

Recibido: 19-06-2023 · Aceptado: 01-08-2023 · Publicado: 18-08-2023

ACTUALIZACIÓN DE ENFOQUES DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS EN ADENOMAS HIPOFISIARIOS PRODUCTORES DE PROLACTINA: REVISIÓN NARRATIVA

Update of diagnostic and therapeutic approaches in prolactin-producing pituitary adenomas: Narrative review

 Jhoanna Cristina Almeida Alvarado ⁽¹⁾	jhoanna.almeida@esPOCH.edu.ec
 María Cristina Falconi Valencia ^{(2) *}	mcristina.falconi@esPOCH.edu.ec
 Gladys Cristina Flores Arévalo ⁽²⁾	gladys.flores@esPOCH.edu.ec
 Naomi Salomé Escobar Bermeo ⁽¹⁾	naomi.escobar@esPOCH.edu.ec

⁽¹⁾ Médica Especialista en Medicina Interna, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Facultad de Salud Pública, Carrera de Medicina. Grupo de investigación MEDINT.

⁽²⁾ Carrera de Medicina, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Panamericana Sur km 1 ½, EC060155, Riobamba-Ecuador.

Correspondencia: María Cristina Falconi Valencia; Escuela de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Panamericana Sur km 1 ½, EC060155, Riobamba-Ecuador, correo electrónico: mcristina.falconi@esPOCH.edu.ec.

RESUMEN

Introducción: Un prolactinoma es aquel adenoma productor de prolactina que puede clasificarse en dependencia de su tamaño e invasión local como microadenoma o macroadenoma. Es una patología muy común que afecta a 50 por cada 100.000 personas. Su fisiopatología se basa en un desequilibrio en la función del eje hipotálamo-hipofisario. **Objetivo.** Identificar los enfoques diagnósticos y terapéuticos en adenomas hipofisarios productores de prolactina en la actualidad. **Método.** Revisión bibliográfica de tipo narrativa. Se incluyó información de revistas, libros e informes, que tuvieran como máximo 6 años de anterioridad y que hablaran de los temas señalados, excluyendo documentos realizados en idiomas diferentes. **Resultados.** Se encontraron 65 documentos de los cuales se incluyeron 31 bibliografías que cumplieron con los criterios de selección propuestos. **Discusión.** El diagnóstico actual se basa en la presencia de hiperprolactinemia (niveles altos de prolactina en sangre), que puede estar acompañado de otras manifestaciones como aumento de peso, hipogonadismo, e incluso síntomas compresivos. Se confirma con una resonancia magnética de silla turca simple y contrastada. En cuanto al tratamiento, puede ser quirúrgico o farmacológico. Se opta por el primero cuando el prolactinoma está causando síntomas compresivos, y el segundo cuando aún es posible que este disminuya su tamaño. **Conclusiones.** El diagnóstico del prolactinoma se basa en manifestaciones clínicas por hiperprolactinemia y la resonancia magnética con gadolinio. Descartar otras causas de hiperprolactinemia es importante. La terapia inicial son agonistas dopaminérgicos, preferentemente cabergolina, pero la extirpación quirúrgica puede ser considerada según el tamaño del adenoma y respuesta a fármacos.

Palabras clave: Prolactinoma, hiperprolactinemia, agonistas dopaminérgicos.

ABSTRACT

Introduction: Prolactinoma is a prolactin-producing adenoma that can be classified based on its size and local invasion as either a microadenoma or a macroadenoma. It is a common condition that affects 50 per 100,000 people. Its pathophysiology is characterized by an imbalance in the hypothalamic-pituitary axis. **Objective.** To identify current diagnostic and therapeutic approaches in prolactin-producing pituitary adenomas. **Method.**

Narrative literature review. Information from journals, books, and reports published within the last 6 years was included, focusing on the specified topics and excluding documents in different languages. **Results.** A total of 65 documents were found, of which 31 met the selection criteria and were included in the review. **Discussion.** The current diagnosis is based on the presence of hyperprolactinemia (elevated levels of prolactin in the blood), which may be accompanied by other manifestations such as weight gain, hypogonadism, and even compressive symptoms. It is confirmed through contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the sella turcica. As for treatment, surgical or pharmacological approaches are considered. Surgery is preferred when the prolactinoma causes compressive symptoms, while pharmacological treatment is opted for when reducing the tumor size is still feasible. **Conclusions.** The diagnosis of prolactinoma is based on clinical manifestations of hyperprolactinemia and gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging. Excluding other causes of hyperprolactinemia is crucial. Initial therapy consists of dopamine agonists, preferably cabergoline, though surgical resection may be considered depending on adenoma size and response to medications

Keywords: Prolactinoma, hyperprolactinemia, dopaminergic agonists.

»» 1. Introducción

Un prolactinoma es aquel adenoma productor de prolactina, esta hormona polipeptídica se sintetiza principalmente en las células lactotropas de la adenohipófisis, cuenta con funciones como el regular la secreción láctea, controlar el crecimiento y desarrollo endocrino y metabólico, procesos de reproducción e inmunorregulación (1). Dentro de su presentación clínica causan principalmente síntomas de hiperprolactinemia, y según la compresión mecánica de las estructuras locales que provoquen, pueden alterar el campo visual (2). Los prolactinomas son uno de los principales adenomas hipofisarios y constituyen hasta un 50% de dichos tumores, tomando en cuenta los estudios epidemiológicos sobre los adenomas hipofisarios se menciona que la prevalencia es mucho mayor de lo que se pensaba hace varios años, la prevalencia y recurrencia de estos es de aproximadamente 50 por cada 100.000 personas y de 3 a 5 casos nuevos por 100.000 al año (3,4).

Los adenomas hipofisarios productores de prolactina se pueden clasificar en base a su tamaño, diseminación e invasión local, dividiéndose en dos grandes grupos: microadenomas y macroadenomas. Entendiendo al primer grupo como aquellas prolactinomas que miden menos de 10 milímetros y se limitan a la silla turca, mientras que al segundo grupo como aquellos que miden más de 10 milímetros y pueden invadir otras estructuras como el quiasma óptico, los senos esfenoideos y cavernosos (5,6). Se los catalogan como tumores funcionales que afectan a las células lactotropas (7). Dentro de su fisiopatología se puede mencionar que esta afección se da debido a un

desbalance o desequilibrio en la función del eje hipotálamo hipofisario, que da como resultado una alteración en la secreción de prolactina. La hipersecreción de esta hormona afecta varios procesos, siendo uno de los más importantes la disminución de secreción de la hormona liberadora de gonadotropinas, misma que se sintetiza en el hipotálamo. Esto ocasiona diversos problemas que afectan de manera diferente a los hombres y a las mujeres. En los hombres provoca una disminución en la liberación de testosterona, y en las mujeres una inhibición en la producción de estrógenos y progesterona (8).

Por otro lado, para el diagnóstico de esta patología además del cuadro clínico mencionado el método de imagen recomendado es la resonancia magnética de silla turca simple y con contraste endovenoso de gadolinio, obteniendo mayor especificidad en la identificación de un posible macro o microprolactinoma (9). Además, es de suma importancia reconocer los objetivos del tratamiento que consisten en la disminución de la síntesis de prolactina, restauración de la función gonadal y disminución del tamaño tumoral en el caso de los prolactinomas, los cuales se hacen efectivos mediante el uso de los agonistas dopaminérgicos como la cabergolina, bromocriptina, quinagolida, los cuales se administran por vía oral, siendo la cabergolina el medicamento de elección por su bajo porcentaje de efectos adversos y fácil administración (10). La pregunta que se planteó para el presente trabajo de investigación fue "¿Cuáles son los enfoques diagnósticos y terapéuticos en adenomas hipofisarios productores de prolactina en la actualidad?"

»» 2. Metodología

La presente investigación se realizó a través de una revisión bibliográfica de tipo narrativa. Para recopilar la información se utilizaron las siguientes bases de datos: Google Scholar, SciELO, Elsevier, PubMed. También se incluyeron documentos de instituciones de renombre como: Mayo clinic, National Institutes of Health (NIH), y Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos. Además, se tomó en cuenta los libros: “Patología Estructural y Funcional”, “Manual Washington de especialidades clínicas endocrinológicas”, “Manual de farmacología y terapéutica”, y “Guía Farmacológica”. Se utilizaron repositorios de tres universidades: “Pontificia Universidad Católica del Ecuador”, “Universidad Estatal del Sur de Manabí”, y “Universidad de Cantabria”.

Como estrategias de búsqueda se seleccionaron las siguientes palabras claves: Prolactinoma, hiperprolactinemia, agonistas dopaminérgicos. Se utilizó el conector “AND” para conjugar prolactinoma con hiperprolactinemia; y el conector “not” para evitar documentos que hablaran sobre carcinomas y tumores no funcionales. En cuanto a los criterios de selección, se incluyeron solo aquellos documentos que tenían máximo seis años desde su publicación; es decir, documentos que fueron publicados desde el 2018 hasta el 2023, excepto los libros “Patología Estructural y Funcional”, y “Manual de farmacología y terapéutica”. Asimismo, se incluyeron aquellos en los que sus contenidos estuviesen relacionados con diagnóstico y tratamiento. Por otro lado, se excluyó información que solo estaba disponible en otros idiomas que no fueran español o inglés.

»» 3. Resultados

Para la presente revisión bibliográfica se encontraron 65 documentos, entre informes, revistas y libros, además de revisiones bibliográficas narrativas acerca del tema en cuestión. Se revisó detalladamente el material recolectado descartándose aquellas publicaciones que no cumplían con los criterios de inclusión planteados: 18 se descartaron porque la información hacía referencia a patologías similares como acromegalia, 9 se descartaron porque estaba en otros idiomas como portugués e italiano, 7 se descartaron porque no daban suficiente información sobre el tratamiento

actualizado. De esta forma, se utilizaron un total de 31 bibliografías que contenían la información requerida y cumplían con los parámetros descritos sobre los aspectos fundamentales que estaban a favor en la investigación.

»» 4. Discusión

4.1. Diagnóstico

4.1.1. Cuadro clínico

Según Auriemma, Olarescu y colaboradores, los prolactinomas tienen un buen pronóstico, y su cuadro clínico varía por la presencia de hiperprolactinemia y posibles efectos compresivos que puede llegar a ocasionar el adenoma, lo que generalmente resulta en cefalea, defectos del campo visual e hipopituitarismo (11,12). De manera general Auriemma y sus colaboradores mencionan que en ambos sexos los altos niveles de prolactina producen aumento de peso, retraso en el desarrollo puberal, hipogonadismo, infertilidad, galactorrea y osteopenia u osteoporosis y especifican que en los hombres la clínica se caracteriza por reducción de la libido, disfunción eréctil y ginecomastia y que por otro lado en las mujeres lo característico es la oligomenorrea, sequedad vaginal, irritabilidad y depresión e incluso hacen énfasis en la existencia del síndrome clásico de amenorrea-galactorrea en el sexo mujer (11).

Un estudio retrospectivo realizado en el Departamento de Endocrinología del Shaukat Khanum Memorial Cancer Hospital and Research Center (SKMCH & RC) refiere que los síntomas más predisponentes en mujeres fueron irregularidades menstruales (73,2%), dolor de cabeza (47,9%) y galactorrea (42,3%). Mientras que, en los hombres se presentaron alteración visual (80,6 %), seguida del dolor de cabeza (75,0 %) y disfunción eréctil (30,6 %) (13). Militello por su parte menciona que el hipogonadismo presente en ambos sexos a causa de hiperprolactinemia produce efectos clínicos directos como la disminución de la densidad mineral ósea con pérdida predominante de hueso trabecular vertebral e incremento en el

riesgo de fracturas (14).

4.1.2. Exámenes de laboratorio

En el manual de Washington de especialidades clínicas "Endocrinología", Fukuhara y sus colaboradores y Shimon orientan a que el examen de laboratorio de predilección en el prolactinoma es la determinación de niveles altos de prolactina, y se asocia a infertilidad en el 7 % al 20 % de las mujeres y en el 2 % al 4 % de los hombres (15). Leca y sus colaboradores refieren que para determinar los niveles de prolactina se utilice el análisis inmunoradiométrico, en el cual suele presentarse el "efecto de gancho" principalmente en pacientes con concentraciones de prolactina normales o levemente elevadas, en dicho efecto aparecen anticuerpos saturados con grandes cantidades de prolactina que conduce a una falsa hipoprolactinemia, por lo que suele realizarse adicionalmente una determinación adicional de la prolactina en suero diluido en el cual, si la muestra diluida indica una concentración mayor, se establece el diagnóstico hiperprolactinemia (16).

Después de realizar el diagnóstico de hiperprolactinemia los estudios de laboratorio siguientes deben incluir:

- Determinación de hormona estimulante de la tiroides (TSH) para evaluar la función hipofisaria.
- Perfil metabólico completo para excluir anomalías renales y hepáticas.
- Una prueba de embarazo en las mujeres premenopáusicas.
- Concentraciones séricas de factor de crecimiento insulínico de tipo 1 (IGF-1)
- Cortisol de las 8:00 h, hormona adenocorticotrópica o corticotropina
- Hormona luteinizante (LH) y hormona folículo estimulante (FSH)
- Testosterona (5).

4.1.3. Exámenes de imagen

Warrick y Ruilova con sus colaboradores mencionan que la prueba de elección para la detección de prolactinomas es la resonancia magnética debido a que evalúa lesiones hipofisarias con mayor eficacia

(17,18). Esta prueba se realiza cuando hay exceso de la hormona prolactina donde se excluyen las causas secundarias o a su vez cuando presentan síntomas como cefalea.

En el artículo publicado por Murillo recomienda que el estudio imagenológico se enfoque en T1 y T2 después de aplicar contraste de gadolinio (19). Además, Arteaga, Henao y Fukujara acotan que el estudio proporciona detalles anatómicos más concisos como el tamaño del tumor para identificar si se está ante un hallazgo de microprolactinoma <1 cm, macroprolactinoma > 1 cm o un prolactinoma gigante > 4 cm, así también, las relaciones con las estructuras adyacentes (quiasma óptico y senos cavernosos) (20,21).

4.2. Diagnóstico diferencial

Al identificar una hiperprolactinemia se debe excluir la causa desencadenante la cual puede ser patológica, farmacológica o a su vez fisiológica, por esto se recomienda realizar pruebas de función renal, hepática e incluir perfil tiroideo si el cuadro clínico del paciente lo requiere.

Para Venkatesh y Rajini Kanth se deben considerar algunos estudios complementarios en los cuales se puedan descartar patologías específicas como el síndrome de ovario poliquístico y en algunos casos de mujeres con cuadros de amenorrea e hiperprolactinemia es indispensable descartar un embarazo (22,23).

También, se debe tener en cuenta los niveles de prolactina dado que si estos se encuentran alterados se debe buscar las causas que lo está provocando, en las cuales se incluyen: fármacos (fenotiazinas, haloperidol, metoclopramida, metildopa, reserpina, verapamilo, antidepresivos tricíclicos, abuso crónico de opiáceos y cocaína) o la presencia de adenomas tanto hipofisarios como hipotalámicos (24).

Al encontrar un macroprolactinoma se recomienda analizar los ejes hipofisarios y el factor de crecimiento insulínico de tipo 1 (IGF-1) el cual ayuda a descartar posibles tumores cosecretores de la hormona de crecimiento. Además, se debe mencionar que se denomina idiopática cuando no se establece la causa que produce la hiperprolactinemia (24).

4.3. Tratamiento

El objetivo principal del tratamiento en los adenomas hipofisarios productores de prolactina se basa principalmente en evitar su crecimiento, prevenir o revertir la compresión local y conservar la función trófica de la glándula (25). Varios estudios confirman que el tratamiento de primera línea para tratar los adenomas hipofisarios productores de prolactina son los análogos de dopamina; y en casos específicos, se puede optar por cirugía (26). La investigadora López señala que el 90% de los casos solo requerirán de tratamiento farmacológico, sin necesidad de intervenciones más invasivas (27).

4.3.1. Farmacológico

Dentro de los análogos de dopamina se mencionan principalmente dos fármacos: bromocriptina y cabergolina. En el artículo publicado por Ruivola y sus colaboradores, y en la tesis escrita por Fuentes, se menciona que la cabergolina tiene un efecto mucho mejor en los pacientes, además de presentarse menos efectos adversos. Por otro lado, en el artículo realizado por Inder y Jang se añade también a la quinagolida, y se afirma además que la cabergolina es superior a estos otros dos fármacos sobre todo debido a que muchos adenomas son resistentes a ambos, y agregan que la bromocriptina actualmente es poco utilizada, salvo en el caso de algunos médicos que siguen recomendando su uso para mujeres que quieran embarazarse. En este mismo artículo se menciona un gran estudio realizado por Calao y sus colaboradores en el año 2000, donde aseveran que los pacientes que padecen de adenomas hipofisarios productores de prolactina resistentes han presentado falla terapéutica con el uso de bromocriptina y quinagolida, y ha requerido de dosis más elevadas de cabergolina para su tratamiento, en comparación con los pacientes que fueron tratados por primera vez con cabergolina.

A continuación, en el Anexo 1 se presenta una tabla resumen con los datos principales del tratamiento recomendado de los tres fármacos señalados anteriormente (28,29).

4.3.2. Tratamiento Quirúrgico

La cirugía es considerada el tratamiento de segunda línea para los adenomas hipofisarios productores de prolactina, siendo la técnica más utilizada la resección transesfenoidal transnasal (30). La cirugía vía transnasal se la entiende como “un tipo de cirugía en la que se introducen instrumentos (endoscopio, curetas) a través de las narinas o fosas nasales y el seno esfenoidal para acceder a la hipófisis y extraer tumores presentes en la glándula o cerca de ella”. Los autores López y Rojas y sus colaboradores concuerdan en que es esencial que el neurocirujano encargado de la operación tenga experiencia y se encuentre en un servicio de salud que contenga todo lo necesario para realizar la intervención quirúrgica, caso contrario habrá más recidiva y complicaciones.

La autora Fuentes en su investigación indica que la cirugía está reservada para aquellos pacientes que no logran regular los valores de prolactina aun con dosis máximas de los fármacos señalados, que muestren síntomas y signos de compresión o que presenten apoplejía sintomática. Esta afirmación se comprueba también en el artículo de Ruilova y sus colaboradores. En el artículo elaborado por Inder y Jang se agregan las siguientes indicaciones: pacientes que no toleran el tratamiento con análogos de dopamina, rinorraquia, lesiones quísticas, y para obtener confirmación diagnóstica.

Las complicaciones más comunes en esta operación son:

- Daños en la vasculatura principal, incluyendo las arterias carótidas internas y las arterias cerebrales anteriores.
- Disminución de la agudeza visual o ceguera, ya sea por hemorragias, desvascularización del quiasma óptico o por lesión en el aparato ocular.
- Hipopituitarismo transitorio o permanente.
- Fístula de líquido cefalorraquídeo, que aumenta las posibilidades de padecer: meningitis, hemorragia intracraneal, neumoencéfalo.
- Epistaxis.

- Diabetes insípida.
- Muerte (31).

»» 5. Conclusiones

El diagnóstico del prolactinoma en la actualidad considera las manifestaciones clínicas ocasionadas por la hiperprolactinemia y posibles efectos compresivos que puede ocasionar el adenoma, confirmándose con la resonancia magnética de silla turca simple y con contraste endovenoso de gadolinio. Es importante descartar otras causas de hiperprolactinemia ya sea por procesos fisiológicos, patológicos o farmacológicos.

La primera opción terapéutica son los agonistas dopaminérgicos, prefiriéndose el uso de cabergolina por su eficacia, seguridad y mayor vida media plasmática. Se debe considerar extirpación quirúrgica dependiendo el tamaño del adenoma, la respuesta a los fármacos y lesiones acompañantes que puedan existir.

»» 6. Agradecimientos

Es grato expresar nuestro más sincero agradecimiento a la Carrera de Medicina de la Facultad de Salud Pública de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, que nos ha orientado e impulsado en nuestra formación como investigadores.

»» 7. Conflictos de interés

Los autores y la institución declaran que no tienen conflicto de interés que puedan afectar directa o indirectamente la revisión bibliográfica planteada.

»» 8. Limitaciones de responsabilidades

Los autores declaran que todo lo expuesto en el presente trabajo es completamente su responsabilidad y no de la institución a la que pertenecen.

»» 9. Fuentes de apoyo

El financiamiento del presente trabajo proviene de los mismos autores.

»» 10. Referencias bibliográficas

1. Kumar V, Abbas A, Aster J. Robbins y Cotran Patología Estructural y Funcional [Internet]. 9th

ed. Vol. 1. Elsevier; 2015 [cited 2022 Nov 2]. 64–66 p. Available from: <https://booksmedicos.org/robbins-y-cotran-patologia-estructural-y-funcional-9a-edicion/#more-124393>

2. Vroonen Laurent, Daly A, Beckers A. Epidemiology and Management Challenges in Prolactinomas . *Neuroendocrinology* [Internet]. 2019 [cited 2023 Jul 14];109(1):20–7. Available from: <https://karger.com/nen/article/109/1/20/227214/Epidemiology-and-Management-Challenges-in>
3. Chanson F, Maiter D. La epidemiología, diagnóstico y tratamiento de los prolactinomas: lo viejo y lo nuevo. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2019 [cited 2023 Jul 14];33(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31326373/>
4. Elazime Z, Amine M, Remok N, Aynaou H, Salhi H, Ouahabi H. Prolactinomas in Moroccan Population: Clinical, Paraclinical, Therapeutic, and Evolutionary Aspects. *Careus* [Internet]. 2022 [cited 2023 Jul 14];14(11):1–9. Available from: https://assets.cureus.com/uploads/original_article/pdf/115719/20221215-9941-185taah.pdf
5. Baranski, McGill, Silverstein. *Manual Washington de especialidades clínicas endocrinología* [Internet]. 4th ed. Vol. 1. Wolters Kluwer; 2019 [cited 2023 Jul 1]. Available from: <https://medilibro.com/product/manual-washington-de-especialidades-clinicas-endocrinologia/>
6. Goldman S. Tumores hipofisarios. *Manual MSD* [Internet]. 2021 [cited 2023 Jul 14]; Available from: <https://www.msmanuals.com/es-ec/professional/trastornos-neuro%C3%B3gicos/tumores-intracranianos-y-medulares/tumores-hipofisarios>
7. Chacón A, Durán E, Mascote L. Epidemiología de los adenomas hipofisarios: una vista de América Latina y el mundo. *Neurociencias Journal* [Internet]. 2021 [cited 2023 Jul 14];28(3):45–68. Available from: <https://neurocienciasjournal.com/index.php/neurocienciasjournal/article/view/256/265>
8. Isea S, Vilela M, Aure G, Camperos P. Caracterización clínico-epidemiológica de pacientes con hiperprolactinemia y adenomas hipofisarios productores de prolactina. *Revista Científica CMDLT* [Internet]. 2021 [cited 2023 Jul 14];15(1):1–8. Available from: <https://cmdltditorial.org/index.php/CMDLT/article/view/160/27>

9. Maiter D. Management of Dopamine Agonist-Resistant Prolactinoma. *Neuroendocrinology* [Internet]. 2019 [cited 2023 Jul 14];109(1):42–50. Available from: <https://karger.com/nen/article/109/1/42/227218>
10. Fuentes N. Caracterización clínica y de laboratorio de los pacientes con diagnóstico de prolactinoma en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo durante el periodo enero 2015 - enero 2018. [Internet]. [Quito]: Pontificia Universidad Católica del Ecuador; 2018 [cited 2023 Jul 14]. Available from: <http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/15538/TESES%20PROLACTINOMAS.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
11. Auriemma R, Pirchio R, Pinovello C, Grifalos F, Colao A, Pinovello R. Approach to the patient with prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2023 [cited 2023 Jul 14];00(0):1–24. Available from: 1. <https://academic.oup.com/jcem/advance-article/doi/10.1210/clinem/dgad174/7089196>
12. Olarescu N, Pérez L, Gatto F, Cuny T, Tichomirowa M, Tamango G, et al. Prolactinomas agresivos y malignos. *Neuroendocrinology* [Internet]. 2019 [cited 2023 Jul 14];109(1):57–69. Available from: <https://karger.com/nen/article/109/1/57/227212/Aggressive-and-Malignant-Prolactinomas>
13. Irfan H, Shafiq W, Imran A, Ashfaq S, Attaullah S, Munir A, et al. Prolactinoma: características clínicas, manejo y resultado. *Careus* [Internet]. 2022 [cited 2023 Jul 14];14(10). Available from: <https://www.cureus.com/articles/115792-prolactinoma-clinical-characteristics-management-and-outcome#!/>
14. Militello J, Massi M. Hiperprolactinemia. *Salud de la mujer* [Internet]. 2019 [cited 2023 Jul 14];1:616–38. Available from: http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/147808/Documento_completo.pdf?sequence=1
15. Fukuhara N, Nishiyama M, Iwasaki Y. Update in pathogenesis, diagnosis, and therapy of prolactinoma. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2022 [cited 2023 Jul 14];14(15). Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/14/15/3604>
16. Leca B, Mytilinaiou M, Tsoli M, Epure A, Aylwin G, Randeve H, et al. Identification of an optimal prolactin threshold to determine prolactinoma size using receiver operating characteristic analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2021 [cited 2023 Jul 14];11:1–7. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-89256-7#citeas>
17. Ruvilova K, Vela T, Bravo I, Medina L. Diagnóstico y tratamiento de prolactinoma. *Reciamuc* [Internet]. 2021 [cited 2023 Jul 14];5(1):140–7. Available from: <https://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/602/927>
18. Inder W, Jang C. Treatment of Prolactinoma. *Medicina (B Aires)* [Internet]. 2022 [cited 2023 Jul 14];58(8):1–17. Available from: <https://www.mdpi.com/1648-9144/58/8/1095>
19. Castro J, Espinosa E, Sosa E. Prolactinomas: ¿existe algún hallazgo en la RM al diagnóstico asociado con la resistencia a la cabergolina? . *Revista mexicana de endocrinología, metabolismo y nutrición* [Internet]. 2023 [cited 2023 Jul 14];10:1–6. Available from: https://www.revistadeendocrinologia.com/files/rme_23_10_1_001-006.pdf
20. Arteaga A. Hiperprolactinemia: prevalencia, diagnóstico, causa y consecuencias. [Internet]. [Jipijapa]: Universidad Estatal del Sur de Manabi; 2022 [cited 2023 Jul 14]. Available from: <https://repositorio.unesum.edu.ec/bitstream/53000/4877/1/Alenny%20Gema%20Arteaga%20Cuadros.pdf>
21. Vega D, Suescún J, Pedraza P, Pereira R. Prolactinoma en una adolescente como causa de alteraciones visuales. *Revista cubana de pediatría* [Internet]. 2018 [cited 2023 Jul 14];90(1):141–8. Available from: <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v90n1/ped13118.pdf>
22. Venkatesh B. Prolactinoma Differential Diagnoses. *Medscape* [Internet]. 2022 [cited 2023 Jul 14];1. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/124634-differential?reg=1>
23. Rajini K, Bhusal K. Prolactinoma. *Statpearls* [Internet]. 2023 [cited 2023 Jul 14];1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459347/>
24. Carmichael J. Prolactinoma . *Manual MSD* [Internet]. 2023 [cited 2023 Jul 14]; Available from: <https://www.msdmanuals.com/professional/endocrine-and-metabolic-disorders/pituitary-disorders/prolactinoma>
25. Castro M, Pascual E, Ortiz A, Escobar H. Adenomas hipofisarios y adenomas

