y, 2008). Entre sus consecuencias a largo plazo, destaca la alteración de la densidad ósea y su posible asociación con enfermedades autoinmunes. (Bushe C, 2010/Berinder K, 2011, Dekkers O, 2010). Además de los efectos de la prolactina sobre el desarrollo mamario, la lactancia y como un “modulador funcional” del eje hipotálamo-hipófisis-gónada, es importante reconocer que se le han atribuido más de 300 acciones diferentes, entre ellas su participación en el metabolismo del calcio, la osmorregulación y en la respuesta inmune, al mejorar la respuesta proliferativa a antígenos y aumentar la producción de inmunoglobulinas, citocinas y autoanticuerpos. (Goffin V, 2002/Bernichtein S, 2010/Orbach H, 2007/Shelly S, 2012).

Las causas que ocasionan hiperprolactinemia son múltiples y se clasifican en idiopáticas, fisiológicas, farmacológicas y patológicas. Sin duda alguna, la causa más importante de hiperprolactinemia es el adenoma hipofisario secretor de PRL (prolactinoma) (Daly A, 2006) y la causa más frecuente son los fármacos. El abordaje diagnóstico del paciente con hiperprolactinemia, requiere de una historia clínica y exploración física completa orientada y dirigida, asociada a la determinación bioquímica de tirotropina y prueba de embarazo, que en conjunto incrementan la probabilidad de excluir dos de las principales causas secundarias de hiperprolactinemia. El diagnóstico diferencial de la hiperprolactinemia es muy amplio, por lo que el médico de primer contacto debe realizar una evaluación clínica integral, considerar la exclusión de enfermedades hipotalámicas, hipofisarias, neurogénicas y misceláneas, tales como enfermedad renal crónica, cirrosis hepática, síndrome de ovarios poliquísticos, insuficiencia suprarrenal, entre otras; así como conocer las indicaciones de los estudios de imagen, particularmente, la resonancia magnética nuclear del área hipotálamo-hipofisaria, que constituye la técnica de imagen de elección para el diagnóstico de los trastornos pituitarios debido a su capacidad multiplanar y el adecuado contraste de tejidos blandos.

### 3.3 OBJETIVO

La guía de práctica clínica: **Diagnóstico de Hiperprolactinemia**, forma parte de las guías que integrarán el catálogo maestro de guías de práctica clínica, el cual se instrumentará a través del Programa de Acción Desarrollo de Guías de Práctica Clínica, de acuerdo con las estrategias y líneas de acción que considera el Programa Nacional de Salud 2007-2012.

La finalidad de este catálogo, es establecer un referente nacional para orientar la toma de decisiones clínicas basadas en recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible.

Esta guía pone a disposición del personal del primer nivel de atención, las recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible con la intención de estandarizar las acciones nacionales sobre:

1. Identificar las causas de hiperprolactinemia.
2. Identificar las principales manifestaciones clínicas asociadas con hiperprolactinemia.

3. Determinar que estudios de laboratorio se deben solicitar en la evaluación diagnóstica del paciente con hiperprolactinemia.
4. Establecer la indicación para realizar resonancia magnética de silla turca.
5. Establecer los criterios de referencia del paciente con hiperprolactinemia a Endocrinología y Neurocirugía.

Lo anterior favorecerá la mejora en la efectividad, seguridad y calidad de la atención médica, contribuyendo de esta manera al bienestar de las personas y de las comunidades, que constituye el objetivo central y la razón de ser de los servicios de salud.

### 3.4 DEFINICIÓN

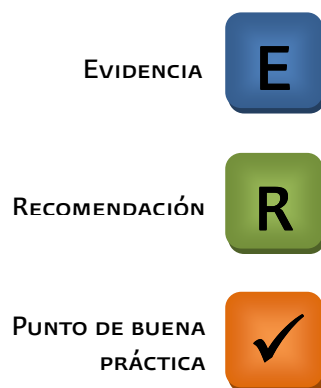
La hiperprolactinemia se define como la elevación persistente de los niveles circulantes de prolactina (PRL) por arriba del nivel superior normal, habitualmente  $\geq 20$ -25 ng/ml (888-1.110 pmol/L).

## 4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES


Las recomendaciones señaladas en esta guía son producto del análisis de las fuentes de información obtenidas mediante el modelo de revisión sistemática de la literatura. La presentación de las Evidencias y Recomendaciones expresadas corresponde a la información disponible y organizada según criterios relacionados con las características cuantitativas, cualitativas, de diseño y tipo de resultados de los estudios que las originaron.

Las evidencias y recomendaciones provenientes de las GPC utilizadas como documento base se gradaron de acuerdo a la escala original utilizada por cada una. En caso de evidencias y/o recomendaciones desarrolladas a partir de otro tipo de estudios, los autores utilizaron la escala: **Shekelle modificada**.

Símbolos empleados en las tablas de Evidencias y Recomendaciones de esta guía:



En la columna correspondiente al nivel de evidencia y recomendación, el número y/o letra representan la calidad de la evidencia y/o fuerza de la recomendación, especificando debajo la escala de gradación empleada; las siglas que identifican el nombre del primer autor y el año de publicación se refiere a la cita bibliográfica de donde se obtuvo la información, como se observa en el ejemplo siguiente:

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
 <p>La valoración del riesgo para el desarrollo de UPP a través de la escala de “BRADEN” tiene una capacidad predictiva superior al juicio clínico del personal de salud</p>	<p>la <b>Shekelle</b> <i>Matheson, 2007</i></p>

## 4.1 DIAGNÓSTICO DE HIPERPROLACTINEMIA

### 4.1.1 CAUSAS FISIOLÓGICAS, PATOLÓGICAS Y FARMACOLÓGICAS

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p><b>E</b> Las causas de hiperprolactinemia se clasifican en fisiológicas, farmacológicas, patológicas e idiopática. (ver cuadro I)</p>	<p><b>IV</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Prabhakar V, 2008.</i> <i>Mancini T, 2008.</i></p>
<p><b>E</b> La hiperprolactinemia puede ocurrir a cualquier edad, su prevalencia varía desde el 0,4% en población adulta normal y del 9-17% en mujeres con problemas menstruales (amenorrea o síndrome de ovario poliquístico).</p>	<p><b>IV</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Lee D, 2012.</i></p>
<p><b>E</b> La causa fisiológica más común de hiperprolactinemia se presenta durante el embarazo, debido a la hiperplasia de células lactotópicas hipofisarias, inducida por los altos niveles de estrógeno secretados por la placenta. La elevación de prolactina comienza semanas después de la concepción y alcanza su pico máximo al momento del parto (600 ng/mL).</p>	<p><b>IV</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Casanueva F, 2006.</i> <i>Law B, 2005.</i></p>
<p><b>E</b> El embarazo es la causa más común de amenorrea hiperprolactinémica, se observa un aumento de hasta 10 veces el nivel de la prolactina (PRL), durante el tercer trimestre.</p>	<p><b>IV</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Brue T, 2007.</i> <i>Schlechte J, 2003.</i> <i>Molitch M, 2001.</i></p>
<p><b>E</b> Otras causas fisiológicas de hiperprolactinemia incluyen: lactancia materna, fase luteínica del ciclo menstrual, hipoglucemia, puerperio, coito, ejercicio físico, ingesta de alimentos ricos en proteína, estimulación del pezón, fase no REM del sueño, estrés físico o psicológico; en las que raramente excede un nivel sérico de prolactina <math>\geq 40</math> ng/mL.</p>	<p><b>IV</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Patel S, 2007.</i> <i>Solis J, 2006.</i> <i>Law B, 2005.</i> <i>Schlechte J, 2003.</i></p>

- E** La succión del pezón, probablemente por vía neural, durante la lactancia, aumenta los valores séricos de prolactina sobre todo en las primeras semanas posparto en relación directa con el grado de hipertrofia lactotropa por el estímulo estrogénico del embarazo.
- IV**  
**(E. Shekelle)**  
*Moreno B, 2005.*  
*Molitch M, 2001.*
- E** Los hallazgos de un estudio retrospectivo multicéntrico en el que se incluyeron 1234 pacientes, mostró que las tres principales causas de hiperprolactinemia son: prolactinomas (56.2%), inducida por fármacos (14.5%) y macroprolactinemia (9.3%). Otras causas menos frecuentes fueron adenomas hipofisarios no funcionales (6.6%), hipotiroidismo primario (6.3%), hiperprolactinemia idiopática (3.6%) y acromegalia (3.2%).
- III**  
**(E. Shekelle)**  
*Vilar L, 2008.*
- E** La causa más frecuente de hiperprolactinemia no tumoral, la constituyen los fármacos, que reducen la secreción o acción de la dopamina, destacando por su importancia los neurolépticos y/o antipsicóticos, cuyos niveles raramente exceden el nivel de 150 ng/ml.
- IV**  
**(E. Shekelle)**  
*Mancini T, 2008.*  
*Casanueva F, 2006.*  
*Law B, 2005.*
- E** Entre los medicamentos que producen hiperprolactinemia destacan: neurolépticos (fenotiazinas, haloperidol), antipsicóticos, antidepresivos (tricíclicos, inhibidores de la mono amino oxidasa e inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina), antihipertensivos (verapamilo, alfa metildopa, bloqueadores de los canales de calcio), antieméticos (metoclopramida, domperidona), ranitidina, reserpina y opiáceos.
- IV**  
**(E. Shekelle)**  
*Madhusoodanan S, 2010.*  
*Mancini T, 20008.*  
*Citrome L, 2008.*  
*Molitch M, 2005.*
- E** Los fármacos causan elevación de prolactina, al actuar como antagonistas del receptor dopaminérgico tipo 2 (metoclopramida, domperidona, risperidona, haloperidol, fenotiazinas, sulpirida, bloqueadores H2) o al interferir con la síntesis o el almacenamiento de la dopamina (metildopa, reserpina, inhibidores de la mono amino oxidasa).
- IV**  
**(E. Shekelle)**  
*Holt R, 2011.*  
*Torre D, 2007.*  
*Law B, 2005.*
- E** La hiperprolactinemia causada por medicamentos es comúnmente sintomática, ocasionado galactorrea, trastornos menstruales e impotencia.
- IV**  
**(E. Shekelle)**  
*Molitch M, 2005.*



<b>E</b>	La hiperprolactinemia inducida por fármacos, en términos generales, produce elevación de prolactina entre 25 a 100 ng/mL. (ver cuadro II)	<b>IV</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Mancini T, 2008.</i>
<b>R</b>	No se recomienda el inicio de tratamiento en aquellos pacientes con hiperprolactinemia asintomática inducida por fármacos.	<b>2</b> <b>(E. GRADE)</b> <i>Melmed S, 2011.</i>
<b>E</b>	La hiperprolactinemia es un evento adverso reportado en asociación con los tratamientos utilizados en la esquizofrenia y el trastorno bipolar.	<b>IV</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Bushe C, 2010.</i>
<b>E</b>	El bloqueo directo de los receptores D <sub>2</sub> en la hipófisis anterior, es el mecanismo por el que los antipsicóticos ocasionan hiperprolactinemia, al bloquear el efecto inhibidor de la dopamina sobre el tono basal de secreción alta de la lactotrofos, aumentando así la liberación de prolactina.	<b>IV</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Holt R, 2011.</i> <i>Inder W, 2011.</i> <i>Bushe C, 2010.</i>
<b>E</b>	La hiperprolactinemia inducida por antipsicóticos se observa hasta en el 26-70%, dependiendo del medicamento empleado. Es más común en mujeres (52%) que en los hombres (26%).	<b>III</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Johnsen E, 2008.</i> <i>Bushe C, 2007.</i> <i>Montgomery J, 2004.</i>
<b>E</b>	El predictor más importante de hiperprolactinemia en pacientes con esquizofrenia, es el tipo de antipsicótico empleado y la dosis del fármaco (a mayor dosis mayor riesgo).	<b>III/IV</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Bushe C, 2007.</i> <i>Montgomery J, 2004.</i> <i>Inder W, 2011.</i>
<b>E</b>	Los fármacos antipsicóticos de primera generación que generan hiperprolactinemia sostenida incluyen: clorpromazina, haloperidol, perfenazina, tioridacina, mientras que los de segunda generación incluyen: amisulpride, paliperidona y risperidona.	<b>IV</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Holt R, 2011.</i> <i>Torre D, 2007.</i>
<b>E</b>	Los fármacos antipsicóticos de segunda generación que generan hiperprolactinemia transitoria incluyen: aripiprazol, clozapina, olanzapina, quetiapina, zotepine.	<b>IV</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Holt R, 2011.</i>

<b>E</b>	El nivel máximo de prolactina asociado a la administración oral del antipsicótico, se presenta aproximadamente a la semana de su administración.	<b>IV</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Inder W, 2011.</i>
<b>E</b>	Los antipsicóticos se asocian con hipogonadismo y disfunción sexual, como consecuencia del aumento de la prolactina. Una consecuencia del hipogonadismo es la osteoporosis y el aumento en el riesgo de fractura.	<b>IV</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Inder W, 2011.</i>
<b>R</b>	Se sugiere investigar signos y síntomas de hiperprolactinemia, en el paciente que recibe antipsicóticos.	<b>D</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Inder W, 2011.</i> <i>Citrome L, 2008.</i> <i>Peveler R, 2008.</i>
<b>R</b>	No se recomienda la medición rutinaria de prolactina en todos los pacientes que reciben antipsicóticos, excepto en aquellos que tienen evidencia clínica de hiperprolactinemia. Posterior a su medición basal, se recomienda la siguiente medición después de tres meses de tratamiento con una dosis estable. Se sugiere determinar al mismo tiempo glucosa en ayuno y perfil de lípidos.	<b>D</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Holt R, 2011.</i> <i>Citrome L, 2008.</i> <i>Peveler R, 2008.</i>
<b>E</b>	Los antipsicóticos que se asocian con los niveles más altos de prolactina son la risperidona, amisulprida y paliperidona (72 a 100%), mientras que la olanzapina y la quetiapina, son los que se asocian en menor proporción (10 - 40%).	<b>III/IV</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Inder W, 2011.</i> <i>Citrome L, 2008.</i> <i>Bushe C, 2007.</i>
<b>E</b>	Los antipsicóticos que incrementan el riesgo de hiperprolactinemia incluyen: risperidona (OR, 38.63; intervalo de confianza 95%, 8.62-125.6), olanzapina (OR, 15.6; IC95%, 4.39-41.1) y ziprasidona (OR, 9.35; IC95%, 1.24-37.03).	<b>Ia</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Cohen D, 2012.</i> <i>Roke Y, 2009.</i>
<b>R</b>	Se sugiere como el primer paso en el tratamiento de hiperprolactinemia inducida por medicamentos, suspender el fármaco cuando sea clínicamente factible, en caso de no ser posible, se debe sustituir por otro fármaco con acción similar que no cause hiperprolactinemia, y si esto no es factible, considerar la administración de un agonista de la dopamina.	<b>2</b> <b>(E. GRADE)</b> <i>Melmed S, 2011.</i>



El empleo de dosis bajas de agonista de dopamina, es un tratamiento de tercera línea, que debe utilizarse con precaución en el paciente que recibe antipsicóticos y presenta hiperprolactinemia, debido a que en ocasiones puede exacerbar la psicosis.

**D**  
**(E. GRADE)**  
*Inder W, 2011.*  
*Chang S, 2008.*



En pacientes sintomáticos con sospecha de hiperprolactinemia inducida por fármacos, previo a la medición sérica de prolactina, se debe suspender el fármaco durante tres o cuatro días o bien sustituirlo por otro.

**2**  
**(E. GRADE)**  
*Melmed S, 2011.*



Ante los efectos secundarios metabólicos (incremento de peso, hiperglucemia, diabetes, hiperlipidemia), endocrinos (hiperprolactinemia, disfunción sexual, pancreatitis, aumento de las enzimas hepáticas), cardiacos (QT prolongado, arritmias, hipotensión, cardiomiopatía) y neurológicos (parkinsonismo, distonía aguda, acatisia, discinesia) de los antipsicóticos, se recomienda un estricto control y evaluación de sus efectos secundarios, mediante la coordinación de psiquiatras y médicos especialistas con el propósito de reducir la morbilidad y mortalidad cardiovascular asociada.

**A**  
**(E. Shekelle)**  
*De Hert M, 2011.*



En aquellos casos en los que el fármaco no puede ser suspendido y la presentación de la hiperprolactinemia no coincide con el inicio del fármaco, se recomienda realizar resonancia magnética de la silla turca para diferenciar entre hiperprolactinemia inducida por fármacos y la hiperprolactinemia sintomática debido a masa tumoral hipotalámica o hipofisaria.

**1**  
**(E. GRADE)**  
*Melmed S, 2011.*



Ante el paciente a quien se le sustituye el fármaco que ocasiona elevación persistente de prolactina, se le debe indicar la posibilidad en el retorno de la fertilidad, por lo que se debe sugerir el empleo de anticonceptivos.

**D**  
**(E. Shekelle)**  
*Peveler R, 2008.*



Ante la sospecha de hiperprolactinemia inducida por antipsicótico la suspensión o retiro del fármaco sólo debe ser realizada por el médico psiquiatra para evaluar la posibilidad de cambio.

**Punto de Buena Práctica**

- E** La hiperprolactinemia patológica puede estar causada por hiperplasia lactotropa, adenoma de células lactotropas (prolactinoma), insuficiencia renal crónica y macroprolactinemia. **IV**  
(E. Shekelle)  
*Moreno B, 2005.*
- E** La causa patológica más importante de hiperprolactinemia, la constituyen los tumores hipofisarios funcionales y no funcionales. **IV**  
(E. Shekelle)  
*Prabhakar V, 2008.*
- E** Los prolactinomas (40 % de los tumores hipofisarios) constituyen la causa tumoral más frecuente que induce hiperprolactinemia. **IV**  
(E. Shekelle)  
*Mancini T, 2008.*  
*Prabhakar V, 2008.*  
*Casanueva F, 2006.*
- E** El prolactinoma es la causa patológica más común de la hiperprolactinemia crónica, toda vez que se ha excluido el embarazo, el hipotiroidismo primario y las causas farmacológicas. **IV**  
(E. Shekelle)  
*Mah P. 2002.*
- E** La prevalencia de prolactinoma varía con la edad y el género, siendo más frecuente en mujeres entre los 20 y 50 años de edad, en una relación mujer:hombre 10:1. Sin embargo, después de los 50 años de edad, la frecuencia es similar en ambos géneros. **IV**  
(E. Shekelle)  
*Mancini T, 2008.*  
*Casanueva F, 2006.*  
*Gillam M, 2006.*
- E** El 90% de los prolactinomas son microadenomas (tamaño < 1 cm.) y se observan con mayor frecuencia en las mujeres, mientras que los macroadenomas (tamaño >1 cm.) se observan con mayor frecuencia en los hombres y en niños. **IV**  
(E. Shekelle)  
*Prabhakar V, 2008.*  
*Fideleff H, 2009.*  
*Schlechte J, 2003.*
- E** La secreción de prolactina por el prolactinoma se caracteriza por su eficiencia (tumores pequeños, menores de 1 cm, pueden producir hiperprolactinemia significativa) y su proporcionalidad, por regla general, la concentración sérica de prolactina aumenta en relación directa con el tamaño del adenoma:  $\leq 1$  cm se asocian con valores de prolactina sérica por debajo de 200 ng/ml, entre 1 y 2 cm suelen dar lugar a valores de entre 200 y 1.000 ng/ml y  $\geq 2$  cm cursan con prolactinemia superior a 1.000 ng/ml. **IV**  
(E. Shekelle)  
*Moreno B, 2005.*

<b>R</b>	El diagnóstico de prolactinoma requiere evidencia mediante estudio de imagen de la hipófisis y estudio de laboratorio que documente hiperprolactinemia sostenida.	<b>C/D</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Bayrak A, 2005.</i> <i>Casanueva F, 2006.</i>
<b>E</b>	El craneofaringioma y otros tumores selares o paraselares, la infiltración granulomatosa del hipotálamo y el trauma de cráneo, pueden causar hiperprolactinemia secundaria, debido a alteraciones en la producción hipotalámica de dopamina o una compresión del tallo hipofisario que altera el transporte de dopamina a la hipófisis.	<b>IV</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Casanueva F, 2006.</i>
<b>R</b>	Los niveles elevados de prolactina no necesariamente correlacionan con el diagnóstico o el tamaño del prolactinoma, por lo que se recomienda considerar cada caso en forma individualizada y excluir efecto de gancho o tumores grandes con hiperprolactinemia leve (prolactinomas atípicos).	<b>D</b> <b>(E. GRADE)</b> <i>Moreno B, 2005.</i>
<b>E</b>	El hipotiroidismo primario se asocia con hiperprolactinemia, debido al efecto estimulador de la de la hormona liberadora (TRH) sobre los lactotrofos.	<b>IV</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Patel S, 2007.</i>
<b>E</b>	En algunos casos de síndrome de ovarios poliquísticos (Síndrome de Stein-Leventhal), se encuentran niveles moderadamente elevados de prolactina, debido probablemente al hiperestrogenismo.	<b>IV</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Patel S, 2007.</i>
<b>E</b>	Aproximadamente 30% de los pacientes con enfermedad renal crónica, presentan hiperprolactinemia, debido a incremento en la secreción de prolactina y retraso en el tiempo de la depuración de la prolactina.	<b>IV</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Law B, 2005.</i> <i>Mah P, 2002</i>
<b>R</b>	En la evaluación de un paciente con hiperprolactinemia, sintomática no fisiológica, se recomienda excluir el uso de fármacos, enfermedad renal crónica, hipotiroidismo y tumores paraselares.	<b>1</b> <b>(E.GRADE)</b> <i>Melmed S, 2011.</i>

**E**

La cirrosis hepática se asocia con elevación leve de los niveles de prolactina, hasta en el 20%.

**IV****(E. Shekelle)***Law B, 2005.**Serri O, 2003.***E**

Las lesiones traumáticas o neoplásicas localizadas en el tórax o la columna, pueden ocasionar hiperprolactinemia debido a estimulación de la vía neural aferente en la secreción de prolactina.

**IV****(E. Shekelle)***Patel S, 2007.***E**

La hiperprolactinemia se observa en enfermedades autoinmunes multiorgánicas (lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica, hepatitis C) y órgano específicas (tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, diabetes mellitus tipo 1, enfermedad celiaca, enfermedad de Graves's, enfermedad de Addison, uveítis).

**IV****(E. Shekelle)***Shelly S, 2012.**Jara L, 2011.**Orbach H, 2007.***E**

La hiperprolactinemia se ha relacionado con actividad de la enfermedad e involucro orgánico en pacientes con LES. Sin embargo, es importante destacar que no existe una correlación clara entre los niveles de prolactina y la actividad de la enfermedad.

**III/IV****(E. Shekelle)***Leaños-Miranda A, 2006.**Shelly S, 2012.**Jara L, 2011.***E**

Otras causas de hiperprolactinemia incluyen exposición a metales pesados y otras sustancias químicas (manganeso, mercurio orgánico, cadmio, uranio, arsénico, bario, estireno y percloroetileno); así como a hierbas medicinales (Echinacea purpurea, Hypericum perforatum, Pueraria isoflavona, Cimicifuga racemosa)

**IV****(E. Shekelle)***Mancini T, 2008.***E**

La hiperprolactinemia idiopática representa un diagnóstico de exclusión. Se sugiere que algunos de estos pacientes presentan tumores lactotrópicos que son de pequeño tamaño para ser detectados por estudios de imagen.

**IV****(E. Shekelle)***Law B, 2005.***R**

Ante el paciente con hiperprolactinemia en estudio, en el que se excluyen causas fisiológicas, farmacológicas y otras secundarias, y en el que los estudios de imagen son negativos a lesión estructural, se establece el diagnóstico de hiperprolactinemia idiopática.

**D****(E. Shekelle)***Moreno B, 2005.*



## 4.2 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

### 4.2.1 PRINCIPALES SIGNOS Y SÍNTOMAS

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p><b>E</b></p> <p>La hiperprolactinemia suprime la secreción de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) en el hipotálamo y de gonadotropinas hormona luteinizante (LH) y hormona foliculoestimulante, en la hipófisis, con la consiguiente disminución de las concentraciones en sangre de progesterona y estradiol en la mujer y de testosterona en el varón.</p>	<p><b>IV</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Mancinni T, 2008.</i> <i>Casanueva F, 2006.</i></p>
<p><b>E</b></p> <p>La consecuencia fisiológica predominante de la hiperprolactinemia, es el hipogonadismo hipogonadotrópico, resultado de la supresión de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). Las manifestaciones clínicas asociadas a la hiperprolactinemia, varían significativamente dependiendo de la edad, el género del paciente y de la magnitud del exceso de prolactina.</p>	<p><b>III/IV</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Bayrak A, 2005.</i> <i>Casanueva F, 2006.</i> <i>Bolyakov A, 2011</i></p>
<p><b>E</b></p> <p>En niños y adolescentes con hiperprolactinemia, los síntomas más frecuentes son retraso puberal en ambos géneros, predominando amenorrea y galactorrea en las niñas; en niños hábito eunocóide, testículos pequeños y blandos.</p>	<p><b>IV</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Fideleff H, 2009.</i> <i>Solis J, 2006.</i></p>
<p><b>E</b></p> <p>En las mujeres premenopáusicas un nivel de prolactina &gt; 100 ng/ml [normalmente &lt;25 ng/ml], se asocia comúnmente con galactorrea, hipogonadismo, amenorrea; un exceso moderado (51-75 ng/ml) se asocia con oligomenorrea; mientras que un exceso leve (31 a 50 ng/ml) se asocia con una fase lútea corta, disminución de la libido e infertilidad. (ver cuadros III y IV)</p>	<p><b>III/IV</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Bayrak A, 2005.</i> <i>Brue T, 2007.</i> <i>Peveler R, 2008.</i> <i>Serri O, 2003.</i></p>

**E**

Los varones con hiperprolactinemia pueden manifestar disminución de la libido, impotencia, disminución de la producción de espermatozoides, infertilidad, ginecomastia y, raramente, galactorrea. La impotencia no responde a tratamiento con testosterona y se asocia con reducción de la masa muscular, el vello corporal y osteoporosis.

**III/IV****(E. Shekelle)***Bayrak A, 2005.**Brue T, 2007.**Serri O, 2003.***E**

Otras manifestaciones en el hombre incluyen disfunción eréctil, oligospermia, azoospermia, disminución del vello corporal y de la consistencia testicular. Con menor frecuencia se manifiesta con galactorrea, adiposidad, apatía y ginecomastia. La osteoporosis es una manifestación tardía de la hiperprolactinemia, que se presenta en ambos géneros.

**IV****(E. Shekelle)***Bolyakov A, 2011.**Solis J, 2006.***R**

Se recomienda medir el nivel sérico de prolactina en las mujeres con oligomenorrea, amenorrea, galactorrea o infertilidad y en los hombres con hipogonadismo, impotencia o infertilidad.

**D****(E. Shekelle)***Serri O, 2003.***E**

Los prolactinomas causan disfunción gonadal y sexual, relacionada con la hiperprolactinemia y pueden causar otros síntomas relacionados con la expansión del tumor.

**IV****(E. Shekelle)***Gillam M, 2006.***E**

En los hombres y las mujeres postmenopáusicas, los prolactinomas, en particular macroprolactinomas (> 1 cms. de diámetro), producen signos y síntomas de un "efecto de masa", que incluyen: cefalea, disminución de la agudeza visual o defectos del campo visual (cuadrantanopsia, hemianopsia bitemporal o escotomas), neuropatías craneales y convulsiones. En asociación se pueden desarrollar grados variables de hipopituitarismo debido a compresión-destrucción del tejido hipofisario normal.

**IV****(E. Shekelle)***Casanueva F, 2006.**Law B, 2005.**Lucas T, 2004.***E**

La cefalea ocurre en más del 40% de los pacientes y es debida al aumento de presión intracraneal o a la distensión de la duramadre. Las alteraciones visuales se presentan en más del 60% de los pacientes, típicamente hemianopsia bitemporal por compresión de las fibras inferonasales, situadas en la parte anterior del quiasma óptico.

**IV****(E. Shekelle)***Klibanski A, 2010.*

**E**

Los adenomas hipofisarios clínicamente no funcionantes, son los macroadenomas más frecuentes en adultos. Se caracterizan por no acompañarse de hipersecreción hormonal detectable en plasma y diagnosticarse cuando aparece sintomatología compresiva o déficit hormonal.

**IV****(E. Shekelle)***Alameda H, 2010.***R**

En pacientes que presentan síntomas por efecto de masa, alteraciones campimétricas e hipopituitarismo debe investigarse la presencia de macroadenoma hipofisario.

**D****(E. Shekelle)***Klibanski A, 2010.***R**

El estudio campimétrico, está indicado cuando existen síntomas de compresión quiasma óptico o cuando en la resonancia magnética se observa que el tumor está en contacto con la vía óptica.

**D****(E. Shekelle)***Lucas T, 2004.*

#### 4.3 EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA Y ESTUDIOS DE LABORATORIO

##### 4.3.1 DETERMINACIÓN SÉRICA DE PROLACTINA Y TÉCNICAS DE MEDICIÓN

##### 4.3.1.1. OTROS ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

#### Evidencia / Recomendación

#### Nivel / Grado

**E**

Los niveles normales de prolactina varían con base en el género, la etnia y la técnica de medición empleada. En general, el valor normal en mujeres y hombres es menor de 25 ng/mL y 20 ng/mL, respectivamente.

**IV****(E. Shekelle)***Mancini T, 2008.**Patel S, 2007.**Casanueva F, 2006.***E**

Existen distintas unidades de medición de la prolactina, por lo que se emplean equivalencias y factores de conversión: 1 µg/L equivale a 21.2 mU/L, mientras que el factor de conversión de mU/l  $\times$  0,0472=ng/ml; ng/ml  $\times$  21,2 = mU/l.

**IV****(E. Shekelle)***Mancini T, 2008.**Moreno B, 2005.***E**

Se han descrito 4 isoformas de prolactina: PRL "monomérica" (peso molecular 23 kD), PRL glicosilada (peso 25 kD), PRL "dimérica" o big PRL (peso 50 kD) y PRL "polimérica" o big-big PRL (peso 200 kD). La primera es la forma con mayor bioactividad y la segunda la predominante en el plasma.

**IV****(E. Shekelle)***Solis J, 2006.*

<b>E</b>	El análisis inmunorradiométrico (IRMA) es una técnica de laboratorio sensible y precisa para cuantificar los niveles de prolactina.	<b>IV</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Patel S, 2007.</i> <i>Villaneuva S, 2006.</i>
<b>R</b>	La determinación de prolactina debe formar parte del estudio de cualquier paciente que presente datos clínicos de hipogonadismo (infertilidad, disminución de la libido, disfunción eréctil, osteoporosis), amenorrea y galactorrea.	<b>D</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Solis J, 2006</i>
<b>R</b>	Para establecer el diagnóstico de hiperprolactinemia, se recomienda una sola medición de prolactina sérica, un nivel por arriba del límite superior normal confirma el diagnóstico. Se debe tener precaución de obtener la muestra de sangre sin generar excesivo estrés al momento de la venopunción.	<b>1</b> <b>(E. GRADE)</b> <i>Melmed S, 2011.</i>
<b>R</b>	Previo a la determinación de prolactina, el paciente debe estar en ayuno, o haber pasado por lo menos una hora después del último alimento.	<b>D</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Mancini T, 2008.</i> <i>Solis VJ, 2006.</i>
<b>R</b>	La toma de muestra debe realizarse en un laboratorio que lleve un adecuado control de calidad. Para evitar la elevación del nivel de prolactina asociado al estrés de la venopunción, se sugiere colocar un catéter y tomar la muestra 30 minutos después, estando el paciente en reposo.	<b>D</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Peveler R, 2008.</i> <i>Solis J, 2006.</i>
<b>R</b>	No se recomienda realizar pruebas dinámicas de secreción de prolactina para establecer el diagnóstico de hiperprolactinemia.	<b>1</b> <b>(E. GRADE)</b> <i>Melmed S, 2011.</i>
<b>R</b>	Los niveles de prolactina por sí solos no definen con exactitud la etiología de la hiperprolactinemia. (ver cuadro V)	<b>III</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Vilar L, 2008.</i>
<b>R</b>	Se sugiere que niveles séricos de prolactina entre el límite superior normal y 100 µg/l (aprox. 2000 mIU/l), pueden ser debidos a fármacos antipsicóticos, estrógenos, causas funcionales (idiopáticas) e incluso microprolactinomas.	<b>D</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Prahakar V, 2008.</i> <i>Casanueva F, 2006.</i>

**R**

Se sugiere que niveles séricos de prolactina  $> 150 \mu\text{g/l}$  ( $\sim 3000 \text{ mIU/l}$ ) pueden ser debidos a prolactinoma.

**D****(E. Shekelle)**

Casanueva F, 2006.

**R**

Se sugiere que niveles séricos de prolactina  $> 250 \mu\text{g/l}$  ( $5000 \text{ mIU/l}$ ) y en algunos casos mayores de  $1000 \mu\text{g/l}$  ( $20000 \text{ mIU/l}$ ), se asocian con macroadenomas.

**D****(E. Shekelle)**

Vilar L, 2008.

Casanueva F, 2006.

**R**

La evaluación inicial de un paciente con síntomas de hiperprolactinemia y elevación persistente del nivel sérico de prolactina, requiere de una historia clínica detallada, investigar el antecedente o uso reciente de fármacos que ocasionen hiperprolactinemia y realizar una exploración física dirigida para investigar ginecomastia, galactorrea, características de hipogonadismo/hipopituitarismo y realizar evaluación de los campos visuales.

**D****(E. Shekelle)**

Prabhakar V, 2008.

Demssie Y, 2008.

Casanueva F, 2006.

**R**

La evaluación integral de un paciente con hiperprolactinemia, requiere estudios bioquímicos de la función renal y hepática, así como pruebas de función tiroidea.

**D****(E. Shekelle)**

Mancini T, 2008.

Prabhakar V, 2008.

Bolyakov, 2011.

Colao A, 2009

**R**

La evaluación diagnóstica de un paciente con hiperprolactinemia, requiere de la determinación de la hormona folículo estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH) y estradiol en las mujeres y determinación de testosterona en el hombre.

**D****(E. Shekelle)**

Inder W, 2011.

**R**

En todo paciente con amenorrea hiperprolactinémica, o con amenorrea aislada, es obligatorio efectuar una prueba de embarazo.

**D****(E. Shekelle)**

Law B, 2005.

Bolyakov, 2011.

Colao A, 2009.

**R**

La densidad ósea debe ser evaluada en pacientes con hipogonadismo.

**D****(E. Shekelle)**

Bolyakov, 2011.

Colao A, 2009.



Ante la confirmación de hiperprolactinemia, el médico tratante deberá plantearse, en primera instancia, si ésta pudiera responder a una situación fisiológica, de modo de no profundizar la exploración e incurrir en potenciales decisiones terapéuticas erróneas. Las situaciones más comunes a considerar son el estrés al momento de la toma de muestra, el embarazo y la estimulación del pezón; en segunda instancia, deberá investigarse la ingesta de fármacos.

### Punto de Buena Práctica



En sujetos normales y pacientes con prolactinomas aproximadamente el 80-90% de la prolactina inmunoreactiva circulante, es un monómero con peso molecular de 23 Kda. En adición a esta forma llamada "little", monomérica o nativa, existen dos formas de mayor peso molecular prolactina dimérica o "BigPRL" de 50-70 KDa (10-15%) y prolactina tetramérica denominada "BigBigPRL" o macroprolactina de 100-170 KDa (<1%).

III

(E. Shekelle)

*Can M, 2011.*



En el diagnóstico diferencial de la hiperprolactinemia, se deben considerar desde problemas metodológicos, como el efecto de gancho o la macroprolactinemia, el microincidentaloma o el macroadenoma clínicamente no funcionante con efecto tallo.

IV

(E. Shekelle)

*Bolyakov A, 2011.*

*Lucas T, 2004.*



La macroprolactina, es un complejo de PRL unida a un anticuerpo (Inmunoglobulina G), que representa una forma biológicamente inactiva y que tiene un peso molecular > 150 kDa.

IV

(E. Shekelle)

*Prabhakar V, 2008.*



La macroprolactinemia, se ha identificado hasta en el 26-36 % de pacientes con hiperprolactinemia, lo cual depende de la población de estudio, el límite definido como normal y el método de medición. Se observa en ambos géneros, sin embargo, las mujeres representan 89% de los casos publicados.

III

(E. Shekelle)

*Isik S, 2012.*

*Lu CC, 2012.*

*Can M, 2011.*



Una pequeña proporción de los pacientes con macroprolactinemia, tiene signos y síntomas de hiperprolactinemia. Algunos estudios reportan entre las manifestaciones más comunes en este grupo de pacientes, galactorrea en el 20-40% y oligo/amenorrea en el 45-68%.

III

(E. Shekelle)

*Can M, 2011.*

*Donadio F, 2007.*



**E**

Los hallazgos de un estudio observacional, sugieren que la presencia de macroprolactinemia, no parece estar asociada con autoinmunidad.

**III****(E. Shekelle)***Kavanagh-Wright L, 2009.***E**

No hay manifestaciones clínicas específicas que permitan diferenciar con fiabilidad, entre pacientes con macroprolactinemia y aquellos pacientes con hiperprolactinemia monomérica.

**III****(E. Shekelle)***Lu CC, 2012.**Can M, 2011.***E**

No existen diferencias significativas en los niveles de FSH, LH, estradiol y testosterona, entre los pacientes con macroprolactinemia e hiperprolactinemia monomérica.

**III****(E. Shekelle)***Lu CC, 2012.***E**

La macroprolactinemia es una causa de diagnóstico erróneo y tratamiento inapropiado de hiperprolactinemia, debido a la inadecuada interpretación del procedimiento de medición.

**III****(E. Shekelle)***Lu CC, 2012.**Marcotegui A, 2011.**Suliman A, 2003.***E**

Los pacientes con macroprolactinemia, a quienes se les realiza un estudio de resonancia magnética de hipófisis, en comparación a los pacientes con hiperprolactinemia monomérica, muestran una mayor proporción de estudio normal (73,3% vs 34,5%,  $p=0.029$ ).

**III****(E. Shekelle)***Lu CC, 2012.***E**

La cromatografía de filtración en gel (CGF) es un método cuantitativo, específico y estándar de oro para la identificación de PRL monomérica y bioactiva, sin embargo esta técnica tiene algunas limitaciones como: alto costo, requiere mayor tiempo para su determinación y es poco disponible. Existen técnicas alternativas de detección no cromatográficas, siendo el más utilizado la prueba de polietilenglicol (PEG).

**III****(E. Shekelle)***Marcotegui A, 2011.**Kavanagh L, 2006.***E**

La prueba de polietilenglicol (PEG), es un método de detección sensible, reproducible, simple y económica de macroprolactinemia. Entre sus limitaciones destaca que no es un método específico, ni cuantitativo.

**III****(E. Shekelle)***Marcotegui A, 2011.**Gibney J, 2005.*

**R**

Se recomienda utilizar la prueba de polietilenglicol para la detección de macroprolactinemia, debido a que es un método de detección con adecuada correlación respecto al método cromatográfico.

**C****(E. Shekelle)***Lu CC, 2012.**Kavanagh L, 2006.**Suliman A, 2003.***R**

En el paciente con hiperprolactinemia asintomática, se recomienda investigar macroprolactinemia.

**2****(E. Shekelle)***Melmed S, 2011.***R**

Se recomienda investigar macroprolactina, en pacientes con niveles moderadamente elevados de PRL y signos o síntomas no específicos de hiperprolactinemia, tales como cefalea o disminución de la libido en presencia de un ciclo menstrual regular.

**D****(E. Shekelle)***Bolyakov A, 2011.**Mancini T, 2008.**Casanueva F, 2006.***R**

En aquellos pacientes en los que se documenta el diagnóstico de macroprolactinemia, se debe evitar repetir nuevas determinaciones de PRL, y/o investigaciones neuroradiológicas, así como realizar tratamientos innecesarios.

**B****(E. GRADE)***Melmed S, 2011.***E**

El "efecto de gancho" se puede observar, cuando la concentración sérica de PRL es muy alta, particularmente ante macroprolactinomas. La elevada cantidad de PRL circulante provoca la saturación de anticuerpos en el ensayo inmunoradiométrico, lo que conduce a resultados artificialmente bajos. Se ha recomendado que el efecto de gancho, debe excluirse en todos los nuevos pacientes con adenomas hipofisarios grandes que tienen los niveles de PRL normal o ligeramente elevada.

**IV****(E. Shekelle)***Mancini T, 2008.***R**

Se recomienda excluir el efecto de gancho, en los pacientes con adenoma hipofisario grande que tienen niveles de prolactina normal o ligeramente elevada.

**1****(E. GRADE)***Melmed S, 2011***R**

Para limitar la posibilidad de efecto de gancho o artefacto, en el ensayo inmunoradiométrico, se sugiere realizar una dilución 1:100 de las muestras de suero o alternativamente debe incluir un lavado entre la unión al antígeno en la primera y la segunda etapa, con el fin de eliminar el exceso de PRL no unido.

**D****(E. Shekelle)***Mancini T, 2008.*

## 4.4 ESTUDIOS DE IMAGEN

### 4.4.1 RESONANCIA MAGNÉTICA Y TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTADA

#### 4.4.1.1 INDICACIONES

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p><b>E</b> La radiografía de silla turca, no tiene mayor valor diagnóstico ya que generalmente no se altera en los micro prolactinomas.</p>	<p><b>IV</b> (E. Shekelle) <i>Solis J, 2006.</i></p>
<p><b>E</b> La prevalencia estimada de adenoma hipofisario en estudios post-mortem es del 14,4%, mientras que por estudios radiográficos es del 22,5%. La prevalencia global estimada de adenomas de hipófisis por los dos medios es del 16,7%.</p>	<p><b>la</b> (E. Shekelle) <i>Ezzat S, 2004.</i></p>
<p><b>E</b> La resonancia magnética, es considerada la técnica de imagen de elección para el diagnóstico de los trastornos pituitarios, debido a su capacidad multiplanar y el adecuado contraste de tejidos blandos. La imagen sagital ponderada T1, muestra claramente los lóbulos anteriores, posteriores y el tronco encefálico en el mismo plano, mientras que las imágenes coronales muestran la relación entre el seno pituitario y cavernoso, por lo que son óptimas para identificar un adenoma hipofisario.</p>	<p><b>IV</b> (E. Shekelle) <i>Glezer A, 2012.</i> <i>Ezzat S, 2004.</i></p>
<p><b>E</b> El 30% de pacientes con hiperprolactinemia tienen evidencia radiológica de tumor hipofisario.</p>	<p><b>IV</b> (E. Shekelle) <i>Solis J, 2006.</i></p>
<p><b>E</b> La resonancia magnética nuclear con gadolinio de silla turca, se considera el método de imagen más sensible y con mayor resolución para identificar diferentes lesiones estructurales y para diferenciar otros tumores como: hiperplasia, craneofaringiomas, meningiomas, cordomas, quistes e hipofisitis.</p>	<p><b>III/IV</b> (E. Shekelle) <i>Bayrak A, 2005.</i> <i>Glezer A, 2012.</i> <i>Serri O, 2003.</i> <i>Rennert J, 2007.</i></p>

**E**

El 10% de la población normal tiene microadenomas. Por lo que una resonancia magnética de silla turca no necesariamente excluye la presencia de microadenoma < 2mm.

**IV**  
**(E. Shekelle)**

*Prabhakar V, 2008.*  
*Solis J, 2006.*

**E**

El grado de elevación sérica de prolactina que justifica un estudio de imagen es controversial. Algunos investigadores la sugieren cuando el nivel de prolactina es > 100ng/mL, mientras que otros lo sugieren cuando no se identifica una causa secundaria de hiperprolactinemia y se encuentran niveles de prolactina persistentemente elevados.

**III/IV**  
**(E. Shekelle)**

*Bayrak A, 2005*  
*Mah P, 2002.*

**R**

En pacientes con hiperprolactinemia persistente, se debe investigar posible alteración estructural de la región hipotálamo-hipofisaria, toda vez que se han excluido otras causas comunes y que cursen con concentraciones de prolactina >100 ng/ml.

**C/D**  
**(E. Shekelle)**

*Bayrak A, 2005.*  
*Casanueva F 2006*

**E**

La tomografía axial computarizada, puede no ser lo suficientemente sensible para identificar lesiones pequeñas o lesiones grandes que son isodensas con las estructuras circundantes.

**IV**  
**(E. Shekelle)**

*Serri O, 2003.*

**E**

La tomografía axial computarizada con contraste intravenoso, es una alternativa diagnóstica con menor sensibilidad que la resonancia para identificar pequeños adenomas y definir la extensión de grandes tumores.

**IV**  
**(E. Shekelle)**

*Casanueva F, 2006.*  
*Serri O, 2003.*  
*Patel S, 2007.*

**E**

La resonancia magnética y la tomografía computarizada, son capaces de detectar masas mayores a 3 mm de diámetro. Lesiones estructurales entre 1 y 2 mm de diámetro son cuestionables y pueden ser resultado de un artefacto.

**IV**  
**(E. Shekelle)**

*Bolyakov, 2011.*

**R**

La tomografía computarizada con medio de contraste es un estudio de imagen que debe realizarse en todo paciente en el que este contraindicada o no sea posible realizar la resonancia magnética.

**D**  
**(E. Shekelle)**

*Casanueva F 2006.*  
*Serre O, 2003.*  
*Patel S, 2007.*





**R**

La ausencia de lesión estructural hipofisaria mediante un estudio de imagen de alta resolución, no necesariamente descarta la posibilidad de microadenoma < de 2mm o bien puede sugerir hiperplasia de células lactotróficas o hiperprolactinemia no tumoral idiopática.

**D****(E. Shekelle)**

*Prabhakar V, 2008.  
Casanueva F, 2006.  
Solis J, 2006.*

#### 4.5 CRITERIOS DE REFERENCIA.

Evidencia / Recomendación		Nivel / Grado
	Todo paciente con galactorrea y/o síntomas de hipogonadismo en quien se sospeche de hiperprolactinemia, requiere estudios de la función renal y hepática y, en el caso de las mujeres, se debe descartar embarazo, previo a su envío a segundo nivel de atención.	Punto de Buena Práctica
	Se debe referir a Endocrinología a aquellos pacientes asintomáticos con hiperprolactinemia >100ng/ml, pacientes con síntomas de hipogonadismo y galactorrea, pacientes con adenoma hipofisario identificado mediante estudios de imagen, así como a los pacientes con síndrome de ovario poliquístico y niveles de prolactina >100 ng/ml, que sugieren prolactinoma.	Punto de Buena Práctica
	Se debe referir a Endocrinología a los pacientes con hiperprolactinemia y datos de deficiencia de una o más hormonas hipofisarias, así como a aquellos con hiperprolactinemia y datos locales de macroadenoma de hipófisis (cefalea, fistula de LCR, parálisis de algún nervio craneal, defectos campimétricos).	Punto de Buena Práctica
	Se debe referir con carácter de urgente a Neurocirugía a aquellos pacientes con tumor hipofisario y datos clínicos de cráneo hipertensivo, pacientes con tumor hipofisario y alteraciones campimétricas o alteración de nervios craneales, pacientes con sospecha de apoplejía hipofisaria o panhipopituitarismo.	Punto de Buena Práctica

## 5. ANEXOS

### 5.1 PROTOCOLO DE BÚSQUEDA

#### Ejemplo de un protocolo de Búsqueda

##### PROTOCOLO DE BÚSQUEDA.

Diagnóstico de hiperprolactinemia

La búsqueda se realizó en los sitios específicos de Guías de Práctica Clínica, la base de datos de la biblioteca Cochrane y PubMed.

#### Criterios de inclusión:

Documentos escritos en idioma inglés o español.

Publicados durante los últimos 5 años.

Documentos enfocados a diagnóstico o tratamiento.

#### Criterios de exclusión:

Documentos escritos en idiomas distintos al español o inglés.

#### Estrategia de búsqueda

##### Primera etapa

Esta primera etapa consistió en buscar guías de práctica clínica relacionadas con el tema:

Diagnóstico de Hiperprolactinemia en PubMed.

La búsqueda fue limitada a humanos, documentos publicados durante los últimos 5 años, en idioma inglés o español, del tipo de documento de guías de práctica clínica y se utilizaron términos validados del MeSh. Se utilizó el término MeSh: hiperprolactinemia. En esta estrategia de búsqueda también se incluyeron los subencabezamientos (subheadings): Classification, diagnosis, radionuclide imaging y se limitó a la población de adultos mayores de 18 años de edad. Esta etapa de la estrategia de búsqueda dio 2 resultados, de los cuales se utilizó 1 guía por considerarla pertinente y de utilidad en la elaboración de la guía.

#### Protocolo de búsqueda de GPC.

##### Resultado Obtenido

("Hyperprolactinemia/classification"[Mesh] OR "Hyperprolactinemia/diagnosis"[Mesh] OR "Hyperprolactinemia/radionuclide imaging"[Mesh]) AND ("2002/11/18"[PDat]: "2012/11/14"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Comparative Study[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp] OR Review[ptyp] OR systematic[sb] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Guideline[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Case Reports[ptyp])) AND (Spanish[lang] OR English[lang])).



### Algoritmo de búsqueda

1. Hyperprolactinemia [Mesh]
- 2.-Classification [Subheading]
3. Diagnosis [Subheading]
4. Radionuclide imaging [Subheading]
5. #2 OR #3 OR #4
6. #1 AND #5
7. 2002[PDAT]: 2012[PDAT]
8. Humans [MeSH]
9. #6 AND # 8
10. English [lang]
11. Spanish [lang]
12. #10 OR # 11
13. #9 AND # 12
14. Guideline [ptyp]
15. Clinical Trial [ptyp]
16. Comparative Study [ptyp]
17. Multicenter Study [ptyp]
18. Review [ptyp]
19. Consensus Development Conference [ptyp]
20. Meta-Analysis [ptyp]
- 21 Case Reports [ptyp]]
22. #14 OR #15 OR #16 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21
23. #13 AND #22
24. Aged 18 and over [MesSH]
25. #23 AND #24
20. - # 1 AND (# 2 OR # 3 OR #4) AND #7 AND #8 AND (#10 OR #11) AND (#14 OR #15 OR #16 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21) AND #24

### Segunda etapa

Una vez que se realizó la búsqueda de guías de práctica clínica en PubMed y al haberse encontrado pocos documentos de utilidad, se procedió a buscar guías de práctica clínica en sitios Web especializados.

En esta etapa se realizó la búsqueda en 6 sitios de Internet en los que se buscaron guías de práctica clínica, se obtuvieron 2 documentos, similares a los identificados con anterioridad, sólo se utilizó un documento para la elaboración de la guía.

No.	Sitio	Obtenidos	Utilizados
1	NGC	2	1
2	TripDatabase	0	0
3	NICE	0	0
4	Singapore Guidelines Moh	0	0
5	AHRQ	0	0
6	SIGN	0	0
<b>Totales</b>		<b>2</b>	<b>1</b>

### Tercera etapa

Se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas en la biblioteca Cochrane, relacionadas con el tema diagnóstico de hiperprolactinemia. Se obtuvieron 12 revisiones sistemáticas, 5 de los cuales tuvieron información relevante para la elaboración de la guía.

## 5.2 ESCALAS DE GRADACIÓN

### Criterios para Gradar la Evidencia

El concepto de Medicina Basada en la Evidencia (MBE) fue desarrollado por un grupo de internistas y epidemiólogos clínicos, liderados por Gordon Guyatt, de la Escuela de Medicina de la Universidad McMaster de Canadá. En palabras de David Sackett, *“la MBE es la utilización consciente, explícita y juiciosa de la mejor evidencia clínica disponible para tomar decisiones sobre el cuidado de los pacientes individuales”* (Evidence-Based Medicine Working Group 1992, Sackett DL et al, 1996).

En esencia, la MBE pretende aportar más ciencia al arte de la medicina, siendo su objetivo disponer de la mejor información científica disponible -la evidencia- para aplicarla a la práctica clínica (Guerra Romero L, 1996).

La fase de presentación de la evidencia consiste en la organización de la información disponible según criterios relacionados con las características cualitativas, diseño y tipo de resultados de los estudios disponibles. La clasificación de la evidencia permite emitir recomendaciones sobre la inclusión o no de una intervención dentro de la GPC (Jovell AJ et al, 2006) .

Existen diferentes formas de gradar la evidencia (Harbour R 2001) en función del rigor científico del diseño de los estudios pueden construirse escalas de clasificación jerárquica de la evidencia, a partir de las cuales pueden establecerse recomendaciones respecto a la adopción de un determinado procedimiento médico o intervención sanitaria (Guyatt GH et al, 1993). Aunque hay diferentes escalas de gradación de la calidad de la evidencia científica, todas ellas son muy similares entre sí.

A continuación se presentan las escalas de evidencia de cada una de las GPC utilizadas como referencia para la adopción y adaptación de las recomendaciones.

### LA ESCALA MODIFICADA DE SHEKELLE Y COLABORADORES

Clasifica la evidencia en niveles (categorías) e indica el origen de las recomendaciones emitidas por medio del grado de fuerza. Para establecer la categoría de la evidencia utiliza números romanos de I a IV y las letras a y b (minúsculas). En la fuerza de recomendación letras mayúsculas de la A a la D.

Categoría de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Ia. Evidencia para meta-análisis de los estudios clínicos aleatorios	A. Directamente basada en evidencia categoría I
Ib. Evidencia de por lo menos un estudio clínico controlado aleatorio	
IIa. Evidencia de por lo menos un estudio controlado sin aleatoriedad	B. Directamente basada en evidencia categoría II o recomendaciones extrapoladas de evidencia I
IIb. Al menos otro tipo de estudio cuasiexperimental o estudios de cohorte	
III. Evidencia de un estudio descriptivo no experimental, tal como estudios comparativos, estudios de correlación, casos y controles y revisiones clínicas	C. Directamente basada en evidencia categoría III o en recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías I o II
IV. Evidencia de comité de expertos, reportes opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas	D. Directamente basadas en evidencia categoría IV o de recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías II, III

Modificado de: Shekelle P, Wolf S, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines. Developing guidelines. BMJ 1999; 3:18:593-59

### SISTEMA DE EVALUACIÓN DE GRADE (GRADING OF RECOMMENDATIONS, ASSESSMENT, DEVELOPMENT AND EVALUATION) GRADOS DE RECOMENDACIÓN

1	RECOMENDACIÓN FUERTE
2	RECOMENDACIÓN DÉBIL

#### Nivel de evidencia

⊗○○○	Muy baja calidad de la evidencia	Nosotros tenemos poca confianza en el efecto esperado: El efecto verdadero parece ser sustancialmente diferente al efecto esperado.
⊗⊗○○	Baja Calidad de la evidencia	Nuestra confianza en el efecto esperado es limitado: El efecto verdadero puede ser sustancialmente diferente del efecto esperado
⊗⊗⊗○	Calidad Moderada de la evidencia	Nosotros tenemos confianza moderada en el efecto esperado: El efecto verdadero parece estar cerca al efecto esperado, pero existe una posibilidad de que sea sustancialmente diferente
⊗⊗⊗⊗	Alta Calidad de la Evidencia	Nosotros estamos muy confiados de que efecto verdadero esta cerca al efecto esperado.

Fuente: Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al; Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96:273-288.

### 5.3 ESCALAS DE CLASIFICACIÓN CLÍNICA

**CUADRO I. CAUSAS DE HIPERPROLACTINEMIA.**

FISIOLÓGICAS	PATOLÓGICAS
COITO	<b>DAÑO DEL TALLO HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIO</b>
EJERCICIO	GRANULOMAS
LACTANCIA	INFILTRACIÓN
EMBARAZO	RADIACIÓN
SUEÑO	QUISTE DE RATHKE'S
ESTRÉS	TRAUMA: SECCIÓN DEL TALLO HIPOFISARIO, CIRUGÍA SUPRASELAR
ESTIMULACIÓN DE MAMAS	TUMORES: CRANEOFARINGIOMAS, GERMINOMAS, METÁSTASIS HIPOTALÁMICAS, MENINGIOMAS, EXTENSIÓN SUPRASELAR DE MASA HIPOFISARIA
<b>FARMACOLÓGICAS</b>	<b>HIPÓFISIS</b>
ANESTÉSICOS	
ANTIÉPILEPTICOS	ACROMEGALIA
ANTIDEPRESIVOS	IDIOPÁTICA
ANTIHIISTAMÍNICOS (H2)	HIPOFISITIS LINFOCÍTICA O TUMOR SUPRASELAR
ANTIHIPERTENSIVOS	MACROADENOMA (COMPRESIÓN)
AGONISTAS COLINÉRGICOS	MACROPROLACTINEMIA
HIPERSECRECIÓN INDUCIDA	ADENOMA PLURIHORMONAL
INHIBIDORES DE LA MONO-AMINO-OXIDASA	PROLACTINOMA
BLOQUEADORES DEL RECEPTOR DE DOPAMINA	CIRUGÍA
INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS DE DOPAMINA	TRAUMA
ESTRÓGENOS: ANTICONCEPTIVOS ORALES, TERAPIA HORMONAL DE REMPLAZO	<b>ENFERMEDADES SISTÉMICAS</b>
NEUROLÉPTICOS / ANTIPSICÓTICOS	HIPOTIROIDISMO GRAVE
NEUROPEPTIDOS	TRAUMA TORÁCICO, CIRURGIA TORÁCICA
	HERPES ZOSTER
OPIÁCEOS Y ANTAGONISTAS OPIÁCEOS	INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA
	CIRROSIS HEPÁTICA
	RADIOTERAPIA EN CRÁNEO
	CRISIS EPILÉPTICA
	SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO
	PSEUDOCIESIS

Fuente: Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:273-288.

**CUADRO II. MEDICAMENTOS QUE PRODUCEN HIPERPROLACTINEMIA**

ANTIPSICÓTICOS	TÍPICOS	HALOPERIDOL, CLORPROMAZINA TIORIDAZINA, TIOTHIXENA
	ATÍPICOS	RISPERIDONA, AMISULPRIDA MOLINDONA, ZOTEPINA
ANTIDEPRESIVOS	TRICÍCLICOS	AMITRIPTILINA, DESIPRAMINA CLOMIPRAMINA, AMOXAPINA
	SSRI	SERTRALINA, FLUOXETINA, PAROXETINA
	INHIBIDORES DE LA MAO	PARGYLINA, CLOGILINA
OTROS PSICOTRÓPICOS	BUSPIRONA, ALPRAZOLAM	
PROCINÉTICOS	METOCLOPRAMIDA, DOMPERIDONA	
ANTIHIPERTENSIVOS	ALFA-METILDOPA, RESERPINA, VERAPAMILLO	
OPIÁCEOS	MORFINA	
INHIBIDORES H <sub>2</sub>	CIMETIDINA, RANITIDINA	
OTROS	FENFLURAMINA, PHYSOSTIGMINA, QUIMIOTERAPIA	

Fuente: Torre DL, Falorni A. Pharmacological causes of hyperprolactinemia. Therapeutics and clinical risk management 2007;3(5): 929-951.

**CUADRO III. CUADRO CLÍNICO DE PACIENTES CON HIPERPROLACTINEMIA**

<b>SÍNTOMAS POR EXCESO DE PROLACTINA</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MUJERES <ul style="list-style-type: none"> <li>○ OLIGOMENORREA / AMENORREA</li> <li>○ GALACTORREA</li> <li>○ INFERTILIDAD</li> <li>○ HIRSUTISMO / ACNÉ*</li> <li>○ OSTEOPENIA</li> </ul> </li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• HOMBRES <ul style="list-style-type: none"> <li>○ DISMINUCIÓN DE LA LIBIDO</li> <li>○ DISFUNCIÓN ERÉCTIL</li> <li>○ INFERTILIDAD</li> <li>○ OSTEOPENIA</li> <li>○ GALACTORREA*</li> </ul> </li> <li>• ADOLESCENTES: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ PUBERTAD RETRASADA</li> <li>○ AMENORREA PRIMARIA/SECUNDARIA.</li> <li>○ CEFALEA, ALTERACIONES VISUALES</li> </ul> </li> </ul>
<b>SÍNTOMAS POR EL TAMAÑO DEL TUMOR (PRINCIPALMENTE EN HOMBRES)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CEFALEA</li> <li>• ALTERACIONES VISUALES, PRINCIPALMENTE HEMIANOPSIA BITEMPORAL</li> <li>• LESIÓN DE NERVIOS CRANEALES PRINCIPALMENTE III, IV, VI</li> </ul>		
<b>SÍNTOMAS POR DEFICIENCIA DE OTRAS HORMONAS HIPOFISARIAS</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MICROPROLACTINOMA, HABITUALMENTE RESTO DE FUNCIÓN HIPOFISARIA NORMAL</li> <li>• MACROPROLACTINOMA, SE PUEDEN PRESENTAR DIFERENTES GRADOS DE HIPOPITUITARISMO</li> </ul>		

\* Síntomas poco comunes

Fuente modificado de: Prabhakar V, Davis J. Hyperprolactinemia. Best practice & research clinical obstetrics and gynaecology. 2008; 22(2):341-353.

**CUADRO IV. PRESENTACIÓN CLÍNICA EN PACIENTES CON HIPERPROLACTINEMIA**

<b>MUJER PREMENOPÁUSICA</b>	
<b>NIVEL DE PROLACTINA</b>	<b>CUADRO CLÍNICO</b>
> 100 ng/mL	HIPOGONADISMO, GALACTORREA Y AMENORREA
51 – 75 ng/mL	OLIGOMENORREA
31 – 50 ng/mL	FASE LUTEA CORTA, DISMINUCIÓN DE LA LIBIDO E INFERTILIDAD
<b>INCREMENTO DE PESO</b>	
<b>OSTEOPENIA, PRESENTE EN PERSONAS CON HIPOGONADISMO</b>	
LA DISMINUCIÓN DE LA DENSIDAD ÓSEA, SE RELACIONA DIRECTAMENTE CON LA DURACIÓN Y SEVERIDAD DEL HIPOGONADISMO	
<b>HOMBRES</b>	
DISMINUCIÓN DE LA LIBIDO, DISFUNCIÓN ERÉCTIL, OLIGOSPERMIA, INFERTILIDAD, GINECOMASTIA Y RARAMENTE GALACTORREA	
LA DISFUNCIÓN ERÉCTIL, NO RESPONDE AL TRATAMIENTO CON TESTOSTERONA Y SE ASOCIA CON DISMINUCIÓN DE MASA MUSCULAR Y OSTEOPOROSIS	

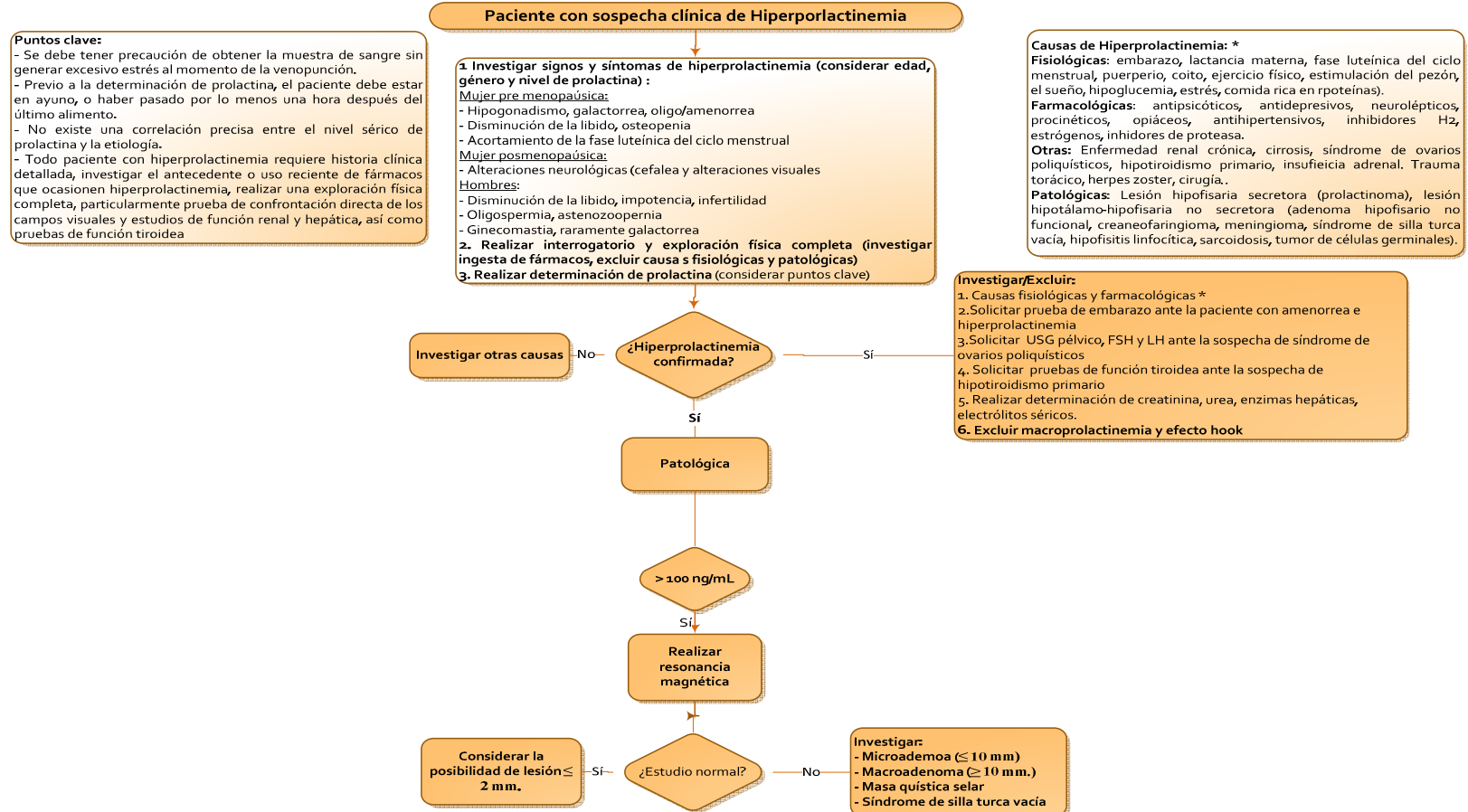
Fuente: Serri O, Chik CL, Ur E, Ezzat S. Diagnosis and management of hyperprolactinemia. CMAJ 2003;169:575-581.

**CUADRO V. NIVEL DE PROLACTINA BASAL Y PROBABILIDAD DE PROLACTINOMA.**

200ng/mL	CASI SIEMPRE ES UN PROLACTINOMA
100 – 200ng/mL	50% DE PROBABILIDAD QUE SE TRATE DE UN PROLACTINOMA
50 – 100ng/mL	25% DE PROBABILIDAD QUE SE TRATE DE UN PROLACTINOMA
<50 ng/mL	NO DESCARTA ADENOMA

Fuente: Solís J, Cornejo P. estados hiperprolactinemicos. Rev Med Hered 2006;17:234-244.

## 5.4 DIAGRAMAS DE FLUJO



## 6. GLOSARIO

**Amenorrea primaria:** es la ausencia de menstruación después de los 15 años de edad en mujeres con ausencia de la aparición de los caracteres sexuales secundarios y por arriba de los 18 años en presencia de desarrollo sexual.

**Amenorrea secundaria:** es la desaparición de la menstruación por más de tres meses, en una mujer que haya tenido varios ciclos menstruales previos.

**Análisis inmunorradiométrico (IRMA):** es un inmunoanálisis no competitivo, en el cual la sustancia que quiere medirse (Ag) se une a 2 anticuerpos específicos, que se encuentran en exceso, uno marcado radiactivamente (Ac\*) y otro no marcado (Ac). Se trata de una reacción tipo sándwich, en la que la totalidad del antígeno queda secuestrada por los anticuerpos.

**Astenozoospermia:** disminución de la movilidad espermática.

**Dopamina:** neurotransmisor sintetizado por el sistema dopaminérgico tuberoinfundibular a nivel del hipotálamo.

**Efecto hook o de gancho:** cuando existe una concentración de prolactina sumamente elevada que cuando se miden por los métodos inmunorradiométrico o de quimioluminiscencia, pueden resultar concentraciones falsamente bajas, debido a que las concentraciones altas de prolactina saturan a ambos anticuerpos. El fenómeno se evita haciendo una dilución de las muestras.

**Galactorrea:** es la secreción de leche a través de los pezones de la glándula mamaria en cualquier momento distinto del periodo embarazo o lactancia o más allá de 6 meses tras el parto en una madre no lactante. La secreción es generalmente bilateral y puede variar en cantidad y ritmo.

**Hiperprolactinemia idiopática:** nivel sérico elevado de prolactina, sin evidencia de alteración en estudios de imagen de silla turca, en los cuales se descartó otras causas sin encontrar su etiología.

**Hipogonadismo:** es un trastorno en que los testículos u ovarios no son funcionales o hay incapacidad genética del hipotálamo para secretar cantidades normales de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH).

**Macroprolactinemia:** situación que se presenta en sujetos con función gonadal y reproductiva intacta que cursan con concentraciones moderadamente altas de prolactina, debido al aumento en la producción y secreción de especies poliméricas de prolactina, las cuales tienen baja afinidad de unión a los receptores de prolactina y poseen limitada actividad biológica en comparación con la prolactina nativa.

**Macroprolactinoma:** adenoma hipofisario con diámetro  $\geq 10$  mm.

**Microprolactinoma:** adenoma hipofisario con diámetro menor de 10 mm.



**Oligoastenozoospermia:** disminución del número y movilidad de los espermatozoides.

**Oligozoospermia:** muestra de semen con baja cantidad de espermatozoides, menor de 20 millones de espermatozoides/mL.

**Opsomenorrea:** menstruación que se presenta a intervalos demasiado largos (más de 35 días).

**Prolactina:** hormona de naturaleza proteínica de origen hipofisario con efectos importantes sobre la función reproductiva.

**Pubertad retrasada:** la ausencia de caracteres sexuales a una edad en la cual el 95% de los sujetos de esa población ya ha iniciado su maduración sexual. En las mujeres ausencia de botón mamario a los 13 años y en los hombres ausencia de crecimiento testicular > 4 ml de volumen o > de 2.5cm de diámetro. También se considera en aquellos pacientes si transcurren más de 4 años entre la aparición del primer signo puberal y la menarca o si los hombres tardan más de cinco años en alcanzar un completo desarrollo sexual.

**Radioinmunoanálisis (RIA):** el primer inmunoanálisis desarrollado, en el que la sustancia que quiere medirse (Ag) compete con una cantidad fija de la misma sustancia marcada radiactivamente (Ag\*), por su unión a un anticuerpo (Ac) específico, que se encuentra en cantidad limitada. Tras un período de incubación se separa la fracción unida al anticuerpo (Ag-Ac, Ag\*-Ac) de la fracción libre (Ag, Ag\*), y se procede al recuento de la radiactividad.

**Síndrome de ovario poliquístico:** endocrinopatía más frecuente en mujeres en edad reproductiva, que se caracteriza por una combinación de al menos dos de los siguientes criterios: anovulación crónica, hiperandrogenismo y hallazgos al ultrasonido de ovarios poliquísticos.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Alameda Hernando C, Lahera Vargas M, Varela Da Costa C. Treatment of clinically nonfunctioning pituitary adenomas. *Endocrinol Nutr* 2010;57:71-81.
2. Bayrak A, Saadat P, Mor E, et al. Pituitary imaging is indicated for the evaluation of hyperprolactinemia. *Fertil Steril* 2005;84:181-185.
3. Berinder K, Akre O, Granath F, Hulting AL. Cancer risk in hyperprolactinemia patients: a population-based cohort study. *Eur J Endocrinol* 2011;165:209-215.
4. Berlanga E. Diagnóstico bioquímico del exceso de secreción de prolactina. *Endocrinol Nutr* 2006;53:607-611.
5. Bernichtein S, Touraine P, Goffin V. New concepts in prolactin biology. *J Endocrinol* 2010;206:1-11.
6. Bolyakov A, Paduch DA. Prolactin in men's health and disease. *Curr Opin Urol* 2011;21:527-534.
7. Brue T, Delemer B, French Society of Endocrinology (SFE) work group on the consensus on hyperprolactinemia. Diagnosis and management of hyperprolactinemia: expert consensus - French Society of Endocrinology. *Ann Endocrinol* 2007;68:58-64.
8. Bushe CJ, Bradley A, Pendlebury J. A review of hyperprolactinaemia and severe mental illness: are there implications for clinical biochemistry? *Ann Clin Biochem* 2010;47:292-300.
9. Bushe C, Shaw M. Prevalence of hyperprolactinaemia in a naturalistic cohort of schizophrenia and bipolar outpatients during treatment with typical and atypical antipsychotics. *J Psychopharmacol* 2007;21:768-773.
10. Can M, Guven B, Atmaca H, et al. Clinical characterization of patients with macroprolactinemia and monomeric hyperprolactinemia. *Kaohsiung J Med Sci* 2011;27:173-176.
11. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinoma. *Clin Endocrinol* 2006;65:265-273.
12. Chang SC, Chen CH, Lu ML. Cabergoline-induced psychotic exacerbation in schizophrenic patients. *Gen Hosp Psychiatry* 2008;30:378-380.
13. Citrome L. Current guidelines and their recommendations for prolactin monitoring in psychosis. *J Psychopharmacol* 2008;22:90-97.
14. Cohen D, Bonnot O, Bodeau N, et al. Adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: a Bayesian meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32:309-316.
15. Colao A. Pituitary tumours: the prolactinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:575-596.
16. Daly AF, Rixhon M, Adam C, et al. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4769-4775.
17. De Hert M, Dobbelaere M, Sheridan EM, et al. Metabolic and endocrine adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: A systematic review of randomized, placebo controlled trials and guidelines for clinical practice. *Eur Psychiatry* 2011;26:144-158.
18. Dekkers OM, Romijn JA, de Boer A, Vandenbroucke JP. The risk for breast cancer is not evidently increased in women with hyperprolactinemia. *Pituitary* 2010;13:195-198.
19. Demssie YN, Davis JR. Hyperprolactinaemia. *Clin Med* 2008;8:216-219.

20. Donadio F, Barbieri A, Angioni R, et al. Patients with macroprolactinaemia: clinical and radiological features. *Eur J Clin Invest* 2007;37:552-557.
21. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, et al. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer* 2004;101:613-619.
22. Fideleff HL, Boquete HR, Suárez MG, Azaretzky M. Prolactinoma in children and adolescents. *Horm Res* 2009;72:197-205.
23. Garde AH, Hansen AM, Skovgaard LT, et al. Seasonal and biological variation of blood concentrations of total cholesterol, dehydroepiandrosterone sulfate, hemoglobin A (1c), IgA, prolactin, and free testosterone in healthy women. *Clin Chem* 2000;46:551-559.
24. Glezer A, Bronstein MD. Approach to the patient with persistent hyperprolactinemia and negative sellar imaging. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2211-2116.
25. Gibney J, Smith TP, McKenna TJ. Clinical relevance of macroprolactin. *Clin Endocrinol* 2005;62:633-643.
26. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G et al. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocrine Reviews* 2006; 27:485-534.
27. Goffin V, Binart N, Touraine P, Kelly PA. Prolactin: the new biology of an old hormone. *Annu Rev Physiol* 2002;64:47-67.
28. Holt R. Medical causes and consequences of hyperprolactinaemia. A context for psychiatrists. *J Psychopharmacol* 2008;22:28-37.
29. Holt RI, Peverler RC. Antipsychotics and hyperprolactinaemia: mechanisms, consequences and management. *Clin Endocrinol* 2011;74:141-147.
30. Inder WJ, Castle D. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia. *Aust N Z J Psychiatry* 2011;45:830-837.
31. Isik S, Berker D, Tutuncu YA, et al. Clinical and radiological findings in macroprolactinemia. *Endocrine* 2012;41:327-333.
32. Jara LJ, Medina G, Saavedra MA, et al. Prolactin and autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011;40:50-59.
33. Johnsen E, Kroken RA, Abaza M, et al. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a cross-sectional survey. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:686-690.
34. Kavanagh L, McKenna TJ, Fahie-Wilson MN, et al. Specificity and clinical utility of methods for the detection of macroprolactin. *Clin Chem* 2006;52:1366-1372.
35. Kavanagh-Wright L, Smith TP, Gibney J, McKenna TJ. Characterization of macroprolactin and assessment of markers of autoimmunity in macroprolactinaemic patients. *Clin Endocrinol* 2009;70:599-605.
36. Klibanski A. Clinical practice. Prolactinomas. *N Engl J Med* 2010 Apr 1;362:1219-1226.
37. Law B. Evaluation and management of hiperprolactinemia. *Rev Endocrinol Nutr* 2005;13:56-59.
38. Leaños-Miranda A, Cárdenas-Mondragón G. Serum free prolactin concentrations in patients with systemic lupus erythematosus are associated with lupus activity. *Rheumatology* 2006;45:97-101.
39. Lee DY, Oh YK, Yoon BK, Choi D. Prevalence of hyperprolactinemia in adolescents and young women with menstruation-related problems. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:213.e1-5.
40. Lu CC, Hsieh CJ. The importance of measuring macroprolactin in the differential diagnosis of hyperprolactinemic patients. *Kaohsiung J Med Sci* 2012;28:94-99.

41. Lucas T. Problemas en el diagnóstico diferencial de las hiperprolactinemias. *Endocrinol Nutr* 2004;51:241-244.
42. Madhusoodanan S, Parida S, Jimenez C. Hyperprolactinemia associated with psychotropics--a review. *Hum Psychopharmacol* 2010;25:281-297.
43. Mah PM, Webster J. Hyperprolactinemia: Etiology, Diagnosis, and Management *Semin Reprod Med* 2002;20:365-374.
44. Mancini T, Casanueva FF, Giustina A. Hyperprolactinemia and prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008;37:67-99.
45. Marcotegui AR, García-Calvo A. Biochemical diagnosis of monomeric hyperprolactinemia. *An Sist Sanit Navar* 2011;34:145-52.
46. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:273-288.
47. Molitch ME. Medication-induced hyperprolactinemia. *Mayo Clin Proc* 2005; 80:1050-1057.
48. Molitch ME. Disorders of PRL secretion. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:585-610.
49. Montgomery J, Winterbottom E, Jessani M, et al. Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenia: association with typical and atypical antipsychotic treatment. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1491-1498.
50. Moreno B, Obiols G, Páramo C, Zugasti A. Guía clínica del manejo del prolactinoma y otros estados de hiperprolactinemia. *Endocrinol Nutr* 2005;52:9-17.
51. Nilsson LA, Roepstorff C, Kiens B, et al. Prolactin suppresses malonyl-CoA concentration in human adipose tissue. *Horm Metab Res* 2009;41:747-751.
52. Orbach H, Shoenfeld Y. Hyperprolactinemia and autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2007;6:537-542.
53. Patel SS, Bamigboye V. Hyperprolactinaemia. *J Obstet Gynaecol* 2007;27:455-459.
54. Peveler RC, Branford D, Citrome L, et al. Antipsychotics and hyperprolactinaemia: clinical recommendations. *J Psychopharmacol* 2008;22:98-103.
55. Prabhakar VK, Davis JR. Hyperprolactinaemia. *Best Prac Res Clin Obstet Gynaecol* 2008; 22:341-353.
56. Rennert J, Doerfler A. Imaging of sellar and parasellar lesions. *Clin Neurol Neurosurg* 2007; 109:111-124.
57. Roke Y, van Harten PN, Boot AM, Buitelaar JK. Antipsychotic medication in children and adolescents: a descriptive review of the effects on prolactin level and associated side effects. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009;19:403-414.
58. Schlechte JA. Clinical practice. Prolactinoma. *N Engl J Med* 2003;349:2035-2041.
59. Serri O, Chik CL, Ur E, Ezzat S. Diagnosis and management of hyperprolactinemia. *CMAJ* 2003;169:575-581.
60. Shelly S, Boaz M, Orbach H. Prolactin and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2012;11:465-470.
61. Shekelle P, Wolf S, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines. Developing guidelines. *BMJ* 1999; 3:18:593-59.
62. Solis J, Cornejo P. Estados hiperprolactinemicos. *Rev Med Hered* 2006; 17:234-245.
63. Suliman AM, Smith TP, Gibney J, McKenna TJ. Frequent misdiagnosis and mismanagement of hyperprolactinemic patients before the introduction of macroprolactin screening: application of a new strict laboratory definition of macroprolactinemia. *Clin Chem* 2003;49:1504-1509.

64. Torre DL, Falorni A. Pharmacological causes of hyperprolactinemia. *Ther Clin Risk Manag* 2007;3:929-951.
65. Verhelst J, Abs R. Hyperprolactinemia: pathophysiology and management. *Treat Endocrinol* 2003;2:23-32.
66. Vilar L, Freitas MC, Naves LA, et al. Diagnosis and management of hyperprolactinemia: results of a Brazilian multicenter study with 1234 patients. *J Endocrinol Invest* 2008;31:436-444.
67. Wang AT, Mullan RJ, Lane MA, et al. Treatment of hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2012;1:33.

## 8. AGRADECIMIENTOS

Se agradece a las autoridades de Instituto Mexicano del Seguro Social las gestiones realizadas para que el personal adscrito al centro o grupo de trabajo que desarrolló la presente guía asistiera a los eventos de capacitación en Medicina Basada en la Evidencia y temas afines, coordinados por el Instituto Mexicano del Seguro Social y el apoyo, en general, al trabajo de los expertos.

### Instituto Mexicano de Seguro Social / IMSS

Srita. Luz María Manzanares Cruz	Secretaría División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE
Sr. Carlos Hernández Bautista	Mensajería División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE

## 9. COMITÉ ACADÉMICO.

### Instituto Mexicano del Seguro Social, División de Excelencia Clínica Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad / CUMAE

Dr. José de Jesús González Izquierdo	Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad
Dr. Arturo Viniegra Osorio	Jefe de División
Dra. Laura del Pilar Torres Arreola	Jefa de Área de Desarrollo de Guías de Práctica Clínica
Dra. Adriana Abigail Valenzuela Flores	Jefa del Área de Implantación y Evaluación de Guías de Práctica Clínica
Dra. María del Rocío Rábago Rodríguez	Jefa de Área de Innovación de Procesos Clínicos
Dra. Rita Delia Díaz Ramos	Jefa de Área de Proyectos y Programas Clínicos
Dra. Judith Gutiérrez Aguilar	Jefa de área
Dra. María Luisa Peralta Pedrero	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Antonio Barrera Cruz	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Virginia Rosario Cortés Casimiro	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Aidé María Sandoval Mex	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Yuribia Karina Millán Gámez	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. María Antonia Basavilvazo Rodríguez	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Juan Humberto Medina Chávez	Coordinador de Programas Médicos
Lic. Ana Belem López Morales	Coordinadora de Programas de Enfermería
Lic. Héctor Dorantes Delgado	Coordinador de Programas
Lic. Abraham Ruiz López	Analista Coordinador
Lic. Ismael Lozada Camacho	Analista Coordinador