

Síndrome de ovarios poliquísticos e hiperprolactinemia

Hyperprolactinemia and polycystic ovary syndrome

Maite Cabrera Gámez^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-8095-8574>

Alina Acosta Cedeño¹ <https://orcid.org/0000-0002-0100-8907>

Felipe Santana Pérez¹ <https://orcid.org/0000-0003-3017-1890>

Idolina Sánchez Rosales² <https://orcid.org/0000-0001-9007-0624>

Gilda Monteagudo Peña¹ <https://orcid.org/0000-0002-3815-0675>

¹Instituto Nacional de Endocrinología (INEN). Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

²Policlínico “Raúl Gómez García”. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: maite.gamez@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La hiperprolactinemia y el síndrome de ovarios poliquísticos son causas comunes de alteraciones del ciclo menstrual. La asociación entre dicho síndrome se ha descrito desde la década de 1950 y ha sugerido la existencia de un vínculo fisiopatológico entre estas dos entidades, pero los datos de la literatura han sido controversiales.

Objetivo: Actualizar el estudio bibliográfico de la relación entre la hiperprolactinemia y el síndrome de ovarios poliquísticos.

Métodos: Se realizó una búsqueda en los principales motores en salud. Se tuvieron en cuenta revisiones de los últimos cinco años y se incluyeron artículos originales de relevancia para el tema que, aunque no recientes se mantienen vigentes.

Conclusiones: En la práctica clínica es usual encontrar la hiperprolactinemia asociada a características clínicas, hormonales y ecográficas del síndrome de ovarios poliquísticos. En los estudios antiguos, el “síndrome” se diagnosticaba por criterios no consensuados y la

hiperprolactinemia no se exploraba lo suficiente a la luz de los conocimientos actuales. La elevación de prolactina ligada a la presencia de una macroprolactina no es infrecuente en mujeres con el “síndrome”, por tanto, es fundamental su diagnóstico para evitar errores. Los datos de la literatura sugieren que no hay una relación directa una vez que se explora rigurosamente la hiperprolactinemia y que se trata de dos entidades distintas.

Palabras clave: hiperprolactinemia; síndrome de ovarios poliquísticos; ciclo menstrual.

ABSTRACT

Introduction: Hyperprolactinemia and polycystic ovary syndrome are common causes of menstrual cycle disorders. The association between this syndrome has been described since the 1950s and has suggested the existence of a pathophysiological link between these two entities, but the data in the literature have been controversial.

Objective: To update the bibliographic study of the relationship between hyperprolactinemia and polycystic ovary syndrome.

Methods: A search was carried out in the main health engines. Reviews from the last five years were taken into account and original articles of relevance to the subject were included, which, although not recent, are still valid.

Conclusions: In clinical practice it is usual to find hyperprolactinemia associated with clinical, hormonal and ultrasound characteristics of polycystic ovary syndrome. In old studies, the "syndrome" was diagnosed by non-consensual criteria and hyperprolactinemia was not sufficiently explored in light of current knowledge. The elevation of prolactin linked to the presence of a macroprolactin is not uncommon in women with the "syndrome", therefore, its diagnosis is essential to avoid errors. Data from the literature suggest that there is no direct relationship once hyperprolactinemia is rigorously explored and that they are two different entities.

Keywords: hyperprolactinemia; polycystic ovary syndrome; menstrual cycle.

Recibido: 27/10/2021

Aprobado: 25/01/2022

Introducción

El síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) y la hiperprolactinemia (HPRL) son alteraciones endocrinas muy comunes en mujeres en edad reproductiva, por lo que su hallazgo concomitante no es una situación rara en mujeres que se investigan por trastornos menstruales.^(1,2)

Esta asociación se ha descrito desde la década de los años cincuenta y ha sugerido la existencia de un vínculo fisiopatológico entre estas dos entidades, pero las evidencias sobre el tema siguen siendo controversiales. Por tanto, todavía algunos tienen dudas sobre si una HPRL moderada se puede atribuir al SOP, o si la alta prevalencia de ambas enfermedades se trata de una asociación fortuita.^(1,2)

El SOP tiene una prevalencia que varía del 4 al 18 %, según los criterios utilizados.⁽³⁾ La HPRL ocurre en menos del 1 % de la población general y del 5 al 14 % de las pacientes que presentan amenorrea secundaria.⁽⁴⁾ La prevalencia de HPRL en mujeres con SOP es muy variable, oscilando entre el 3 y el 67 %, y por lo disímil de los estudios aún no está clara.⁽¹⁾

La prolactina (PRL) se descubrió entre finales de la década de 1920 y principios de la de 1930.^(5,6) En 1933, dicha hormona fue purificada de animales y recibió su nombre por Riddle *et al.*⁽⁷⁾ Es una hormona polipeptídica de 199 aminoácidos producida por las células lactotropas de la hipófisis anterior y está bajo el control inhibitor tónico del péptido hipotalámico dopamina.⁽³⁾ Contiene tres enlaces disulfuro intramoleculares. Circula en la sangre de varios tamaños: PRL monomérica (“prolactina pequeña” o little PRL, 23 kDa) y es la PRL más bioactiva; la dímera (“prolactina grande” o Big PRL, 48-56 kDa), y la polimérica (“prolactina muy grande” o Big Big PRL > 100 kDa).⁽⁸⁾ La mayor parte de la PRL en el torrente sanguíneo es monomérica, pero también pueden coexistir formas diméricas y poliméricas (cuando se unen a la inmunoglobulina G).⁽¹⁾

Inicialmente se reconoció por su acción lactogénica, en la actualidad se sabe que la PRL actúa en tejidos diferentes produciendo una amplia gama de funciones biológicas entre las que se destacan su participación en el desarrollo folicular y el mantenimiento del cuerpo lúteo y su actuación sobre la glándula mamaria para inducir y mantener la lactancia en las mujeres.⁽⁹⁾ En las glándulas suprarrenales, estimula la secreción de andrógenos, el cortisol y la aldosterona. Aumenta la secreción de ACTH, induce la hipertrofia suprarrenal y el almacenamiento de ésteres de colesterol, y estimula la producción de cortisol.⁽¹⁰⁾

La síntesis y secreción de PRL está regulada tanto por factores inhibidores como liberadores. La dopamina es el principal factor inhibidor involucrado en la regulación de PRL y actúa mediante la unión a los receptores D2 y D4 en los lactótrofos hipofisarios.^(2,11)

La HPRL es un estado de exceso de PRL, caracterizado por variados síntomas entre los que se encuentran las irregularidades menstruales, la galactorrea y la infertilidad. Puede ocurrir secundaria a medicamentos, hipotiroidismo, disfunción renal y por tumores selares o paraselares.⁽³⁾

Las formas diméricas y poliméricas de PRL no pueden unirse a los receptores de PRL y no muestran respuesta sistémica. La macroprolactinemia puede causar un valor de PRL sérica artificialmente elevado, asociado con la ausencia de síntomas de HPRL. Cada kit diagnóstico tiene una sensibilidad diferente para la detección de macroprolactina.^(1,12)

Por lo antes expuesto el objetivo del estudio fue actualizar el estudio bibliográfico de la relación entre la hiperprolactinemia y el síndrome de ovarios poliquísticos.

Métodos

Para la realización de esta revisión se seleccionaron los artículos originales de los últimos 10 años. Se consultaron artículos históricos relacionados con los primeros reportes que vinculaban el SOP con la HPRL desde el punto de vista clínico y fisiopatológico que son de interés para el tema. Se utilizaron los buscadores Pubmed, Medscape, SciELO y Bireme. Se analizaron las publicaciones cubanas y de la región hasta el 2020, cuyo diseño metodológico permitiera obtener resultados válidos y reproducibles.

Síndrome de ovarios poliquísticos e hiperprolactinemia

Las primeras publicaciones sobre el tema aparecieron en la década de los setenta del pasado siglo. *Duignan* y otros, 1976⁽¹³⁾ encontraron HPRL en 4 de 21 pacientes diagnosticadas con SOP. *Futterweit* y *Krieger*, 1979⁽¹⁴⁾ describieron esta asociación en tres pacientes que presentaban HPRL, infertilidad, tumor hipofisario y SOP, y para lo cual realizaron resección bilateral en cuña. En estos años se postularon varias explicaciones para la asociación de SOP e HPRL.⁽¹⁵⁾

Otra publicación realizada por *Falachi* y otros, 1980⁽¹⁶⁾ reportó 20 mujeres con SOP (10 normoprolactinémicas y 10 HPRL). Esta investigación planteó la posible implicación de los estrógenos y el sistema dopaminérgico en los mecanismos asociados a la HPRL en pacientes con SOP.

Luciano y otros⁽¹⁷⁾ encontraron que la prevalencia de HPRL en 150 mujeres con SOP fue del 17 % y tratando de asociar patogenicamente ambas enfermedades también plantearon que el SOP puede deberse a una deficiencia central en la actividad dopaminérgica en el hipotálamo y que la HPRL que se observa en un número significativo de mujeres con SOP puede ser el reflejo de una deficiencia importante de la dopamina hipotalámica. Sin embargo, otro estudio publicado de 1986⁽¹⁸⁾ no logró encontrar una alteración constante de la función lactotropa en pacientes con SOP que no fuera la asociada con la anovulación.

En 1997, *Isik* y otros⁽¹⁹⁾ en un análisis retrospectivo en 79 mujeres con HPRL encontraron que el 67,2 % tenían patrón ultrasonográfico de SOP y documentaron la frecuente asociación entre HPRL y SOP relacionados con un medio endocrino adverso.

La definición del SOP permaneció confusa hasta 1990 cuando el Instituto Nacional de Salud (NIH) estableció los primeros criterios diagnósticos internacionales. Con el desarrollo de las tecnologías ultrasonográficas mejoró la exploración ovárica^(20,21,22,23) y se integraron al nuevo consenso de SOP emitido en Rotterdam en 2003.^(24,25) Estos criterios se han ido perfeccionando con los años, hasta los últimos emitidos por la Sociedad de Exceso de Andrógenos y SOP (AE-SOP) en 2009 y los de NIH en 2012. Se propuso separar el SOP en diferentes fenotipos con el fin de aclarar la heterogeneidad fenotípica del mismo.^(26,27) Todo lo anterior ejemplifica la compleja y heterogénea evolución del SOP, lo cual hace que los estudios históricos no sean aplicables a la realidad actual.

Por otro lado, es conocido que entre las diferentes formas de HPRL la macroprolactinemia conduce a sesgos diagnósticos y los estudios realizados hasta el año 2000 pueden estar influenciados por esta razón.^(28,29,30,31) Hasta estos años no se realizaban resonancias magnéticas hipofisarias sino radiografías de silla turca y no se buscaba macroprolactina. Por esta razón, es probable que muchos casos de HPRL se diagnosticaran erróneamente como idiopáticos.⁽³²⁾

La macroprolactinemia es una causa común de PRL elevada y está presente en aproximadamente del 4 % al 40 % de los pacientes con HPRL, según la población de referencia.^(33,34)

En 2005, las directrices internacionales para el tratamiento de HPRL recomendaron que la HPRL moderada se debe monitorizar sistemáticamente en un segundo ensayo e investigar la presencia de macroprolactina, especialmente en ausencia de síntomas de HPRL.^(35,36)

En 2007, *Filho*⁽³⁶⁾ realizó una investigación con el objetivo de identificar la causa de la HPRL en el SOP y comparar los niveles de PRL entre mujeres con SOP sin HPRL y mujeres con resistencia a la insulina (RI) y sin SOP. Se incluyó en el estudio un grupo de 82 mujeres con SOP. Se midieron sus niveles de PRL y se compararon con los de mujeres con RI sin SOP. Entre las 82 mujeres con SOP, 13 (16 %) presentaron niveles elevados de PRL. Las causas de la HPRL fueron: tumor hipofisario en 69 %, tratamiento anticonceptivo hormonal oral en 15 %, uso de buspirona y tianeptina en 8 % y macroprolactinemia en 8 %. En pacientes con HPRL inducida por fármacos los niveles de PRL se normalizaron después de la interrupción del tratamiento. Este resultado los llevó a concluir que los pacientes con SOP y niveles elevados de PRL deben ser investigados en busca de otras causas de HPRL. Por tanto, la HPRL no es una manifestación clínica del SOP.

La RI contribuye a la fisiopatología del SOP en el 50 al 80 % de las mujeres, especialmente en las que tienen un fenotipo clásico y en las que presentan sobrepeso.⁽³⁷⁾ El papel de la PRL en la promoción de la secreción de insulina en los islotes está bien demostrado. La PRL estimula la proliferación y supervivencia de las células de los islotes, mejora la calidad de las células, aumenta la secreción de insulina y sensibiliza el hígado a la insulina.⁽³⁸⁾ Puede existir una relación bidireccional entre la hiperprolactinemia y los estados de RI. Aunque hay pocas publicaciones al respecto⁽³⁸⁾ existen estudios^(39,34) que documentan niveles elevados de prolactina en pacientes con SOP.

Una alteración del tono opiodérgico-dopaminérgico ha sido el mecanismo postulado para esta observación. Sin embargo, otros estudios han encontrado que la elevación de PRL es transitoria y probablemente relacionada con el estrés subyacente, el uso de fármacos o el hipotiroidismo. En el estudio de *Filho*⁽³⁶⁾ se encontró que los niveles de PRL en mujeres con SOP no eran diferentes de los controles sin SOP resistentes a la insulina.

A pesar de la alta frecuencia del SOP y la HPRL y de ser las dos etiologías más comunes de trastornos del ciclo menstrual, y teniendo en cuenta que en la práctica clínica no es excepcional encontrar HPRL asociada con un cuadro clínico, hormonal y ecográfico de SOP, hasta ahora no hay evidencia de que exista un vínculo fisiopatológico entre estas dos entidades.⁽⁴⁰⁾

Es por eso que ante la HPRL en un paciente con SOP se debe realizar una exhaustiva evaluación etiológica, eliminando la macroprolactinemia y otras causas de las mismas que pueden, “enmascarar” un SOP subyacente mediante la inhibición del eje gonadotrópico. Además, pueden presentar cuadros clínicos (trastornos del ciclo, hiperandrogenia) y ecografías que probablemente “imiten” un SOP. Por eso, de acuerdo con el consenso de Rotterdam, el SOP debe seguir siendo un diagnóstico de exclusión, después de haber descartado la hiperprolactinemia sintomática (excluida la macroprolactinemia) y todas las demás causas de hiperandrogenemia.⁽⁴¹⁾

Los niveles de prolactina también son tema de interés aun. La PRL > 250 ng/ml es muy indicativo de un prolactinoma. Un número significativo de pacientes con elevaciones leves a moderadas de PRL aún pueden albergar un prolactinoma después de excluir otras causas de hiperprolactinemia.^(34,42) Esto es particularmente relevante en pacientes con SOP e hiperprolactinemia concomitante y su tratamiento puede ser diferente en comparación con el SOP normoprolactinéxico dado que no existe un valor de corte claro del nivel de PRL en suero que pueda usarse para distinguir entre la hiperprolactinemia funcional y la presencia de un prolactinoma en el SOP. Los criterios para una evaluación adicional de estos pacientes con imágenes de la hipófisis dependen del criterio médico.^(43,44)

Kyritsi y otros en 2018⁽¹⁵⁾ publicaron su estudio en el que de 528 mujeres que cumplieron al menos dos de los tres criterios de Rotterdam para el diagnóstico de SOP, la HPRL se encontró en 76 pacientes (14,4 %). De estas, 16 fueron excluidas porque la HPRL se atribuyó a otra causa (12 pacientes estaban recibiendo medicamentos que elevan los niveles de PRL, 2 estaban embarazadas y 1 tenía HPRL relacionada con el estrés). Se realizó pesquisa de macroprolactina en 19 pacientes con HPRL y ciclos menstruales regulares y fue positivo en una. Después de la exclusión de estas 16 pacientes, 60 mujeres fueron incluidas en el grupo de SOP hiperprolactinéxico, de las cuales se encontró prolactinoma en el 21,7 %. Esta investigación concluyó que los niveles de PRL que superan los 85,2 ng/ml en mujeres con SOP son indicativos de un adenoma productor de PRL y justifican la obtención de imágenes hipofisarias. Además, la RM hipofisaria podría estar justificada en pacientes jóvenes con SOP con elevación leve de PRL, niveles bajos de LH y síntomas concomitantes sospechosos de adenoma hipofisario.

Conclusiones

De acuerdo a lo antes expuesto coincidimos en que el SOP no se asocia con niveles altos de PRL y que los mismos deben evaluarse exhaustivamente en mujeres con sospecha de SOP. La HPRL no parece ser más frecuente en mujeres con SOP que en personas sin esta condición y no debe considerarse como un rasgo característico del SOP. Ambas son entidades clínicas distintas, aunque pueden compartir ciertas manifestaciones clínicas. Toda mujer diagnosticada con SOP e HPRL debe ser examinada exhaustivamente en términos de las causas reales de la HPRL porque la macroprolactinemia se asocia con frecuencia al SOP y puede hacerse un diagnóstico erróneo y finalmente es posible la coexistencia de estas enfermedades como distintas.

Referencias bibliográficas

1. Delcour C, Robin G, Young J, Dewailly D. PCOS and Hyperprolactinemia: what do we know in 2019? Clin Med Insights Reprod Health. 2019;13:1179558119871921. DOI: <https://doi.org/10.1177/1179558119871921>
2. Samperi I, Lithgow K, Karavitaki N. Hyperprolactinaemia. J Clin Med. 2019;8(12):2203. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm8122203>
3. Goyal A, Ganie MA. Idiopathic Hyperprolactinemia Presenting as Polycystic Ovary Syndrome in Identical Twin Sisters: A Case Report and Literature Review. Cureus. 2018;10(7):e3004. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.3004>
4. Thapa S, Bhusal K. Hyperprolactinemia. Stat Pearls. 2022. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30726016/>
5. Tucker HA. Hormones, mammary growth, and lactation: A 41-year perspective. J Dairy Sci. 2000;83:874-84. DOI: [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(00\)74951-4](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(00)74951-4)
6. Trott JF, Vonderhaar BK, Hove RC. Historical perspectives of prolactin and growth hormone as mammogens, lactogens and galactagogues. Agog for the future! J Mammary Gland Biol Neoplasia. 2008;13:3-11. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10911-008-9064-x>
7. Riddle O, Bates RW, Dykshorn SW. The preparation, identification and assay of prolactin. A hormone of the anterior pituitary. Am J Physiol Leg. 1933 [acceso: 14/09/2021];105:191-216. Disponible en: <http://ajplegacy.physiology.org/cgi/reprint/105/1/191>

8. Ignacak A, Kasztelnik M, Sliwa T, Korbut RA, Rajda K, Guzik TJ. Prolactin not only lactotrophin. A “new” view of the “old” hormone. *J Physiol Pharm.* 2012 [acceso: 07/10/2021];63:435-43. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23211297/>
9. Capozzi A, Scambia G, Pontecorvi A, Lello S. Hyperprolactinemia: Pathophysiology and therapeutic approach. *Gynecol Endocrinol.* 2015;31(7):506-10. DOI: <https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1017810>
10. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: Structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev.* 2000;80(4):1523-1631. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.2000.80.4.1523>
11. Kaiser U, Ho Ken KY. Fisiología y evaluación diagnóstica de la hipófisis. Elsevier. 2016 [acceso: 07/10/2021];176-231. Disponible en: <https://es.scribd.com/document/551906935/8-Fisiologia-y-evaluacion-diagnostica-de-la-hipofisis>
12. Overgaard M, Pedersen SM. Serum prolactin revisited: parametric reference intervals and cross platform evaluation of polyethylene glycol precipitation-based methods for discrimination between hyperprolactinemia and macroprolactinemia. *Clin Chem Lab Med.* 2017;55(11):1744-53. DOI: <https://doi.org/10.1515/cclm-2016-0902>
13. Duignan NM. Polycystic ovarian disease. *Br J Obstet Gynaecol.* 1976;83(8):593-602. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1976.tb00895.x>
14. Futterweit W, Krieger DT. Pituitary tumors associated with hyperprolactinemia and polycystic ovarian disease. *Fertil Steril.* 1979;31(6):608-13. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)44049-5](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)44049-5)
15. Kyritsi EM, Dimitriadis GK, Angelousi A, Mehta H, Shad A, Mytilinaiou M, *et al.* The value of prolactin in predicting prolactinoma in hyperprolactinaemic polycystic ovarian syndrome. *Eur J Clin Invest.* 2018;48(7):e12961. DOI: <https://doi.org/10.1111/eci.12961>
16. Falaschi P, del Pozo E, Rocco A, Toscano V, Petrangeli E, Pompei P. Prolactin release in polycystic ovary. *Obstet Gynecol.* 1980 [acceso: 07/10/2021];55(5):579-82. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6768043/>
17. Arentz S, Abbott JA, Smith CA, Bensoussan A. Herbal medicine for the management of polycystic ovary syndrome (PCOS) and associated oligo/amenorrhoea and hyperandrogenism; a review of the laboratory evidence for effects with corroborative clinical findings. *BMC Complement Altern Med.* 2014;14:511. DOI: <https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-511>

18. Murdoch AP, Dunlop W, Kendall Taylor P. Studies of prolactin secretion in polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol. 1986;24(2):165-75. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1986.tb00759.x>
19. Işık AZ, Gülekli B, Zorlu CG, Ergin T, Gökmen O. Endocrinological and clinical analysis of hyperprolactinemic patients with and without ultrasonically diagnosed polycystic ovarian changes. Gynecol Obstet Invest. 1997;43(3):183-5. DOI: <https://doi.org/10.1159/000291850>
20. Balen AH, Laven JS, Tan SL, Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. Hum Reprod Update. 2003;9(6):505-14. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmg044>
21. Catteau Jonard S, Bancquart J, Poncelet E, Lefebvre Maunoury C, Robin G, Dewailly D. Polycystic ovaries at ultrasound: normal variant or silent polycystic ovary syndrome? Ultrasound Obstet Gynecol. 2012;40(2):223-9. DOI: <https://doi.org/10.1002/uog.11202>
22. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, Cedars M, Laven J, Norman R, *et al.* Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. Hum Reprod Update. 2014;20(3):334-52. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt061>
23. Zhu RY, Wong YC, Yong EL. Sonographic evaluation of polycystic ovaries. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2016;37:25-37. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.02.005>
24. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2004;81(1):19-25. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.10.004>
25. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod. 2004;19(1):41-7. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/deh098>
26. Azziz R, Carmina E, Dewailly D. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. Fertil Steril. 2009;91(2):456-88. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.06.035>
27. National Institutes of Health. Evidence-based methodology workshop on polycystic ovary syndrome. NIH. 2012 [acceso: 07/10/2021]. Disponible en: <https://prevention.nih.gov/docs/programs/pcos/FinalReport.pdf>

28. Kasum M, Orešković S, Čehić E, Šunj M, Lila A, Ejubović E. Laboratory and clinical significance of macroprolactinemia in women with hyperprolactinemia. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2017;56(6):719-24. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2017.10.002>
29. Che NA, Yaacob NM, Omar J. Global Prevalence of Macroprolactinemia among Patients with Hyperprolactinemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(21):8199. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph17218199>
30. Hauache OM, Rocha AJ, Maia AC, Maciel RM, Vieira JG. Screenin for macroprolactinaemia and pituitary imaging studies. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;57(3):327-31. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2002.01586.x>
31. ValletteKasic S, Morange Ramos I, Selim A, Enjalbert A, Martin PM, Jaquet Ph, *et al*. Macroprolactinemia Revisited: A Study on 106 Patients. *J Clinic Endocrinol Metabolism*. 2002;87(2):581-88. DOI: <https://doi.org/10.1210/jcem.87.2.8272>
32. Kalsi AK, Halder A, Jain M, Chaturvedi PK, Sharma JB. Prevalence and reproductive manifestations of macroprolactinemia. *Endocrine*. 2019;63(2):332-40. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1770-6>
33. Samson SL, Hamrahian AH, Ezzat S. American association of clinical endocrinologists, american college of endocrinology disease state clinical review: clinical relevance of macroprolactin in the absence of true hyperprolactinemia. *Endocrine Practice*. 2015;21(12):1427-35. DOI: <https://doi.org/10.4158/ep15938.dsc>
34. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, *et al*. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65(2):265-73. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02562.x>
35. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, *et al*. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):273-88. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1692>
36. Filho RB, Domínguez L, Naves L, Ferraz E, Alves A, Casulari LA. Polycystic ovary síndrome and hyperprolactinemia are distinct entities. *Gynecol Endocrinol*. 2007;23:267-72. DOI: <https://doi.org/10.1080/09513590701297708>
37. Goyal A, Ganie MA. Idiopathic Hyperprolactinemia Presenting as Polycystic Ovary Syndrome in Identical Twin Sisters: A Case Report and Literature Review. *Cureus*. 2018;10(7):e3004. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.3004>

38. Yang H, Di J, Pan J, Yu R, Teng Y, Cai Z. The Association Between Prolactin and Metabolic Parameters in PCOS Women: A Retrospective Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:263. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00263>
39. Zacur HA, Foster GV. Hyperprolactinemia and polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med*. 1992;10:236-45. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0889-8545\(05\)70186-8](https://doi.org/10.1016/s0889-8545(05)70186-8)
40. Buvat J, Herbaut MB, Marcolin G, Racadot A, Fourlinnie JC, Beuscart R, *et al*. A double blind controlled study of the hormonal and clinical effects of bromocriptine in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;63:119-24. DOI: <https://doi.org/10.1210/jcem-63-1-119>
41. Robin G, Catteau Jonard S, Young J, Dewailly D. Lien physiopathologique entre syndrome des ovaires polymicrokystiques et hyperprolactinémie: mythe ou réalité? Physiopathological link between polycystic ovary syndrome and hyperprolactinemia: myth or reality?. *Gynecol Obstet Fertil*. 2011;39(3):141-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2010.11.002>
42. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, *et al*. Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):273-88. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1692>
43. Ghaneei A, Jowkar A, Hasani Ghavam MR, Ghaneei ME. Cabergoline plus metformin therapy effects on menstrual irregularity and androgen system in polycystic ovary syndrome women with hyperprolactinemia. *Iran J Reprod Med*. 2015 [acceso: 07/10/2021];13(2):93-100. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25999998/>
44. Szosland K, Pawlowicz P, Lewiński A. Prolactin secretion in polycystic ovary syndrome (PCOS). *Neuro Endocrinol Lett*. 2015 [acceso: 07/10/2021];36(1):53-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25789595/>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.