



UNIVERSIDAD NACIONAL DE MISIONES (UNaM)

Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales

Especialidad en Bioquímica Clínica Área Endocrinología

**Trabajo final para optar por el título de Especialista en
Bioquímica Clínica Área Endocrinología**

**FRECUENCIA DE HIPERPROLACTINEMIA Y
MACROPROLACTINEMIA EN PACIENTES DEL
LABORATORIO CENTRAL DE REDES Y
PROGRAMAS DE CORRIENTES**

AUTOR: JOSÉ LUIS SÁEZ CASSANELLI

Director: JUAN DE DIOS NAVARRO LÓPEZ (PhD). Profesor Titular de la Universidad de Castilla La Mancha (España).

Co-Directora: MARIA MERCEDES FORMICHELA (Bioquímica Especialista). Universidad Nacional de Misiones (Argentina).

Investigadora Colaboradora: LYDIA JIMÉNEZ DÍAZ (PhD). Profesor Asociado de la Universidad de Castilla La Mancha (España).

2025

AGRADECIMIENTOS

A mi Vieja, pretendiendo que este trabajo sea una alegría y otro reconocimiento a ella, la principal persona en mi formación, y en esta Vida.

Al Viejo, a pesar del tiempo transcurrido desde que ya no puedo verle, este logro también es por y para él.

A Mariel, mi compañera de ruta, por creer en mí y haberme impulsado, acompañado y aguantado en todo momento.

A Zahira (Babau), la estrellita de la familia.

A Gerardo Andino y Pablo Kawerin (los directores del LCRyP), por autorizarme y permitirme realizar este trabajo.

A Susana Pisarello (ex directora del LCRyP), y a María de los Ángeles Sosa (jefa de docencia), por avalarme el cursado de la Especialidad.

Al Laboratorio Central de Redes y Programas, por darme los medios para realizar este trabajo de investigación.

A Paola Batalla, Vanesa D'andrea y Cynthia Vargas Exquetino, por cubrirme en mis tareas, en los momentos de cursado y escritura. Y a Natalia Ruiz Díaz, por su ayuda.

A Araceli, Rocío, Silvia, Gastón, y Paco (mis mejores compañeros de la especialidad). Fue un gustazo de la Vida atravesar esa etapa con ellos.

A mis directores de tesis:

- *A Juande y Lydia por las correcciones, por lo que significan para mí, y por lo vivido aquí y en España. Son un regalo en mi existencia.*
- *A Mercedes por guiarme, por el tiempo prestado, y por el esfuerzo puesto en la corrección. Toda mi gratitud, aprecio y respeto.*

A Graciela Bonneau y Cristian Ferri, nuestros directores de carrera, por ayudarnos siempre.

Al Gran Orden Universal, que confabuló conmigo, y acompañó mis ganas y el esfuerzo que significó realizar este trabajo de posgrado, que es el que realmente quería haber hecho cuando me gradué de Bioquímico.

...y al Carpinchito, que la ligó a causa de este sueño!

RESUMEN

La Prolactina (Prl), hormona fundamentalmente hipofisaria, cuantificada bioquímicamente en relación a: trastornos femeninos, galactorrea, síntomas hormonales inexplicados, infertilidad, etc. En la bibliografía científica los valores de referencia de la Prolactinemia son en: mujeres (4,2–25) ng/ml, y hombres (3,1–20) ng/ml. Cuando se superan estos valores, se produce una hiperprolactinemia (hPrl), la cual tiene una incidencia de 8,7 (mujeres) y 1,4 (hombres) por c/ 100.000 personas al año. En general, el aumento de la Prl total se produce a expensas de dos formas: A) La nativa (*little*) (Prl-m), fracción de mayor afinidad por el receptor, máxima bioactividad y con un peso molecular (PM) de 23 kDa; y B) la big-big Prl o Macroprolactina (MPrl) (estructura de alto PM, entre 150-170 kDa), con escasa o nula actividad sobre los receptores de Prl. La MPrl debido a su alto PM queda confinada dentro del compartimiento intravascular sin poder actuar sobre los receptores de Prl en efectores periféricos. Por la misma razón, posee un aclaramiento plasmático retardado a nivel renal, efecto que incrementa su concentración en plasma. Pero, conserva la propiedad de activar la síntesis de autoanticuerpos anti-Prl. Es decir que, la MPrl sería prácticamente inactiva *in vivo*, pero conservaría las propiedades inmunorreactivas. Su exceso en circulación suele llevar a un cuadro bioquímico de *pseudo* hiperprolactinemia sin sintomatología clínica, denominada hipermacroprolactinemia (hMPrl). Caso contrario ocurre cuando la monomérica (sola o junto a la MPrl) es la fracción aumentada. Entonces, se produce una verdadera hPrl, e irá acompañada de sintomatología. La medición de la Prl total es un procedimiento sencillo, pero, la determinación bioquímica de la MPrl conlleva dificultades técnicas. Esta es la causa por la cual su incidencia no ha sido esclarecida con precisión. Existen varias técnicas para el estudio bioquímico de la MPrl, y en el presente trabajo se escogió la que está basada en la precipitación de la MPrl con Polietilenglicol 6000 (al 25% p/v). Las determinaciones de prolactinemia pre y post precipitación se realizaron por quimioluminiscencia. El objetivo general fue determinar la frecuencia relativa de casos de hPrl y de hMPrl en pacientes del Laboratorio Central de Redes y Programas de la ciudad de Corrientes, durante el año 2023. Se llevó a cabo un estudio de tipo descriptivo retrospectivo transversal, en un muestreo de tipo no probabilístico, y por conveniencia. En los pacientes con hPrl estudiados (n= 102) se encontró que: 1- ambas entidades (hPrl e hMPrl) afectan en mayor medida a mujeres con edades próximas a los 30 años. 2- Los diagnósticos relacionados con los resultados encontrados (de mayor a menor casuística) fueron: trastornos femeninos, trastornos de la glándula tiroides, trastornos hipofisarios, hallazgos de rutina, pacientes incluidos en la ley 26.743, trastornos hematológicos, hipertensión arterial/diabetes mellitus tipo 2, y trastornos del peso. 3- La ausencia de MPrl se verificó en hallazgos de rutina, pacientes bajo la ley 26.743, trastornos hematológicos, hipertensión arterial/diabetes mellitus tipo 2, y trastornos del peso. 4- La presencia de MPrl, se asocia (en orden decreciente según la cantidad de casos detectados) con los trastornos hipofisarios, seguidos en igual medida por los trastornos femeninos y de glándula tiroides. 5- La frecuencia relativa de la hPrl fue de 7,52%, mientras que, dentro de ellas, la frecuencia relativa de las hMPrl fue del 7,85%.

“Este trabajo pone de manifiesto que la presencia de la MPrl en las hiperprolactinemias no puede ser despreciada en ningún paciente, y menos aún en mujeres jóvenes y en edad fértil. Visto de este modo, resulta necesario realizar el estudio de la MPrl, principalmente en aquellas hiperprolactinemias asintomáticas. Detectar al exceso de MPrl como la causa de una hPrl reorienta el diagnóstico, evita malas terapéuticas (por ejemplo, radiaciones) y aleja la posibilidad de errores técnicos por parte del laboratorio. Además, representaría un ahorro en tiempo y gastos para el paciente, y para el sistema de salud (público y privado)”.

ÍNDICE

ABREVIATURAS	1
INTRODUCCIÓN	5
1. PROLACTINA	5
1.1. Algo de historia	5
1.2. Biología molecular de la Prolactina	6
1.3. Síntesis y secreción de la Prolactina	9
1.4. Regulación de la secreción de la Prolactina	10
1.5. Receptores	12
1.6. Importancia del eje hipotálamo – hipofisario y la Prolactina	16
1.7. Ritmo circadiano	17
1.8. Variaciones etarias de la prolactinemia	18
1.9. Acciones biológicas de la Prolactina	18
1.10. Alteraciones de la prolactinemia	26
2. MACROPROLACTINA	39
3. MEDICIÓN DE LA PROLACTINEMIA Y LA MACROPROLACTINEMIA	42
OBJETIVOS	49
MATERIALES Y MÉTODOS	50
RESULTADOS	54
DISCUSIÓN	68
CONCLUSIONES	78
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	79
ANEXO 1	113
ANEXO 2	114

ABREVIATURAS

aa: aminoácidos.

ADNc: Ácido desoxirribonucleico circular.

AMPc: Adenosín monofosfato cíclico.

ACTH: Hormona adrenocorticotrofina.

ADH: Hormona antidiurética o Vasopresina.

ALD: Aldosterona.

Adr: Adrenalina o epinefrina.

ARNm: Ácido ribonucleico mensajero.

ATV: Área tegmental ventral.

big-Prl: Forma dimérica de la Prl.

big-big-Prl: Forma dimérica de la Prl con inmunoglobulinas.

CG: Complejo de Golgi.

CORT: Cortisol.

DA: Dopamina.

DE: Dominio extracelular.0

DI: Dominio intracelular.

DNA: Ácido desoxirribonucleico.

DM: Diabetes mellitus.

DM-2: Diabetes mellitus tipo 2.

DRD2: Receptores de dopamina tipo 2.

DT: Dominio transmembrana.

ECV: Enfermedad cardiovascular.

E2: Estradiol.

EPO: Eritropoyetina.

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos.

Fr: Frecuencia.

Fr-rel: Frecuencia relativa.

FSH: Hormona foliculoestimulante.

GABA: Ácido gamma amino butírico.

GFC: Cromatografía de filtración en gel.

GH: Hormona del crecimiento.

GM-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos.

GnRH: Hormona liberadora de gonadotrofinas.

G-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos.

hMPrl: Hipermacroprolactinemia o Macroprolactinemia.

hPrL: Hiperprolactinemia.

HTA: Hipertensión arterial.

HIS: Histamina.

HT: Hombres transgénero.

INS: Insulina.

IFN γ : Interferón gamma.

IgG: Inmunoglobulina G.

IL-: Interleukinas o interleucinas.

JAK: Vía de la *Janus kinasa*.

Kb: Kilobytes.

kDa: Kilo Daltons.

Kpb: Kilo pares de bases.

LCRyP: Laboratorio Central de Redes y Programas.

LH: Hormona luteinizante.

LIF: Factor inhibidor de leucemia.

LP: Lactógeno placentario.

MEN1: Neoplasia endócrina múltiple tipo 1.

ml: Mililitros.

MPrl: Macroprolactina.

MT: Mujeres transgénero.

NA: Núcleo arcuato.

NAdr: Noradrenalina o Epinefrina.

ng: Nanogramos.

NPV: Núcleo paraventricular.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PEG: Polietilenglicol.

PG: Progesterona.

PHDA: Neuronas hipofisarias paraventriculares.

PIF: Factores inhibitorios de la Prolactina.

PM: Peso molecular.

Prev: Prevalencia.

PrI: Prolactina

PrI-m: Prolactina de isoforma monomérica.

PrI-R: Receptor de prolactina.

PrI-RC: Isoforma corta del receptor de la prolactina.

PrI-RL: Isoforma larga del receptor de la prolactina.

PTK: Proteínas tirosinquinasa o tirosinquinasa.

QLM: Quimioluminiscencia.

RE: Retículo endoplasmático.

REM: *Rapid eyes movement*.

RI: Resistencia insulínica.

5-HT: Serotonina o 5 hidroxí triptamina.

SN: Sustancia nigra.

SNC: Sistema nervioso central.

STAT: *Signal traducer or activators and transcription*.

TES: Testosterona.

THAG: Terapia hormonal de afirmación de género.

THDA: Neuronas dopaminérgicas tuberohipofisarias.

TIDA: Neuronas dopaminérgicas tuberoinfundibulares.

TRH: Hormona estimulante de la tirotrófina.

VASi: Vasoinhibinas.

VIP: Péptido vasoactivo intestinal.

INTRODUCCIÓN

Comprender el rol fisiológico de la prolactina (Prl) y sus fracciones resulta fundamental para entender los mecanismos fisiopatológicos en los que esta hormona está involucrada. Este trabajo busca explicar las bases teóricas del estudio de las hiperprolactinemias (hPrl), enfocándose particularmente en la frecuencia relativa de una de sus fracciones: la macroprolactina (MPrl).

1. PROLACTINA

1.1. Algo de historia.

Hace unos 100 años (desde el inicio del siglo XX), se pudo determinar en rumiantes (vaca, oveja) una hormona lactogénica denominada Prl. Transcurrieron aproximadamente 30 años desde aquel hallazgo, para que pueda reconocerse a dicha hormona en humanos (1). Posteriormente, se pudo identificar a la Prl como una hormona lactogénica diferente a otras: el lactógeno placentario (LP) y la hormona del crecimiento (GH, de sus siglas en inglés *growth hormone*) (2). En su momento, existía una pobre disponibilidad instrumental científica, que impedía individualizar a estas 3 hormonas, pues todas poseen similitud estructural, y actividad mamogénica. En las hormonas anteriormente citadas, la capacidad de respuesta es similar, aunque no ocurre lo mismo desde el punto de vista inmunológico, pues ellas producen anticuerpos diferentes. Con el advenimiento de las técnicas inmunológicas fue posible distinguirlas, y desde 1970 pudo reconocerse la presencia de Prl, de manera independiente, también en seres humanos (3). Luego, se pudo saber que las tres hormonas compartían una estructura similar primaria (por secuenciación de aminoácidos- aa), pero no ocurría lo mismo con la composición química (16% compartida entre Prl y GH, y 13% entre Prl y LP). Por otra parte, y también en los años '70, se identificó y aisló a la Prl en dos laboratorios diferentes, de tal manera que su estudio, determinación y análisis inmunológico pasó a ser mucho más asequible y rutinario (4,5).

1.2. Biología molecular de la prolactina.

De acuerdo con sus características genéticas, estructurales y funcionales, la Prl pertenece a la misma familia que la GH y el LP, ya que las tres derivan evolutivamente de un gen ancestral común. En el ser humano, el gen de la Prl es único y se localiza en el brazo corto del cromosoma 6. El gen está conformado por 5 exones y cuatro intrones de aproximadamente 10 kb. El exón 1 está formado por 56 pares de bases que codifica una región no transcrita al ARNm y los 228 primeros aa del péptido señal (6,7).

La expresión del gen de la Prl no se restringe a la glándula pituitaria. También se ha detectado transcripción en diversas regiones del sistema nervioso central (SNC), así como en miometrio, timo, bazo, médula ósea, células epiteliales mamarias, endometrio, líneas celulares tumorales, células del sistema inmunológico (linfocitos T y B), fibroblastos y glándulas sudoríparas (5,8). Esto refleja la amplia variedad de funciones endocrinas, paracrinas y autocrinas de la hormona.

La transcripción del gen Prl está regulada por dos regiones promotoras independientes.

- El promotor proximal controla la expresión en la hipófisis anterior, donde se produce la mayor parte de la Prl circulante.
- El promotor distal, situado aproximadamente a 5 kb por encima del sitio de inicio canónico, dirige la producción extrapituitaria de ARNm de Prl.

En términos simples, existen dos “interruptores” transcripcionales: uno específico para la expresión hipofisaria y otro para la expresión extrahipofisaria (9).

Tras la transcripción, el pre-ARNm experimenta los procesos típicos de maduración: adición de la capucha 5', poliadenilación en el extremo 3' y corte y empalme (*splicing*) para eliminar los intrones. De este procesamiento resulta un ARNm maduro de aproximadamente 900 a 1100 nucleótidos, el cual es exportado al citoplasma.

En el citoplasma, el ARNm se asocia con los ribosomas del retículo endoplasmático rugoso, donde comienza su traducción. El primer producto generado es la pre-Prl, una pre-hormona de 26 kDa y 227 aminoácidos que contiene un péptido señal. Tras la eliminación de este péptido y el procesamiento intracelular posterior, se obtiene

la forma monomérica madura, una Prl de 23 kDa compuesta por 199 aminoácidos, que es la isoforma predominantemente funcional y la que se libera a la circulación. En cuanto a su estructura, la Prl madura presenta una estructura terciaria característica, constituida por cuatro hélices alfa dispuestas de manera antiparalela, estabilizadas por interacciones internas y necesarias para su correcta unión al receptor de Prl. (Figura 1) (10).

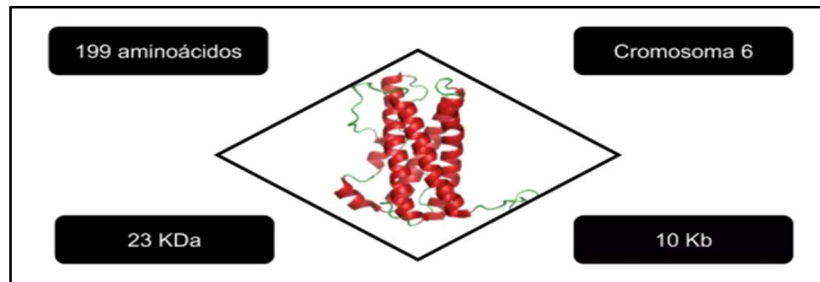


Figura 1: Estructura química y génica de la Prl isoforma monomérica.
Adaptado de *Fernández-Tresguerres y colaboradores, 2016* (6).

La Prl monomérica (Prl-m) es la forma más abundante (o mayoritaria) de presentación de la Prl. Se conforma de una única cadena polipeptídica con 199 aa (Figura 2) (11,12).

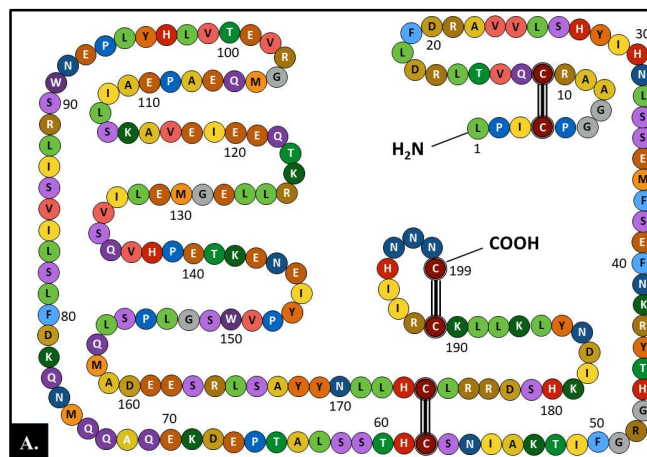


Figura 2: Enlaces disulfuros presentes en la Prl-m. Tomado de *Szukiewicz D, 2024* (11).

Además de la forma Prl-m, existen otras variantes de presentación (según formas y tamaños) de la Prl (Figura 3). Algunas veces estas variantes pueden ser producto de cambios en la regulación de la transcripción en la expresión de Prl. Pero, cabe destacar que, la mayoría de los cambios obedecen a modificaciones

postranscripcionales en el *splicing* alternativo del ARNm. Estas variantes probablemente sean las causantes de las acciones pleiotrópicas (efectos diversos causados por un solo gen o par de genes, relacionados al fenotipo) de la Prl (13). Después de la escisión de los 28 péptidos de señal de aa, la proteína madura que contiene 199 residuos se representa como Prl-m, de 23 kDa. También se han identificado otras variantes de Prl, como la *big* Prl, la *big-big* Prl (complejos de forma monomérica y autoanticuerpos de IgG), y algunas variantes con menor peso molecular (PM) (14, 16, y 22 kDa). También existen un número de variantes con un PM entre 5.6 y 18 kDa llamados “vasoinhibinas” (VASi). Las VASi derivan del corte proteolítico de la Prl de longitud completa cerca o dentro del bucle largo que conecta las hélices tercera y cuarta (14,15) para que contengan la parte NH₂ de la proteína Prl madura en lugar del fragmento COOH-terminal.

En el medio extracelular y el plasma sanguíneo, con técnicas bioquímicas sencillas, las variantes más frecuentes de la Prl que pueden encontrarse, son (16): 1- la isoforma monomérica, 2- la *big-Prl*, o forma dimérica (PM aproximado entre 40 y 60 kDa), y la 3- la *big-big-Prl* o MPrl (forma polimérica, con PM=150-170 kDa).

Tanto la MPrl o *big-big* Prl (>100 kDa), como la *big* Prl (40-60 kDa), las dos isoformas de alto PM, surgen de la dimerización o polimerización de la misma (17) o de la unión con otras proteínas, como anticuerpos (18). También puede encontrarse una forma de 16 kDa, formado como producto de la degradación enzimática de la Prl de 23 kDa (19,20).

Las 3 formas de presentación de la Prl (más la fracción proveniente de la degradación), coexisten en sueros de individuos sanos, siempre a predominio de la forma monomérica (80-95) %, seguida de la dimérica (15-30) %, y de la MPrl en el orden del (0-10) % (21).

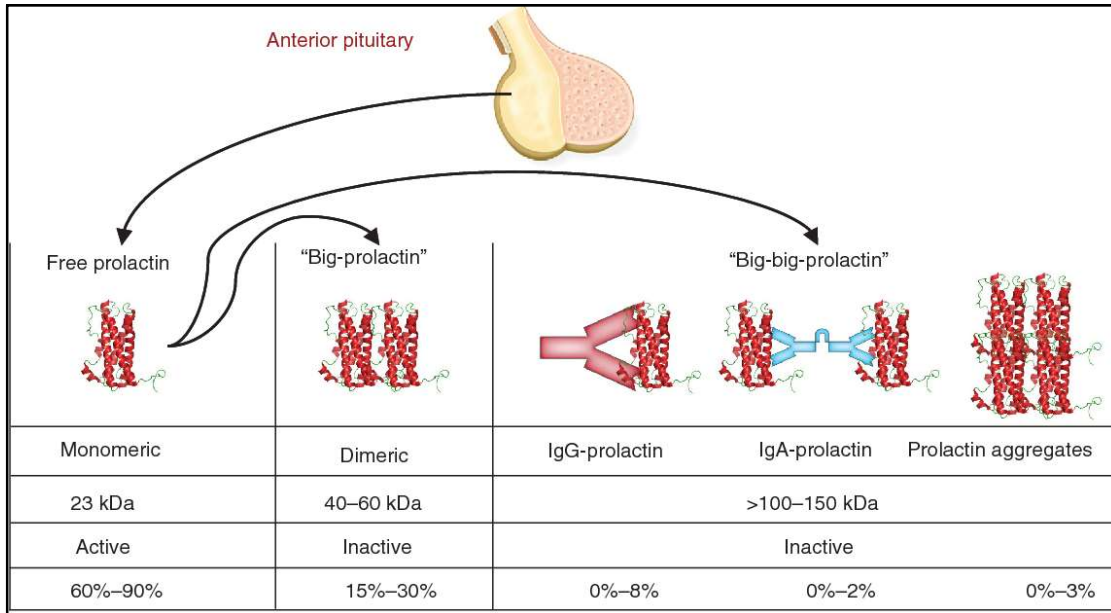


Figura 3: Estructuras de la Prolactina. Extraído de *Lippi & Plebani, 2016 (21)*.

1.3. Síntesis y secreción de la Prolactina.

La Prl, hormona polipeptídica sintetizada fundamentalmente por las células lactotropas de la adenohipófisis (aunque existe también síntesis extrapituitaria), y es *secretada* en la misma glándula hipofisaria, y en otros tejidos del cuerpo (8). Es una proteína globular de una sola cadena con 199 aa y tres puentes disulfuro intramoleculares (Cys4-Cys11, Cys58-Cys174 y Cys191-Cys199). El 50% de los aminoácidos presentes en la cadena dan lugar a la conformación de una estructura secundaria de α -hélice (Figura 4).

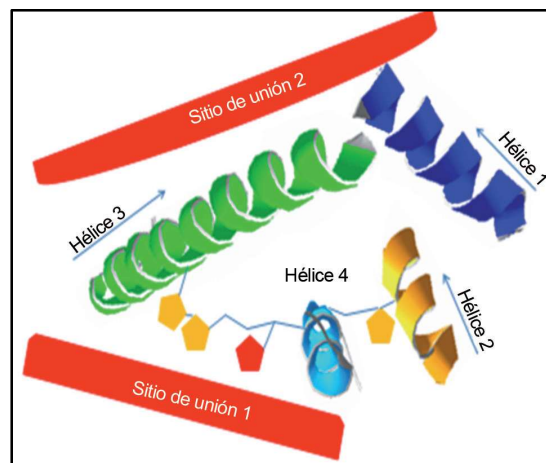


Figura 4: Estructura terciaria de la Prl, con 4 dominios α -hélice y 2 sitios de unión al receptor.

Tomado de *Blanco-Favela et al, 2012 (9)*.

Intracelularmente, la Prl existe en dos formas distintas: una molécula pequeña monomérica, de bajo PM; y otra que estaría ligada en forma de macromoléculas. De ambas formas, la más grande sería la pre secretora, y también precursora de la forma de menor PM (12,22).

El evento que desencadena la secreción de Prl puede llevarse a cabo de modo distinto, en respuesta a estímulos diferentes. Lo propio se vio en medios de cultivo, en donde la hormona estimulante de la hormona liberadora de la Tirotrópina o Tirotrófina (TRH), el calcio, o extractos de hipotálamo, inducían liberación de Prl por vías distintas. La TRH se une al receptor de membrana e induce la secreción de Prl sin la participación del adenosín monofosfato cíclico (de sus siglas en inglés, *AMPC*), a diferencia del calcio o los extractos de hipotálamo (23).

En células lactotropas de ratón pudo estudiarse la síntesis de la Prl. Así, los gránulos que empaquetan a la hormona pasan desde el Retículo endoplasmático (RE) al Complejo de Golgi (CG), y la formación de esos gránulos o paquetes van a regular dinámicamente dicho tránsito. Luego de que estos pequeños gránulos se van fusionando, forman gránulos más grandes que se fundirán con la membrana celular y darán lugar a la exocitosis y liberación de la Prl en su forma monomérica (24).

1.4. Regulación de la secreción.

El principal centro regulador de la secreción de Prl y de las demás hormonas de la hipófisis anterior es el hipotálamo. La Prl, a diferencia de las otras hormonas de la adenohipófisis, tiene un control primario de tipo inhibitorio. Es decir que, en condiciones basales predominan los factores inhibitorios de la Prl (PIF, de sus siglas en inglés). El principal mecanismo inhibitorio se establece a través de la Dopamina (DA). Este neurotransmisor es sintetizado en diversas regiones cerebrales, siendo las principales la *Sustancia Nigra* (SN), el *Área Tegmental Ventral* (ATV), el *Núcleo Arcuato* (NA) y el *Núcleo Paraventricular* (NPV) del hipotálamo (25,26) (Figura 5).

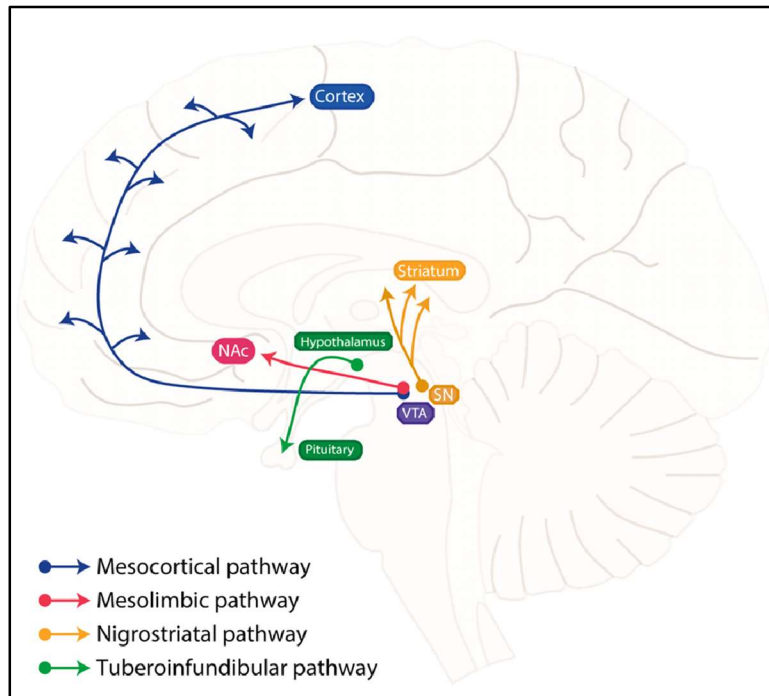


Figura 5: Estructuras y vías neuronales productoras de DA. Extraído de Klein y col, 2019 (25).

La inhibición se produce mediante las vías dopaminérgicas. Una de las principales es la vía tuberoinfundibular, en donde las neuronas dopaminérgicas del NA, dirigen sus axones al hipotálamo, y liberan DA. Por circulación portal este neurotransmisor actúa sobre las células lactotropas e inhibe la producción y secreción de Prl (27,28). Además de la DA, existen otras sustancias capaces de incidir sobre la secreción de la Prl. Entre las inhibidoras se pueden encontrar a la Norepinefrina o Noradrenalina (NA_{dr}), al Ácido gamma aminobutírico (GABA), a la Histamina (HIS), y a la Somatostatina (29). Por otra parte, entre las sustancias estimuladoras se pueden citar a: TRH (Hormona liberadora de Tirotrópina), VIP (polipéptido intestinal vasoactivo), Angiotensina II, Estradiol, Opioides endógenos, Grelina, Vasopresina (ADH), 5 hidroxitriptamina o Serotonina (5-HT), Neurotensina, Bombesina, Sustancia P, Oxitocina, Neuropeptido Y, además de la Calcitonina (30).

También la Prl puede actuar sobre los sistemas dopaminérgicos de tal modo que puede regular su propia síntesis y liberación. Este mecanismo de retroalimentación (o *feedback*) es el principal mecanismo de control de la Prl, puesto que puede inhibir la producción de DA, y por este medio inhibir la inhibición de la liberación de Prl (31).

1.5. Receptores.

La Prl ejerce distintas acciones, y esto puede depender tanto de su polimorfismo estructural como de la amplia distribución de su receptor (32). Se ha demostrado la expresión del receptor en células de cerebro, retina, cartílago, piel, pulmón, corazón, páncreas, hígado, bazo, timo, tracto intestinal, riñón, sistema reproductivo, linfocitos (T y B), macrófagos e histiocitos) (33). Junto con los receptores de las interleucinas (IL-2, IL3, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-12, IL-15), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), eritropoyetina (EPO), factor inhibidor de leucemia (LIF) y hormona del crecimiento (GH), el receptor de Prl (Prl-R), pertenece a la superfamilia de receptores de citocinas hematopoyéticas (34).

El Prl-R es una proteína transmembrana, formada por un dominio extracelular (DE), un dominio transmembrana (DT) y un dominio intracelular (DI) transductor de señales (altamente conservado entre especies) (7). El gen para el Prl-R (en humanos) se encuentra en la región cromosómica 5p14-p13, y a diferencia del gen de Prl que codifica para una sola proteína, este codifica para tres isoformas diferentes. Estas isoformas difieren en el tamaño (corto, intermedio y largo) y la composición de la porción intracelular. Exhiben un dominio extracelular idéntico de aproximadamente 200 aa. El dominio transmembranal posee 24 aa, mientras el intracelular presenta diferentes tamaños y composiciones, dependiendo de la isoforma del receptor. La isoforma larga posee 598 aa de longitud; la isoforma intermedia, 352 aa; y 2 isoformas pequeñas de 325 y 264 aa cada una (35). En esta porción existen dos regiones conservadas denominadas caja 1 y caja 2. La región próxima a la membrana, denominada caja 1, presenta una zona rica en prolinas, mientras que la caja 2 es una región menos conservada que se pierde en la isoforma corta. Las isoformas corta y larga del Prl-R se expresan de manera diferencial en distintos tejidos, sugiriendo efectos y activaciones de rutas de señalización diferentes (36). La isoforma larga es la más frecuente en el humano, mientras que las isoformas pequeñas parecen participar en la regulación negativa de la función de la isoforma larga (37) (Figura 6).

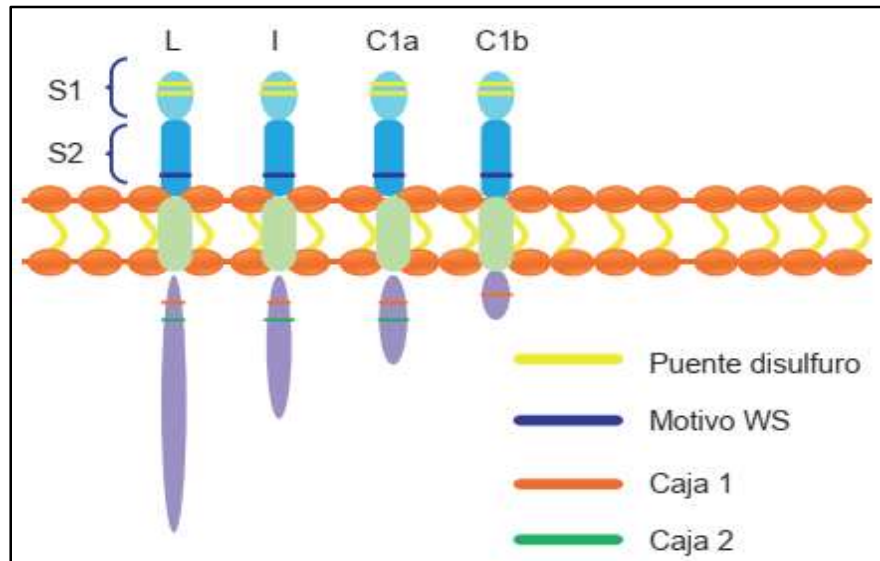


Figura 6: Representación esquemática de las tres isoformas del receptor de Prl. El dominio extracelular idéntico está dividido en dos subdominios. La porción intracitoplasmática difiere en tamaño y composición.

Tomado de *Blanco-Favela et al, 2012 (9)*.

La isoforma corta del Prl-R (Prl-RC) carece de parte del DI y por consiguiente no posee señalización intracelular (38). La isoforma larga del Prl-R (Prl-RL) se dimeriza en forma constitutiva y transmite una señal a través de proteínas citoplasmáticas asociadas luego de la unión de una sola molécula de Prl (39). Por otro lado, heterodímeros de Prl-RL y Prl-RC son funcionalmente inactivos y no pueden conducir la transmisión de señales (Figura 7) (40). Además de las diferentes isoformas unidas a la membrana, se puede encontrar una isoforma soluble del Prl-R constituida solamente por la porción extracelular (41).

La Prl pituitaria podría participar en la regulación de la expresión del gen del Prl-R en las células del sistema inmunológico humano. A modo de ejemplo puede verse que la expresión del gen del Prl-R del linfocito se suprime significativamente en madres que amamantan. Esta nueva evidencia sugiere que el nivel de Prl-R de los linfocitos circulantes puede ser regulado de manera negativa por los elevados niveles de Prl sérica, y que la Prl secretada por la adenohipófisis puede regular la expresión del receptor de Prl de las células inmunes, específicamente en el período postparto. Estos datos apoyan la evidencia que hay un rol de la Prl secretada por la adenohipófisis en el sistema inmunológico en circunstancias fisiológicas (42).

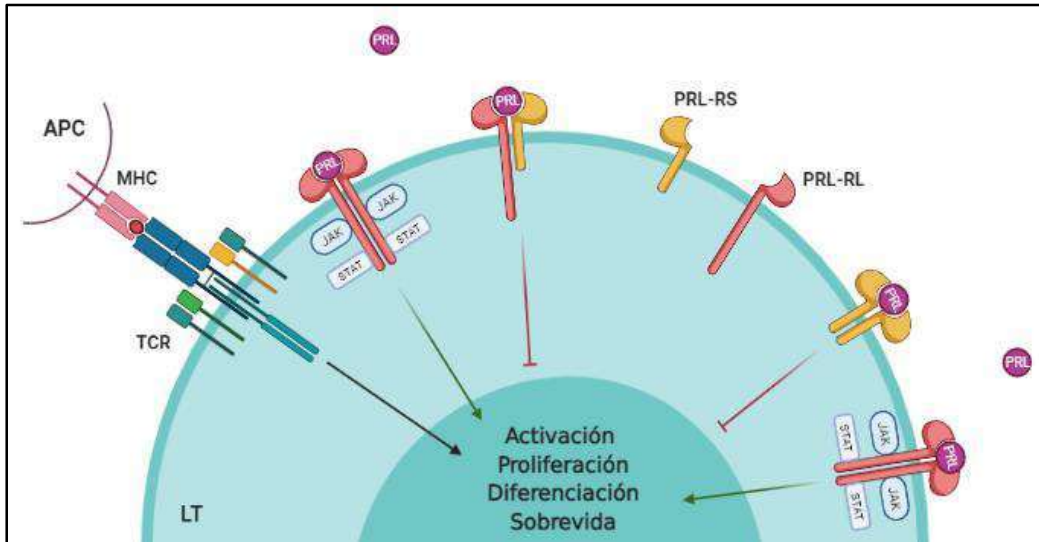


Figura 7: Diferentes estructuras del receptor de prolactina (Prl-R) en linfocitos T. Solo la isoforma larga del Prl-R (Prl-RL) se dimeriza en forma constitutiva y es capaz de generar un efecto, transmitiendo una señal a través de proteínas citoplasmáticas asociadas luego de la unión de una sola molécula de Prl.

Tomado de *Kline & Clevenger, 2001* (41).

La estructura terciaria del receptor, determinada por cristalografía, muestra que los dominios extracelulares contienen siete cadenas β plegadas en antiparalelo (Figura 8) (43).

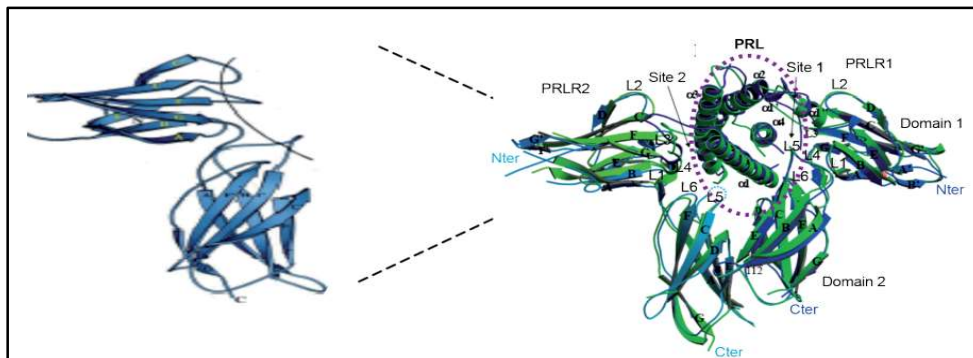


Figura 8: Estructura terciaria del Prl-R. Tomado de *Blanco-Favela et al, 2012* (9).

La unión de la Prl con su receptor induce la fosforilación de tirosinas (Tyr) de distintas proteínas intracelulares, incluyendo al receptor. Estas son básicamente la vía de la *Janus kinase* (JAK) o la *Signal Transducer and Activators of Transcription* (STAT) (44). La región intracelular próxima a la membrana se encuentra constitutivamente asociada a JAK2, que se fosforila un minuto después de la interacción $\text{Prl} \leftrightarrow \text{Prl-R}$ (Figura 9 y 10) (45).

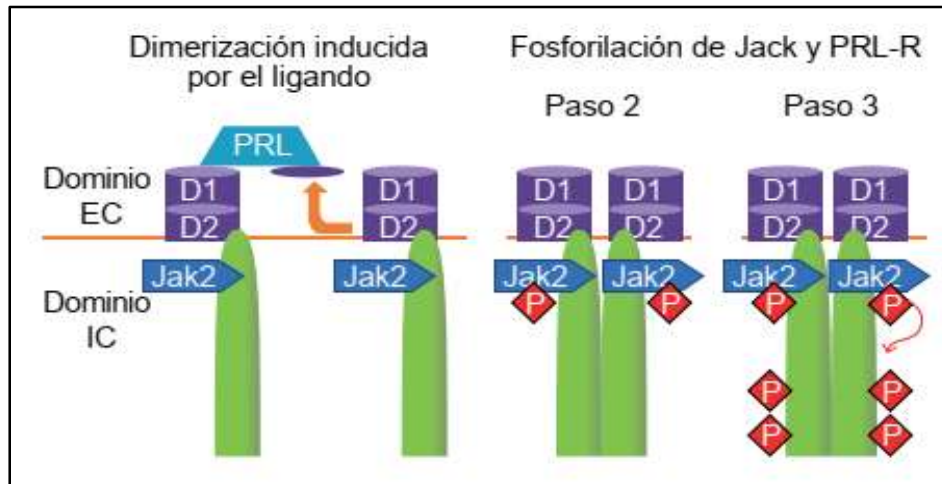


Figura 9: Mecanismo de activación del Prl-R por dimerización inducida por Prl.

Tomado de *Blanco-Favela et al, 2012 (9)*.

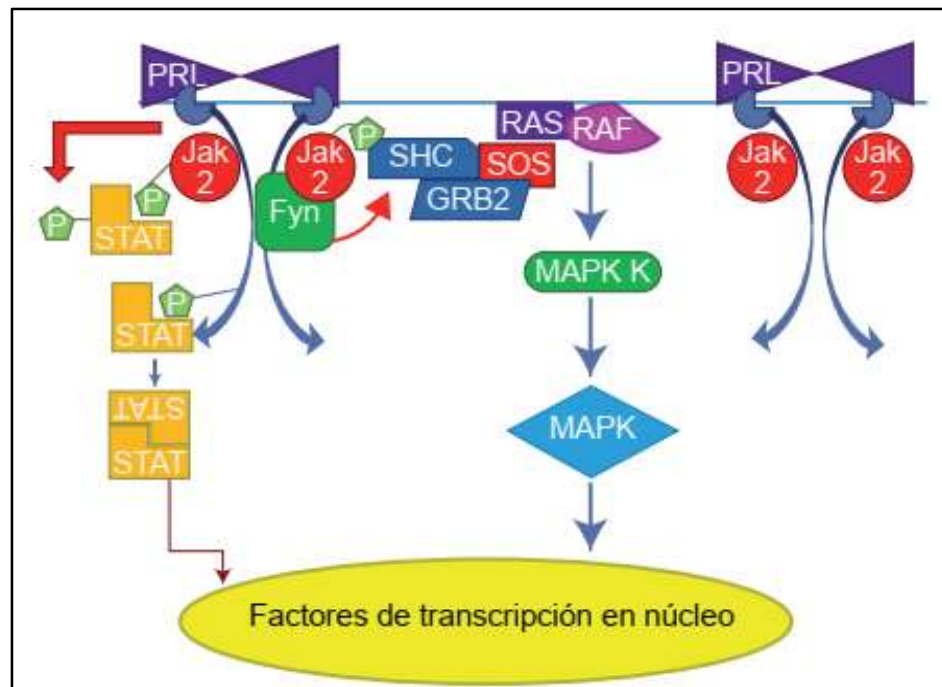


Figura 10: Representación esquemática de la señalización del Prl-R largo y corto.

Tomado de *Blanco-Favela et al, 2012 (9)*.

La proteína JAK2 fosforila a STAT, que presenta conservados cinco dominios diferentes: a) de unión al DNA, b) parecido a SH2, c) similar a SH3, d) amino terminal y e) carboxilo terminal. Las Tyr fosforiladas de JAK2 se unen al dominio SH2 de STAT, el cual es fosforilado por la asociación Prl-R-JAK2 (46). Al encontrarse fosforilado, STAT se disocia del receptor formando un homo o heterodímero que es

traslocado al núcleo, activando el dominio de unión al DNA; la secuencia que reconoce el homo o heterodímero de STAT1, STAT3 y STAT5 en el núcleo es una secuencia que activa IFN γ (interferón gamma) y consiste en una secuencia palindrómica (TTCxxxGAA), presente en diferentes promotores (47). Por ejemplo, por esta vía se activa la transcripción de genes claves en el desarrollo de la respuesta Th1, como el factor T-bet el cual se incrementa a bajas dosis de Prl y se inhibe a altas dosis en linfocitos T CD4+ (48).

Otras proteínas tirosincinasas (PTK) son activadas por la estimulación con Prl, incluyendo Fyn, Src, Ras y Raf, y serín-treonín cinasas como ZAP-70, PI3, Akt, MAPK, JNK y PKC (47). La coordinación de cascadas paralelas de cinasas con la vía de señalización JAK/STAT puede determinar el patrón de expresión de genes de diversos tejidos y células en respuesta a Prl (49). Las acciones pleiotrópicas de Prl relacionadas con proliferación celular, diferenciación, apoptosis o supervivencia celular dependen de las interacciones entre estas cascadas paralelas de cinasas (Figura 11) (50).

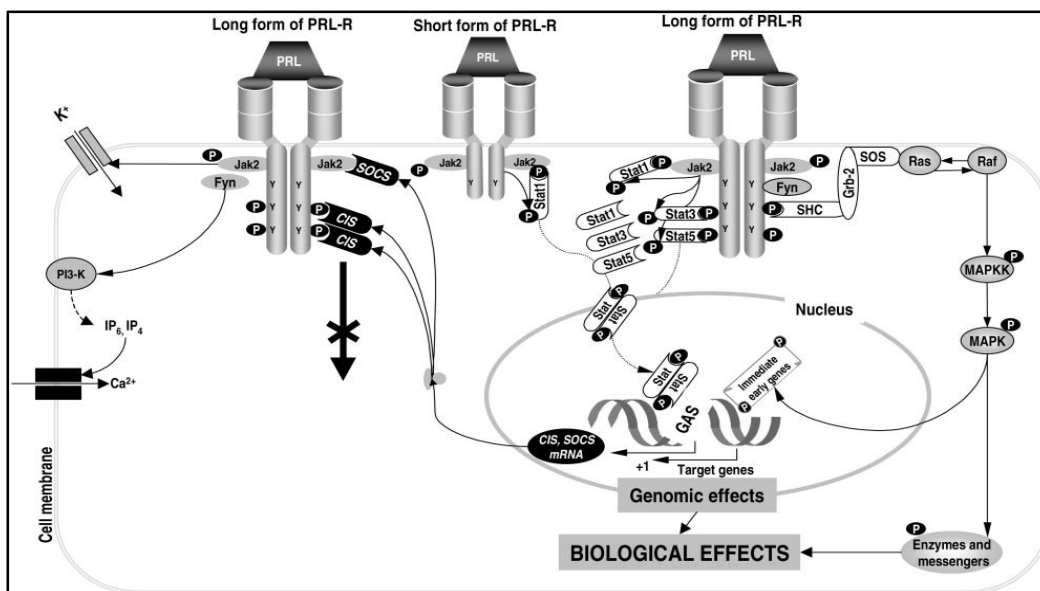


Figura 11: Ilustración de los eventos que ocurren desde que la Prl se une a su receptor, hasta la generación de efectos biológicos. Adaptado de *Freeman et al, 2000* (1).

1.6. Importancia del eje hipotálamo – hipofisario y la Prolactina.

El hipotálamo, ubicado en la porción medio-basal del cerebro, es la región encargada de la regulación de la secreción de hormonas neuroendocrinas de la

glándula pituitaria. También participa en otros circuitos neuroendocrinos que se entrelazan para recibir y redistribuir señales de los órganos centrales y periféricos. A la vez, estos circuitos son capaces de influir en otros sistemas neuroendocrinos para lograr la homeostasis corporal (4). La Prl, al ser una hormona polipeptídica y de naturaleza pleiotrópica (donde un solo gen o par de genes produce/n múltiples efectos fenotípicos o caracteres distintos), puede participar en: 1- el papel fisiológico y funcionamiento de múltiples órganos diana (centrales y periféricos). Y, 2- sobre el sistema regulador dopaminérgico, para aumentar o disminuir sus niveles según sean los requerimientos de alguna/s función/es fisiológica/s (30). En todo el mesencéfalo y el prosencéfalo se encuentran aproximadamente 16 grupos (A8 a A16) de neuronas catecolaminérgicas, de los cuales ocho grupos son neuronas dopaminérgicas (51). Entre estos ocho, hay tres grupos de neuronas dopaminérgicas neuroendocrinas que regulan la secreción de Prl. Los dos grupos ubicados rostralmente son: las neuronas hipofisarias periventriculares (PHDA), y las neuronas dopaminérgicas tuberohipofisarias (THDA) (52). El grupo A12 incluye a neuronas dopaminérgicas del NA, perteneciente a la región tuberosa del hipotálamo (53). La mayoría de las neuronas del grupo A12 se proyectan a la eminencia media (estructura infundibular), y por eso se las conoce como neuronas dopaminérgicas tuberoinfundibulares (TIDA). El papel de estas neuronas es el siguiente: 1. Las neuronas TIDA sintetizan DA y sus axones la liberan en el sistema portal hipotalámico-hipofisario. La DA llega a la adenohipófisis, e inhibe la secreción de Prl. Así se acepta ampliamente que las neuronas dopaminérgicas A12 son neuronas TIDA, especialmente aquellas ubicadas en la región dorsomedial del NA. También existen evidencias de que las neuronas A12 exhiben perfiles moleculares diversos, y no se proyectan exclusivamente a la eminencia media sino también a otras regiones del cerebro. Esta es la razón por la cual son capaces de regular no solo la lactancia, sino también el crecimiento, el peso corporal y el metabolismo (54).

1.7. Ritmo circadiano.

La Prl es una hormona pulsátil, y se libera en mayor o menor cantidad de acuerdo a un ritmo nictameral. Los pulsos se producen, con un máximo de liberación, entre

los 10 y 60 minutos posteriores tras el inicio del sueño. El mínimo se establece rápidamente en unas 2 a 4 horas, luego de despertar. Estos vaivenes propios de la secreción hormonal de Prl, resulta independiente de los ciclos luz-oscuridad. Por lo antedicho, se le atribuye al núcleo supraquiasmático del hipotálamo un papel fundamental en este proceso. Aunque la modulación de este ritmo, también está modulado por la inhibición de la DA y la desinhibición de la oxitocina (55).

1.8. Variaciones etarias de la prolactinemia.

Durante la vida intrauterina, en la hipófisis fetal, las células lactotropas están francamente aumentadas. Lo mismo ocurre con la cantidad de Prl segregada. A estos niveles ya elevados de Prl se suma que, en el momento del parto existen altas concentraciones de estrógeno que aumentan aún más los niveles de Prl y producen una hPrl fisiológica.

Luego, hasta la pubertad, los valores de la Prl descienden, y se mantienen indiferenciados para ambos sexos. En este período, nuevamente sube el estrógeno por un aumento de la actividad del ovario, y es así que se produce una tasa prolactinémica más elevada en la mujer.

En la mujer, tanto en la gestación como en la lactancia, se producen hPrl fisiológicas. Los mayores cambios se establecen durante la gestación debido a un hiperestrogenismo fisiológico que induce a una hiperplasia e hipertrofia de las células lactotropas, dando lugar a una marcada producción de Prl. Este hiperprolactinismo fisiológico comienza a producirse a partir de la quinta o sexta semana, alcanzando un máximo durante los últimos tres meses del embarazo. Durante la lactancia ocurren dos situaciones: a- en el puerperio la concentración de Prl sérica postparto permanece alta; y b- aumentan bruscamente frente a cada episodio de succión de los pezones (56).

1.9. Acciones biológicas de la Prolactina.

La Prl posee múltiples implicancias biológicas (1). Se le ha asociado con más de 300 funciones biológicas, entre las que puede actuar:

1.9.1. Como hormona lactotrófica.

Promover la síntesis de leche y mantener la lactancia posparto son, sin dudas, las funciones principales de la Prl. En mujeres embarazadas, el aumento de la secreción de estrógenos estimula la proliferación de las células lactotróficas, lo que resulta en un aumento de la secreción de Prl (57).

La Prl estimula el crecimiento de la glándula mamaria y, junto con el estradiol (E2), la progesterona (PG), el LP (lactógeno placentario), la insulina (INS) y el cortisol (CORT), prepara el tejido mamario (de la futura mamá) para la lactancia (58).

Al mismo tiempo, las altas concentraciones de estrógenos durante el embarazo, inhiben el efecto lactotrófico de la Prl en la glándula mamaria. La disminución de los niveles de estrógenos a niveles normales, tras el parto, da lugar al inicio de la lactancia (59).

La regulación normal de la secreción de Prl por retroalimentación negativa predomina hasta el final del embarazo. Los LP producidos durante el embarazo se unen al Prl-R y lo activan, estimulando las funciones de respuesta a dicha hormona, y eluden la inhibición por retroalimentación. Sin embargo, la Prl sigue predominando sobre los LP durante el embarazo humano. Se cree que el aumento continuo de Prl durante el embarazo humano se debe al efecto inhibitorio de los estrógenos sobre las neuronas dopaminérgicas TIDA, provocando un aumento en la secreción de Prl por desinhibición (60).

1.9.2. Sobre la reproducción.

Un método natural de anticoncepción temporal, ocurre durante algún período del puerperio. Altos niveles de Prl inhiben la liberación de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), lo que a su vez reduce la secreción de hormona luteinizante (LH) y hormona foliculoestimulante (FSH). Esto provoca ausencia de ovulación (anovulación), y da lugar a la amenorrea lactacional (61).

A su vez, la Prl desempeña un papel relevante en la regulación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal. Así, La hPrl puede alterar el equilibrio hormonal necesario para la reproducción, afectando también a la fertilidad.

En mujeres, puede provocar: irregularidades menstruales, infertilidad, galactorrea (producción de leche sin embarazo) (62).

En hombres, puede causar: disminución de la libido, disfunción eréctil, y reducción en la producción de espermatozoides (63).

1.9.3. Interacción con otros sistemas hormonales.

La Prl, es una hormona con acción multisistémica, y pudiendo también interactuar con otras hormonas, modulando su liberación y efectos. Así, es capaz de actuar sobre: 1) Las hormonas gonadotróficas, inhibiendo la liberación de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) desde el hipotálamo. Este efecto provocará una disminución de la secreción de la hormona luteinizante (LH) y de la hormona foliculoestimulante (FSH) desde la hipófisis. Este proceso afectará el ciclo ovárico (en mujeres) y la espermatogénesis (en hombres). 2) La DA (neurotransmisor inhibidor de Prl), estimulándola por un mecanismo de retroalimentación negativa. 3) Los estrógenos, que son capaces de incrementar la sensibilidad de la hipófisis de la madre (principalmente) a la Prl. En el embarazo, el aumento de niveles de estrógenos promueve una hiperplasia de las células lactotropas, elevando la Prl. Pero, a su vez, los mismos estrógenos también bloquean a la Prl, por lo tanto, inhiben la lactancia hasta el parto. 4) La PG, durante el embarazo, actúa junto con la Prl en la preparación de las glándulas mamarias para la lactancia. Después del parto, caen los niveles plasmáticos de PG, y así se activa la producción de leche. 5) La oxitocina (aunque no es regulada directamente por la Prl), trabaja conjuntamente con ella, en la lactancia. La Prl produce leche, mientras que la oxitocina la expulsa mediante la contracción de las células mioepiteliales. 6) El CORT, a pesar de no estar directamente ligado a la Prl por un eje hormonal clásico (ej. hipotálamo-hipófisis-adrenal), sí pueden influenciarse mutuamente y compartir funciones regulatorias. CORT y Prl son cruciales en situaciones tales como el estrés (hay activación paralela), la inmunidad (con efectos inmunológicos complementarios) y el embarazo. En esta última situación ambas hormonas aumentan progresivamente durante el transcurso del proceso gestacional; y, mientras la Prl prepara las mamas, el CORT produce desarrollo fetal y maduración

pulmonar. También se cree que podrían cooperar en la tolerancia inmunológica al feto (1,64). Se ha observado que la Prl puede alterar la expresión de receptores glucocorticoides, modificando la respuesta tisular al CORT en células inmunes. El efecto sobre el CORT se produciría por acción indirecta de la Prl, pues esta última puede actuar de manera similar a una citocina. 7) La GH también comparte ciertas vías de señalización con la Prl, especialmente en el hígado y el sistema inmunológico (65).

1.9.4. Sobre el metabolismo de carbohidratos y lípidos.

La obesidad es un fenómeno global que se presenta en casi todo el mundo, excepto en partes de Asia subsahariana y África (66), y otros países con bajas tasas de obesidad (por ejemplo, Sri Lanka, Indonesia, Sudán y Singapur) (67). En casi todos los países del mundo, la prevalencia de personas con sobrepeso u obesidad está aumentando (68,69). La obesidad se asocia con un aumento de la morbilidad y la mortalidad, lo que la convierte en un importante problema de salud pública (70,71). Aunque la etiología de la obesidad suele ser multifactorial y compleja (72), es fundamental identificar las causas secundarias como (por ejemplo) las anomalías endocrinas (73). En este sentido, cabe mencionar la interrelación que existe entre la obesidad con la resistencia insulínica (RI) y la diabetes mellitus tipo 2 (DM-2) (74). Si bien las causas endocrinas de la obesidad no son fáciles de identificar, resulta importante el poder detectarlas y tratarlas, pues podrían ayudar a normalizar el peso de los individuos que la padezcan (75).

Ciertas evidencias sugieren que la Prl también afecta el metabolismo. El ARNm del Prl-R se expresa en numerosos tejidos implicados en el control del equilibrio energético, como el tejido adiposo, el páncreas, el intestino delgado, el hígado y el cerebro. La Prl participa en las señalizaciones endógenas o ambientales para garantizar la homeostasis metabólica mediante la modulación de la ingesta de alimentos y el metabolismo de lípidos y glucosa (76). Estas acciones metabólicas de la Prl resultan fundamentales durante el embarazo y la lactancia. En este mismo sentido, existe asociación entre niveles elevados de Prl y aumento del peso corporal relacionado al aumento de la ingesta de alimentos y la adiposidad. En otras

situaciones, como en la aparición de prolactinomas o los tratamientos psiquiátricos dirigidos a los receptores de DA tipo 2 (DRD2), sigue siendo controvertida. Estudios en ratas muestran que la hPrl crónica inducida por inyecciones regulares de antagonistas de la DA, Prl exógena o trasplantes ectópicos de hipófisis, se asociaron con un aumento de la ingesta de alimentos y del peso corporal (77,78). Los prolactinomas constituyen el adenoma hipofisario más común (79), con producción autónoma y elevada de Prl. Este tipo de tumores se han asociado con el aumento de peso y las anomalías metabólicas, aunque los datos son contradictorios. Algunos estudios muestran, que las personas con prolactinoma presentan un mayor riesgo de obesidad que los controles (80). A su vez, la normalización de los niveles de Prl con agonistas dopaminérgicos se asocia con pérdida de peso en algunos estudios (81), mientras que otros no han reportado cambios en el peso con el tratamiento. No está suficientemente aclarada la asociación entre la obesidad y los prolactinomas, o el efecto del tratamiento sobre el peso en personas con prolactinoma, pues estos estudios incluyen pacientes con diferente duración y tipo de tratamiento, y no siempre están controlados (82).

1.9.5. Como osmorregulador.

El proceso por el cual los organismos mantienen el equilibrio de agua y sales en su cuerpo, se conoce como osmorregulación. Sin dudas, este mecanismo es esencial para el buen funcionamiento celular y general del organismo (83).

En los humanos y mamíferos en general, la Prl actúa de manera indirecta y moderada sobre este mecanismo. Se ha observado que, en casos de deshidratación o cambios en la osmolaridad plasmática, la secreción de Prl se incrementa de varias formas. La principal es interactuando con la hormona antidiurética o vasopresina (ADH), pudiendo influir en el control del agua corporal, por medio de la retención de sodio y agua en el riñón. Así mismo, en humanos, la hPrl no suele alterar gravemente a la osmorregulación, aunque pueden modificar ligeramente el equilibrio de líquidos en algunos casos (44).

1.9.6. Sobre la inmunidad.

La Prl también es producida por linfocitos (fundamentalmente los T) y otras células inmunitarias. Esto sugiere que la Prl no solo actúa como hormona endócrina, sino también de forma autócrina y parácrina. Además, actúa como citocina y desempeña un papel importante en la respuesta inmunitaria humana. Los efectos de la Prl en el sistema inmunitario pueden depender de la concentración de la hormona, resultando en inmunoestimulación a niveles moderados e inhibición a niveles elevados (84). Por ejemplo, en muchos casos de enfermedades autoinmunes, la gravedad de la enfermedad es menor o incluso remite durante el embarazo cuando el nivel sérico de Prl es elevado. Por otro lado, existe una asociación entre las enfermedades autoinmunes y la hPrl moderada, lo que sugiere que la Prl pueda estar implicada en el inicio de las reacciones autoinmunitarias (85,86).

1.9.7. Sobre el sistema cardiovascular.

Una función endócrina normal es esencial para la salud cardiovascular. Los trastornos del sistema endocrino, consistentes en hiperfunción o hipofunción hormonales, tienen múltiples efectos en el sistema cardiovascular (87).

Además de la forma monomérica de la Prl, existen las formas de alto PM (la *big*-Prl, y la *big-big* Prl). Y, también, se han identificado a otras variantes con menor PM (14, 16, y 22 kDa), entre las que se encuentran unas moléculas llamadas vasoinhibinas (VASi) (PM entre 5.6 y 18 kDa). Las VASi se definen como una familia de péptidos que comparten propiedades inhibitorias de la generación de nuevos vasos sanguíneos (88,14,15). Tanto la Prl como las VASi, actúan como hormonas circulantes y citocinas para estimular o inhibir la formación vascular en diferentes etapas y neovascularización, incluyendo la proliferación y migración celular endotelial, la producción de proteasa y la apoptosis. Sin embargo, sus efectos sobre la función vascular y las enfermedades cardiovasculares son diferentes, o mejor dicho contrarios. La Prl puede promover la angiogénesis, mientras que los VASi tienen propiedad anti angiogénica (89), como se grafica en la figura 12.

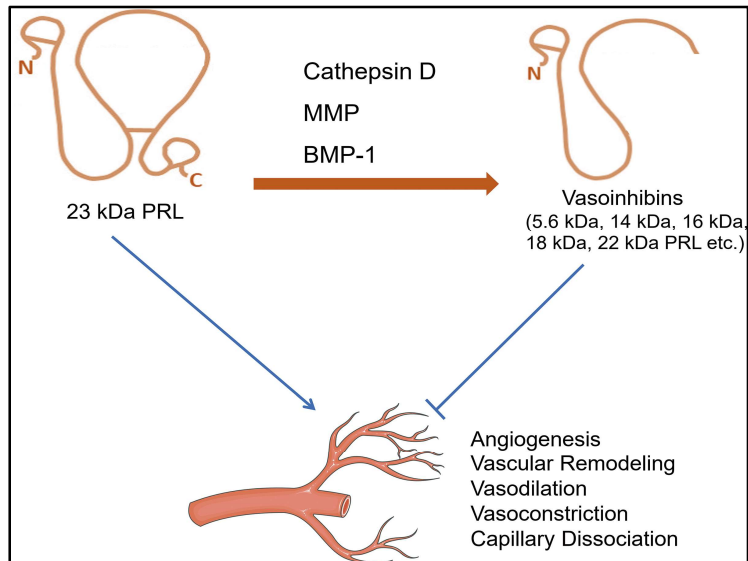


Figura 12: Ilustración de los efectos adversos capaces de producir la Prl-m y las VASI.

Extraído de *Bernard & col, 2015 (87)*.

Por ejemplo, los niveles de Prl se asocian positivamente disminuyendo la mortalidad por enfermedades cardiovasculares (90); mientras que las VASI (16 kDa) induce daño miocárdico y están involucradas en la patogénesis de la miocardiopatía periparto (91). La Prl y sus isoformas tienen funciones de regulación vascular, sin embargo, la apreciación de los efectos de tales hormonas en la salud cardiovascular aún es limitada (88).

La hPrl puede ser causada por varias condiciones y tiene efectos sobre el eje hipotalámico-pituitario-gonadal. Así, la hPrl patológica puede existir ya sea por una disminución de la inhibición dopaminérgica, como ocurre cuando se produce una sección del tallo hipofisario; o porque haya secreción aumentada de Prl por prolactinomas (adenomas hipofisarios benignos). La hPrl en sí no tiene efectos claramente demostrados en el sistema cardiovascular. Sin embargo, en las últimas décadas, se han estudiado otros efectos metabólicos de la hPrl, y los datos apuntan a que sí favorecería al aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular. Por otro lado, y reforzando la idea anterior, también existe una posible asociación entre el tratamiento dopaminérgico a largo plazo y las anomalías valvulares cardíacas (92).

1.9.8. Sobre el SNC.

La Prl también posee un papel importante en el sistema nervioso central (SNC), actuando tanto de forma directa sobre estructuras cerebrales, como indirectamente a través de sus efectos hormonales y neuroinmunológicos.

Como se citó anteriormente, si bien la Prl se sintetiza principalmente en la adenohipófisis, también lo hace en menor proporción en el hipotálamo y otras regiones del cerebro. La Prl actúa sobre receptores, en áreas como: Hipotálamo (regulación neuroendocrina), Hipocampo (memoria y aprendizaje), y Amígdala (emociones) (93).

De esta manera la ausencia o presencia (en diferentes concentraciones) de Prl pueden afectar al comportamiento en mamíferos y seres humanos. Desde su papel en la lactancia, a la presencia de Prolactinomas (94), a modo de ejemplo, cabe señalar la importancia de la Prl en:

1- *la conducta sexual en la mujer.* El orgasmo y la relación sexual en la mujer producen un aumento prolongado en la secreción de Prl, cuya importancia y significado hasta hace poco se desconocía. Se produce un primer pico inmediatamente luego del coito (pudiendo ascender la concentración de Prl hasta 300%); y luego otro pico adicional, al día siguiente. Este segundo pico estaría destinado a mantener la estructura y función del cuerpo lúteo, asegurando la producción de PG ante la posibilidad de un embarazo, y sería beneficioso para la decidualización e implantación (95). El aumento de Prl produce una disminución del tono dopaminérgico en áreas hipotalámicas y en zonas mesolimbocorticales, nigroestriadas, y otras áreas diencefálicas cerebrales que están involucradas en la conducta sexual. El aumento de Prl posterior al orgasmo sería un reflejo neuroendocrino reproductivo que optimiza la fertilidad y la concepción (96,97).

2- *la respuesta fisiológica al estrés.* Es un proceso complejo que incluye liberación de NAdr en varias partes del SNC, secreción de Adrenalina (Adr) en la médula suprarrenal, así como la activación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal. También incluye la liberación de Prl, hormona que clínicamente puede jugar un papel significativo en el desarrollo de patologías inducidas por estrés. En la hPrl aumenta la secreción de hormona adrenocorticotrofina (ACTH), induciendo hipertrofia

adrenal y aumentando el reservorio de ésteres de colesterol. También aumenta la sensibilidad de la corteza adrenal a la ACTH, lo que resulta en un aumento en la liberación de corticosteroides aún con valores bajos de ACTH. También se cree que aumenta la esteroidogénesis adrenal, aumenta los niveles de andrógenos, CORT y ALD, y estimula la síntesis de catecolaminas. Los glucocorticoides, inmunomoduladores supresores, también son liberados en respuesta al estrés (98). Existe evidencia de que los cambios neuroendocrinos de la DA y 5-HT inducidos por el estrés pueden provocar una hPrl funcional (que puede ser transitoria). Algunos estudios sugieren que, al contrario de los glucocorticoides, el aumento de Prl y GH durante el estrés actúan manteniendo la homeostasis inmunológica y metabólica, disminuyendo la expresión de mediadores proinflamatorios y aumentando la sensibilidad a la INS. Hay evidencia de que la Prl media efectos patológicos en el estrés crónico, incluyendo disfunciones del epitelio intestinal y traqueal inducidas por estrés, disfunción cardíaca en cardiomiopatías periparto, y patologías cardiovasculares. De manera aguda puede reaccionar a un estado proinflamatorio, que es protector; pero, la exposición crónica conduce a la habituación a la Prl y la patología puede sobrevenir.

Estudios psiquiátricos han demostrado que la hPrl es más común en personas con enfermedades mentales. La Prl aumenta en respuesta al estrés psicosocial, presentando una gran variación individual en la respuesta. El patrón de respuesta no difiere entre hombres y mujeres. No obstante, existen indicios de que las mujeres podrían presentar mayor magnitud de aumento que los hombres, efecto que posiblemente sea estrógeno dependiente (99).

1.10. Alteraciones de la prolactinemia.

Recapitulando lo anteriormente descrito se puede decir que:

- i) la DA ejerce el principal control (inhibitorio) tónico sobre la secreción normal de Prl. Pero, también la regulación de la liberación de esta hormona (Prl) está sujeta a estímulos internos y externos.
- ii) La liberación de Prl puede ser estimulada por: estrógenos, embarazo, estimulación del pezón, 5-HT, TRH, VIP, estrés, antagonistas dopaminérgicos e IL-

1 e IL-6 (100). De forma contraria, la secreción de Prl puede ser inhibida por: DA, corticoesteroides, progestágenos, andrógenos, opiáceos, y agonistas dopaminérgicos (101).

iii) La concentración sérica de Prl varía de forma circadiana. En condiciones normales, la secreción es de tipo pulsátil (cada 8 a 10 minutos) a lo largo del día. La misma, se encuentra afectada por los alimentos, por el estado de vigilia, y por el sueño. Los valores mayores del día se producen durante la noche, en la etapa REM (del inglés, *Rapid Eyes Movement*). Después de una o dos horas de haber despertado, la concentración de Prl comienza a disminuir (y lo hace a lo largo del día). Antes de las 8.00 hs, la concentración de Prl puede resultar 20% mayor que a la de la tarde, razón por la cual el dosaje se realiza alrededor de esta hora (102).

Cuando, en los años '70 se descubrieron los métodos para su dosaje, se definieron los conceptos de hipoprolactinemia, normoprolactinemia e hPrl, y la del síndrome hiperprolactinéxico (que en la mujer provoca trastornos menstruales o galactorrea; y en el hombre, pérdida de la libido).

En la bibliografía global se aceptan universalmente como valores de referencia de Prl los siguientes: en mujeres (4,2–25) ng/ml, y en hombres (3,1–20) ng/ml (103). En otros reportes bibliográficos se sugieren otros rangos de referencia para la Prl, como los siguientes: mujer adulta (3-27) ng/ml, mujer embarazada: (20-400) ng/ml, y hombres adultos (3-13) ng/ml (104).

1.10.1- Hipoprolactinemia.

La hPrl, es una alteración mucho más conocida (103), pero la hipoprolactinemia, al contrario, es una alteración infrecuente que ha sido poco estudiada. La hipoprolactinemia no está definida claramente, aunque hace referencia a niveles plasmáticos de Prl anormalmente bajos. Las causas que se han descrito son alteraciones genéticas, situaciones de daño pituitario y fármacos agonistas dopaminérgicos. Sus posibles repercusiones clínicas no están claras. En 2008, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos o FDA (*Food and Drug Administration*) la definió tanto en niños, como en adolescentes, como la presencia de Prl en una concentración plasmática de menor a 3 ng/ml en mujeres,

y a 2 ng/ml en varones (101). Al tratarse de una condición rara, no existen muchos casos publicados al respecto. Entre las causas que se han descrito se nombran: la alteración de las células lactotróficas responsables de su secreción fisiológica (fundamentalmente durante el embarazo o la lactancia); o la administración de fármacos como los agonistas dopaminérgicos (ej. Cabergolina), que inhiben la secreción de Prl (105). Se han descrito alteraciones en los genes que impiden el desarrollo normal de la línea de células lactotróficas y de otras líneas celulares como POU1F1, PROP1, LHX3, LHX4, HESX1, OTX2, IGSF1 y GNAS (106-108). Además de las farmacológicas, entre las causas adquiridas, pueden nombrarse a: casos secundarios a lesiones en las células lactotróficas (Síndrome de Sheehan, tumores, lesiones quirúrgicas, lesiones inflamatorias, alteraciones autoinmunes o tuberculosis) (109,110).

Habitualmente, la hipoprolactinemia se acompaña de otras deficiencias hormonales (93). Y, clínicamente, entre las posibles consecuencias se ha aceptado que: a- En mujeres, solo resulta relevante la incapacidad para dar de mamar (que no requiere tratamiento alguno). Una de las razones por la que se han realizado escasos estudios y resulta de poco interés su investigación (111). b- En hombres, y mediados por una supresión de la secreción de testosterona, se la asocia con una reducción de la calidad espermática (disminución de motilidad, número y morfología adecuada de los espermatozoides), hipoandrogenismo, y un grado relativo de infertilidad (112,113).

Se desconocen posibles consecuencias de la hipoprolactinemia a largo plazo, y si es que esta anomalía puede tener consecuencias relacionadas con otras funciones fisiológicas que están bajo la influencia de la Prl, como la maduración sexual, la mineralización ósea y las funciones metabólicas (114).

En resumen, el tratamiento de la hipoprolactinemia no se enfatiza clínicamente debido a la falta de síntomas necesarios para ser tratados. Y, aunque los datos sobre su diagnóstico son limitados, se la ha asociado con disfunciones metabólicas como diabetes mellitus tipo 2, hígado graso, dislipidemia, problemas de fertilidad, disfunción sexual y aumento de enfermedades cardiovasculares (115).

1.10.2- Hiperprolactinemia (hPrI).

En términos generales, y por consenso internacional, un valor normal de prolactinemia es considerado así cuando es menor a 25 ng/ml (en mujeres), y menor a 20 ng/ml (en hombres). Si bien existen variaciones en la composición total de la Prolactinemia, valores por encima de los límites máximos hacen presumir una posible hPrI (101). Ante situaciones de estrés agudo, así como en el embarazo y lactancia, pueden llegar a encontrarse valores de PrI que alcanzan los 200 y 300 ng/ml, fisiológicamente (104).

La hPrI puede responder a varias causas: 1- fisiológicas (embarazo, lactancia, actividad sexual, ejercicios físicos), 2- procesos hipotálamo-hipofisarios (prolactinoma, adenomas pituitarios no funcionales y tumores paraselares que comprimen la silla turca como meningioma o craneofaringioma), 3- farmacológicas (antagonistas dopaminérgicos e inhibidores de la recaptación de 5-HT), 4- Otros procesos como: enfermedades de la pared torácica, alteraciones renales, alteraciones hepáticas, de naturaleza idiopática (sin causa explicable aparente) (116). Por lo tanto, la evaluación de pacientes con hPrI debe sistemáticamente descartar causas fisiológicas y farmacológicas (Figura 13) (117).

CAUSAS DE HIPERPROLACTINEMIA	
Fisiológicas	gestación, lactancia, estimulación del pezón, coito, sueño, ejercicio, estrés
Farmacológicas	Neurolépticos/antipsicóticos : fenotiacinas, haloperidol, butirofenonas Antidepresivos : tricíclicos, inhib. de la monoaminoxidasa, inhib. de la recaptación de la serotonina Antihistamínicos H2 Estrógenos : anticonceptivos orales Antihipertensivos : verapamilo, metildopa Anestésicos Anticonvulsivantes Opiáceos : morfina, heroína Benzodiazepinas Bloqueadores dopaminérgicos : metoclopramida, sulpiride, domperidona, cisaprida, serotonina, noradrenalina Cocaína
Procesos hipotálamo-hipofisarios	Patología hipofisaria : prolactinomas, acromegalia, adenomas plurihormonales, cirugía, radioterapia, traumatismo, hipofisitis Patología hipotalámica/compresión del tallo hipofisario : tumores (craniofaringioma, germinoma, meningioma, metástasis, quiste de Rathke, etc), granulomas, enfermedades infiltrativas, traumatismos con sección del tallo
Otros procesos	Insuficiencia renal crónica e insuficiencia hepática Hipotiroidismo primario Síndrome de ovario poliquístico Neurogénicas: trauma torácico, herpes zoster Hiperprolactinemia idiopática
Macroprolactinemia	Prolactinemia a expensas de MPrl

Figura 13: Causas de hiperprolactinemia. Adaptado de *Melmed & Kleinberg, 2008* (101).

La hPrl es una causa común de consulta médica para los endocrinólogos y otros especialistas. Es frecuente que este hallazgo bioquímico no refleje un estado patológico, pues elevaciones mínimas y transitorias de la Prl carecen de un significado clínico. Se estima que la hPrl tiene una incidencia de 8,7 y 1,4 por 100.000 personas al año para mujeres y hombres, respectivamente (118). En mujeres con galactorrea la prevalencia es del 25%, mientras que si la galactorrea se acompaña de alteraciones menstruales es del 46% (119,120). El grupo poblacional más frecuentemente afectado es el de mujeres entre los 25 y 34 años (118).

Se estima que del 30 al 80% de las mujeres que acuden a una clínica de fertilidad tienen hPrl (119,120), mientras que entre hombres que buscan atención médica por disfunción eréctil, la prevalencia de hPrl es del 13% (121,122). Los síntomas característicos de la hPrl son la galactorrea y aquellos provocados por el hipogonadismo, como oligo-amenorrea, disminución de la libido, disfunción eréctil e infertilidad. Cuando la hPrl es provocada por un tumor hipofisario, se pueden encontrar síntomas provocados por el efecto de masa de la lesión, como cefalea o alteraciones de los campos visuales (123,124).

El tratamiento de la hPrl dependerá de la concentración de Prolactinemia (a expensas de la forma monomérica) presente en el suero del paciente. Para lo cual habrá que descartar previamente que el dosaje elevado no se deba de manera exclusiva a una causa secundaria, o a un incremento de las formas de mayor PM, como la MPrl (Figura 13).

1.10.2.1- Hiperprolactinemia no tumoral.

Es conocido el efecto inhibitorio que ejerce la DA sobre la secreción de Prl. En conjunto, son mayores los hallazgos de hPrl por causas secundarias, que los que ocurren por una hipersecreción tumoral.

Las causas no tumorales de elevación de Prl en sangre, se producen como respuestas a situaciones fisiológicas y patológicas, o por consumo de fármacos que puedan alterar el control inhibitorio en (la producción, el transporte o la acción) de la DA (Figura 13).

Entre las causas fisiológicas se encuentran la gestación, la lactancia, el coito, el sueño, el ejercicio y el estrés.

Como causa secundaria más frecuente de hPrl no tumoral, se encuentra el consumo de algunos fármacos, fundamentalmente los antipsicóticos y los neurolepticos, o antihipertensivos bloqueantes de los canales de calcio (verapamilo), antidepressivos, antieméticos (metoclopramida), etc.

La insuficiencia renal y la insuficiencia hepática también pueden aumentar la concentración de Prl por una disminución del aclaramiento de dicha hormona.

Algunas enfermedades endócrinas muy prevalentes son causa de hPrl. Un ejemplo es el hipotiroidismo primario, que puede asociarse con hPrl leve que revierte al normalizar la función tiroidea.

Por otra parte, hasta el 30 % de las mujeres con síndrome de ovario poliquístico presentan elevaciones leves de Prl (125).

En relación con el presente trabajo, cabe aclarar a algunos procesos estudiados:

1.10.2.1.1- Trastornos hipofisarios: Otros procesos hipotálamo-hipofisarios (además del prolactinoma) como la compresión del tallo hipofisario o una co-secreción hormonal (adenoma secretor de GH y Prl), producen daño de las neuronas dopaminérgicas, disminuyendo la inhibición que ejerce la DA, y de este modo estimulan la liberación de Prl.

Las lesiones de hipófisis sin prolactinoma (adenomas hipofisarios clínicamente no funcionantes, craneofaringiomas, meningiomas, etc.) tienen una Prevalencia de hPrl igual a 42%. En este tipo de lesiones la razón de la hPrl es el bloqueo o interrupción del tono dopaminérgico descendente (126). Por otra parte, los tumores hipofisarios son tumores comunes, muchas veces no detectados y con una Prevalencia estimada en 16,7 % (127,128). Estudios realizados en varios países han demostrado una incidencia de adenomas hipofisarios clínicamente relevantes de aproximadamente 1 caso por cada 1000 personas, siendo los prolactinomas los más comúnmente diagnosticados (53 % de los casos) (129).

1.10.2.1.2- Trastornos tiroideos: Se ha demostrado que existe una fuerte asociación entre la tiroides y la secreción de Prl a nivel fisiológico. La hormona liberadora de tirotrópina (TRH) puede estimular la secreción de Prl en condiciones

experimentales; sin embargo, su influencia fisiológica no es tan evidente. El hipotiroidismo puede causar hiperplasia hipofisaria y tirotrófica, lo que resulta en una liberación elevada de TRH y prolactina. Los niveles elevados de ambas hormonas pueden normalizarse tras una terapia de reemplazo hormonal tiroidea (130). Las afectaciones de la glándula tiroidea, suelen ser en conjunto la tercera causa de hPrl. El hipotiroidismo declarado (con TSH > 10 mUI/l) muestra una Prevalencia de hPrl de 36%, mientras que el hipotiroidismo subclínico de 18 a 22% (131).

1.10.2.1.3- Hallazgos de rutina:

La detección de hPrl no constituye un hallazgo bioquímico de rutina. Su Prevalencia es variable, y generalmente se encuentra por debajo del 1% de la población general. Como es sabido, es más frecuente en mujeres en edad fértil. Razón por la cual asciende la Prevalencia de hallazgos en mujeres con amenorrea secundaria (5%-14%) y en pacientes con galactorrea (30-90%) (131).

1.10.2.1.4- Terapias hormonales de afirmación de género (THAG).

La hPrl puede presentarse como efecto secundario de la terapia hormonal de afirmación de género (THAG). En mujeres transgénero (MT- personas que nacieron con sexo masculino, pero que se identifican y viven como mujeres), pueden producirse hPrl secundarias por la utilización prolongada de ciertos antiandrógenos como el acetato de ciproterona (progestágeno de alta potencia, cien veces más activo que la PG oral y con potente efecto anti androgénico). Dicha consecuencia (hPrl) suele resolverse con el ajuste de dosis del progestágeno.

También se han reportado casos de prolactinomas (tumores hipofisarios benignos) en MT que reciben terapia con estrógenos a largo plazo, lo que genera inquietud sobre una posible relación entre ambos factores. No se ha encontrado estadística al respecto, más allá de este caso, en la bibliografía (132). Las MT que reciben THAG podrían tener un mayor riesgo de prolactinoma. A medida que aumenta el número de MT que buscan terapia hormonal, la hPrl y el prolactinoma asociado a la THAG podrían convertirse en un componente cada vez más importante en la práctica endocrinológica. El E2 promueve la secreción de Prl, y su papel en los adenomas secretores de Prl aún se está investigando. La génesis y resolución de los prolactinomas pueden verse afectadas por la THAG. Los prolactinomas pueden

presentarse con asiduidad y quedar enmascarados en MT que reciben THAG debido a los síntomas esperados de ginecomastia, disfunción eréctil y disminución de la libido debido a la reducción de los niveles de TES. El estrógeno promueve la secreción de Prl por la glándula pituitaria y puede desempeñar un papel en el desarrollo y la expansión de los prolactinomas. Igualmente, se necesita más investigación sobre la evaluación y el seguimiento de la glándula pituitaria en MT que reciben THAG con estrógeno (133). El cribado de los niveles de Prl en MT que reciben THAG podría prevenir la morbilidad relacionada con la hPrl y permitir la detección temprana de adenomas hipofisarios secretores de Prl (134).

Respecto de los *hombres transgénero* (HT- personas que nacieron con el sexo femenino, pero que se identifican y viven como hombres), existe una publicación de un paciente de 29 años con antecedentes de trastorno bipolar e hipotiroidismo subclínico, que acudió a la clínica para evaluación y tratamiento de hPrl. El paciente había iniciado terapia hormonal de afirmación de género con cipionato de testosterona intramuscular (120 mg semanales, desde 8 meses anteriores a su presentación). A partir de la literatura actual, el tratamiento sustitutivo hormonal con TES en HT no se asocia con hPrl, y mucho menos cuando los niveles de TES y E2 se encuentran dentro del rango normal. En el caso descrito en la literatura, se comprobó que existía un aumento fisiológico de la Prl debido, en parte, a la estimulación directa de la mama y el pezón por el uso de una faja ajustada (utilizada constantemente para minimizar los rasgos femeninos). No se ha encontrado datos de Prev al respecto en la bibliografía, aunque podrían existir más casos similares a éste, en el cual se observa la importancia de considerar todas las posibles etiologías de la hPrl sintomática, especialmente en poblaciones especiales como los HT (135).

1.10.2.1.5- Trastornos hematológicos.

La hPrl puede afectar también a la función hematológica, especialmente a la coagulación y a la función plaquetaria. Es conocida la fuerte asociación entre los pacientes psiquiátricos que reciben antipsicóticos y la incidencia de tromboembolia venosa. Si bien informes previos sugieren que la hPrl suele aumentar los marcadores de coagulación activada, pocos estudios han examinado la relación directa entre el nivel de Prl elevado por los antipsicóticos y la activación de los

marcadores de coagulación activada (136). Varios estudios han sugerido que el aumento de los niveles de Prl se asocia con el aumento de la agregación plaquetaria (137,138). *Erem et al*, informaron que los niveles de fibrinógeno y antitrombina III en pacientes con prolactinoma aumentaron significativamente en comparación con los participantes del grupo control (139). A modo de ejemplo, un estudio encontró que el 40% de los pacientes con hPrl tenían trombocitopenia, mientras que sólo el 13% de los pacientes normoprolactinémicos también la presentaban. La anemia estuvo presente, por igual, en aproximadamente el 50% de ambos grupos (140).

1.10.2.1.6- Hipertensión arterial y Diabetes mellitus tipo 2 (HTA/DM2):

La HTA y la DM-2 son condiciones comúnmente asociadas bidireccionalmente o como componentes de un síndrome metabólico. La HTA es más común en personas diabéticas tipo 2, con una Prev 1.5 a 2 veces mayor que en personas sin diabetes. Por otra parte, alrededor del 50% al 60% de las personas con DM-2 también tienen HTA, y esta proporción aumenta con la edad y la duración de la DM-2. El efecto metabólico de la Prl fue reportado por primera vez en 1949 por *Houssay B. y Anderson E.*, quienes describieron su efecto diabetogénico en un estudio con modelos animales (141). El efecto metabólico de la Prl no se limita a la homeostasis de la glucosa, sino que también controla la función endotelial y el metabolismo lipídico. Se ha demostrado que un nivel patológico de Prl se relaciona con complicaciones cardiovasculares debido a la alteración del metabolismo lipídico y al desarrollo de disfunción endotelial en pacientes con enfermedad renal crónica (142). La hPrl, aunque menos prevalente, también puede estar presente en algunos casos y puede ser causada por diversos factores, incluyendo alteraciones hipotalámico-hipofisarias y el uso de ciertos medicamentos. Si bien la relación entre HTA y DM-2 es bien conocida, la relación entre ambas condiciones con la hPrl no es tan directa. Así: i) la hPrl puede ser secundaria a la HTA, especialmente si está relacionada con tumores hipofisarios que puedan comprimir el tejido circundante o afectar la función de otros órganos (143). En cuanto a los posibles mecanismos de asociación entre la hPrl y el riesgo de alguna enfermedad cardiovascular (ECV), estos incluyen un posible efecto directo de la Prl, y también de forma secundaria como efectos del tratamiento con DA (independientemente de los cambios en los niveles de Prl). En

conclusión, la hPrl parece estar asociada con el deterioro de la función endotelial, y el tratamiento con DA podría mejorar el riesgo de ECV. Resultaría interesante la realización de más estudios que evalúen el riesgo de ECV en pacientes con hPrl. Serviría para definir una posible indicación de tratamiento (144), teniendo en cuenta que la ECV es la principal causa de muerte en todo el mundo y su prevalencia global aumenta cada año (145). La ECV está afectada en la mayoría de los casos por factores de riesgo “tradicionales y establecidos” como HTA, dislipidemia (146), aterosclerosis, RI e hiperglucemia (147) y obesidad (148), antes que por la hPrl.

La Prl tiene efectos biológicos sobre el equilibrio hídrico y salino en diferentes especies (149), y en humanos (150,151). Dos estudios han demostrado en humanos, que el aumento de los niveles de Prl se asocia con una presión arterial elevada en mujeres con HTA (152) y en embarazadas normotensas (153).

Los niveles de Prl en orina fueron significativamente más altos en pacientes con preeclampsia que en mujeres con un embarazo normal, y solo se detectaron fragmentos anti angiogénicos de Prl (14-16 kDa) en orina en pacientes con preeclampsia grave (154). Los niveles de Prl en sangre de cordón umbilical fueron altos en recién nacidos de mujeres hipertensas. Cabe recordar que además de la Prl, la DA también influye en la hipertensión (155).

Al comparar a los hombres con hMPrl con sujetos con hPrl monomérica y hombres normoprolactinémicos, el riesgo cardiometabólico fue mayor en los hombres con hMPrl en comparación con los controles, pero en menor medida que en los hombres con hiperprolactinemia monomérica (156).

Existen datos que asocian a la Prl con la RI (157), la hiperglucemia (158) y el aumento de peso (159,160), lo que contribuye indirectamente al riesgo de ECV.

ii) La Prl desempeña un papel importante en el metabolismo de la Glucosa durante el embarazo. Estudios en animales demostraron que la Prl estimula (en el feto), durante el período perinatal, el crecimiento de los islotes pancreáticos y la secreción de INS (161,162). En las madres, la expresión del receptor de Prl en los islotes pancreáticos aumenta durante el embarazo (163) y el umbral para la secreción de INS estimulada por la glucosa se reduce (164). Sin embargo, dos estudios demostraron que los niveles de Prl durante el embarazo estaban asociados con el

riesgo de Diabetes mellitus (DM) gestacional (164) y una menor tolerancia a la glucosa durante el embarazo (165).

En mujeres no embarazadas, la Prl también parece influir en la secreción de INS, la proliferación de células beta (pancreáticas) y el metabolismo de la glucosa (166-168). Los datos sobre la Prl y el metabolismo de la glucosa son controvertidos. En la población normoprolactinémica, en general, niveles elevados de Prl dentro del rango normal se asociaron con una mejor sensibilidad a la INS y un mejor metabolismo de la glucosa, así como con una menor prevalencia de diabetes y síndrome metabólico (169,170). Otros estudios demostraron que los niveles de Prl se asociaron inversamente con el riesgo de DM-2, especialmente en mujeres (171-175). Un metaanálisis reciente informó que un nivel elevado de Prl dentro del rango normal se asoció con un menor riesgo de Prev, pero no de incidencia, de DM-2. En cuanto a la hPrl en mujeres no embarazadas, unos autores en 1977 mostraron una disminución de la tolerancia a la glucosa e hiperinsulinemia, por lo que sugirieron un efecto diabetogénico de la Prl en pacientes hiperprolactinémicas (176).

1.10.2.1.7- Trastornos del peso corporal:

La Prev de obesidad y sobrepeso pueden alcanzar valores del 45 % y el 37 %, respectivamente (81). Existen estudios de casos y controles, de cohortes y poblacionales que evidencian el papel de la Prl y la hPrl en importantes factores de riesgo de ECV, como la HTA sistémica, la dislipidemia, la aterosclerosis, la disfunción endotelial, el metabolismo de la glucosa y la masa corporal (177-179). El peso corporal está regulado por un sistema complejo que coordina la ingesta de alimentos y el gasto energético. El sistema neuroendocrino, que participa en el control del equilibrio energético y la composición corporal, comprende la acción de varios órganos, como el tracto gastrointestinal (páncreas, intestino delgado, hígado), el cerebro, las glándulas suprarrenales y el tejido adiposo. El ARNm de la Prl se expresa en todos estos órganos y la Prl forma parte de las señales endógenas o ambientales que buscan garantizar la homeostasis metabólica (76,179). Distintos estudios en animales y humanos (especialmente en hombres) describen un mayor peso corporal en pacientes con hPrl (180-181). El mecanismo exacto no está aún dilucidado (por completo), y puede incluir una disminución del tono dopaminérgico

(80,182,183), hipogonadismo, niveles bajos de adiponectina (180,182,184) y resistencia a la leptina (185).

La DA es un neurotransmisor esencial para la regulación de la ingesta de alimentos y sirve para impulsar los comportamientos de recompensa, respecto del consumo de los mismos (186). En especial, la vía mesolímbica de la DA en el mesencéfalo impulsa y refuerza los comportamientos necesarios para el consumo de alimentos al integrar señales homeostáticas y modular el valor gratificante y motivador de los alimentos (187,188). Las neuronas dopaminérgicas se proyectan desde el ATV hasta el *núcleo accumbens* y participan en la regulación de la vía de recompensa cerebral (189,190). Varios estudios señalan el papel de la DA en el desarrollo y mantenimiento de la obesidad inducida por la dieta (191). En pacientes con hPrl, el tratamiento con DA puede conducir a una reducción de peso, posiblemente por aumento del tono dopaminérgico, normalización de los niveles de Prl y reversión del hipogonadismo (192).

Por otra parte, la Prl se ha asociado con cambios en la adiposidad y parece participar en múltiples aspectos de la biología del tejido adiposo, incluyendo: adipogénesis, lipólisis y liberación de adipocinas como la adiponectina o la leptina (187). Durante la adipogénesis, se produce un aumento en la expresión de los receptores de Prl, que promueven la adipogénesis (193). *Auffret y col.*, mostraron que la ausencia de señalización de Prl podría haber inducido la formación de adipocitos marrones, lo que apoya la hipótesis de que la Prl podría estar implicada en la diferenciación entre los tejidos adiposos marrón y blanco (194).

El tejido adiposo humano, es un sitio de síntesis y secreción de Prl (195-196), y está rodeado de tejido conectivo con proteoglicanos ricos en heparán sulfato, al cual se une la Prl. Esto provoca la retención de la mayor parte de la Prl producida localmente (197,198). Así, puede especularse que, cuando se produce Prl en grandes cantidades, parte de la hormona llegará a la circulación periférica; mientras que, cuando se produce en cantidades menores, será retenida por las células productoras. Es decir, la Prl puede actuar como una hormona de tipo parácrina o autócrina. Corroborando esta hipótesis, un estudio encontró aumento en la secreción basal y pulsátil de Prl en mujeres premenopáusicas con obesidad visceral,

en comparación con mujeres delgadas (196). En otro estudio se comprobó que, en personas obesas metabólicamente sanas, los niveles de Prl aumentaron. Los autores sugirieron que el aumento de la Prl circulante podría ser una respuesta compensatoria para favorecer el metabolismo energético durante la obesidad (199). Así, la hPrl se asocia comúnmente con el aumento de peso y la obesidad en humanos (197,198), aunque algunos hallazgos son contradictorios (178,181). Estudios in vivo e in vitro demostraron que la Prl puede aumentar o disminuir la adipogénesis. En concentraciones fisiológicas, la Prl desempeña un papel en la adipogénesis, la diferenciación de los adipocitos y la protección contra el síndrome metabólico, mientras que en la hPrl fisiológica, durante el embarazo y la lactancia presenta actividad lipogénica (199,200).

1.10.2.2- Prolactinoma

Después de los fármacos y el hipotiroidismo primario, los prolactinomas son la causa más común de hPrl persistente o crónica.

Como prolactinomas se caracterizan a los adenomas hipofisarios secretores de Prl. Constituyen alrededor del 40 % de todos los adenomas del lactotrofo, y son más frecuentes en mujeres. Pueden (según su tamaño) clasificarse en macroprolactinomas (≥ 10 mm) y microprolactinomas (< 10 mm). Raramente son hereditarios o puedan formar parte de la neoplasia endocrina múltiple (MEN1). Los prolactinomas malignos son poco frecuentes. El 90 % no crecerán durante el seguimiento, y se denominan microadenomas intraselares (124).

Los adenomas de hipófisis son un hallazgo frecuente en autopsias, aproximadamente un 14,5% (1-35%) y en estudios de imagen un 22,3% (1-40%) (125), mientras que la proporción de prolactinomas constituye el 40-66% de ellos (126,201). La prevalencia de los prolactinomas es de aproximadamente 500 casos por millón de habitantes, y la incidencia es de 27 casos por millón de habitantes por año. Existe una mayor prevalencia de prolactinomas en mujeres. Se ha reportado una relación mujer:hombre de 10:1 entre la segunda y cuarta década de la vida, con un pico mayor de 14,5:1, en la tercera década. Esta relación desaparece luego de la quinta década (202). Sin embargo, esta distribución entre sexos se pierde cuando

se considera el tamaño del tumor, las lesiones menores de 1 cm son más frecuentes en mujeres (56% a 22%) y las lesiones mayores a 1 cm son más frecuentes en varones (34% mujeres vs. 78% hombres) (203).

El algoritmo de descarte y tratamiento de los tipos de prolactinomas pueden observarse en la Figura 14 (204).

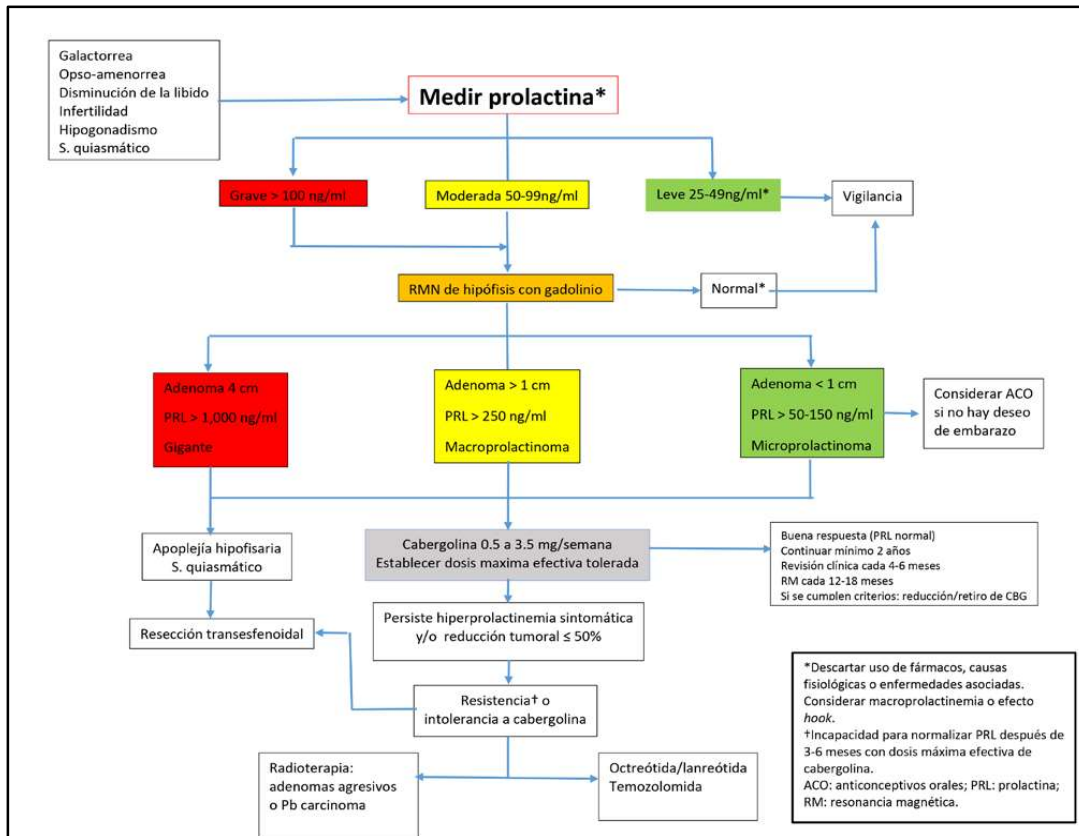


Figura 14: Hiperprolactinemia/prolactinoma: Algoritmo de diagnóstico y tratamiento.

Adaptado de *Hekimsoy y col, 2010* (131).

2. MACROPROLACTINA

En 1981, Whittaker halló una paciente con hPrl que carecía de síntomas, y acuñó el concepto de Macroprolactinemia e Hipermacroprolactinemia (hMPrl) (205). En sangre, la forma predominante y biológicamente activa es la *little* Prl (80%). Otras dos formas circulantes, aunque en menor proporción, son: la *big* Prl (5-20%, biológicamente inactiva) y la *big-big* Prl o MPrl (0,5-5,0%, de baja actividad biológica). Los niveles séricos de Prl pueden incrementarse en condiciones

fisiológicas, patológicas y secundariamente a varias causas. Y, a pesar de ser la forma monomérica la forma circulante por excelencia, en algunos pacientes hiperprolactinémicos la MPrl puede ser la que esté en mayor proporción (206).

A pesar de numerosas investigaciones acerca de la MPrl, todavía no está perfectamente esclarecida su causa y patogenia. La mayoría de las investigaciones han demostrado que la MPrl se forma por un complejo antigénico de “Prl monomérica unida covalentemente a IgG”. Pero, hasta la fecha, no se ha podido descartar claramente la posible unión de la Prl-m con otro tipo de molécula proteica en su génesis, conformando polímeros de “Prl monomérica unida por uniones covalentes y no covalentes”. Esta observación se basa en que no en todos los estudios se encuentra la presencia de anticuerpos (207).

El mecanismo de generación de autoanticuerpos es secundario a cambios en la antigenicidad de la Prl debido a susceptibilidad genética y ambiental que pueden alterar la inmunoreactividad del huésped. En pacientes con hMPrl, pudo comprobarse que, la subclase 4 de la IgG está implicada. La respuesta de la subclase IgG 4 ocurre por estimulación antigénica crónica y está relacionada fuertemente con procesos alérgicos. *Hattori* postuló que los cambios antigénicos posibles en la molécula de Prl pituitaria humana se deben a cambios post transduccionales ocurridos antes de ser secretadas a circulación (208).

Aún permanece en discusión el lugar de síntesis de la MPrl. En diversos estudios, se ha tratado de demostrar el origen periférico de estos anticuerpos anti-Prl. En este sentido, algunos autores basaron sus estudios en la presencia de patrones normales de elusión de Prl en la cromatografía de cultivos de tumores hipofisarios de pacientes macroprolactinémicos (207). Otros autores plantearon un origen tumoral de esta forma de presentación de la Prl, en pacientes con adenomas hipofisarios. Esta posible asociación ha sido confirmada histológicamente en tres pacientes. Así mismo, las características clínicas y biológicas de los prolactinomas asociados o no a MPrl, fueron similares (209).

In vitro, la MPrl es sólo un poco menos bioactiva que la Prl monomérica. Pero, *in vivo*, la bioactividad de la MPrl es reducida, y los pacientes con hMPrl no expresan los signos y síntomas clásicos de la hPrl verdadera (210,211).

La menor bioactividad *in vivo* podría deberse a la incapacidad del complejo autoanticuerpo unido a Prl para atravesar el endotelio vascular debido a su tamaño, fenómeno que haría que su aclaramiento en sangre se enlentezca. De esta manera aumenta su vida media plasmática, y provoca una aparente hPrl en los análisis bioquímicos específicos para Prl (212). Dicho de otra manera, la MPrl a pesar de presentar una nula o baja actividad biológica, puede ocasionar una interferencia en los procedimientos de medida de la Prl, causando una aparente y falsa hPrl (213). Algunos pacientes macroprolactinémicos pueden presentar síntomas de hPrl. Podría deberse probablemente a que la bioactividad de la fracción monomérica puede estar simultáneamente elevada, junto a la MPrl. Este efecto explicaría la mayoría de los síntomas observados en estos casos. *In vivo*, por un lado, la fracción monomérica sería susceptible a tratamiento con agonistas dopaminérgicos; pero, por otro lado, la MPrl (si bien no puede actuar sobre los receptores periféricos) podría funcionar de reservorio y proveer de Prl-m a la circulación, al presentar disociaciones intermitentes de la unión a IgG. Sin embargo, *in vitro*, el complejo macroprolactínico es estable y no es fácilmente dissociable. Razón que hace difícil el estudio (212) de la MPrl como reservorio circulante plasmático de la Prl.

Un paciente con hPrl puede presentar gran variabilidad en la expresión clínica, en el análisis bioquímico, y en la respuesta terapéutica, planteándose como explicación la presencia de isoformas de la Prl y de alteraciones moleculares de la hormona o de su receptor. La prevalencia de la hMPrl es del 10% a 46%, y fue estudiada en una gran población de pacientes con hPrl. Estos valores son coincidentes con los de la hPrl idiopática, al parecer debido al aumento de MPrl (213).

Hattori et al han descrito la presencia de MPrl en: el 2,7% de los embarazos; el 4,8% en hPrl secundaria a drogas; y en el 1,3% de la población sin hPrl (214). En la población general, la incidencia de la MPrl es de 0,2% a 0,3%. Se puede encontrar en ambos sexos, pero es más frecuente en la mujer en una relación de 16:1. También ha sido reportada en niños y adolescentes como hPrl asintomática (215). La MPrl generalmente constituye un hallazgo bioquímico, y se presenta en pacientes hiperprolactinémicos con escasa sintomatología y sin evidencias radiológicas de tumor pituitario. En estudios clínicos recientes en mujeres

macroprolactinémicas se ha constatado la presencia de galactorrea (46%), desórdenes menstruales (39%), infertilidad (29%) (210), y en varones impotencia y pérdida de libido (121). Asimismo, la hMPrl también ha sido asociada a prolactinomas, aunque en bajo porcentaje (211,212). Es así como el 1,5 a 2,5% de los tumores selares (aquellos que se desarrollan en la región de la silla turca, que contiene la hipófisis) se encuentran luego de encontrar hMPrl en los pacientes. Así es que, por estas razones, la presencia de MPrl no puede ser considerada un artefacto bioquímico, al menos en pacientes sintomáticos (213).

Existen evidencias de que la MPrl no afecta al mecanismo de retroalimentación de secreción de Prl monomérica pituitaria. En pacientes con hMPrl, la utilización de antagonistas dopaminérgicos produce respuestas de la Prl *little* pituitaria similares a la de la población general (214).

Las macroprolactinemias son estables a largo plazo, asimismo el tratamiento con agonistas dopaminérgicos no influyó en la relación entre la MPrl y la Prl total (215). La medición de Prl es un examen frecuente en la práctica clínica. Y, no resulta raro encontrar valores anormalmente elevados en pacientes asintomáticos. Para evitar la repetición de los exámenes, estudios de imágenes e incluso terapias innecesarias con agentes dopaminérgicos debe sospecharse la presencia de MPrl y es, en estos casos, cuando se solicita al laboratorio clínico la determinación de esta macromolécula. Detectarla como la causa de una hPrl es importante, debido a que reorienta el diagnóstico, evita una mala terapéutica y aleja la posibilidad de errores técnicos por parte del laboratorio (216).

3. MEDICIÓN DE LA PROLACTINEMIA Y LA MACROPROLACTINEMIA

3.1.1. Dosaje de Prolactinemia.

En la actualidad, la concentración serológica de la Prl se realiza con métodos inmunométricos automatizados, los cuales (en su mayoría), están referenciados al tercer estándar internacional de la Organización Mundial de la Salud (OMS, 3°IS 84/500) para la detección de Prl monomérica humana. A pesar de la

estandarización, existe gran variabilidad en los valores obtenidos por diferentes métodos, por lo cual se aconseja que cada laboratorio obtenga su propio rango de referencia. Estos métodos proporcionan resultados fiables, reproducibles y rápidos, para un amplio rango de concentración. Es un estudio de laboratorio relativamente sencillo de hacer y que da resultados en pocas horas.

La concentración normal de Prl para las mujeres es considerada, en términos generales, menor a 25 ng/ml y para los hombres menor de 20 ng/ml (pueden variar según sea el laboratorio en el que se realice el estudio).

En cuanto a la técnica más utilizada, la Quimioluminiscencia (QLM), la molécula de Prl reacciona con un anticuerpo de captura que está inmovilizado en una fase sólida. Posteriormente se le adiciona un anticuerpo marcado, cuya presencia se utiliza para su detección. Antes de la medición debe eliminarse el exceso de anticuerpos marcados que no formaron inmunocomplejos con la Prl. Por lo tanto, la señal generada será proporcional a la concentración de Prl presente en la muestra (Figura 15) (217).

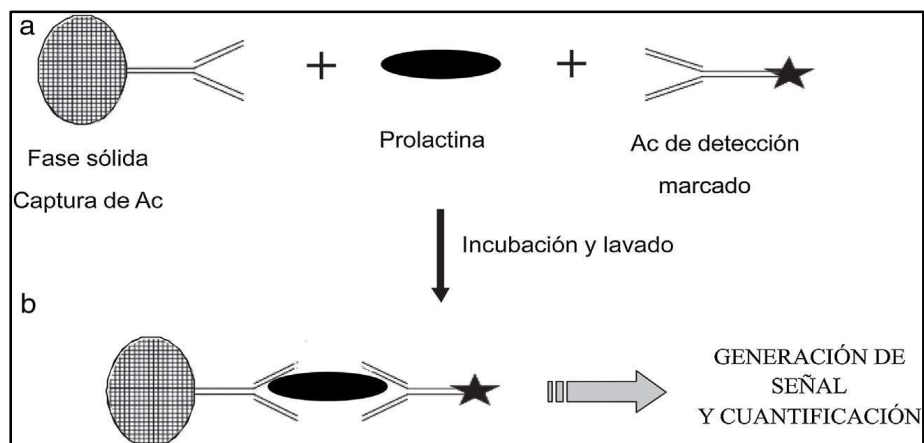


Figura 15: Mecanismo de reacción de dosaje de Prl por métodos inmunológicos.

Adaptado de *Breves y col*, 2020 (149).

El dosaje de Prl tiene un alto grado de dispersión, pues esta hormona presenta una reactividad variable según sean los anticuerpos utilizados para su detección y dosaje. Estas inmunoglobulinas también muestran distintos grados de afinidad con la Prl. Ambos hechos introducen una gran variabilidad en los distintos ensayos comerciales y, por lo tanto, en los resultados entre laboratorios (217).

3.1.2. Dosaje de MPrl.

Por el momento, no hay un método de medición de Prl que entregue valores reales y únicos de la forma monomérica de la hormona, discriminando en el mismo análisis la presencia de MPrl y otras fracciones. Al utilizar un inmunoanálisis para la detección de Prl total, todos los laboratorios deberían conocer el grado de afinidad del anticuerpo con la MPrl. Es decir, cada laboratorio debería establecer sus propios valores de referencia (217). Así, los laboratorios deberían contar con un método validado de identificación de MPrl; y sería conveniente que al informar la concentración de MPrl, se señale también si la Prl monomérica está normal o aumentada (218,219).

La MPrl puede ser investigada por varios métodos:

3.1.2.1- La cromatografía de filtración en gel (GFC) constituye el “*Gold Standard*” para la determinación de esta macromolécula. Es una técnica laboriosa, que insume mucho tiempo para el operador, y además es costosa. Estas son las razones por las que no se las utiliza comúnmente en laboratorios bioquímicos de rutina.

3.1.2.2- La ultrafiltración en la detección de MPrl, como procedimiento alternativo, demostró variabilidad respecto a la GFC, con un coeficiente de correlación inferior a los sueros tratados con PEG (220).

3.1.2.3- El método de precipitación con Polietilenglicol (PEG), es un método indirecto, cuya característica es la precipitación inespecífica de proteínas de alto PM, como las *big* y *big-big* Prl (MPrl). Es el más usado como método de *screening* de MPrl. A diferencia de la GFC, la técnica que utiliza PEG es un método de detección simple, de bajo costo, reproducible, y mucho más rápido (221-224).

Por consenso internacional se establece que un porcentaje de recuperación de Prl posterior a la precipitación con PEG: a) mayor a 60% confirma la preponderancia de Prl monomérica en la muestra, mientras que b) inferior a 40% se considera que la MPrl es la molécula con mayor presencia en el suero del paciente (225,226). En los casos de recuperación que oscilen entre 60% y 40%, por PEG, se consideran resultados intermedios y requieren confirmación por GFC para validar o no la presencia de la MPrl. En la actualidad se tratan de encontrar otros métodos sencillos para detectar MPrl (además del de precipitación con PEG), ya que este puede tener

significativas diferencias en algunos inmunoensayos, según la inmunoprecipitación sea por proteína G, A o anti IgG humana. La inmunoprecipitación por proteína G parece ser la alternativa más económica y podría ayudar a resolver los casos de los test de PEG, que caigan en la zona gris o intermedia (227).

3.1.3- Técnica de sedimentación de MPrl con PEG 6000.

El Polietilenglicol (PEG) es un homopolímero sintético que se obtiene a partir del óxido de etileno (Figura 16). El PEG tiene la capacidad de ser soluble tanto en agua como en solventes orgánicos. Así es que este polímero puede unir de 2 o 3 moléculas de agua por unidad de óxido de etileno. Debido a su alta flexibilidad y a la unión de las moléculas de proteínas y del agua, el PEG actúa como si fuera de 5 a 10 veces más grande que una proteína soluble por sí sola. Se ha sugerido que estas propiedades son las responsables de que el PEG precipite las proteínas (228).

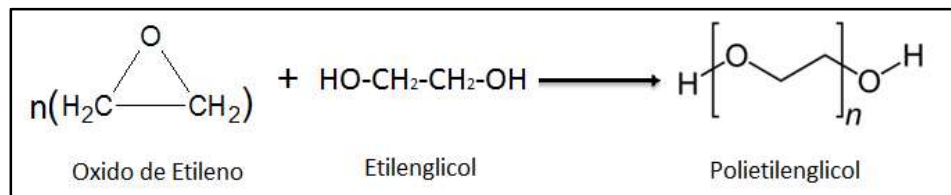


Figura 16: Obtención del Polietilenglicol. Extraído de *Naliato y col, 2007* (160).

El PEG es utilizado como un precipitante en el área clínica, de tal modo, que en dicho medio el soluto de una solución se concentra, por solidificación y aumento de su PM. Este mecanismo avala el uso de un agente precipitante como el PEG para el dosaje de MPrl. La precipitación debe producir un soluto concentrado y puro, por lo que es una operación que se usa frecuentemente al inicio de un proceso de bio-separación. La precipitación de proteínas y la subsecuente recuperación del precipitado, son de las operaciones más importantes para la recuperación y purificación de proteínas tanto a nivel laboratorio, como a escala industrial (229).

Es importante seleccionar adecuadamente el polímero o agente precipitante. Una ventaja adicional de la precipitación con polímeros no iónicos es que éstos estabilizan la proteína y se realiza la precipitación a temperatura ambiente (230).

La baja prevalencia de hMPrl detectada con los inmunoensayos comerciales, junto con la falta de implementación de protocolos de cribado sistemático de MPrl en

todos los sueros hiperprolactinémicos, ha llevado en numerosos casos a someter a los pacientes a tratamientos farmacológicos e intervenciones quirúrgicas innecesarias (231).

3.1.4- Estrategia de estudio de la hiperprolactinemia/macroprolactinemia.

Para evaluar la hPrl es necesario tener en cuenta que las extracciones de la muestra se deben realizar necesariamente: en ayunas, por la mañana, (2-3) hs luego de despertarse, y eliminando los factores de estrés previos y durante la venopunción. Según la Guía de práctica clínica, diagnóstico y tratamiento de la hPrl (6), una única medida de prolactina sérica elevada (sin factores que la incrementen) instaura el diagnóstico de la hPrl. En casos dudosos de hPrl con la clínica, se debería repetir la extracción con aguja y jeringa (o colocar un catéter intravenoso), mantener 20 minutos en reposo al paciente (para minimizar el estrés), y proceder a la venopunción (6,124).

Una vez realizada adecuadamente la extracción de la muestra de sangre, se deben descartar las causas que puedan incrementar la secreción de la Prl, a saber: las fisiológicas (embarazo, lactancia, estrés, ejercicio, sexo, etc.); las farmacológicas (antagonistas de los receptores de dopamina, antipsicóticos, antieméticos, etc.); y las causas secundarias (insuficiencia hepática y/o renal, hipotiroidismo u ovarios poliquísticos, etc.). Tener en cuenta a todos los factores nombrados, ayudan a estudiar (o a descartar) a la hPrl como resultado de una posible patología hipotálamo-hipofisaria. Empero, tal como se ha comentado anteriormente, la hMPrl es una causa común de hPrl, y, por lo tanto, debería ser tenida en cuenta.

Así, los enfoques de investigación de una posible hMPrl podrían ser de tres tipos:

i) Incentivadas o guiada por el médico. Esto ocurre cuando el resultado bioquímico de hPrl no se correlaciona con la clínica del paciente, y es entonces cuando el profesional de la medicina solicita el estudio de MPrl (6,124). Este abordaje depende de la pericia del médico y puede llevar a no diagnosticar casos de hMPrl, ocasionando estudios adicionales innecesarios y tratamiento erróneos de los pacientes (232).

ii) Procedente del laboratorio. En este caso junto a los resultados de hPrl el laboratorio emite una alerta al médico recomendando la evaluación de un estudio de MPrl. Desde la bioquímica, no se hace más que recordar esta posible interferencia diagnóstica en aquellos médicos poco familiarizados con los trastornos de la Prl (233).

iii) Estudio universal de macroprolactinemia. En algunos países, como Inglaterra e Irlanda, se sigue de forma rutinaria esta estrategia. En este caso se determina MPrl en todos los pacientes en los que se detecte hPrl. La misión es, otra vez, evitar los diagnósticos equívocos y las pruebas y tratamientos innecesarios, a pesar del aumento del trabajo y de los gastos que conlleva para el laboratorio (215).

3.1.5- Rutina de estudio de la MPrl mediante la precipitación con PEG

Posteriormente al dosaje de Prl basal por QLM, se realiza la precipitación de MPrl con PEG que consiste en:

1- mezclar volúmenes iguales (200 μ l) de suero y solución de PEG 6000 (*Carbowax, Stanton*) al 25 % p/v, (por ej. disolviendo 25 g de PEG 6000 en 100 ml de NaCl 0,9 % o agua destilada) y conservados a 4 °C.

2- Se mezcla con un vórtex por 30 segundos y luego durante 30 minutos se centrifuga a 1.500 rpm.

3- Se separa el sobrenadante y en ese líquido se mide nuevamente la concentración de Prl, corrigiendo el resultado multiplicando por el factor de dilución (igual a 2, pues se diluyó al medio). La concentración de la Prl post PEG (corregida por el factor de dilución) es la Prl-m del paciente.

4- Se calcula el porcentaje de recuperación usando la concentración de la Prl basal y la concentración de Prl post-PEG según la siguiente fórmula:

$$\begin{array}{l}
 \text{Prolactina basal (ng/ml)} \longrightarrow 100 (\%) \\
 \text{Prolactina post PEG (ng/ml) x 2 (Factor de dilución)} \longrightarrow X (\%) = \left(\frac{\text{Prolactina post PEG (ng/ml) x 2}}{\text{Prolactina basal(ng/ml)}} \right) \times 100 (\%)
 \end{array}$$

Figura 17: Cálculo del porcentaje de recuperación de Prl, post precipitación con PEG.

Extraído de *Olukoga & Kane, 1999 (234)*.

Resulta importante señalar que la presencia de una proporción alta de MPrl no excluye una concentración elevada coincidente de Prl-m bioactiva, lo que explicaría por qué en algunos casos se detecta MPrl alta, y el paciente también presenta síntomas activos (234,235). Es aquí donde adquiere relevancia la forma de presentar los resultados.

Cuando se informan los resultados luego de la aplicación del método de precipitación de MPrl con PEG, existen dos enfoques para identificar a los pacientes que presentan hMPrl.

1. En base al porcentaje de recuperación tras la precipitación con PEG. Se mide el porcentaje de Prl recuperada tras el tratamiento del suero con PEG con respecto a la concentración de Prl obtenida en el suero sin tratar. Como es método-dependiente, en función del método utilizado el punto de corte suele estar entre el 40 y el 60%. Un porcentaje de recuperación bajo indica que existe un predominio de moléculas de MPrl (que precipitaron), y se informará como MPrl positiva. Un porcentaje de recuperación alto indicará un predominio de moléculas de Prl-m que se informará como MPrl negativa (236).

2. Concentración de Prl-m. Se mide la concentración de Prl tras la precipitación con PEG corregida por el factor de dilución junto con los valores de referencia correspondientes para cada método. También es método dependiente. Existen en la literatura valores de referencia de Prl-m para los inmunoanálisis comerciales más utilizados (237). Este tipo de informe permite al médico clínico saber si la Prl biológicamente activa del paciente está elevada o es normal, disminuyendo así la posibilidad de clasificar erróneamente a los pacientes con hMPrl, que tienen aumento de Prl-m concomitante (238).

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Determinar la frecuencia relativa (Fr-rel) y describir las características demográficas de la hiperprolactinemia y la macroprolactinemia, investigando su relación con diagnósticos y posibles causas asociadas en pacientes del Laboratorio Central de Redes y Programas de la ciudad de Corrientes, provincia de Corrientes, desde el 01 de enero al 31 de diciembre de 2023.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- 1- Describir las características demográficas y diagnósticos presuntivos de la muestra de pacientes con hiperprolactinemia y macroprolactinemia.
- 2- Determinar la frecuencia relativa de la hiperprolactinemia en pacientes del Laboratorio Central de Redes y Programas.
- 3- Determinar la frecuencia relativa de la macroprolactinemia en pacientes con hiperprolactinemia e identificar las características demográficas de los individuos afectados.
- 4- Determinar la frecuencia relativa de macroprolactina y prolactina en hiperprolactinemias con y sin alteración hipofisaria, en función de las posibles causas asociadas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Esta investigación está avalada por la Dirección del Laboratorio Central de Redes y Programas (entidad pública dependiente del Ministerio de Salud Pública de la Provincia de Corrientes). La misma, forma parte del trabajo final de tesis aprobado por el cuerpo docente de la Especialidad en Bioquímica Clínica, área Endocrinología, de la Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales de la Universidad Nacional de Misiones (UNaM-FCEQyN).

1. Población y muestra

Pacientes que asistieron desde el 01 de enero al 31 de diciembre de 2023 al LCRyP con la solicitud de dosaje de prolactinemia y presentaron hPrI (valores basales elevados de PrI). Se consideraron tanto los factores clínicos y diagnósticos presuntivos, como los resultados de laboratorio para un análisis más preciso y una adecuada interpretación de los resultados obtenidos.

1.1. Criterios de Inclusión:

Pacientes de ambos sexos, sin restricción de edad, que hayan concurrido al LCRyP con solicitud médica de Prolactinemia y hayan cumplido adecuadamente con las condiciones preanalíticas necesarias (ver Anexo 1) para la realización del análisis. Los mismos, poseían diagnóstico presuntivo o confirmado de trastornos asociados a hiperprolactinemia, como alteraciones hipofisarias (prolactinomas), síndrome de ovario poliquístico, hipotiroidismo, o aquellos con antecedentes clínicos de galactorrea, infertilidad, irregularidades menstruales o disfunción sexual, que requieran evaluación de los niveles de prolactina como parte del diagnóstico.

1.2. Criterios de Exclusión:

- Individuos que se encontraban cursando alguna enfermedad infecciosa u oncológica, diabéticos, pacientes diagnosticados con patología tiroidea, embarazadas y aquellos que referían tomar cualquier medicación (ej.

medicamentos antiparkinsonianos, antipsicóticos, anticonvulsivantes o antidepressivos) que pueda alterar los valores encontrados bioquímicamente.

- Pacientes que no hayan cumplido con las condiciones preanalíticas exigidas para la toma de muestra y dosaje de Prl.

- Además, se excluyeron también a aquellos pacientes que no hayan tenido un control adecuado en la toma de muestra como en el caso de los pacientes internados, o muestras derivadas de los diferentes centros de atención, pues no se les ha podido realizar el Anexo 1, y podrían estar bajo tratamiento medicamentoso o factores que alteren sus resultados de Prl basal en condiciones normales.

1.3. Estrategia de selección de participantes:

En conjunto, los técnicos extraccionistas diplomados que pertenecen al plantel del LCRyP, realizaron una adecuada anamnesis (ver Anexo 1) y extrajeron las muestras sanguíneas de todos los individuos que cumplieron con los criterios de selección, y cuyas solicitudes médicas incluían el dosaje de Prolactinemia. Dentro de este conjunto, se reclutaron para el estudio aquellos cuyos valores basales de Prl en suero fue mayor a 30 ng/ml.

2. Tipo de estudio, de muestreo y tamaño de muestra

2.1. Estudio: Descriptivo retrospectivo transversal.

2.2. Muestreo: No Probabilístico por conveniencia.

2.3. Tamaño muestral: En el muestreo se incluyeron a las muestras y determinadas características de 1.356 pacientes que acudieron al LCRyP, con pedido de Prolactinemia. Esta cantidad de pacientes analizados con este perfil, durante todo el año 2023, representa una tasa mensual promedio de 113 muestras.

3. Consideraciones éticas

El presente estudio asumió como premisas: 1- asegurar la confidencialidad de los valores obtenidos de los análisis. 2- No considerar las identidades de los pacientes, sino los factores asociados al estudio. Para la realización del mismo, se contó con el debido aval de la dirección del LCRyP (Anexo 2).

4. Estrategia de trabajo

Para este estudio, participaron en conjunto los profesionales pertenecientes a las áreas: de admisión, de extracciones, de separación y distribución de muestras, y de análisis del área “Endocrinología y marcadores tumorales”. En la anamnesis, extracciones sanguíneas y análisis de Prolactinemia participaron bioquímicos y técnicos extraccionistas matriculados. Todos pertenecientes al LCRyP, institución perteneciente al Ministerio de Salud de la Provincia de Corrientes.

Con anterioridad al inicio del proyecto, en la institución se realizó un adiestramiento a las personas encargadas de transmitir las condiciones preanalíticas (área de Admisión) para el dosaje de Prolactinemia. También se instruyó a los técnicos extraccionistas acerca de: la anamnesis (ver Anexo 1) que realizar a los pacientes, la forma de extracción correcta, y la separación adecuada de las muestras. Luego se llevaron a cabo los análisis bioquímicos y las detecciones de las Prolactinemias basales y post precipitación con PEG 0,006%. Al tratarse de un trabajo retrospectivo, el mismo se inició con la recolección de los datos. Luego, se procedió al análisis de los resultados obtenidos, y a la obtención de conclusiones del estudio.

5. Procesamiento de las muestras bioquímicas

Las muestras se obtuvieron en tubos de Khan sin ningún agregado (anticoagulantes, etc.). Inmediatamente se llevaron a un baño de agua a 37 °C, para que comiencen a exudar el suero. Posteriormente, para obtener mayor cantidad de suero y evitar la presencia de coágulos de fibrina, las muestras fueron centrifugadas a 3.000 rpm durante 10 minutos.

Los sueros fueron trasladados al área de “Endocrinología y marcadores tumorales”, en donde, en un autoanalizador de inmunoensayos por quimioluminiscencia

(Maglumi™800, Snibe Co., Ltd.), se procedió a las detecciones de las hiperprolactinemias: basales y post precipitación con PEG 0,006%. Para la precipitación se usó el método descrito por Fahie-Wilson y col. (procedimiento descrito en la sección 3.1.5 de la Introducción, pág. 46) (222,226,239,240).

6. Operacionalización de variables y Análisis de datos

6.1. Operacionalización de variables

En la siguiente cuadro (Figura 18) se resumen las variables del estudio.

Nombre	Definición Operativa	Tipo de variable Operativa	Tipo de variable Utilizada	Escala Utilizada
Prolactinemia total (basal)	Prolactinemia total, dosada con autoanalizador Maglumi 800 (Snibe).	Cuantitativa continua	Cuantitativa continua	Prolactinemia en ng/ml
Prolactinemia del sobrenadante (post precipitación con PEG)	Prolactinemia total, dosada con autoanalizador Maglumi 800 (Snibe).	Cuantitativa continua	Cuantitativa continua	Prolactinemia en ng/ml
Diagnóstico médico	Valoración realizada por el profesional médico.	Cualitativa	Dicotómica	A) Diagnóstico de Prolactinoma B) Diagnóstico distinto a Prolactinoma
Edad de los pacientes	Número de años, obtenido del DNI por el investigador.	Cuantitativa continua	Cuantitativa continua	Años
Presencia de amenorrea	Valoración realizada por el profesional médico.	Cualitativa	Dicotómica	A) Diagnóstico de Amenorrea B) Diagnóstico distinto a Amenorrea
Genero de los pacientes	Género biológico del individuo, registrado en encuesta por el investigador.	Cualitativa Dicotómica	Cualitativa Nominal	Masculino/ Femenino

Tabla 1: Cuadro descriptivo de las variables estudiadas.

6.2. Análisis de datos

Se realizó estadística descriptiva, consistente en medidas de tendencia central (promedios y desviación estándar). Se analizaron: sexos, rangos de edades y frecuencias.

RESULTADOS

1- Frecuencia relativa de la hiperprolactinemia.

Durante el año 2023, en el LCRyP de Corrientes se realizaron análisis bioquímicos a 49.302 pacientes. Pero, solamente a 1.356 (7,52 % del total) pacientes adultos, se les realizó dosaje de Prolactinemia. Dentro de este subconjunto, y para el presente estudio, se tomaron un total de 102 muestras de pacientes con resultados de Prolactinemia compatibles con hPrI.



Figura 18: En esta figura se puede observar la relación que existió entre todos los pacientes atendidos por el LCRyP en 2023, respecto de los que incluían análisis de prolactinemia, y aquellos hiperprolactinémicos.

En base al gráfico observado: 1) la Fr-rel de pacientes con pedidos de prolactinemia respecto del número total de pacientes es igual a 0,21%; y 2) la Fr-rel de las hPrI respecto del número total de pacientes con pedidos de prolactinemia es igual a 7,52%.

En los ítems siguientes se tomará como número poblacional a la cantidad de casos de hPrI (n=102), y en base a ella se realizarán diferentes análisis y datos de Fr-rel.

2- Descripción de las características demográficas de la población estudiada.

2.1- La muestra del estudio estuvo compuesta por 102, de los cuales 94 eran mujeres (incluyendo a 3 pacientes trans, pertenecientes a la ley 26.743), y 8 eran hombres (incluidos también a 3 pacientes trans, encuadrados también dentro de la ley 26.743). La Fr-rel encontrada fue: 1- Mujeres= 89,22%; 2- Hombres= 4,90%; y 3- Ley 26.743= 5,88%.

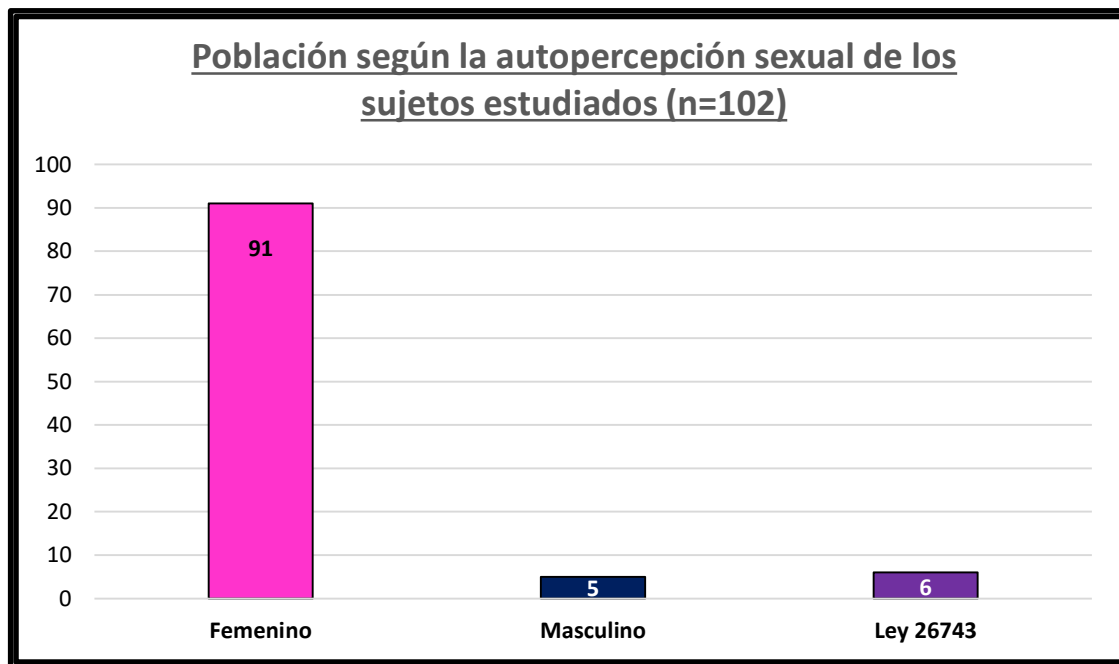


Figura 19: En esta figura se diferencian a los pacientes que participaron del estudio, de acuerdo a su propia autopercepción sexual. Dichos valores son representados en valores absolutos, y se corresponden con las Fr-rel explicadas previamente al gráfico.

2.2- Al reagrupar a los participantes por sexo biológico, la Fr-rel de los participantes, pasó a ser: Mujeres= 92,16%, y Hombres= 7,84%.

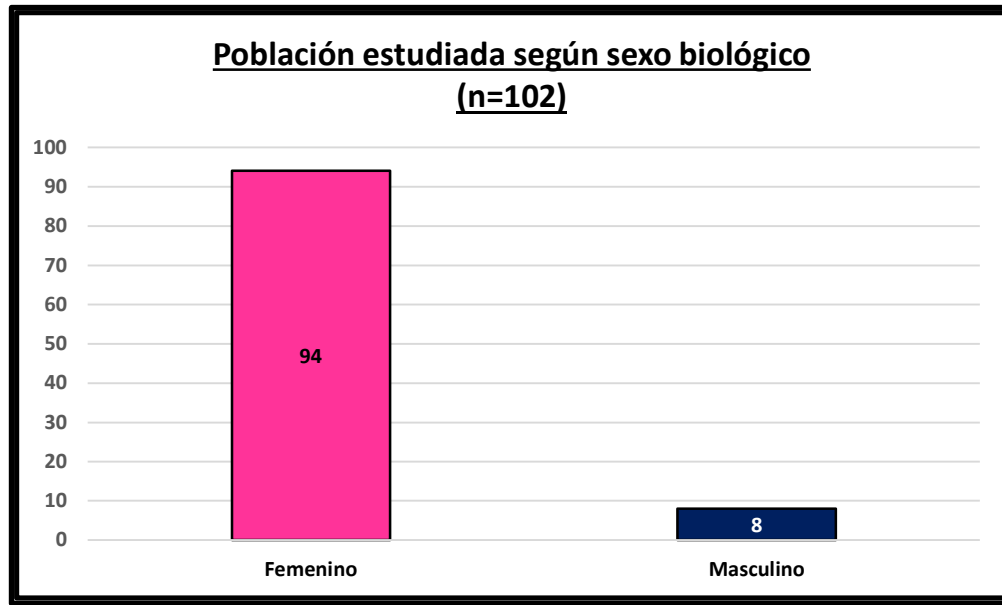


Figura 20: En esta figura se agruparon a los pacientes que participaron del estudio según el sexo biológico de cada persona, en donde puede notarse una clara diferencia a favor de las mujeres. Dichos valores son representados en valores absolutos, y se corresponden con las Fr-rel explicadas previamente al gráfico.

2.3- Las edades del total de pacientes muestran poca diferencia entre grupos y en promedio, se ubicaron alrededor de los 32,24 ($\pm 10,89$) años. La distribución de las edades (según sexos) fue la siguiente:

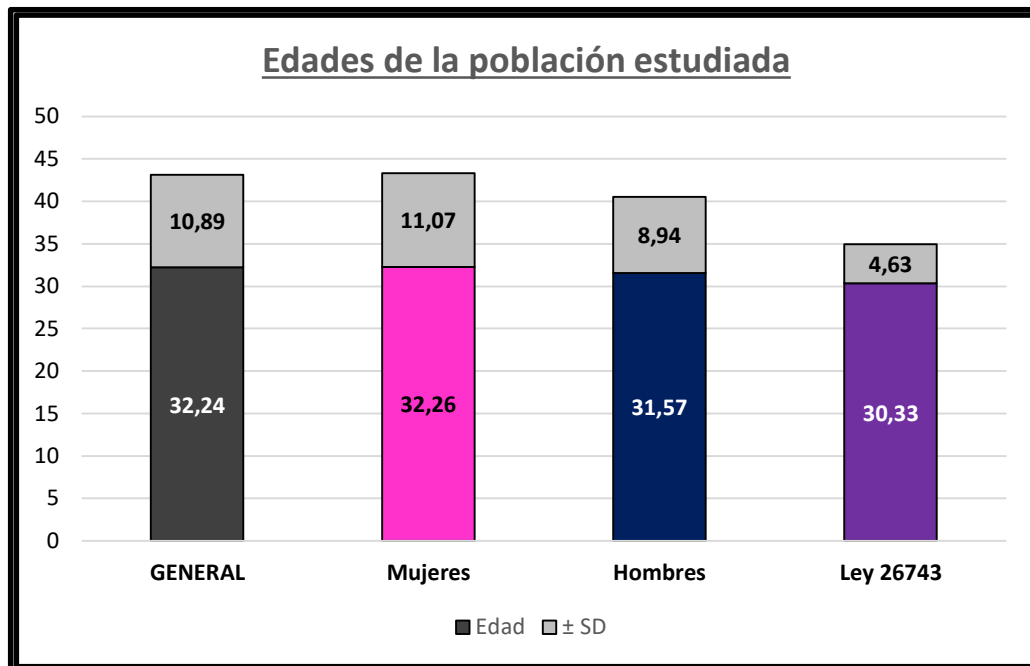


Figura 21: En esta figura puede notarse que no existen diferencias significativas entre los participantes de ninguno de los grupos estudiados.

2.4- Para estudiar la distribución de los pacientes hiperprolactinémicos se *diferenciaron los diagnósticos médicos presuntivos*, de la siguiente forma:

- Trastornos femeninos (n=35 / Fr-rel =34,31%). En este grupo se englobaron diagnósticos tales como: atraso menstrual, oligo-amenorrea, polimenorrea, metrorragia, alteración del ciclo, climaterio, quiste de ovario, e infertilidad.
- Trastornos de la tiroides y otros ejes hormonales (n=22 / Fr-rel =21,57%). Grupo que incluye a: hipotiroidismo, disfunción hormonal, autoinmunidad tiroidea.
- Hiperprolactinemias (n=12 / Fr-rel =11,76%). Basadas en un hallazgo previo o en síntomas determinados como Galactorrea.
- Rutina y otros (n=9 / Fr-rel=8,82%). Aquí se abarcan a los hallazgos de laboratorio por controles de rutina.
- Adenomas hipofisarios (n=6 / Fr-rel =5,88%). Este grupo está conformado por: tumor hipofisario, micro y macroadenomas hipofisarios, y prolactinomas.
- Ley 26.743 (n=6 / Fr-rel =5,88%). Este grupo comprende a 3 pacientes hombres y a 3 pacientes mujeres que se autoperceben como portadores del sexo opuesto al que obtuvieron biológicamente.
- Trastornos hematológicos (n=6 / Fr-rel =5,88%). Se refiere fundamentalmente a las anemias, y trombofilias.
- Hipertensión arterial y Diabetes mellitus tipo 2 (HTA- DM2) (n=4 / Fr-rel=3,92%).
- Trastornos del peso corporal (n=2 / Fr-rel =1,97%). Aquí se engloban principalmente a la Obesidad, y también a las Dislipidemias y bajo peso.

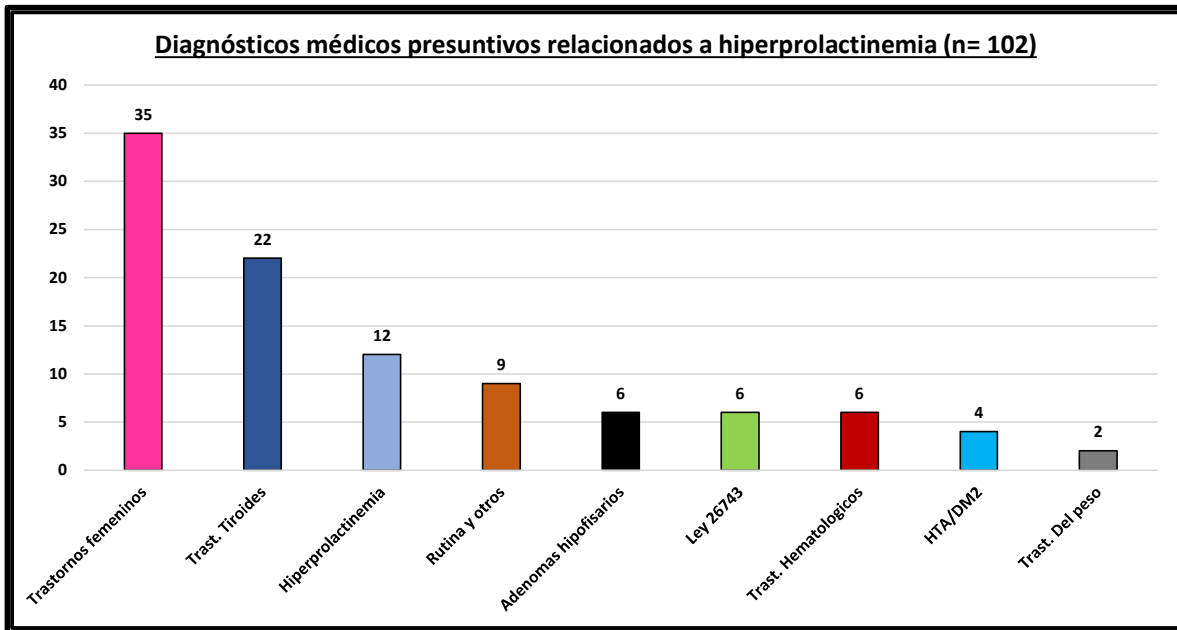


Figura 22: En este gráfico pueden diferenciarse los diferentes diagnósticos médicos que acompañaron a la solicitud de dosaje de prolactinemia. Existiendo un claro predominio de: 1- trastornos femeninos; 2-trastornos tiroideos; 3- control de hPrl previamente detectada; y 4- Análisis de rutina y otros. Los adenomas hipofisarios recién aparecen en quinto lugar de acuerdo a la incidencia, en este estudio.

Seguidamente los diagnósticos de hPrl y de adenomas hipofisarios fueron reagrupados. Los porcentajes de este nuevo grupo asciende a (n= 18), con una Fr-rel=17,65%. De esta manera el grupo asociado a trastornos hipofisarios asciende al tercer lugar, en orden decreciente, en la casuística del presente estudio (ver gráfico en hoja siguiente).

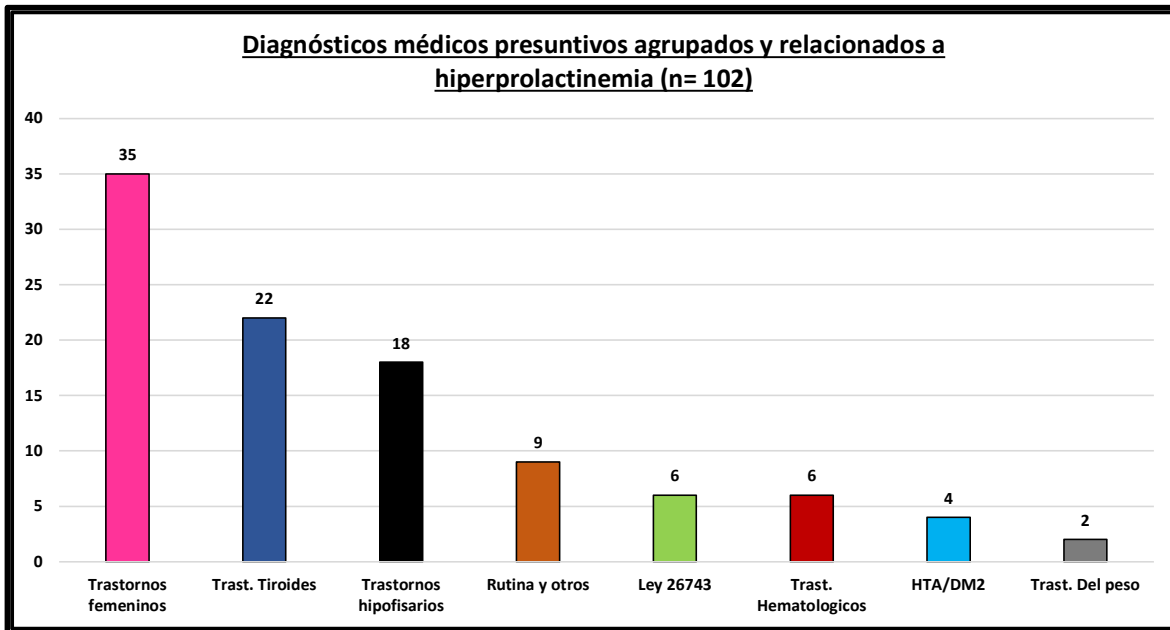


Figura 23: En este gráfico (a diferencia de la Figura 22), se agruparon a los pacientes que presentaban algún tipo de trastorno de tipo hipofisario (control de hiperprolactinemia previa junto a adenomas hipofisarios). Aquí puede notarse las mayores asociaciones de la hPrI con: 1- los trastornos femeninos; 2- trastornos de las glándulas tiroideas; (ahora seguidos de) 3- trastornos hipofisarios.

3- Frecuencia relativa de la macroprolactinemia.

Para estudiar la presencia de MPrl se utilizó el método de precipitación con PEG al 0,006%, cuantificando la PrI basal y recuperada (post precipitación).

3.1- Fr-rel de pacientes hiperprolactinémicos estudiados con MPrl:

Al analizar los porcentajes de recuperación de PrI post PEG en los 102 pacientes, los mismos se distribuyeron de la siguiente forma:

- 88 pertenecieron al grupo con rescate de PrI mayor al 50% (Fr-rel= 86,27%), y fueron considerados como portadores de mayor concentración de PrI-m.
- 6 mostraron resultados intermedios (Fr-rel= 5,88%), y al no contar con la técnica GFC, tampoco pudieron aclararse los porcentajes de recuperación de MPrl. Por lo tanto, no fueron considerados como portadores de MPrl en altas concentraciones.

- 8 muestras resultaron con porcentajes de recuperación de Prl menor al 40% (Fr-rel=7,85%). Este fue el número de pacientes considerados portadores de cantidades mayoritarias de MPrl. Es decir que, del total de pacientes, y con el método de pesquisa empleado, solo el 7,85% puede ser considerado hiperprolactinémico a expensas de la MPrl.

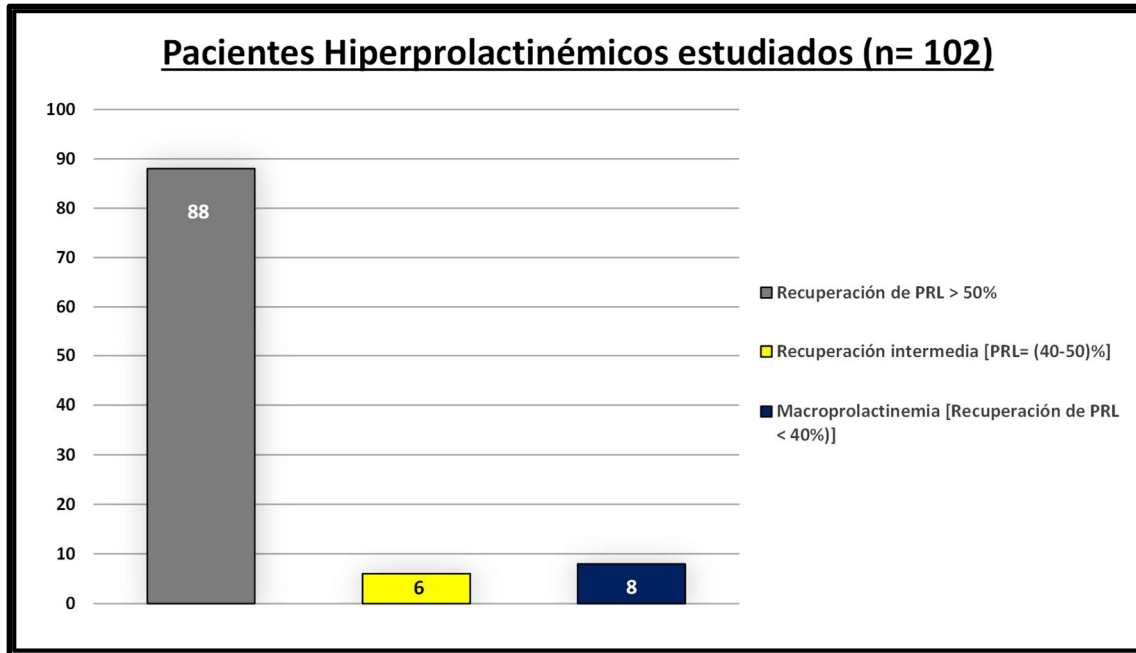


Figura 24: En este gráfico se especifican la cantidad (en números absolutos) de pacientes hiperprolactinémicos. Además, por medio del estudio de precipitación de MPrl con PEG, se encontró que existía una amplia diferencia de individuos con hPrl verdadera, es decir, a expensas del incremento de la Prl-m. Luego, con valores mucho menor se encontraron a los que mostraban una pseudo hPrl, es decir, con un aumento de la prolactinemia a expensas de la MPrl. El resto de los pacientes mostraron un resultado intermedio o dudoso.

3.2- Sexo de los pacientes con macroprolactinemia positiva y dudosa:

En el presente estudio, se puede observar que únicamente las mujeres fueron quienes expresaron hMPrl (n=8, Fr-rel=7,84%). Lo mismo sucedió con aquellas pacientes que expresaban un resultado intermedio o dudoso (n=4, Fr-rel=3,92%).

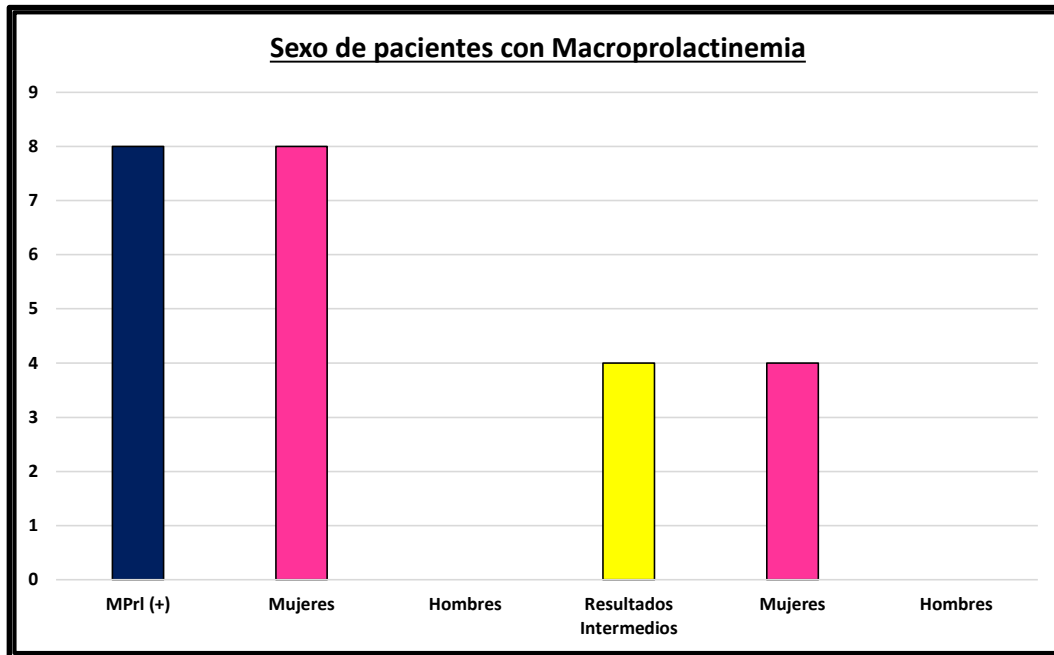


Figura 25: En esta figura puede observarse que todas las hMPrl se encontraron en mujeres.

3.3- Las edades de los pacientes con macroprolactinemia, fueron las siguientes: 1) Los pacientes (n=8) con hPrI a expensas de MPrl, son todas mujeres con una edad igual a $30,13 \pm 9,64$ años. Mientras que, las pacientes (n=4) con contenido dudoso o intermedio tenían una edad igual a $26,6 \pm 4,62$ años.

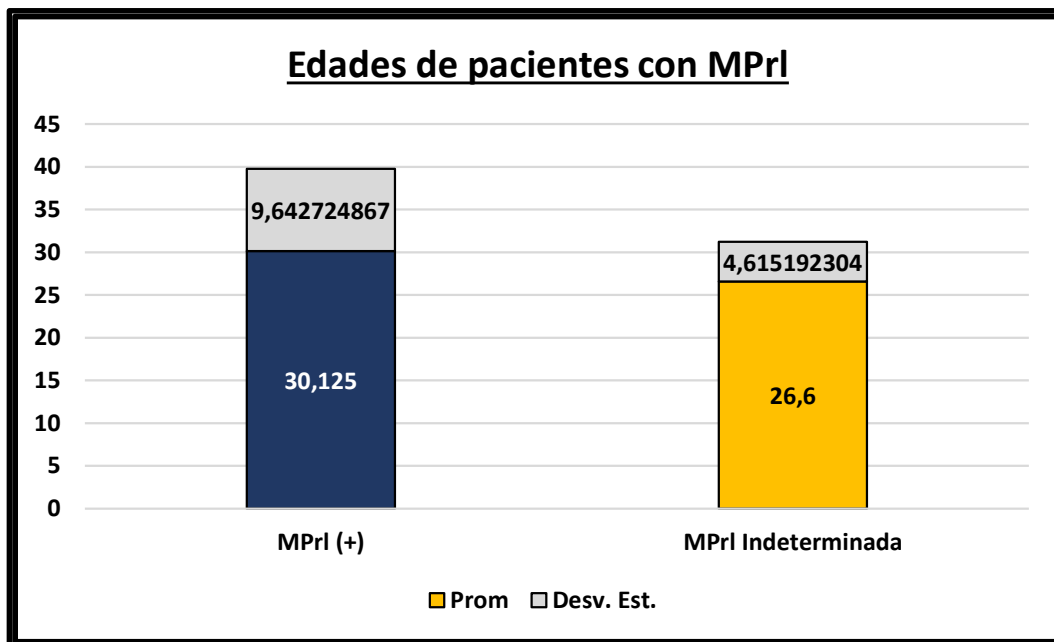


Figura 26: Las edades de los pacientes con hMPrl son del mismo orden que las encontradas en pacientes con hPrI totales y verdaderas.

3.4- En los diagnósticos presuntivos de los pacientes con macroprolactinemia la Fr-rel de los distintos grupos de diagnósticos asociados a la MPrl, fue de: 37,5 % para la hPrl, y 12,5 % para cada uno de los otros grupos. Los mismos se distribuyeron de la siguiente manera:

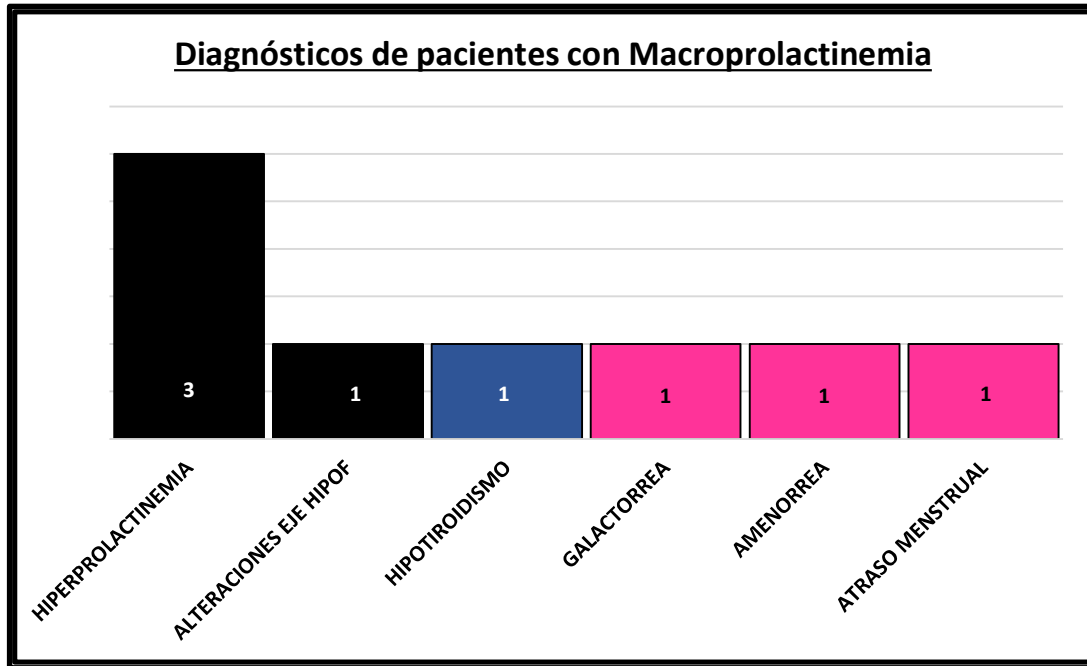


Figura 27: En esta figura se especifican los diagnósticos asociados a las hMPrl. En este ítem, puede notarse que se producen en mayor medida por trastornos de tipo hipofisarios.

4- Análisis de las hPrl, según alteraciones hipofisarias y no hipofisarias, en relación a las concentraciones de Prl y MPrl.

4.1- Trastornos del ciclo femenino asociados a altas concentraciones de Prl y MPrl.

El total de hPrl presentes en los trastornos femeninos, mostraron las siguientes Fr-rel: 1)- 91,43% por exceso de Prl; 2)- 2,86% por exceso de MPrl; y 3) 5,71% en los casos indeterminados. El gráfico de distribución fue el siguiente:

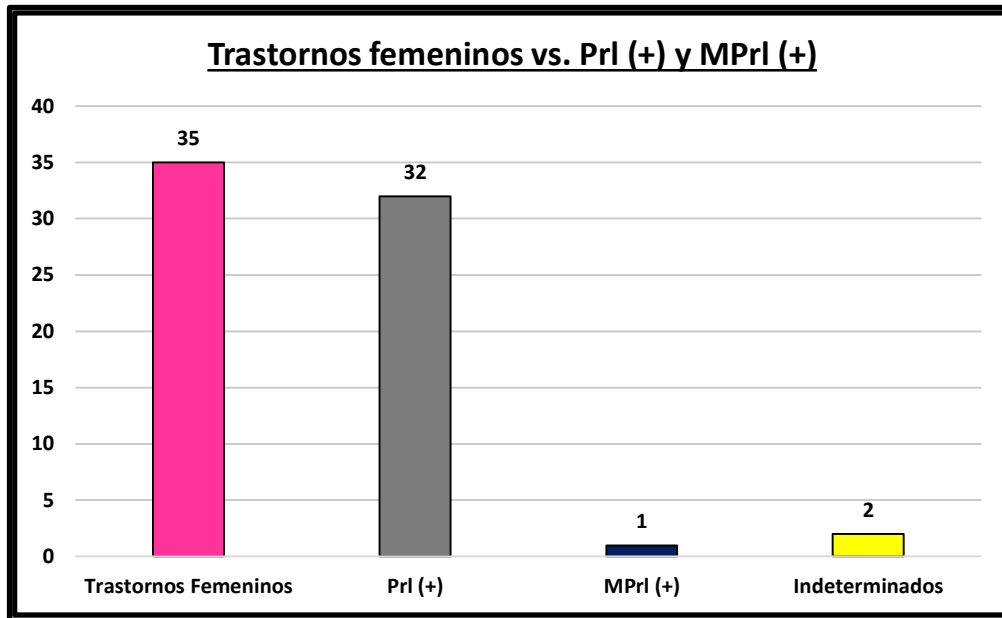


Figura 28: En esta figura se analizaron los diagnósticos de trastornos femeninos asociados con las hPrI detectadas. Puede notarse que prácticamente todas las pacientes presentaban una hPrI verdadera.

4.2- Trastornos tiroideos asociados a altas concentraciones de Prl y MPrl.

En los casos con diagnósticos de trastornos tiroideos, las Fr-rel de las distintas fracciones, a expensas de las cuales se produce hPrI son las siguientes: 1- Prl (77,27%); 2- MPrl (4,55%); y 3- Indeterminados (18,18%). El gráfico de distribución (en número de pacientes) fue:

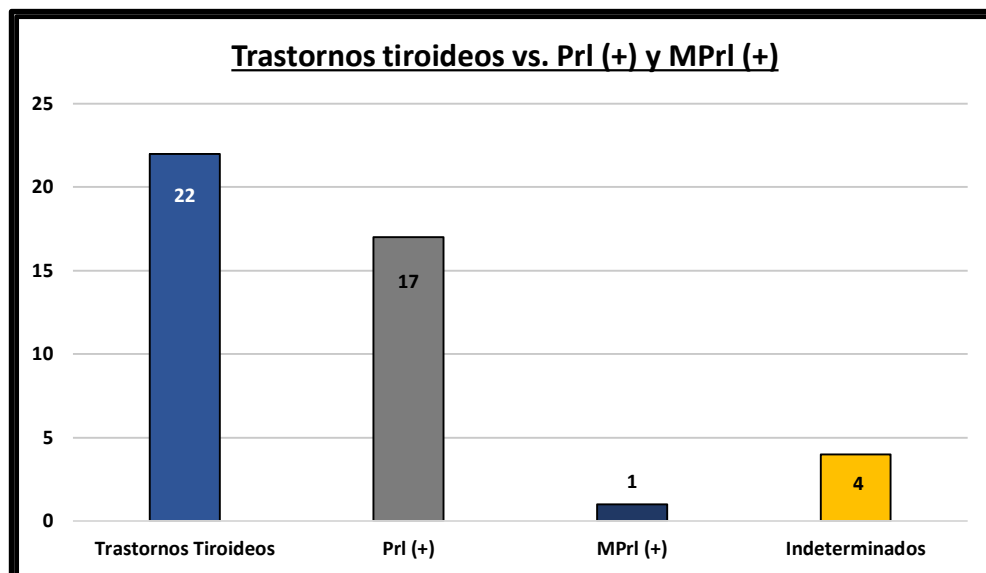


Figura 29: En esta figura se analizaron los diagnósticos de trastornos tiroideos asociados con las hPrI detectadas. Puede notarse que prácticamente todas las pacientes presentaban una hPrI verdadera.

4.3- Trastornos hipofisarios asociados a altas concentraciones de Prl y MPrl.

Para las Prl asociadas a trastornos hipofisarios, las Fr-rel de las diferentes fracciones fueron iguales a: 1- Prl (72,22%); 2- MPrl (27,78%); y 3- Indeterminados (0%). El gráfico de distribución es el siguiente:

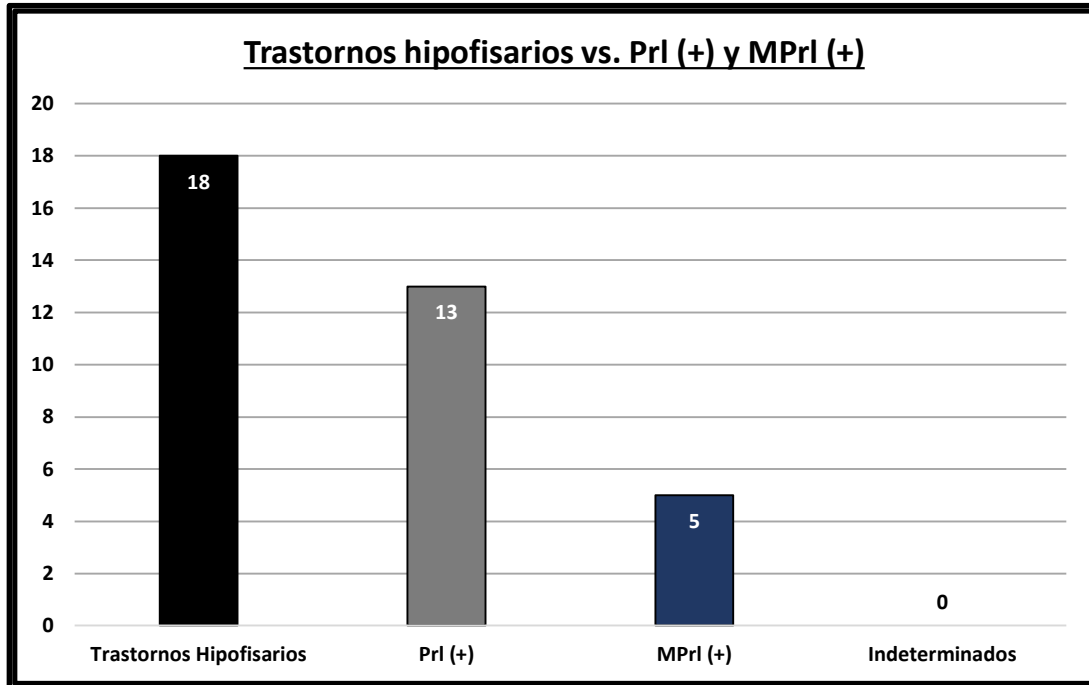


Figura 30: La figura representa (en números de pacientes) los diagnósticos de trastornos hipofisarios. Trece (13) pacientes (72,22%) estuvieron asociados a incremento de Prl-m; y 5 pacientes (27,78%) a MPrl.

4.4- Hallazgos de rutina asociados a altas concentraciones de Prl y MPrl.

En los casos de hPrl encontrados como hallazgos de rutina, las Fr-rel de las fracciones fueron: 1- Prl (88,89%); 2- MPrl (0%); y 3- Indeterminados (11,11%). El gráfico de distribución fue el siguiente:

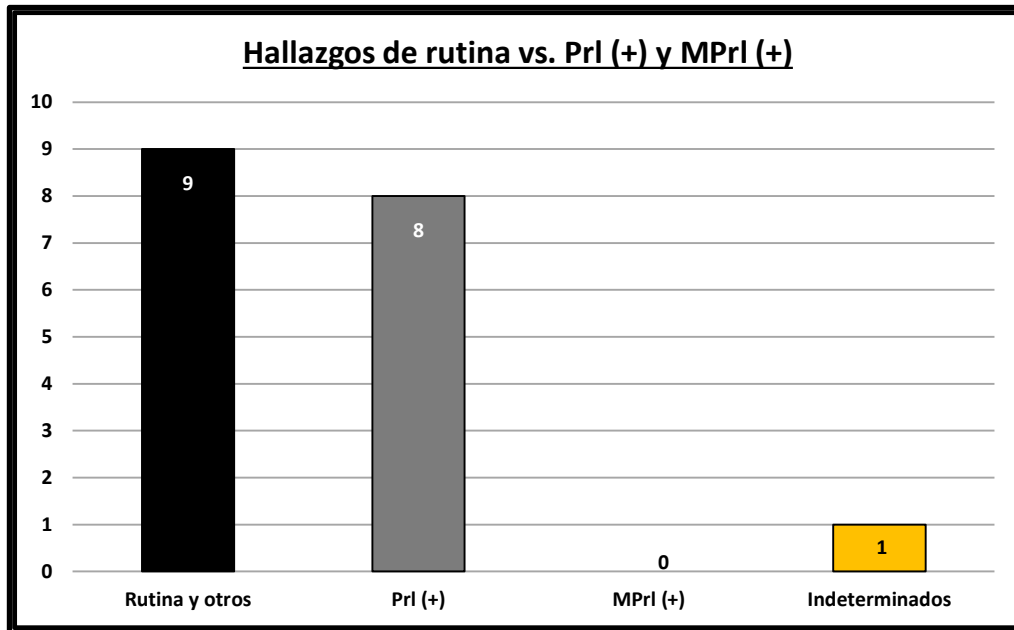


Figura 31: En los hallazgos de rutina, todas las hPrl encontradas fueron verdaderas. Un solo caso mostró resultados indeterminados y no se registraron casos de hMPrl.

4.5- Ley 26.743 asociados a altas concentraciones de Prl y MPrl.

En los casos de hPrl relacionados a personas transexuales (Ley 26.743), las Fr-rel de las diferentes fracciones resultaron ser: 1- Prl (100%); 2- MPrl (0%); y 3- Indeterminados (0%). El gráfico de distribución fue el siguiente:

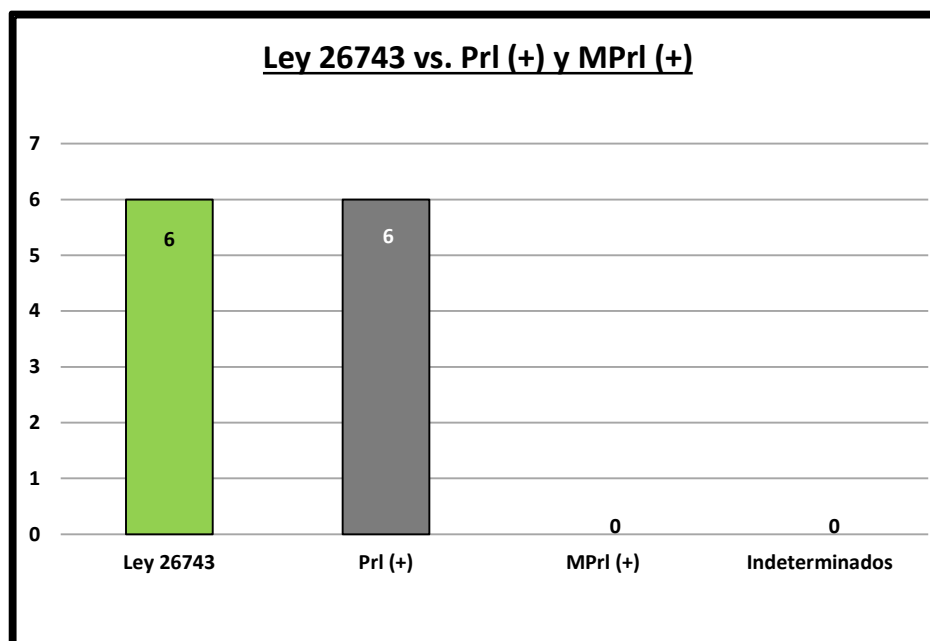


Figura 32: Puede notarse que en pacientes incluidos en la ley 26743, la totalidad de hPrl fueron verdaderas.

4.6- Trastornos hematológicos asociados a altas concentraciones de Prl y MPrL.

En los casos de hPrl afines a los trast. hematológicos, las Fr-rel de las diferentes fracciones fueron: 1- Prl (83,33%); 2- MPrL (0%); y 3- Indeterminados (16,67%). El gráfico de distribución fue el siguiente:

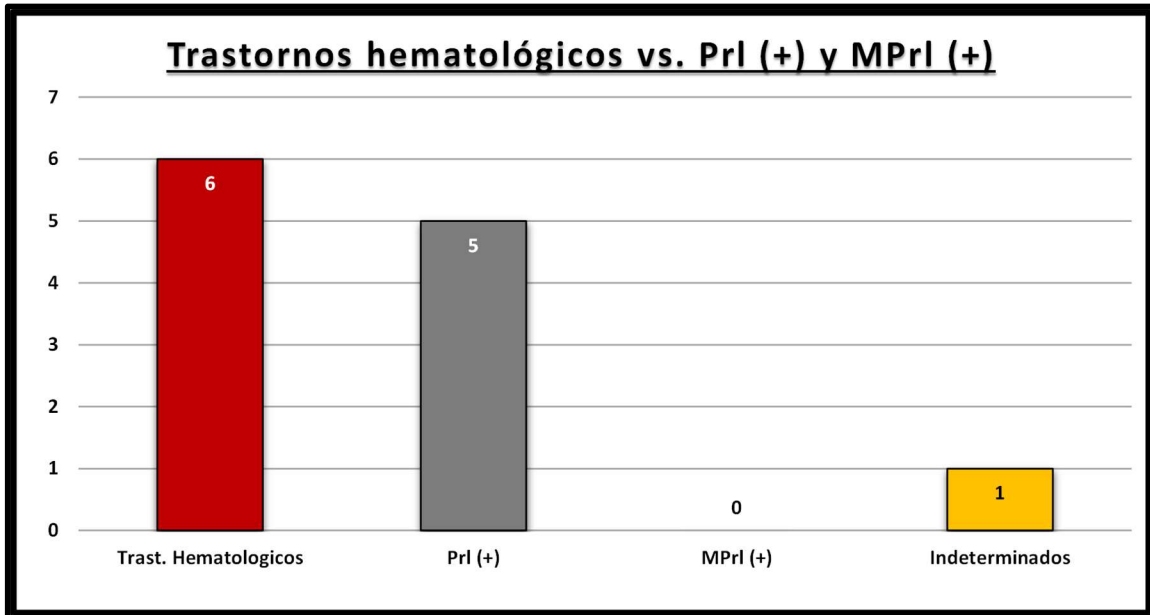


Figura 33: En relación a los trastornos hematológicos, se puede notar que casi todas las hPrl encontradas son verdaderas. Se registró un solo caso indeterminado y ninguna hMPrL.

4.7- HTA/DM2 asociados a altas concentraciones de Prl y MPrL.

En los casos de hPrl asociados a HTA/DM2, las Fr-rel de las diferentes fracciones resultaron ser: 1- Prl (75%); 2- MPrL (0%); y 3- Indeterminados (25%). El gráfico de distribución fue el siguiente:

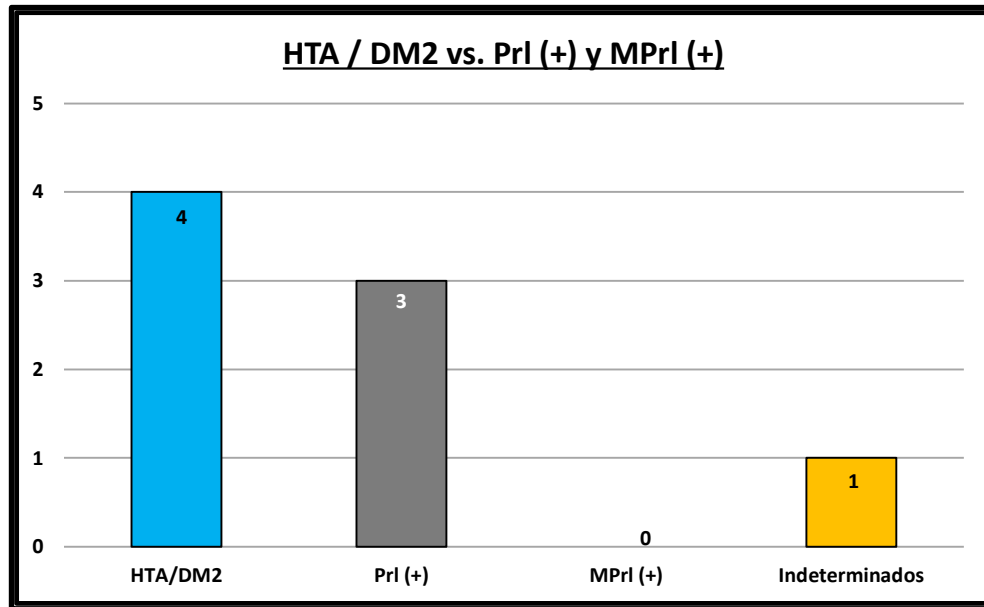


Figura 34: De todas la hPrl encontradas, relacionadas a HTA y/o DM2, el 75% fueron verdaderas, 1 solo caso tuvo resultado intermedio, y no se registraron casos de hMPrl.

4.8- Trastornos del peso asociados a altas concentraciones de Prl y MPrl.

En los casos de hPrl referidos a los trastornos del peso, las Fr-rel de las diferentes fracciones mostraron el siguiente resultado: 1- Prl (100%); 2- MPrl (0%); y 3- Indeterminados (0%). El gráfico de distribución fue el siguiente:

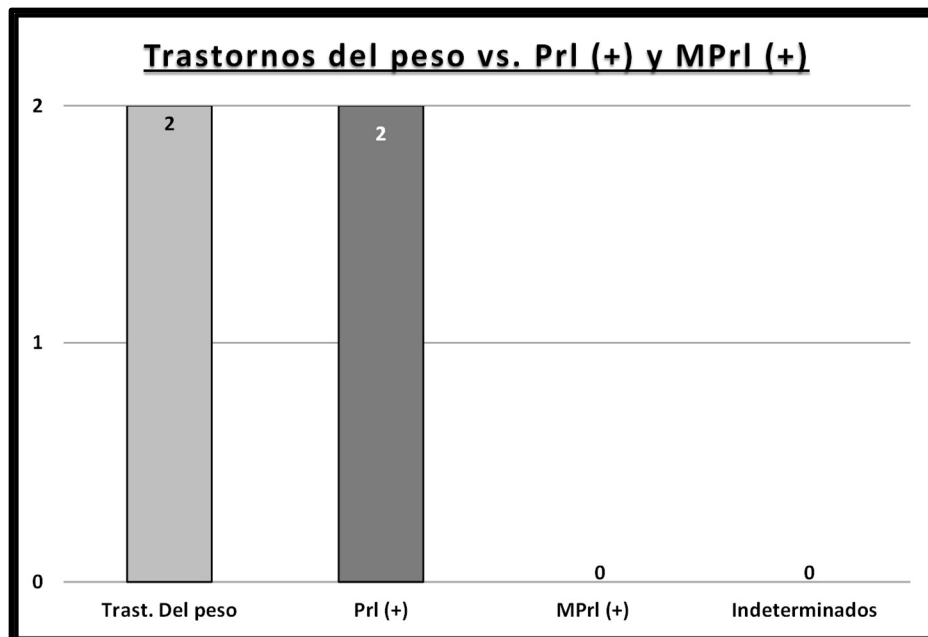


Figura 35: En cuanto a los trastornos del peso, la totalidad de casos encontrados correspondieron a hPrl verdaderas.

DISCUSIÓN

1- Frecuencia relativa de la hiperprolactinemia.

La hPrl constituye en sí misma un problema sanitario importante, que afecta a un porcentaje variable, según sean el grupo y la población estudiada. Y, según *Kars y col.*, se estima que tiene una incidencia de 8,7 y 1,4 por cada 100.000 personas al año, para mujeres y hombres, respectivamente (118). Según *Lee y col.*, la hPrl se presenta: en menos del 1% de la población general; en un 0,4% (en mujeres asintomáticas y hombres); y en de un 10% al 25% (en mujeres con amenorrea secundaria) (241). Asimismo, *Mancini y colaboradores afirman que* aparece aproximadamente en el 30% de las mujeres con galactorrea o infertilidad y en el 75% de aquellas con amenorrea y galactorrea (242).

El análisis de los datos del presente estudio de Prl y MPrl está asociado con los pedidos que llevaron al médico tratante a solicitar un dosaje de prolactinemia. *Los resultados obtenidos (Fr-rel= 7,52%) en este apartado (que considera como a un solo conjunto tanto a hombres como mujeres), representa una frecuencia intermedia entre los encontrados por los autores citados: 1- para mujeres asintomáticas y hombres (241), y 2- mujeres con amenorrea secundaria (242). Esta diferencia probablemente se deba al escaso número de pacientes que formaron parte del grupo de estudio.*

2- Descripción de las características demográficas de la población estudiada.

Durante el año 2023, y dentro del universo de pacientes del LCRyP se analizaron las muestras de 102 pacientes hiperprolactinémicos que constituyeron el grupo de estudio. Globalmente se estimaron valores superiores de normalidad a partir del cual se establece una hPrl. Según lo expresado por *Melmed y colaboradores*, los límites superiores de referencia para la Prl son 25 ng/ml en mujeres y 20 ng/ml en hombres (101). El equipo y la técnica de dosaje empleados proponen un punto de corte de Prl= 26,5 ng/ml.

En este trabajo se estimó el valor de corte Prl= 30 ng/ml (para ambos sexos), por las siguientes razones: a) al tratarse de pacientes ambulatorios, nunca existe un completo control acerca de las condiciones pre analíticas de los mismos; b) existen recomendaciones de repetir el resultado cuando se encuentra muy próximo al valor de corte (207), pero, por tratarse de un estudio retrospectivo, resultaba impracticable hacer regresar al paciente para repetir el ensayo; y c) para disminuir las posibles pequeñas afectaciones (síndrome de bata blanca, estrés durante la venopunción, traslado hacia el laboratorio, etc.) que pudieran afectar en los valores de prolactinemia. Cabe considerar que, al no contar con la técnica GFC para poder incluirlos, este valor de corte podría estar enmascarando posibles hPrl o hMPrl en aquellos dosajes de Prl entre 26,5 y 30 ng/ml. De esta manera, esta elección condicionó al número de pacientes que podían haberse incluido, y también a los resultados de los puntos que posteriormente se analizaron.

2.1 y 2.2- La hPrl en relación al sexo de los participantes.

En el presente estudio, se realizaron 2 estrategias:

1) se incluyeron (como a un tercer grupo) a los pacientes comprendidos en la ley 26.743 (que considera a la autopercepción sexual individual). Y, 2) Luego, considerando el papel biológico hormonal de la Prl para cada sexo, se analizó la relación de los mismos sujetos estudiados, en dos grupos, considerando solamente al sexo de los pacientes al momento de nacer.

Kars y col. encontraron que en mujeres con galactorrea la prevalencia es del 25% (118). *Vilar y col.* estimaron que el (30-80)% de las mujeres que acuden a una clínica de fertilidad tienen hPrl (120). Por otro lado, *Cipriani y col.* y *Corona y col.*, hallaron que entre hombres que buscan atención médica por disfunción eréctil, la prevalencia de hPrl es del 13% (121,122).

En cualquiera de los dos análisis realizados en este estudio de Fr, se puede notar que con respecto a lo publicado por los autores nombrados: 1- está en consonancia, en que la diferencia entre ambos sexos es amplia (alta en mujeres y baja en hombres). 2- la discordancia, estaría dada en que en el presente trabajo se encuentra aumentado el rango entre sexos (el porcentaje de mujeres más elevado,

y el de hombres más bajo). Este último dato, podría acercarse a los observados por los autores recientemente nombrados, elevándose el número de sujetos estudiados.

2.3- La hPrI en relación a las edades de los participantes

El análisis de este trabajo arroja resultados (en general y por sexos) muy parecidos entre sí. Y, además, concuerda con lo expresado por autores como Kars y col., que afirman que el grupo poblacional más frecuentemente afectado es el de mujeres jóvenes, entre los 25 y 34 años (118).

2.4- Distribución de los pacientes con hPrI

Exceptuando a las causas farmacológicas, según *García Cano y col.* (249), los diagnósticos médicos más frecuentes de hPrI (en orden decreciente) son: 1) trastornos femeninos (amenorrea, galactorrea, alteración del ciclo, etc.); 2) alteraciones hipofisarias; y 3) alteraciones tiroideas (fundamentalmente el hipotiroidismo).

En el presente estudio, de acuerdo a las Fr-rel encontradas para cada grupo, las alteraciones femeninas también ocupan el primer lugar. Pero, en segundo lugar, aparecen los trastornos tiroideos, y luego los trastornos hipofisarios, como causas principales. La diferencia encontrada posiblemente podría subsanarse incrementando el número de participantes en el estudio.

3- Frecuencia relativa de la macroprolactinemia.

Para analizar este ítem, se utilizó el método de precipitación de la MPrl con PEG 0,006% en sueros hiperprolactinémicos. *Fahie-Wilson MN*, expresa que el punto de corte oscila entre 40% y 60%, por debajo del cual se puede considerar a la MPrl como principal componente de una hPrI. Este amplio rango de porcentajes, y debido a las cualidades propias de cada laboratorio, obliga a las instituciones a establecer su propio punto de corte (229).

En este estudio, se eligió como punto de corte 40%, en base a lo realizado por Olukoga y col. en 1999 (234). Esta determinación impuesta al inicio de este estudio, indudablemente afecta al número total de participantes.

3.1- Fr-rel de pacientes hipermacroprolactinémicos.

Según *Hauache y col.*, la prevalencia de la hMPrl, estudiada en una gran población de pacientes con hPrl asintomática, es del 10% a 46%. Es decir, a expensas del aumento de MPrl (213). *Hattori et al.* (214) han descrito, la presencia de MPrl en el 2,7% de los embarazos; 4,8% en hPrl secundaria a drogas; y en el 1,3% de la población sin hiperprolactinemia.

En base al análisis realizado (punto de corte escogido, y escueto número de pacientes hiperprolactinémicos encontrados), la Fr-rel de MPrl fue igual a 7,85%. Este valor resulta muy superior a las encontradas para la población general, y cercano a las encontradas en pacientes con hPrl producida exclusivamente a expensas del aumento de la MPrl.

3.2- Sexo de los pacientes con hMPrl positiva y dudosa.

Leite V y col., por su parte expresan que, en la población general, la incidencia de la macroprolactina es de (0,2-0,3) % (248). *Suliman y col.*, aseguran que se la puede encontrar en ambos sexos, pero es más frecuente en la mujer en una relación de 16:1; y también ha sido reportada en niños y adolescentes como hPrl asintomática (215).

En el presente estudio, todos los pacientes encontrados con hMPrl, de manera definida (n=8) o intermedia (n=4), fueron mujeres. La relación mujer: hombre obtenida de hMPrl es igual a 8:0, rango de valores comparables con la relación (16:1) encontrada por Suliman y cols.

3.3- Edades de los pacientes hipermacroprolactinémicos.

Algunos estudios muestran que la hMPrl puede estar presente desde edades tempranas y persistir a lo largo de la vida. *Hattori N*, expresa que un seguimiento a largo plazo demostró que la macroprolactinemia se inicia antes de la mediana edad, y probablemente persista a lo largo de la vida como una condición crónica. Afecta principalmente a mujeres adultas, con una edad media de incidencia alrededor de los 32 años, con alteraciones menstruales o sospecha de hPrl (244).

Como se expresa en el punto anterior, en el presente estudio, todos los pacientes con hMPrl (efectiva) fueron mujeres con una edad promedio igual a 30,13 (\pm 9,64) años. Las participantes que poseían predominio indeterminado de MPrl mostraron una edad promedio parecida, igual a 26,6 (\pm 4,62) años. Por lo tanto, el universo estudiado resultó ser absolutamente comparable con los encontrados por Hattori.

3.4- Respecto a los diagnósticos presuntivos en los que se presentaron hMPrl.

Vallete-Kasic y col., afirman que la macroprolactinemia está presente en el 3,68% de la población general. La Prev no difiere entre mujeres y hombres, y tiende a aumentar en personas mayores. En pacientes con hPrI, la Prev de macroprolactinemia se estima entre el 10% y el 25% (207).

En el presente trabajo las Fr-rel encontradas fueron: de 37,5% para hPrI; y 12,5% para las demás causas encontradas (alteración del eje hipofisario, hipotiroidismo, galactorrea, amenorrea y atraso menstrual). Puede notarse que, la presencia de MPrl en este estudio, muestra una mayor relación con la hPrI, tal cual se especifica en la literatura. La presencia de síntomas muestra un indicio de que la fracción monomérica de la PrI también estaría aumentada.

4- Análisis de las hPrI, según alteraciones hipofisarias y no hipofisarias, en relación a las concentraciones de PrI y MPrl.

La Prev de las hiperprolactinemias no farmacológicas varía según población y causa subyacente. En una gran población de pacientes hiperprolactinémicos ha sido investigada la presencia de MPrl, y en este sentido, *Vallete-Kasic y col.,* reportan a la prevalencia de la macroprolactinemia en rangos de 10 a 46%. Esta Prev es coincidente con la de la hPrI idiopática, al parecer debido al aumento de MPrl (207).

4.1- Trastornos del ciclo femenino asociados a altas concentraciones de PrI y MPrl.

Según *Eftekhari y col.,* se estima que del 30 al 80% de las mujeres que acuden a una clínica de fertilidad tienen hPrI (119). Uno de los síntomas característicos de la hPrI es la galactorrea (Prev= 25%) (119). Pueden existir otros, como aquellos provocados por el hipogonadismo, como oligo-amenorrea, disminución de la libido,

alteraciones menstruales, con una Prev= 46%, según *Vila y col.* (120). Según *Suliman y col.*, en la población general, la incidencia de la MPrl es de (0,2-0,3)%, y 16 veces más frecuente en la mujer. Pero, según *Hauache y col.*, en casos de hPrl, la Prev de MPrl puede llegar a estar entre el 10% y el 46% (213). Las pacientes con macroprolactinemia suelen tener ciclos menstruales normales, galactorrea mínima y concepción espontánea. Sin embargo, algunas pacientes pueden presentar síntomas clínicos de hPrl con niveles elevados de MPrl y niveles bajos de Prl (215). En un estudio de *Hittori y col.*, se evaluaron a 15 mujeres con macroprolactinemia y se encontró que 11 tenían menstruaciones normales, dos presentaban oligomenorrea, dos se encontraban en estado posmenopáusico, y dos también presentaron galactorrea (249). En otro estudio, *Hattori et al.* han descrito, la presencia de MPrl en el 2,7% de los embarazos (214). *Taghavi et al.* investigaron a 17 mujeres infértiles y se encontró macroprolactinemia en aproximadamente el 35% (250). Se constató galactorrea en el 81,8% de las mujeres con hPrl verdadera y en el 33,3% de las mujeres con macroprolactinemia. Y, también se observó oligomenorrea en el 90,9% y el 16,6% de las mujeres de los respectivos grupos (250).

En el presente estudio, las pacientes analizadas no provenían solamente de clínicas ginecológicas o de fertilidad. Es decir, se conformó un grupo heterogéneo en donde cada participante expresaba alteraciones o síntoma/s que podían coincidir (o no) con los de otras participantes. Por lo tanto, la Fr-rel encontrada fue un promedio e igual a 34,31%, siendo del orden de lo encontrado por Eftekhari y col.

*Respecto de las fracciones analizadas, las Fr-rel fueron: 91,43% por exceso de Prl-m; 5,71% expresaron valores indeterminados; y 2,86% (1 solo caso) se debió a un exceso de MPrl. Es decir que, en consonancia con lo observado por la comunidad científica, casi la totalidad de los trastornos femeninos se correlacionan con la presencia de Prl-m en exceso. La Fr-rel de Mprl es una 10 veces mayor a la observada (0,2-0,3)% por *Suliman y col.*, en la población general, y mucho menor a la registrada por *Hauache y col.* (entre el 10% y el 46%), en pacientes hiperprolactinémicos.*

4.2- Trastornos tiroideos asociados a altas concentraciones de Prl y MPrl.

Según *Hekimsoy y col.*, las afectaciones de la glándula tiroides, suelen ser en conjunto la tercera causa de hPrl. El hipotiroidismo declarado (con TSH > 10 mUI/l) muestra una Prev de hPrl de 36%, mientras que para el hipotiroidismo subclínico va de 18 a 22% (130).

En el presente estudio, los trastornos tiroideos, aparecen como la segunda causa de hPrl, con una Fr-rel igual a 21,57%. Este resultado concuerda con lo encontrado en pacientes con hipotiroidismo subclínico, y es significativamente menor a la Prev descrita para el hipotiroidismo ya establecido. Respecto de las fracciones analizadas, las Fr-rel de hPrl fueron producidas por la presencia mayoritaria de: Prl-m (77,27%); 2- MPrl (4,55%); y 3- Indeterminados (18,18%). Nuevamente se comprueba que más de la tercera parte de los pacientes hipotiroideos, presentan una verdadera hPrl, es decir, a expensas de la fracción monomérica de la Prl.

4.3- Trastornos hipofisarios asociados a altas concentraciones de Prl y MPrl.

Ezzat y col., explican que las lesiones de hipófisis sin prolactinoma, producidas por bloqueo o interrupción del tono dopaminérgico descendente, tienen una Prev de hPrl igual a 42% (126). Mientras que *Zhang y col.*, al igual que *Glezer y col.*, estiman una Prev de 16,7 % para los tumores hipofisarios (127,128). Estudios realizados en varios países han demostrado una incidencia de prolactinomas, del 53 %, así como fue expresado por *Vroonnen y col.* (129).

En el presente estudio, y en conjunto, se encontró una Fr-rel de 17,65%, valor que concuerda con los números encontrados a nivel mundial para las hPrl provocadas por tumores hipofisarios, según lo expuesto por Zhang y col. (127). Puede observarse, además, que no existen casos intermedios o indefinidos. El 72,22% se corresponde con una hPrl verdadera, y solamente el 27,78% a una hMprl. Nuevamente el 75% de los casos se corresponden con una verdadera hPrl (a expensas de Prl-m).

4.4- Hallazgos de rutina asociados a altas concentraciones de Prl y MPrl.

La detección de hPrl (verdadera) no constituye un hallazgo bioquímico de rutina. Hekimsoy y col., aseveran además que su Prevalencia es variable, y generalmente se encuentra por debajo del 1% de la población general. También, es sabido que es más frecuente en mujeres, en edad fértil, pudiendo ascender la Prevalencia de hallazgos en mujeres con amenorrea secundaria (5%-14%) y con galactorrea (30-90%) (131). *Para este grupo la Fr-reacción fue del 8,82%, concordante con lo encontrado en casos de amenorreas secundarias. Respecto de las fracciones, las Fr-reacciones fueron: 1- Prl-m (88,89%); 2- MPrl (0%); y 3- Indeterminados (11,11%). Se repite lo encontrado en los anteriores grupos: la mayor parte (> 75%) de los pacientes hiperprolactinémicos, lo son a expensas de Prl-m en exceso.*

4.5- Ley 26.743 asociados a altas concentraciones de Prl y MPrl.

En el presente estudio, para este grupo de pacientes hiperprolactinémicos (3 MT y 3 HT), se obtuvo una Fr-reacción = 5,88%. Todos los participantes aseguraron no estar actualmente bajo tratamiento hormonal ni neuropsiquiátrico, pero, no se puede asegurar que los HT no estuvieran fajados, como consta en el caso referido por Leighton y Rene (135). Lo que sí está claro es que, durante parte de su vida, y seguramente por largo tiempo, los 6 pacientes recibieron THAG. De tal manera que la hPrl encontrada podría deberse a una alteración hipofisaria provocada por el uso prolongado de fármacos (utilizados como agonistas o antagonistas) tanto de hormonas femeninas como masculinas, como lo afirman Defreyne y col (132). En relación a las fracciones estudiadas, las Fr-reacciones encontradas se correspondieron todas al exceso de la fracción monomérica de la Prl (Prl-m = 100%, y MPrl = 0%), hecho que reforzaría la aparición de síntomas.

4.6- Trastornos hematológicos asociados a altas concentraciones de Prl y MPrl.

Ishioka y col., la hPrl puede afectar a la función hematológica, especialmente a la coagulación y a la actividad plaquetaria (136). Erem y col., encontraron que el 40% de los pacientes con hPrl tenían trombocitopenia, mientras que el 13% de los pacientes normoprolactinémicos también la presentaban (139). Shahin D., en 2011,

mostró que la anemia estuvo presente, por igual, en aproximadamente el 50% de ambos grupos (140).

En el presente estudio, la Fr-rel para los trastornos hematológicos (tomados en conjunto) fue igual a 5,88%. Seguramente, debido al bajo número de pacientes aquí estudiados, la Fr-rel es mucho menor a la encontradas por los autores citados. En cuanto a las fracciones, las Fr-rel fueron: 83,33% (Prl-m); 16,67% (indeterminados); y 0% (MPrl). Nuevamente puede observarse que, en este tipo de presentaciones de la hPrl, la gran mayoría de los casos (>75%) se producen debido al exceso Prl-m.

4.7- HTA/DM2 asociados a altas concentraciones de Prl y MPrl.

Es importante destacar que, si bien no se ha podido encontrar la Prev de correlaciones entre estas dos condiciones metabólicas y la hPrl, sí puede inferirse que la misma podría ser variable, según la población estudiada. Y, ambas entidades podrían ser secundarias a una hPrl subyacente (178,179).

En el presente estudio, la Fr-rel del conjunto HTA/DM-2 fue igual a 3,92%. En cuanto a las fracciones estudiadas por separado, la Fr-rel fue: 75% (Prl-m); 25% (Indeterminados); y 0% (MPrl). Se repite lo encontrado en puntos anteriores: 75% de hiperprolactinemias por exceso de Prl-m en pacientes con HTA y/o DM-2.

4.8- Trastornos del peso corporal asociados a altas concentraciones de Prl y MPrl.

Lopez-Vicchi y col., en 2020, publicaron que en la hPrl patológica, la Prl predispone a la obesidad, induce hipertrofia del depósito de grasa visceral y disminuye la lipogénesis (76). No se han encontrado estudios de correlación y prevalencia entre los trastornos del peso y la hPrl.

En el presente estudio, el ítem de trastornos del peso corporal mostró una Fr-rel igual a 1,97%, a expensas absoluta de la Prl-m (100%). Se repite lo encontrado en otros ítems, si bien el número de casos estudiados probablemente sea insuficiente.

A modo de sinopsis, en el presente estudio, puede observarse que:

1- La hPrl se presenta especialmente en mujeres jóvenes, en edad fértil. Por lo tanto, los trastornos femeninos son motivos frecuentes de consulta médica.

- 2 - La hPrI también puede asociarse con algunos síndromes o patologías, como los trastornos hematológicos, del peso, la HTA y la DM-2.
- 3- La hPrI, estuvo presente con una Fr-rel igual a 7,52% (n= 1356), en los pacientes a los que se realizó dosajes de prolactinemia, durante el año 2023.
- 4- Dentro de las hPrI estudiadas, las hMPrI, mostraron una Fr-rel igual a 7,85% (n=102). Dicha cantidad no puede ser despreciada dentro de las hPrI.
- 5- La hMPrI casi nunca presenta síntomas. Pero, sí puede presentarlos cuando PrI-m y MPrI coinciden en cantidades excesivas.
- 6- En los trastornos femeninos asociados a hPrI, la relación de PrI/MPrI fue de 32/1.
- 7- En la hPrI asociada a trastornos tiroideos, la relación PrI/MPrI fue de 17/1.
- 8- La hPrI relacionada a trastornos hipofisarios, muestra una relación de 13/5, representando la mayor implicancia de la MPrI en todo el estudio.
- 9- En la hPrI asociadas a hallazgos de rutina, ley 26.743, trastornos hematológicos, HTA/DM-2, y trastornos del peso, la participación de la MPrI fue nula.
- 10- De acuerdo a los últimos 4 puntos pasados, queda demostrado que la aparición de síntomas está relacionada fundamentalmente al exceso de la fracción monomérica de la PrI. De igual manera, resultaría conveniente implementar el *screening* obligatorio de MPrI en todos los pacientes que tengan valores de Prolactinemia compatibles con hiperprolactinemias.

CONCLUSIÓN

“En los laboratorios de análisis clínicos, no resulta infrecuente la detección bioquímica de hiperprolactinemia. La misma puede responder a patologías de base o ser secundaria a otras enfermedades, síndromes o tratamientos farmacológicos. Cuando el exceso está dado a expensas de la fracción monomérica (sola o acompañada de otra/s fracción/es de la hormona), la hiperprolactinemia presenta síntomas. Sin embargo, cuando la prolactinemia (francamente elevada) se debe a un exceso exclusivo de macroprolactina, no se producen manifestaciones clínicas. En el presente estudio se describió, en función de las frecuencias relativas, las poblaciones más afectadas, así como los diagnósticos asociados a los excesos de Prolactina y/o Macroprolactina de pacientes del LCRyP, de Corrientes durante todo el año 2023. Si bien el número de casos analizados es bajo, y se necesitaría aumentar la casuística, *este trabajo muestra que la Frecuencia relativa de la macroprolactina (7,85%) en las hiperprolactinemias estudiadas no puede ser despreciada, fundamentalmente en mujeres jóvenes en edad fértil. Dicho número no es un valor despreciable, y deja claro que: en las hiperprolactinemias (fundamentalmente en aquellas asintomáticas), siempre debería incluirse el estudio de macroprolactinemia.* De esta manera, este enfoque resultaría fundamental para el manejo adecuado de los pacientes hiperprolactinémicos, evitando a dichos pacientes, la exposición a múltiples estudios (como, por ejemplo, radiaciones). Y, también produciría un gran ahorro de tiempo y gastos en los sistemas de salud, tanto público como privado”.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. (2000). Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev.* Oct;80(4):1523-631. doi: 10.1152/physrev.2000.80.4.1523.
- 2- Soares MJ. (2004). The prolactin and growth hormone families: pregnancy-specific hormones/cytokines at the maternal-fetal interface. *Reprod Biol Endocrinol* 2:51.
- 3- Lewis UJ, Singh RN, Seavey BK. (1971). Human prolactin: isolation and some properties. *Biochem Biophys Res Commun.* Sep;44(5):1169-76. doi: 10.1016/s0006-291x(71)80209-7. PMID: 5168561.
- 4- Dobolyi A, Oláh S, Keller D, Kumari R, Fazekas EA, Csikós V, Renner É, Cservenák M. (2020). Secretion and Function of Pituitary Prolactin in Evolutionary Perspective. *Front Neurosci.* Jun 16; 14:621. doi: 10.3389/fnins.2020.00621. PMID: 32612510; PMCID: PMC7308720.
- 5- Lowry PJ, McLean C, Jones RL, Satgunasingam N. (1976). Purification of anterior pituitary and hypothalamic hormones. *J Clin Pathol Suppl (Assoc Clin Pathol).* 7:16-21. doi: 10.1136/jcp.s1-7.1.16. PMID: 22557; PMCID: PMC1436109.
- 6- Fernández-Tresguerres JA, Ruiz C, Cachofeiro V, Cardinali DP, Escriche E, Gil-Loyzaga PE, Juliá V, Teruel F, Pardo M, Menéndez J (Eds.). (2016). *Fisiología humana, 4e.* McGraw-Hill Education. <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1858§ionid=134361717>.

7- Bole-Feysot C, Goffin V, Edery M, Binart N, Kelly PA. (1998). Prolactin (PRL) and its receptor: actions signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. *Endocr Rev* 19:225-268.

8- Montgomery DW. (2001). Prolactin production by immune cells. *Lupus* 10:665-675.

9- Blanco-Favela F, Legorreta-Haquet MV, Huerta-Villalobos Y, et al. (2012). Participación de la prolactina en la respuesta inmune. *Bol Med Hosp Infant Mex* 69(5):329-336).

10- Berwaer M, Martial JA, Davis JR. (1994). Characterization of an up-stream promoter directing extrapituitary expression of the human prolactin gene. *Mol Endocrinol* 8:635-642.

11- Szukiewicz D. (2024). Current Insights in Prolactin Signaling and Ovulatory Function. *International journal of molecular sciences*, 25(4), 1976. <https://doi.org/10.3390/ijms25041976>.

12- Sinha YN. (1995). Structural variants of prolactin: occurrence and physiological significance. *Endocr Rev* 16:354-369.

13- Gibney J, Smith T, McKenna TJ. (2005). Clinical relevance of macroprolactin. *Clin endocrinol (oxf)* 62:633-643.

14- Bachelot A, Binart N. (2007). Reproductive role of prolactin. *Reproduction*. 133(2):361-369. doi: 10.1530/rep-06-0299.

15- Piwnica D, Fernández I, Binart N, Touraine P, Kelly PA, Goffin V. (2006). A new mechanism for prolactin processing into 16K PRL by secreted cathepsin D. *Mol Endocrinol*. 20(12):3263-3278. doi: 10.1210/me.2006-0044.

- 16- Kavanagh L, McKenna TJ, Fahie-Wilson M, Gibney J, Smith TP. (2006). Specificity and clinical utility of methods for the detection of macroprolactin. *Clin Chem*52:1366-72.
- 17- Glezer A, Soares CR, Vieira JG, Giannella-Neto D, Ribela MT, Goffin V, Bronstein MD. (2006). Human macroprolactin displays low biological activity via its homologous receptor in a new sensitive bioassay. *J Clin Endocrinol Metab.* 91(3):1048-55.
- 18- Majumdar A, Mangal NS. (2013). Hyperprolactinemia. *J Hum Reprod Sci.* 6(3):168-75. Review.
- 19- Phillipps HR, Yip SH, Grattan DR. (2019). Patterns of prolactin secretion. *Mol Cell Endocrinol.* 502:110679.
- 20- Vallette-Kasic S, Morange-Ramos I, Selim A, Gunz G, Morange S, Enjalbert A, Martin PM, Jaquet P, Brue T. (2002). Macroprolactinemia revisited: a study on 106 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 87(2):581-8.
- 21- Lippi G, Plebani M. (2016). Macroprolactin: searching for a needle in a haystack? *Clin Chem Lab Med.* 54:519–22. doi: 10.1515/cclm-2015-1283.
- 22- Egli M, Leeners B, Kruger TH. (2010). Prolactin secretion patterns: basic mechanisms and clinical implications for reproduction. *Reproduction.* Nov;140(5):643-54. doi: 10.1530/REP-10-0033. Epub 2010 Aug 23. PMID: 20733016.
- 23- Wasinski F, Pedroso JAB, Dos Santos WO. (2020). Tyrosine hydroxylase neurons regulate growth hormone secretion via short-loop negative feedback. *J Neurosci.* 40(22):4309-4322.

24- Zhang X, Van den Pol AN. (2016). Hypothalamic arcuate nucleus tyrosine hydroxylase neurons play orexigenic role in energy homeostasis. *Nat Neurosci.* 9(10):1341-1347.

25- Klein MO, Battagello DS, Cardoso AR, Hauser DN, Bittencourt JC, Correa RG. (2019). Dopamine: Functions, Signaling, and Association with Neurological Diseases. *Cellular and molecular neurobiology*, 39(1), 31–59. <https://doi.org/10.1007/s10571-018-0632-3>.

26- Song J, Choi SY. (2023). Arcuate Nucleus of the Hypothalamus: Anatomy, Physiology, and Diseases. *Exp Neurobiol.* 32(6):371-386. doi: 10.5607/en23040. PMID: 38196133; PMCID: PMC10789173.

27- Gonzalez-Iglesias AE, Murano T, Li S, Tomic M, Stojilkovic SS. (2008). Dopamine inhibits basal prolactin release in pituitary lactotrophs through pertussis toxin-sensitive and -insensitive signaling pathways. *Endocrinology* 149 1470–1479. 10.1210/en.2007-0980.

28- Channer B, Matt SM, Nickoloff-Bybel EA, Pappa V, Agarwal Y, Wickman J, Gaskill PJ. (2023). Dopamine, Immunity, and Disease. *Pharmacol Rev.* Jan;75(1):62-158. doi: 10.1124/pharmrev.122.000618.

29- Lyons DJ; Broberger C. (2014). TIDAL WAVES: Network mechanisms in the neuroendocrine control of prolactin release. *Front. Neuroendocrinol.* 35, 420–438.

30- Grattan DR. (2015). 60 YEARS OF NEUROENDOCRINOLOGY: The hypothalamo-prolactin axis. *J Endocrinol.* Aug;226(2): T101-22. doi: 10.1530/JOE-15-0213. Epub 2015 Jun 22. PMID: 26101377; PMCID: PMC4515538.

31- Van den Pol AN. (2010). Excitatory neuromodulator reduces dopamine release, enhancing prolactin secretion. *Neuron*. Jan 28;65(2):147-9. doi: 10.1016/j.neuron.2010.01.013. PMID: 20152122; PMCID: PMC2839927.

32- Marano R J, Ben-Jonathan N. (2014). Minireview: Extrapituitary prolactin: an update on the distribution, regulation, and functions. *Molecular endocrinology (Baltimore, Md.)*, 28(5), 622–633. <https://doi.org/10.1210/me.2013-1349>.

33- Binart, N., Bachelot, A., & Bouilly, J. (2010). Impact of prolactin receptor isoforms on reproduction. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 21(6), 362–368. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2010.01.008>.

34- Ben-Jonathan N, Liby K, McFarland M, Zinger M. (2002). Prolactin as an autocrine/paracrine growth factor in human cancer. *Trends Endocrinol. Metab.* 13, 245–250.

35- Chen Y, Moutal A, Navratilova E, Kopruszinski C, Yue X, Ikegami M, Chow M, Kanazawa I, Bellampalli S, Xie J, Patwardhan A, Rice K, Fields H, Akopian A, Neugebauer V, Dodick D, Khanna R, Porreca F. (2020). The prolactin receptor long isoform regulates nociceptor sensitization and opioid-induced hyperalgesia selectively in females. *Science translational medicine*, 12(529), eaay7550. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aay7550>.

36- Dagil R, Knudsen MJ, Olsen JG, O'Shea C, Franzmann M, Goffin V, Teilum K, Breinholt J, Kragelund BB. (2012). The WSXWS motif in cytokine receptors is a molecular switch involved in receptor activation: insight from structures of the prolactin receptor. *Structure* 20, 270-282.

37- Gorvin, CM, Newey, PJ, Thakker, RV. (2023). Identification of prolactin receptor variants with diverse effects on receptor signalling. *Journal of molecular endocrinology*, 70(3), e220164. <https://doi.org/10.1530/JME-22-0164>.

- 38- Hu ZZ, Meng J, Dufau ML. (2001). Isolation and characterization of two novel forms of the human prolactin receptor generated by alternative splicing of a newly identified exon 11. *J Biol Chem* 276, 41086-41094.
- 39- Goffin V, Martial JA, and Summers NL. (1995). Use of a model to understand prolactin and growth hormone specificities. *Protein Eng* 8, 1215-1231.
- 40- Qazi AM, Tsai-Morris CH, Dufau ML. (2006). Ligand-independent homo- and heterodimerization of human prolactin receptor variants: inhibitory action of the short forms by heterodimerization. *Mol Endocrinol* 20, 1912-1923.
- 41- Kline JB, Clevenger CV. (2001). Identification and characterization of the prolactin-binding protein in human serum and milk. *J Biol Chem* 276, 24760-24766.
- 42- Varas SM, Jahn GA. (2005). The expression of estrogen, prolactin, and progesterone receptors in mammary gland and liver of female rats during pregnancy and early postpartum: regulation by thyroid hormones. *Endocr Res* 31, 357-370.
- 43- Swaminathan G, Varghese B, Fuchs, S. Y. (2008). Regulation of prolactin receptor levels and activity in breast cancer. *Journal of mammary gland biology and neoplasia*, 13(1), 81–91. <https://doi.org/10.1007/s10911-008-9068-6>.
- 44- Ignacak A, Kasztelnik M, Sliwa T, Korbut R A, Rajda K, Guzik TJ. (2012). Prolactin--not only lactotrophin. A "new" view of the "old" hormone. *Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society*, 63(5), 435–443.
- 45- Araya-Secchi R, Bugge K, Seiffert P, Petry A, Haxholm GW, Lindorff-Larsen K, Pedersen SF, Arleth L, Kragelund BB. (2023). The prolactin receptor scaffolds Janus kinase 2 via co-structure formation with phosphoinositide-4,5-bisphosphate. *eLife*, 12, e84645.

46- Pirchio R, Graziadio C, Colao A, Pivonello R, Auriemma RS. (2022). Metabolic effects of prolactin. *Frontiers in endocrinology*, 13, 1015520. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1015520>.

47- Welniak LA, Tian ZG, Sun R, Keller JR, Richards S, Ruscetti FW, Murphy WJ. (2000). Effects of growth hormone and prolactin on hematopoiesis. *Leukemia & lymphoma*, 38(5-6), 435–445. <https://doi.org/10.3109/10428190009059263>.

48- Nosaka T, Kitamura T. (2000). Janus kinases (JAKs) and signal transducers and activators of transcription (STATs) in hematopoietic cells. *International journal of hematology*, 71(4), 309–319.

49- Hammer A, Diakonova M. (2015). Tyrosyl phosphorylated serine-threonine kinase PAK1 is a novel regulator of prolactin-dependent breast cancer cell motility and invasion. *Advances in experimental medicine and biology*, 846, 97–137. https://doi.org/10.1007/978-3-319-12114-7_5.

50- Freemark M. (2001). Ontogenesis of prolactin receptors in the human fetus: roles in fetal development. *Biochemical Society transactions*, 29(Pt 2), 38–41. <https://doi.org/10.1042/0300-5127:0290038>.

51- Jabbour, H. N., Critchley, H. O., Yu-Lee, L. Y., & Boddy, S. C. (1999). Localization of interferon regulatory factor-1 (IRF-1) in nonpregnant human endometrium: expression of IRF-1 is up-regulated by prolactin during the secretory phase of the menstrual cycle. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 84(11), 4260–4265. <https://doi.org/10.1210/jcem.84.11.6142>

52- Pasteels JL, Gausset P, Danguy A, Ectors F, and Nicoll CS. (1972). Morphology of the lactotropes and somatotropes of man and rhesus monkey. *J Clin Endocrinol Metab* 34: 959 –967.

53- Qi-Lytle X, Sayers S, Wagner EJ. (2023). Current Review of the Function and Regulation of Tuberoinfundibular Dopamine Neurons. *Int J Mol Sci*. Dec 21;25(1):110. doi: 10.3390/ijms25010110. PMID: 38203281; PMCID: PMC10778701.

54- Bertram R, Helena CV, Gonzalez-Iglesias AE, Tabak J, Freeman ME. (2010). A tale of two rhythms: the emerging roles of oxytocin in rhythmic prolactin release. *J Neuroendocrinol*. Jul;22(7):778-84. doi: 10.1111/j.1365-2826.2010.02012.

55- Lim LWC, Egnot CT, Papaioannou P, Yip SH. (2025). The Hypothalamic Arcuate Nucleus Dopaminergic Neurons: More Than Just Prolactin Secretion. *Endocrinología*, 166(3), bqaf025. <https://doi.org/10.1210/endo/bqaf025>.

56- Díaz S, Serón-Ferré M, Cárdenas H, Schiappacasse V, Brandeis A, Croxatto HB. (1989). Circadian variation of basal plasma prolactin, prolactin response to suckling, and length of amenorrhea in nursing women. *J Clin Endocrinol Metab*. May;68(5):946-55. doi: 10.1210/jcem-68-5-946. PMID: 2715293.

57- Boss M, Gardner H, Hartmann P. (2018). Normal Human Lactation: closing the gap. *F1000Res*. Jun 20;7: F1000 Faculty Rev-801. doi: 10.12688/f1000research.14452.1. PMID: 29983914; PMCID: PMC6013763.

58- Jeng YJ, Kochukov M, Watson CS. (2010). Combinations of physiologic estrogens with xenoestrogens alter calcium and kinase responses, prolactin release, and membrane estrogen receptor trafficking in rat pituitary cells. *Environmental health: a global access science source*, 9, 61. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-9-61>.

59- Biswas SK, Banerjee, Baker GW, Kuo CY, Chowdhury I. (2022). The Mammary Gland: Basic Structure and Molecular Signaling during Development. *International journal of molecular sciences*, 23(7), 3883. <https://doi.org/10.3390/ijms23073883>.

60- Hennighausen L, Robinson GW. (2001). Signaling pathways in mammary gland development. *Dev. Cell.* 1:467. doi: 10.1016/S1534-5807(01)00064-8.

61- Romanò SH, Yip DJ, Hodson A, Guillou S, Parnaudeau S, Kirk F, Tronche X, Bonnefont P, Le Tissier SJ, Bunn et al. (2013). Plasticity of hypothalamic dopamine neurons during lactation results in dissociation of electrical activity and release. *J. Neurosci.*, 33, pp. 4424-4433.

62- Ladyman SR, Hackwell ECR, Brown RSE. (2020). The role of prolactin in coordinating fertility and metabolic adaptations during reproduction. *Neuropharmacology*, 167, 107911. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.107911>.

63- Vlahos NP, Bugg EM, Shablott MJ, Phelps JY, Gearhart JD, Zacur HA. (2001). Prolactin receptor gene expression and immunolocalization of the prolactin receptor in human luteinized granulosa cells. *Mol. Hum. Reprod.* 7:1033–1038. doi: 10.1093/molehr/7.11.1033.

64- Aguirre, Miguel A, Luna, Magda, Reyes, Yubriangel, Zerpa, Yajaira, & Vielma, Marly. (2013). Diagnóstico y manejo de la hiperprolactinemia. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*, 11(1), 26-38.

65- Al-Chalabi M, Bass AN, Alsalman I. Physiology, Prolactin. (2025). [Updated 2023 Jul 24]. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507829>.

66- Brann DW, Putnam CD, Mahesh VB. (1990). Corticosteroid regulation of gonadotropin and prolactin secretion in the rat. *Endocrinology*, 126(1), 159–166. <https://doi.org/10.1210/endo-126-1-159>.

67- Al Kibria GM. (2019). Prevalence and Factors Affecting Underweight, Overweight and Obesity Using Asian and World Health Organization Cutoffs Among Adults in Nepal: Analysis of the Demographic and Health Survey 2016. *Obes Res Clin Pract* 13(2):129–36. doi: 10.1016/j.orcp.2019.01.006.

68- Mbogori T, Kimmel K, Zhang M, Kandiah J, Wang Y. (2020). Nutrition Transition and Double Burden of Malnutrition in Africa: A Case Study of Four Selected Countries With Different Social Economic Development. *AIMS Public Health* 7:425–39. doi: 10.3934/publichealth.2020035.

69- Jaacks LM, Vandevijvere S, Pan A, McGowan CJ, Wallace C, Imamura F, Mozaffarian D, Swinburn B, Ezzati M. (2019). The obesity transition: stages of the global epidemic. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 7(3), 231–240. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30026-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30026-9).

70- Blüher M. (2019). Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat. Rev. Endocrinol* 15 (5) 288–298.

71- GBD 2021 Adult BMI Collaborators. (2025). Global, regional, and national prevalence of adult overweight and obesity, 1990-2021, with forecasts to 2050: a forecasting study for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet (London, England)*, 405(10481), 813–838. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)00355-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)00355-1).

72- Talukdar D, Seenivasan S, Cameron AJ, Sacks G. (2020). The association between national income and adult obesity prevalence: Empirical insights into temporal patterns and moderators of the association using 40 years of data across 147 countries. *PloS one*, 15(5), e0232236. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232236>.

73- Heindel JJ, Howard S, Agay-Shay K, Arrebola JP, Audouze K, Babin PJ, Barouki R, Bansal A, Blanc E, Cave MC, Chatterjee S, Chevalier N, Choudhury M, Collier D,

Connolly L, Coumoul X, Garruti G, Gilbertson M, Hoepner L A, Holloway AC, Blumberg, B. (2022). *Obesity II: Establishing causal links* between chemical exposures and obesity. *Biochemical pharmacology*, 199, 115015. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2022.115015>.

74- Klein S, Gastaldelli A, Yki-Järvinen H, Scherer PE. (2022). Why does obesity cause diabetes? *Cell Metab.* 34, 11–20.

75- Lin X, Li H. (2021). Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Frontiers in endocrinology*, 12, 706978. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.706978>.

76- Lopez-Vicchi F, De Winne C, Brie B, Sorianello E, Ladyman SR, Becu-Villalobos D. (2020). Metabolic Functions of Prolactin: Physiological and Pathological Aspects. *J Neuroendocrinol* 32:e12888. doi: 10.1111/jne.12888.

77- Ben Jonathan N, Hugo ER, Brandebourg TD, LaPensee CR. Focus on Prolactin as a Metabolic Hormone. *Trends Endocrinol Metab* (2006) 17:110–6. doi: 10.1016/j.tem.2006.02.005.

78- Gerardo-Gettens T, Moore BJ, Stern JS, Horwitz BA. (1989). Prolactin Stimulates Food Intake in a Dose-Dependent Manner. *Am J Physiol* 256:R276–80. doi: 10.1152/ajpregu.1989.256.1.R276.

79- Glezer A, Bronstein, M. D. (2022). Hyperprolactinemia. In K. R. Feingold (Eds.) et al, *Endotext*. MDText.com, Inc.

80- Doknic M, Pekic S, Zarkovic M, Medic-Stojanoska M, Dieguez C, Casanueva F, et al. (2002). Dopaminergic Tone and Obesity: An Insight From Prolactinomas Treated With Bromocriptine. *Eur J Endocrinol* 147:77–84. doi: 10.1530/eje.0.1470077.

81- dos Santos Silva CM, Barbosa FR, Lima GA, Warszawski L, Fontes R, Domingues RC, et al. (2011). BMI and Metabolic Profile in Patients With Prolactinoma Before and After Treatment With Dopamine Agonists. *Obes (Silver Spring)* 19:800–5. doi: 10.1038/oby.2010.150.

82- Greenman Y, Tordjman K, Stern N. (1998). Increased Body Weight Associated With Prolactin Secreting Pituitary Adenomas: Weight Loss With Normalization of Prolactin Levels. *Clin Endocrinol (Oxf)* 48:547–53. doi: 10.1046/j.1365-2265.1998.00403.

83- Danziger J, Zeidel ML. (2015). Osmotic homeostasis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 10(5), 852–862. <https://doi.org/10.2215/CJN.10741013>.

84- Yu-Lee LY. (1997). Molecular actions of prolactin in the immune system. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. Society for Experimental Biology and Medicine (New York, N.Y.)*, 215(1), 35–52. <https://doi.org/10.3181/00379727-215-44111>.

85- Rasmi Y, Jalali L, Khalid S, Shokati A, Tyagi P, Ozturk A, Nasimfar A. (2023). The effects of prolactin on the immune system, its relationship with the severity of COVID-19, and its potential immunomodulatory therapeutic effect. *Cytokine*, 169, 156253. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2023.156253>.

86- Borba VV, Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. (2018). Prolactin and Autoimmunity. *Frontiers in immunology*, 9, 73. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00073>.

87- Bernard V, Young J, Chanson P, Binart N. (2015). New insights in prolactin: pathological implications. *Nat Rev Endocrinol*. 11(5):265-275. doi: 10.1038/nrendo.2015.36.

- 88- Zhao H, Gong S, Shi Y, Luo C, Qiu H, He J, Sun Y, Huang Y, Wang S, Miao, Y, Wu W. (2023). The role of prolactin/vasoinhibins in cardiovascular diseases. *Animal models and experimental medicine*, 6(2), 81–91. <https://doi.org/10.1002/ame2.12264>.
- 89- Morohoshi K, Mochinaga R, Watanabe T, Nakajima R, Harigaya T. (2018). 16 kDa vasoinhibin binds to integrin alpha5 beta1 on endothelial cells to induce apoptosis. *Endocr Connect*. 7(5):630-636. doi: 10.1530/ec-18-0116.
- 90- Haring R, Friedrich N, Völzke H, et al. (2014). Positive association of serum prolactin concentrations with all-cause and cardiovascular mortality. *Eur Heart J*.35(18):1215-1221. doi: 10.1093/eurheartj/ehs233.
- 91- Zhu RR, Chen Q, Liu ZB, Ruan HG, Wu QC, Zhou XL. (2020). Inhibition of the Notch1 pathway induces peripartum cardiomyopathy. *J Cell Mol Med*. 24(14):7907-7914. doi: 10.1111/jcmm.1542.
- 92- Glezer A, Santana MR, Bronstein MD, Donato JJr, Jallad RS. (2023). The interplay between prolactin and cardiovascular disease. *Frontiers in endocrinology*, 13, 1018090. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1018090>.
- 93- Bernard V, Young J, Binart N. (2019). Prolactin-a pleiotropic factor in health and disease. *Nat Rev Endocrinol*. 15:356-65.
- 94- Molitch ME. (2011). Prolactinoma in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 25(6):885-96.
- 95- Krüger TH, Haake P, Hartmann U, Schedlowski M, Exton MS. (2002). Orgasm-induced prolactin secretion: feedback control of sexual drive? *Neurosci. Biobehav. Rev*. 26:31–44. doi: 10.1016/S0149-7634(01)00036-7.

96- Kruger TH, Leeners B, Naegeli E, Schmidlin S, Schedlowski M, Hartmann U, Egli M. (2012). Prolactin secretory rhythm in women: immediate and long-term alterations after sexual contact. *Hum. Reprod.* 27:1139–1143. doi: 10.1093/humrep/des003.

97- Krysiak R, Drosdzol-Cop A, Skrzypulec-Plinta V, Okopien B. (2016). Sexual function and depressive symptoms in young women with elevated macroprolactin content: a pilot study. *Endocrine*, 53(1), 291–298. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-0898-5>.

98- Gerra G, Zaimovic A, Mascetti GG, Gardini S, Zambelli U, Timpano M, Raggi MA, Brambilla F. (2001). Neuroendocrine responses to experimentally-induced psychological stress in healthy humans. *Psychoneuroendocrinology*, 26, 1, 91-107, ISSN 0306-4530. [https://doi.org/10.1016/S0306-4530\(00\)00046-9](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(00)00046-9).

99- Lennartsson AK, Jonsdottir IH. (2011). Prolactin in response to acute psychosocial stress in healthy men and women. *Psychoneuroendocrinology*, 36(10), 1530–1539. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.04.007>.

100- Ben-Jonathan N, Hugo ER, Brandebourg TD, LaPensee CR. (2006). Focus on prolactin as a metabolic hormone. *Trends Endocrinol Metab* 17(3):110–6. doi: 10.1016/j.tem.2006.02.005

101- Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. (2011). Endocrine society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 96(2):273–88. doi: 10.1210/jc.2010-1692.

102- Okatani Y, Sagara Y. (1993). Role of melatonin in nocturnal prolactin secretion in women with normoprolactinemia and mild hyperprolactinemia. *American journal*

of obstetrics and gynecology, 168(3 Pt 1), 854–861. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(12\)90833-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(12)90833-9).

103- Citrome L. (2008). Current guidelines and their recommendations for prolactin monitoring in psychosis. *J Psychopharmacol*. 22(2_suppl):90-7.

104- Pagana KD, Pagana TJ, Pagana TN. (2019). *Modby's diagnostic & laboratory test reference. 14th ed. St. Louis, Mo: Elsevier.*

105- Iwama S, Welt CK, Romero CJ, Radovick S and Caturegli P. (2013). Isolated Prolactin Deficiency Associated With Serum Autoantibodies Against Prolactin-Secreting Cells. *J Clin Endocrinol Metab*. (98):3920–3925.

106- Pfäffle R, Klammt J. (2011). Pituitary transcription factors in the aetiology of combined pituitary hormone deficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol & Metab*. 25(1):43-60.

107- Nakamura A, Bak B, Silander TLR, Lam J, Hotsubo T, Yorifuji T, et al. (2013). Three Novel IGSF1 Mutations in Four Japanese Patients With X-Linked Congenital Central Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 98(10): E1682-91.

108- Carlson HE, Brickman AS, Bottazzo GF. (1977). Prolactin deficiency in pseudohypoparathyroidism. *N Engl J Med*. 296(3):140-4.

109- Karaca Z, Laway BA, Dokmetas HS, Atmaca H, Kelestimur F. (2016). Sheehan syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2:16092.

110- Toledano Y, Lubetsky A, Shimon I. (2007). Acquired prolactin deficiency in patients with disorders of the hypothalamic-pituitary axis. *J Endocrinol Invest*. 30(4):268-73.

111. Gonzales GF, Velasquez G, Garcia-Hjarles M. (1989). Hypoprolactinemia as related to seminal quality and serum testosterone. *Arch Androl.* 23(3):259-65.
112. Corona G, Mannucci E, Jannini EA, Lotti F, Ricca V, Monami M, et al. (2009). Hypoprolactinemia: A New Clinical Syndrome in Patients with Sexual Dysfunction. *J Sex Med.* 6(5):1457-66.
113. Correll CU, Kane JM, Mughal T, Dudas M. (2006). Effect of Atypical Antipsychotics on Prolactin Levels and Reproductive Functioning in Children and Adolescents. *ACNP Annual Meeting*, 157.
114. Ufearo CS, Orisakwe OE. (1995). Restoration of normal sperm characteristics in hypoprolactinemic infertile men treated with metoclopramide and exogenous human prolactin. *Clin Pharmacol Ther.* 58(3):354-9.
- 115- Urhan E, Karaca, Z. (2024). Diagnosis of hypoprolactinemia. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*, 25(6), 985–993. <https://doi.org/10.1007/s11154-024-09896-8>.
- 116- Samperi I, Lithgow K, Karavitaki N. (2019). Clinical Medicine Hyperprolactinaemia. *J Clin Med.* 8(12):2203. <https://doi.org/10.3390%2Fjcm8122203>.
- 117- Vilar L, Vilar CF, Lyra R, Da Conceicao Freitas M. (2019). Pitfalls in the Diagnostic Evaluation of Hyperprolactinemia. *Neuroendocrinology.* 109(1):7–19. <https://doi.org/10.1159/000493888>.
- 118- Kars M, Souverein PC, Herings RMC, Romjin JA, Vandenbroucke JP, de Boer A, et al. (2009). Estimated age and sex-specific incidence and prevalence of dopamine agonist-treated hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 94:2729-34.

119- Eftekhari N, Mirzaei F, Karimi M. (2008). The prevalence of hyperprolactinemia and galactorrhea in patients with abnormal uterine bleeding. *Gynecol Endocrinol*. 24(5):289-91.

120- Vilar L, Flaseriu M, Bronstein MD. (2014). Challenges and pitfalls in the diagnosis of hyperprolactinemia. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 58(1):9-22.

121- Cipriani S, Forti G, Mannicci E, Maggi M. (2015). Prevalence of endocrine and metabolic disorders in subjects with erectile dysfunction: A comparative study. *J Sex Med*. 12:956-65.

122- Corona G, Wu FC, Rastrelli G, Lee DM, Forti G, O'Connor DB, et al. (2014). Low prolactin is associated with sexual dysfunction and psychological or metabolic disturbances in middle aged and elderly men: The European Male Aging Study (EMAS). *J Sex Med*. 11:240-53.

123- Melgar V, Espinosa E, Sosa E, Rangel MJ, Cuenca D, Ramírez C, et al. (2016). Diagnóstico y tratamiento actual de la hiperprolactinemia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 54(1):110-21.

124- Halperin Rabinovich I, Cámara Gómez R, García Mouriz M, Ollero García Agulló D. (2013). Guía clínica de diagnóstico y tratamiento del prolactinoma y la hiperprolactinemia. *Endocrinol y Nutr*. 60(6):308–319. <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-guiaclinica-diagnostico-tratamiento-del-S1575092213000296>.

125- PEKIĆ S, MEDIC STOJANOSKA M, POPOVIC V. (2019). Hyperprolactinemia/Prolactinomas in the Postmenopausal Period: Challenges in Diagnosis and Management. *Neuroendocrinology*. 109(1):28–33. <https://doi.org/10.1159/000494725>.

126- Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr Ch, Dodge WE, Vance ML, et al. (2004). The prevalence of pituitary adenomas: A systematic review. *Cancer*. 101:63-619.

127- Zhang F, Huang Y, Ding Ch, Huang G, Wang S. (2015). The prevalence of hyperprolactinemia in non-functioning pituitary macroadenomas. *Int J Clin Exp Med*. 8:18990-7.

128- Glezer A, Garmes HM, Kasuki L, Martins M, Elias PCL, Nogueira VDSN, Rosa-E-Silva ACJS, Maciel GAR, Benetti-Pinto CL, Nácul AP (2024). Hyperprolactinemia in women: diagnostic approach. *Revista brasileira de ginecologia e obstetricia: revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia*, 46, e-FPS04. <https://doi.org/10.61622/rbgo/2024FPS04>.

129- Vroonnen L, Daly AF, Beckers A. (2019). Epidemiology and management challenges in prolactinomas. *Neuroendocrinology*. 109:20-7.

130- Turankar S, Sonone K, Turankar A. (2013). Prolactin and thyroid levels in primary infertility. *J Clin Diagn Res*. 7(5):794–6.

131- Hekimsoy Z, Kafesciler S, Güclü F, Özmen B. (2010). The prevalence of hyperprolactinemia in overt and subclinical hypothyroidism. *Endocr J*. 57:1011-5.

132- Defreyne J, Nota N, Pereira C, Schreiner T, Fisher AD, den Heijer M, T'Sjoen G. (2017). Transient Elevated Serum Prolactin in Trans Women Is Caused by Cyproterone Acetate Treatment. *LGBT health*, 4(5), 328–336. <https://doi.org/10.1089/lgbt.2016.0190>.

133- Raven LM, Guttman-Jones M, Muir CA. (2021). Hyperprolactinemia and association with prolactinoma in transwomen receiving gender affirming hormone treatment. *Endocrine*, 72(2), 524–528. <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02563-3>.

134- Patel S, Abramowitz J. (2020). HYPERPROLACTINEMIA IN A TRANSGENDER MALE. *AACE clinical case reports*, 6(1), e5–e8. <https://doi.org/10.4158/ACCR-2019-0272>.

135- Leighton KH, Rene JH. (2021). Prolactinoma in a Male to Female Transgender Woman on Gender Affirming Hormone Therapy. *Journal of the Endocrine Society*, Volume 5, Issue Supplement_1, Page A795, <https://doi.org/10.1210/jendso/bvab048.1617>.

136- Ishioka M, Yasui-Furukori N, Sugawara N, Furukori H, Kudo S, Nakamura K. (2015). Hyperprolactinemia during antipsychotics treatment increases the level of coagulation markers. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 11, 477–484. <https://doi.org/10.2147/NDT.S75176>.

137- Yavuz D, Deyneli O, Akpinar I, Yildiz E, Gözü H, Sezgin O, Haklar G, Akalin S. (2003). Endothelial function, insulin sensitivity and inflammatory markers in hyperprolactinemic pre-menopausal women. *European journal of endocrinology*, 149(3), 187–193. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1490187>.

138- Urban A, Masopust J, Malý R, Hosák L, Kalnická D. (2007). Prolactin as a factor for increased platelet aggregation. *Neuro endocrinology letters*, 28(4), 518–523.

139- Erem C, Kocak M, Nuhoglu I, Yılmaz M, Ucuncu O. (2010). Blood coagulation, fibrinolysis and lipid profile in patients with prolactinoma. *Clinical endocrinology*, 73(4), 502–507. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03752>.

140- Shahin D. (2011). Thrombocytopenia and leukocytosis are independent predictors of hyperprolactinemia in systemic lupus erythematosus patients. *The Egyptian Rheumatologist*. 33, 2, 77-83. <https://doi.org/10.1016/j.ejr.2011.03.001>.

141- Houssay BA, Anderson E. (1949). Diabetogenic action of purified anterior pituitary hormones. *Endocrinology*, 45(6), 627–629. <https://doi.org/10.1210/endo-45-6-627>.

142- Dourado M, Cavalcanti F, Vilar L, Cantilino A. (2020). Relationship between Prolactin, Chronic Kidney Disease, and Cardiovascular Risk. *International journal of endocrinology*, 2020, 9524839. <https://doi.org/10.1155/2020/9524839>

143- Aanderud S, Jorde R. (1988). ACTH deficiency, hyperprolactinemia and benign intracranial hypertension. A case report. *Acta endocrinologica*, 118(3), 346–350. <https://doi.org/10.1530/acta.0.1180346>.

144- Carrero JJ, Kyriazis J, Sonmez A, Tzanakis I, Qureshi AR, Stenvinkel P, Saglam M, Stylianou K, Yaman H, Taslipinar A, Vural A, Gok M, Yenicesu M, Daphnis E, Yilmaz MI. (2012). Prolactin levels, endothelial dysfunction, and the risk of cardiovascular events and mortality in patients with CKD. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 7(2), 207–215. <https://doi.org/10.2215/CJN.06840711>.

145- Mensah GA, Roth GA, Fuster V. (2019). The global burden of cardiovascular diseases and risk factors: 2020 and beyond. *J Am Coll Cardiol* 74(20):2529–32. doi: 10.1016/j.jacc.2019.10.009.

146- Bergheanu SC, Bodde MC, Jukema JW. (2017). Pathophysiology and treatment of atherosclerosis: Current view and future perspective on lipoprotein modification treatment. *Neth Heart J* 25(4):231–42. doi:10.1007/s12471-017-0959-2.

147- Ormazabal V, Nair S, Elfeky O, Aguayo C, Salomon C, Zuñiga FA. (2018). Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol* 17(1):122. doi: 10.1186/s12933-018-0762-4.

148- Bays HE. (2022), Evaluation and practical management of increased visceral fat: Should cardiologists lose sleep over it? *J Am Coll Cardiol* 79(13):1266–9. doi: 10.1016/j.jacc.2022.01.039.

149- Breves JP, Popp EE, Rothenberg EF, Rosenstein CW, Maffett KM, Guertin RR. (2020). Osmoregulatory actions of prolactin in the gastrointestinal tract of fishes. *Gen Comp Endocrinol* 298:113589. doi: 10.1016/j.ygcen.2020.113589.

150- Ziabreva EV, Bol'shakova TD, Gitel' EP, Lukovnikova LP, Podzolkov VI. (1986). [Role of prolactin in disorders of water and salt metabolism in patients with hypertension]. *Kardiologiya* 26(5):64–7.

151- Buckman MT, Peake GT, Robertson G. (1976). Hyperprolactinemia influences renal function in man. *Metabolism* 25(5):509–16. doi: 10.1016/0026-0495(76)90004-4.

152- Tanaka S, Shimamoto K, Takada T, Nakahashi Y, Ando T, Nishitani T, et al. (1985). Plasma prolactin levels in patients with essential hypertension, malignant hypertension and secondary hypertension. *Jpn J Med* 24(1):19–23. doi: 10.2169/internalmedicine1962.24.19

153- Oney T, Bellmann O, Kaulhausen H. (1988). Relationship between serum prolactin concentration, vascular angiotensin sensitivity and arterial blood pressure during third trimester pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 243(2):83–90. doi: 10.1007/BF00932973.

154- Leaños-Miranda A, Márquez-Acosta J, Cárdenas-Mondragón GM, Chinolla-Arellano ZL, Rivera-Leaños R. (2008). Urinary prolactin as a reliable marker for preeclampsia, its severity, and the occurrence of adverse pregnancy outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 93(7):2492–9. doi: 10.1210/jc.2008-0305.

- 155- Alawad ZM, Al-Omary HL. (2019). Maternal and cord blood prolactin level and pregnancy complications. *Pak J Med Sci* 35(4):1122–7. doi: 10.12669/pjms.35.4.558.
- 156- Krysiak R, Szkróbka W, Okopień B. (2021). Cardiometabolic risk factors in men with elevated macroprolactin content: A pilot study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 129(1):7–13. doi: 10.1055/a-0902-4439.
- 157- Daimon M, Kamba A, Murakami H, Mizushiri S, Osonoi S, Yamaichi M, et al. (2017). Association between serum prolactin levels and insulin resistance in non-diabetic men. *PloS One* 12(4):e0175204. doi: 10.1371/journal.pone.0175204.
- 158- Pala NA, Laway BA, Misgar RA, Dar RA. (2015). Metabolic abnormalities in patients with prolactinoma: response to treatment with cabergoline. *Diabetol Metab Syndr* 7:99. doi: 10.1186/s13098-015-0094-4.
- 159- Sobrinho LG, Horseman ND. (2019). Prolactin and human weight disturbances: A puzzling and neglected association. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*, 20(2), 197–206. <https://doi.org/10.1007/s11154-019-09503-1>.
- 160- Naliato EC, Violante AH, Caldas D, Lamounier Filho A, Loureiro CR, Fontes R, et al. (2007). Body fat in nonobese women with prolactinoma treated with dopamine agonists. *Clin Endocrinol (Oxf)* 67(6):845–52. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02973.
- 161- Freemark M, Avril I, Fleenor D, Driscoll P, Petro A, Opara E, et al. (2002). Targeted deletion of the PRL receptor: effects on islet development, insulin production, and glucose tolerance. *Endocrinology* 143(4):1378–85. doi: 10.1210/endo.143.4.8722.

- 162- Sorenson RL, Stout LE. (1995). Prolactin receptors and JAK2 in islets of langerhans: an immunohistochemical analysis. *Endocrinology* 136(9):4092–8. doi: 10.1210/endo.136.9.7649117.
- 163- Li M, Song Y, Rawal S, Hinkle SN, Zhu Y, Tekola-Ayele F, et al. (2020). Plasma prolactin and progesterone levels and the risk of gestational diabetes: A prospective and longitudinal study in a multiracial cohort. *Front Endocrinol (Lausanne)* 11:83. doi: 10.3389/fendo.2020.00083.
- 164- Ekinci EI, Torkamani N, Ramchand SK, Churilov L, Sikaris KA, Lu ZX, et al. (2017). Higher maternal serum prolactin levels are associated with reduced glucosa tolerance during pregnancy. *J Diabetes Investig* 8(5):697–700. doi: 10.1111/jdi.12634.
- 165- Fleenor DE, Freemark M. (2001). Prolactin induction of insulin gene transcription: roles of glucose and signal transducer and activator of transcription 5. *Endocrinology* 142(7):2805–10. doi: 10.1210/endo.142.7.8267.
- 166- Cejkova P, Fojtikova M, Cerna M. (2009). Immunomodulatory role of prolactin in diabetes development. *Autoimmun Rev* 9(1):23–7. doi: 10.1016/j.autrev.2009.02.031.
- 167- Wang T, Lu J, Xu Y, Li M, Sun J, Zhang J, et al. (2013). Circulating prolactin associates with diabetes and impaired glucose regulation: A population-based study. *Diabetes Care* 36(7):1974–80. doi: 10.2337/dc12-1893.
- 168- Ruiz-Herrera X, de Los Ríos EA, Díaz JM, Lerma-Alvarado RM, Martínez de la Escalera L. (2017). Prolactin promotes adipose tissue fitness and insulin sensitivity in obese males. *Endocrinology* 158(1):56–68. doi: 10.1210/en.2016-1444.

169- Wagner R, Heni M, Linder K, Ketterer C, Peter A, Böhm A, et al. (2014). Age-dependent association of serum prolactin with glycaemia and insulin sensitivity in humans. *Acta Diabetol* 51(1):71–8. doi: 10.1007/s00592-013-0493-7.

170- Jayashankar CA, Manohar A, Joshi A, Dwarakanathan V, Pinnelli VBK, Sarathi V, et al. (2022). Association of serum prolactin with type 2 diabetes mellitus: A comparative cross-sectional study from south India. *Cureus* 14(4):e23721. doi: 10.7759/cureus.23721.

171- Balbach L, Wallaschofski H, Völzke H, Nauck M, Dörr M, Haring R. (2013). Serum prolactin concentrations as risk factor of metabolic syndrome or type 2 diabetes? *BMC Endocr Disord* 13:12. doi: 10.1186/1472-6823-13-12.

172- Li J, Rice MS, Huang T, Hankinson SE, Clevenger CV, Hu FB, et al. (2018). Circulating prolactin concentrations and risk of type 2 diabetes in US women. *Diabetologia* 61(12):2549–60. doi: 10.1007/s00125-018-4733-9.

173- Wang T, Xu Y, Xu M, Ning G, Lu J, Dai M, et al. (2016). Circulating prolactin and risk of type 2 diabetes: A prospective study. *Am J Epidemiol* 184(4):295–301. doi: 10.1093/aje/kwv326.

174- Faria de Castro L, Alves Dos Santos Á, Augusto Casulari L, Ansaneli Naves L, Amorim Amato A. (2020). Association between variations of physiological prolactin serum levels and the risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 166:108247. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108247.

175- Landraf-Leurs MM, Weissmann A, Horl R, von Werder K, Scriba PC. (1977). Prolactin: a diabetogenic hormone. *Diabetologia* 13(2):99–104. doi: 10.1007/BF00745135.

176- Lopez-Vicchi F, De Winne C, Ornstein AM, Sorianello E, Toneatto J, Becu-Villalobos D. (2022). Severe hyperprolactinemia promotes brown adipose tissue whitening and aggravates high fat diet induced metabolic imbalance. *Front Endocrinol (Lausanne)* 13:883092. doi: 10.3389/fendo.2022.883092.

177- Lopez-Vicchi F, Ladyman SR, Ornstein AM, Gustafson P, Knowles P, Luque GM, et al. (2020). Chronic high prolactin levels impact on gene expression at discrete hypothalamic nuclei involved in food intake. *FASEB J* 34(3):3902–14. doi: 10.1096/fj.201902357.

178- Serri O, Li L, Mamputu JC, Beauchamp MC, Maingrette F, Renier G. (2006). The influences of hyperprolactinemia and obesity on cardiovascular risk markers: effects of cabergoline therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 64(4):366–70. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02469.

179- Shibli-Rahhal A, Schlechte J. (2009). The effects of hyperprolactinemia on bone and fat. *Pituitary* 12(2):96–104. doi: 10.1007/s11102-008-0097-3.

180- Luque GM, Lopez-Vicchi F, Ornstein AM, Brie B, De Winne C, Fiore E, et al. (2016). Chronic hyperprolactinemia evoked by disruption of lactotrope dopamine D2 receptors impacts on liver and adipocyte genes related to glucose and insulin balance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 311(6): E974–88. doi: 10.1152/ajpendo.00200.2016.

181- Reinholz J, Skopp O, Breitenstein C, Bohr I, Winterhoff H, Knecht S. (2008). Compensatory weight gain due to dopaminergic hypofunction: new evidence and own incidental observations. *Nutr Metab (Lond)* 5:35. doi: 10.1186/1743-7075-5-35.

182- Nilsson L, Binart N, Bohlooly-Y M, Brie B, De Winne C, Fiore E, et al. (2005). Prolactin and growth hormone regulate adiponectin secretion and receptor

expression in adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 331(4):1120–6. doi: 10.1016/j.bbrc.2005.04.026.

183- Asai-Sato M, Okamoto M, Endo M, Yoshida H, Murase M, Ikeda M, et al. (2006). Hypoadiponectinemia in lean lactating women: Prolactin inhibits adiponectin secretion from human adipocytes. *Endocr J* 53(4):555–62. doi: 10.1507/endocrj.k06-026.

184- Mendoza-Herrera K, Florio AA, Moore M, Marrero A, Tamez M, Bhupathiraju SN, et al. (2021). The leptin system and diet: A mini review of the current evidence. *Front Endocrinol (Lausanne)* 12:749050. doi: 10.3389/fendo.2021.749050.

185- Opland DM, Leininger GM, Myers MG. (2010). Modulation of the mesolimbic dopamine system by leptin. *Brain Res* 1350:65–70. doi: 10.1016/j.brainres.04.028.

186- Grove JCR, Gray LA, La Santa Medina N, Sivakumar N, Ahn JS, Corpuz TV, et al. (2022). Dopamine subsystems that track internal states. *Nature* 608 (7922):374–80. doi: 10.1038/s41586-022-04954-0.

187- Carvalho JC, Lisboa PC, de Oliveira E, Peixoto-Silva N, Pinheiro CR, Fraga MC, et al. (2016). Effects of early and late neonatal bromocriptine treatment on hypothalamic neuropeptides, dopaminergic reward system and behavior of adult rats. *Neuroscience* 325:175–87. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.03.046.

188- Sun R, Sugiyama M, Wang S, Kuno M, Sasaki T, Hirose T, et al. (2022). Inflammation in VTA caused by HFD induces activation of dopaminergic neurons accompanied by binge-like eating. *Nutrients* 14(18). doi: 10.3390/nu14183835.

189- Perez-Bonilla P, Santiago-Colon K, Leininger GM. (2020). Lateral hypothalamic area neuropeptides modulate ventral tegmental area dopamine

neurons and feeding. *Physiol Behav* 223:112986. doi: 10.1016/j.physbeh.2020.112986.

190- Leenaerts N, Jongen D, Ceccarini J, Van Oudenhove L, Vrieze E. (2022). The neurobiological reward system and binge eating: A critical systematic review of neuroimaging studies. *Int J Eat Disord*. doi: 10.1002/eat.23776.

191- Auriemma RS, De Alcubierre D, Pirchio R, Pivonello R, Colao A. (2018). The effects of hyperprolactinemia and its control on metabolic diseases. *Expert Rev Endocrinol Metab* 13(2):99–106. doi: 10.1080/17446651.2018.1434412.

192- Stewart WC, Baugh JE, Floyd ZE, Stephens JM. STAT 5 activators can replace the requirement of FBS in the adipogenesis of 3T3-L1 cells. (2004). *Biochem Biophys Res Commun* 324(1):355–9. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.09.053.

193- Auffret J, Viengchareun S, Carre N, Denis RG, Magnan C, Marie PY, et al. (2012). Beige differentiation of adipose depots in mice lacking prolactin receptor protects against high-fat-diet-induced obesity. *FASEB J* 26(9):3728–37. doi: 10.1096/fj.12-204958.

194- Zinger M, McFarland M, Ben-Jonathan N. (2003). Prolactin expression and secretion by human breast glandular and adipose tissue explants. *J Clin Endocrinol Metab* 88(2):689–96. doi: 10.1210/jc.2002-021255.

195- Kok P, Roelfsema F, Frölich M, Meinders AE, Pijl H. (2004). Prolactin release is enhanced in proportion to excess visceral fat in obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 89(9):4445–9. doi: 10.1210/jc.2003-032184.

196- Khurana S, Kuns R, Ben-Jonathan N. (1999). Heparin-binding property of human prolactin: a novel aspect of prolactin biology. *Endocrinology* 140(2):1026–9. doi: 10.1210/endo.140.2.6677.

197- Liu J, Zhang L, Fu J, Wang Q, Wang G. (2021). Circulating prolactin level is increased in metabolically healthy obesity. *Endocr Connect* 10(4):484–91. doi: 10.1530/EC-21-0040.

198- Delgrange E, Donckier J, Maiter D. (1999). Hyperprolactinaemia as a reversible cause of weight gain in male patients? *Clin Endocrinol (Oxf)* 50(2):271. doi: 10.1046/j.1365-2265.1999.00700.

199- Gunderson EP, Lewis CE, Lin Y, Sorel M, Gross M, Sidney S, et al. (2018). Lactation duration and progression to diabetes in women across the childbearing years: The 30-year CARDIA study. *JAMA Intern Med* 178(3):328–37. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.7978.

200- Zhang Z, Piro AL, Allalou A, Alexeeff SE, Dai FF, Gunderson EP, et al. (2022). Prolactin and maternal metabolism in women with a recent GDM pregnancy and links to future T2D: The SWIFT study. *J Clin Endocrinol Metab* 107 (9):2652–65. doi: 10.1210/clinem/dgac346.

201- Chanson P, Maiter D. (2019). The epidemiology, diagnosis and treatment of Prolactinomas: The old and the new. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*, 33(2), 101290. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101290>

202- Glezer A, Bronstein MD. (2015). Prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 44:71-8.

203- Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P, Briganti F, Pivonello R, Di Somma C, et al. (2003). Gender differences in the prevalence, clinical features and response to cabergoline in hyperprolactinemia. *Eur J Endocrinol*. 148:325-31.

- 204- Sosa-Eroza E, Cuevas-Ramos D, Domínguez B, Espinosa-Cárdenas E, Hinojosa-Amaya JM, Martínez-Cruz N, et al. (2023). Prolactinoma e hiperprolactinemia. Posicionamiento de la SMNE. *Rev Mex Endocrinol Metab Nutr.* 10(91):45-69.
- 205- Whittaker PG, Wilcox T, Lind T. (1981). Maintained fertility in a patient with hiperprolactinemia due to big big prolactin. *J Clin Endocrinol Metab* 53: 863-6.
- 206- Cattaneo F, Kappeler D, Muller B. (2001). Macroprolactinaemia, the major unknown in the differential diagnosis of hiperprolactinaemia. *Swiss Med Wkly* 131:122-6.
- 207- Vallete-Kasic S, Morange-Ramos I, Selim A, Gunz G, Morange S, Enjalbert A, Martin P, Jaquet P, Brue T. (2002). Macroprolactinemia revisited a study on 106 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 87:581-8.
- 208- Hattori N, Ikekubo K, Nakaya Y, Kitagawa K, Inagaki C. (2005). Immunoglobulin G subclasses and prolactin isoforms in macroprolactinemia due to antiPRL autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 90. 3036-44.
- 209- Mounier Ch, Trouillas J, Claustrat B, Duthel R, Estour B. (2003). Macroprolactinaemia associated with prolactin adenoma. *Human Reproduction* Vol.18, N° 4 853-7.
- 210- Olukoga AO. (2002). Macroprolactinemia is clinically important. *The journal Endocrinology & Metabolism* 87(10); 4833-4.
211. Kasum M, Oreskovic S, Zec I, Jezek D, Tomic V, Gall V, Adzic G. (2012). Macroprolactinemia: new insights in hyperprolactinemia. *Biochemia medica*, 22(2), 171–179. <https://doi.org/10.11613/bm.2012.020>.

212- De Schepper J, Schiettecatte J, Velkaniere B, Blumenfeld B et al. (2003). Clinical and biological characterization of Macroprolactinemia with and without PRL-IgG complexes. *Eur J Endocrinol* 149:201-7.

213- Hauache O, Rocha A, Maia Jr A, Maciel R, Vieira J. (2002). Screening for Macroprolactinaemia and pituitary imaging studies. *Clin Endocrinol Metab* 57: 327-31.

214- Hattori N. (1996). The frequency of macroprolactinemia in pregnant woman and the heterogeneity of its etiologies. *J Clin endocrinol Metab* 82: 586-90.

215- Suliman AM, Smith T, Gibney J, McKenna T. (2003). Frequent Misdiagnosis and Mismanagement of Hiperprolactinemic Patients before the introduction of Macroprolactin Screening: Application of a New Strict Laboratory Definition of Macroprolactinemia. *Clinical Chemistry* 49; 9 1504-9.

216- Rivero A, García A. (2011). “Diagnóstico bioquímico de la hiperprolactinemia monomérica”. *SCIELO*. 34: 145-152.

217- Vilar L, Moura E, Canadas V, Gusmão A, Campos R, Leal E, Teixeira L, Santos V, Gomes B, Lima M, Paiva R, Albuquerque JL, Egito CS, Botelho CA, Azevedo M, Casulari LA, Naves LA. (2007). Prevalência da macroprolactinemia entre 115 pacientes com hiperprolactinemia [Prevalence of macroprolactinemia among 115 patients with hyperprolactinemia]. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*, 51(1), 86–91. <https://doi.org/10.1590/s0004-27302007000100014>.

218- Aaron DC, Howlett TA. (2000). Pituitary incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 29: 205-21.

- 219- Fahie-Wilson MN, Ellis AR. (1998). Macroprolactin- What should we do about? Proceedings of the United Kingdom National External Quality Assurance Écheme meeting. *London: Association of Clinical Biochemists*. 3:121-3.
- 220- Rodríguez Espinoza J. (2004). Cambios en las proporciones de la macroprolactina durante el seguimiento de pacientes macroprolactinémicos. *Química Clínica* 23; (3).
- 221- Yuen YP, Lai JP, Au KM, Chan AY, Mak TW. (2003). Macroprolactin- α cause of pseudohyperprolactinaemia. *Hong Kong Med J*. 9(2): 119-21.
- 222- Biagetti B, Ferrer Costa R, Alfayate Guerra R, Álvarez García E, Berlanga Escalera, E., Casals, G., Esteban Salán, M., Granada Ibern, M. L., Gorrín Ramos J, López Lazareno N, Oriola J, Sánchez Martínez PM, Torregrosa Quesada ME, Urgell Rull E, García Lacalle C. (2022). Macroprolactin: From laboratory to clinical practice. *Endocrinología, diabetes y nutrición*, 69(1), 63–69. <https://doi.org/10.1016/j.endien.2022.01.001>.
- 223- Gilson G, Schmit P, Thix J, Hoffman JP, Humbel RL. (2001). Prolactin results for samples containing macroprolactin are method and sample dependent. *Clin Chem* 47:331-2.
- 224- Schneider W, Marcovitz S, Al-Shammari S, Yago S. (2001). Chevalier S. Reactivity of macroprolactin in common automated inmunoassays. *Clin Biochem* 34:469-73.
- 225- Sapin R, Kertesz G. (2003). Macroprolactin Detection by Precipitation with Ptrotein A- Sepharose: A rapid Screening Method Compared with Polyethylene Glycol Precipitation. *Clin Chem* 49(3): 502-5.

226- Fahie-Wilson MN, Soule SG. (1997). Macroprolactinemia: contribution to hyperprolactinaemia in a district hospital and evaluation of a screening test based on precipitation with polyethylen glycol. *Ann Clin Biochem* 34:252-8.

227- Leslie H, Courtney CH, Bell PM, Hadden DR, McCance DR, Ellis PK, Sheridan B, Atkinson AB. (2001). Laboratory and clinical experience in 55 patients with macroprolactinemia identified by a simple polyethylene glycol precipitation method. *J Clin Endocrinol Metab* 86(6): 2743-6.

228- Schlechte JA. (2002). The Macroprolactin problem. *J Clin Endocrinol Metab* 87 (12): 5408-5409.

229- Fahie-Wilson MN. (1999). Poliethylene Glycol Precipitation as Screening Method for Macroprolactinemia. *Clin Chem* 45: 436-7.

230- Hattori N, Inagaki C. (1997). Anti-prolactin auto antibodies cause asymptomatic hyperprolactinemia: bioassay and clearance studies of PRL- immunoglobulin G complex. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 3107-10.

231- Strachan MW, Wie Leng Teoh, Don-Wauchope AC, Seth J, Stoddart M and Beckett G J. (2003). Clinical and radiological features of patients with Macroprolactinaemia. *Clinical Endocrinology* 59:339-46.

232- Ellis MJ, Reed MR, Livesey JH. (2007). Cross-reactivities of macroprolactin and big-prolactin in three commercial immunoassays for prolactin: a chromatographic analysis. *Clinical biochemistry* 40:1285–1290.

233- Ramón JA, Peniche C, Castro FR, Sáez VM, Colás RM, Páez R. (2009). “Un método reproducible para obtener peg biramificado monofuncional de alta pureza”. *SCIELO*.32, no.6: 64-78. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422009000600012>.

234- Olukoga AO, Kane JW. (1999). Macroprolactinaemia: validation and application of the polyethylene glycol precipitation test and clinical characterization of the condition. *Clin Endocrinol* 51:119-26.

235- Vieira JA, Tachibana T, Obara LH, Maciel MB, Rui. (1998). Extensive Experience and Validation of Polyethyleneglycol Precipitation as a Screening Method for Macroprolactinemia. *Clinical Chemistry*, 8: 1758-1759.

236- Sandoval C, González B, Cheng S, Esquenazi Y, Mercado M. (2007). Identificación de macroprolactinemia en pacientes con hiperprolactinemia. *Ginecología y Obstetricia de México*, 8: 459-464.

237- McKenna TJ. (2009). Should macroprolactin be measured in all hyperprolactinaemic sera? *Clinical endocrinology*, 71(4), 466–469. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03577.x>

238- Hattori N, Ishihara T, Saiki Y. (2009). Macroprolactinaemia: prevalence and aetiologies in a large group of hospital workers. *Clinical endocrinology*, 71(5), 702–708. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03570.x>

239- Fahie-Wilson M, Smith TP. (2013). Determination of prolactin: the macroprolactin problem. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*, 27(5), 725–742. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2013.07.002>

240- Overgaard M, Pedersen SM. (2017). 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*. 26;55(11):1744-1753.

241- Lee DY, Oh YK, Yoon BK, Choi D. (2012). Prevalence of hyperprolactinemia in adolescents and young women with menstruation-related problems. *Am J Obstet*

Gynecol. Mar;206(3): 213.e1-5. doi: 10.1016/j.ajog.2011.12.010. Epub 2011 Dec 16. PMID: 22244474.

242- Mancini T, Casanueva FF, Giustina A. (2008). Hyperprolactinemia and prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* Mar;37(1):67-99, viii. doi: 10.1016/j.ecl.2007.10.013. PMID: 18226731.

243- Leite V, Cosby H, Sobrinho LG, Fresnoza A, Santos MA, Friesen HG. (1992). Characterization of big-big prolactin in patients with hiperprolactinoma. *Clin Endocrinol* 37: 365-72.

244- Hattori N. (2003). Macroprolactinemia: A new cause of hyperprolactinemia. *J Pharmacol Sci* 92:171-7.

245- Hattori N, Ikekubo K, Ishihara T, Moridera K, Hino M, Kurahachi H. (1994). Correlation of the antibody titers with serum prolactin levels and their clinical course in patients with anti-prolactin autoantibody. *Eur J Endocrinol.* 130(5):438-45.

246- Taghavi M, Khadjeh Dalouie M. (2007). [Evaluating the prevalence of macroprolactinemia and hyperprolactinemia and comparing their clinical and radiological signs in infertile women]. *J Reprod Infertil.* 8(2):182.

ANEXO 1

Confiando en lo expresado por cada paciente, y una vez eliminados los posibles factores que puedan interferir con los niveles hormonales (estrés, ejercicio físico, actividad sexual previa, o el consumo de ciertos medicamentos), se realiza la toma de muestras en condiciones de ayuno y con 30 minutos previos de reposo.

1. Código asignado al paciente con pedido de **PROLACTINEMIA**:

2. Fecha: ___/___/___ 3. Edad: ___ 4. Sexo: M / F / B / T

DIAGNÓSTICO PRESUNTIVO DE LA ORDEN PRESENTE:

Condiciones preanalíticas: (Marcar lo que corresponde)

5. Está en ayuno mayor a 4 horas? SI NO
6. Practicó sexo dentro de las 48 hs. anteriores? SI NO
7. Practicó ejercicio intenso en las 24 hs. anteriores? SI NO
8. Consume algún medicamento? NO SI Cuál?
9. Enfermedad crónica de base? NO SI Cuál?
- En Tratamiento?** NO SI
- Medicación:** NO SI Cual? _____
10. **Prolactinoma:** NO SI
- En Tratamiento? NO SI
- Medicación: NO SI Cual? _____
11. **Enfermedad de las Tiroides?** NO SI
- En Tratamiento?: NO SI
- Medicación: NO SI Cual? _____
12. **Depresión, Psicosis u otro trastorno psiquiátrico?** NO SI
- En Tratamiento?: NO SI
- Medicación: NO SI Cual? _____

ANEXO 2

NOTA DE CONFORMIDAD PARA EL DESARROLLO DEL PROYECTO

A los 09 días del mes de septiembre del año 2025, declaro haber leído y conocer el proyecto de investigación titulado: FRECUENCIA DE HIPERPROLACTINEMIA Y MACROPROLACTINEMIA EN PACIENTES DEL LABORATORIO CENTRAL DE REDES Y PROGRAMAS DE CORRIENTES.

Se extiende en este acto mi conformidad para su presentación, como trabajo de tesis final de la carrera de Especialización en Bioquímica Clínica Área Endocrinología de la Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales (FCEQyN) – Universidad Nacional de Misiones (UNaM).



Gerardo Marcelo Andino

Director del Laboratorio Central de Redes y Programas
de Corrientes Bioquímico (MP 0366)
Magister en Educación virtual en ciencias de la salud

Lugar: Corrientes, Capital.

Fecha: 09/09/25