

Prolactinoma e hiperprolactinemia. Posicionamiento de la SMNE

Prolactinoma and hyperprolactinemia. Positioning of the SMNE

ERNESTO SOSA-EROZA^{1,2*}, DANIEL CUEVAS-RAMOS^{1,3}, BENITO DOMÍNGUEZ^{1,4}, ETUAL ESPINOSA-CÁRDENAS^{1,2}, JOSÉ M. HINOJOSA-AMAYA^{1,5}, NAYELI MARTÍNEZ-CRUZ^{1,6}, VICTORIA MENDOZA-ZUBIETA^{1,7}, MOISÉS MERCADO-ATRI^{1,8}, CLAUDIA RAMÍREZ-RENTERÍA^{1,8}, MA. GABRIELA RANGEL-SÁNCHEZ^{1,9}, ALFREDO REZA-ALBARRÁN^{1,10}, ALEIDA DE J. RIVERA-HERNÁNDEZ^{1,11} Y MARICELA VIDRIO-VELÁZQUEZ^{1,12}

¹Grupo de Trabajo en Neuroendocrinología, Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología A.C., Ciudad de México; ²Servicio de Endocrinología, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México; ³Departamento de Endocrinología y Metabolismo, Clínica de Neuroendocrinología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México; ⁴Policlínica Laguna, Torreón, Coah.; ⁵Departamento de Medicina Interna, Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario Dr. José E. González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, N.L.; ⁶Coordinación de Endocrinología, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, Ciudad de México; ⁷Jefatura de Enseñanza, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México; ⁸Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México; ⁹Servicio de Endocrinología, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades Lic. Ignacio García Téllez, Centro Médico Nacional de Occidente, Guadalajara, Jal.; ¹⁰Departamento de Endocrinología y Metabolismo, Clínica de Paratiroides y Hueso, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México; ¹¹Jefatura de Endocrinología Pediátrica, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México; ¹²Investigación, UNICAMO, Guadalajara, Jal. México

RESUMEN

La hiperprolactinemia es una causa muy frecuente de consulta en la práctica cotidiana, pero solamente en algunos casos de hiperprolactinemia significativa y persistente se puede identificar un adenoma del lactotrofo como la causa. En este trabajo se presentan algunas recomendaciones de abordaje, diagnóstico y tratamiento de la hiperprolactinemia/prolactinoma, con énfasis en escenarios de difícil decisión o en situaciones especiales como el embarazo o la edad pediátrica. Sin pretender ser considerado una guía clínica o un consenso, la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología A. C., y en particular el Grupo de Trabajo en Neuroendocrinología, presentan este documento en el que se sintetiza información reciente y relevante que ha sido analizada y organizada por especialistas relacionados con el tema.

Palabras clave: Prolactinoma. Hiperprolactinemia. Cabergolina.

ABSTRACT

Hyperprolactinemia is a very frequent cause for evaluation in daily medical practice, but only some cases with significant and persistent hyperprolactinemia are related to a lactotroph adenoma. We present some recommendations for the diagnostic approach and management of hyperprolactinemia/prolactinoma, emphasizing clinical scenarios where decision may be difficult or in special situations such as pregnancy or pediatric age. This paper does not pretend to be considered a clinical guideline or a consensus, nonetheless, the Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología A.C., and in particular the Neuroendocrinology Task Group, presents this document that shows recent and relevant information that has been analyzed and organized by specialists related to the topic.

Keywords: Prolactinoma. Hyperprolactinemia. Cabergoline.

*Correspondencia:

Ernesto Sosa-Eroza
E-mail: esosae@yahoo.com

Fecha de recepción: 12-02-2023
Fecha de aceptación: 13-02-2023
DOI: 10.24875/RME.M23000026

Disponible en internet: 05-07-2023
RevMexEndocrinolMetabNutr.2023;10(SUPL 1):45-69

INTRODUCCIÓN

Biología básica y regulación de la secreción de prolactina

La prolactina (PRL) es una hormona polipeptídica sintetizada y secretada principalmente (pero no exclusivamente) por las células lactotróficas de la hipófisis anterior¹. El gen que codifica la PRL está localizado en la región cromosómica 6p22.3 y pertenece a la misma familia que los genes que codifican para hormona de crecimiento (GH) y somatotactina, con las cuales tiene una homología del 20% en su secuencia de aminoácidos. La mayor parte de la PRL circulante consiste en una proteína de 199 aminoácidos y 23 kDa de peso molecular¹. Existen además fragmentos de PRL que resultan de su procesamiento proteolítico postraduccional como la isoforma de 16 kDa, que tiene propiedades antiangiogénicas y protrombóticas, y que se ha implicado en la patogénesis de la preeclampsia, la cardiomiopatía periparto, la retinopatía diabética y la artritis reumatoide².

En condiciones normales los lactotrofos constituyen del 15-25% del número total de células de la adenohipófisis¹. A diferencia de las otras hormonas de la hipófisis anterior, la PRL se secreta de manera espontánea por los lactotrofos y su regulador principal es la dopamina hipotalámica que inhibe su secreción al actuar sobre receptores dopaminérgicos específicos acoplados a proteínas Gi (D2R). La hormona liberadora de tirotrópina (TRH) es un secretagogo de PRL, si bien es cuestionable que tenga un papel importante en la regulación fisiológica del lactotrofo. La mayor parte de los efectos de la PRL se logra por medio de su interacción con un receptor de membrana específico (PRL-R), el cual pertenece a la familia de receptores de citocinas tipo I, que incluye también al receptor de GH. Estos receptores se caracterizan por tener un dominio extracelular encargado de la unión con el ligando, una porción transmembrana crucial para su dimerización y un dominio intracelular que se encarga de la transducción de la señal³. Existen dos isoformas del PRL-R, una larga y una corta, que resultan del empalme alternativo del ARNm en la región que codifica el

dominio intracelular³. Es indispensable que dos moléculas de PRL-R formen un homodímero para que ocurra la transducción de la señal, de manera que la PRL tiene dos sitios de unión a su receptor. Una vez dimerizado el PRL-R, la señalización comienza con el reclutamiento de dos moléculas de JAK2 (*Janus associated kinase*), las cuales, a su vez, fosforilan STAT5 (transductores de señal y activadores de transcripción), el cual induce la expresión de varios genes como el que codifica la caseína³. El PRL-R también señala por la vía MAPK (proteínas cinasas activadas por mitógenos)³. La distribución tisular del PRL-R es ubicua, encontrando ambas isoformas expresadas en hígado, riñón, pulmón, vasos sanguíneos, en varios núcleos hipotalámicos y en la misma adenohipófisis³.

Si bien su función principal en mamíferos es la de estimular la proliferación y diferenciación de células epiteliales mamarias, la PRL es una hormona pleiotrópica con más de 300 efectos distintivos en diferentes especies². La PRL es una hormona ancestral que filogenéticamente surge con la emergencia de los cordados y que se expresa en distintos tejidos además de la adenohipófisis, incluyendo los núcleos arqueado y paraventricular del hipotálamo, la corteza cerebral, la glándula mamaria, la placenta, las gónadas, el hígado, el tejido adiposo, el páncreas endocrino y el sistema inmunitario². Durante el embarazo y la lactancia subsecuente, encontramos una marcada hiperplasia del lactotrofo, la cual resulta no solamente de la proliferación de estas células, sino también de la transdiferenciación de somatotrofos y de la expansión de la célula estaminal acidófila¹. Esta hiperplasia del lactotrofo cesa varios meses después del parto¹.

Dentro de las funciones no lactogénicas de la PRL destaca su efecto osmorregulador en peces y sus acciones sobre el metabolismo de la glucosa y los lípidos en roedores¹. La PRL tiene un importante papel en la regulación de la masa de células beta del páncreas, la secreción de insulina y la sensibilidad periférica a esta². En el sistema nervioso central tiene un efecto orexigénico y promueve un balance energético positivo, también participa en la diferenciación y función del tejido adiposo pardo.

El sistema lactotrópico es emblemático desde varios puntos de vista. Evolutivamente, la PRL es una de las hormonas primigenias y sus efectos sobre la reproducción, la lactancia y cuidados parentales son esenciales. Este sistema hormonal posee una gran plasticidad, lo cual le permite adaptarse a diversas situaciones fisiológicas como la pubertad y el embarazo.

Los tumores productores de PRL son las lesiones neoplásicas funcionales más frecuentes de la adenohipófisis, mientras que por otro, de los pocos casos de carcinoma hipofisario reportados en la literatura, el 50% son de estirpe lactotrópica. El entendimiento detallado de la regulación del sistema lactotrópico ha hecho posible que la mayoría de estos tumores, incluyendo aquellos de gran tamaño y de comportamiento biológico agresivo, sean exitosamente tratados con agonistas dopaminérgicos (AD). Lo anterior constituye un importante hito en la historia de la medicina general y de la neuroendocrinología en particular.

Los endocrinólogos que participan en este posicionamiento de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología A.C. sobre hiperprolactinemia y prolactinoma proponen acciones y conductas basados en la evidencia científica disponible y también en su experiencia clínica.

HIPERPROLACTINEMIA (FIG. 1)

La evaluación de pacientes con hiperprolactinemia debe sistemáticamente descartar causas fisiológicas y farmacológicas.

Evidencia. La hiperprolactinemia es una causa común de consulta médica para los endocrinólogos y otros especialistas. Es frecuente que este hallazgo bioquímico no refleje un estado patológico; elevaciones mínimas y transitorias de la PRL carecen de un significado clínico. Se estima que la hiperprolactinemia tiene una incidencia de 8.7 y 1.4 por 100,000 personas al año para mujeres y hombres, respectivamente⁴. En mujeres con galactorrea la prevalencia es del 25%, mientras que si la galactorrea se acompaña de alteraciones menstruales es del 46%^{5,6}. El grupo poblacional más frecuentemente afectado es el de mujeres entre los 25 y 34 años⁴.

Se estima que el 30-80% de las mujeres que acuden a una clínica de fertilidad tienen hiperprolactinemia^{6,7}, mientras que entre hombres que buscan atención médica por disfunción eréctil, la prevalencia de hiperprolactinemia es del 13%^{8,9}. Los síntomas característicos de la hiperprolactinemia son la galactorrea y aquellos provocados por el hipogonadismo, como oligo-amenorrea, disminución de la libido, disfunción eréctil e infertilidad. Cuando la hiperprolactinemia es provocada por un tumor hipofisario, se pueden encontrar datos provocados por el efecto de masa de la lesión, como cefalea o alteraciones de los campos visuales¹⁰.

Causas de hiperprolactinemia (Tabla 1)

- Fisiológicas: embarazo, lactancia, ejercicio intenso, coito, estimulación de la pared torácica o areola/pezón, estrés.
- Lesiones de hipófisis no prolactinoma: adenomas hipofisarios clínicamente no funcionantes, craneofaringiomas, meningiomas, quistes de la bolsa de Rathke, lesiones infiltrativas/inflamatorias y otras, en las cuales la razón de la hiperprolactinemia es el bloqueo o interrupción del tono dopaminérgico descendente. En una revisión sistemática se encontró una prevalencia de hiperprolactinemia del 42% (intervalo de confianza [IC]: 36.6-43.7%) en estos escenarios¹¹.
- Otras enfermedades: en el hipotiroidismo franco (TSH > 10 mUI/L) la prevalencia de hiperprolactinemia se ha reportado en un 36%, mientras que en el hipotiroidismo subclínico entre un 18 y 22%^{12,13}; una vez tratado el hipotiroidismo se normalizan los niveles de PRL. En sujetos con insuficiencia renal crónica, el 81% pueden tener PRL mayor de 30 ng/ml, y un 18% mayor de 100 ng/ml. A la fecha no hay una explicación clara, pero no parece modificarse con los cuidados o modalidad de tratamiento sustitutivo renal¹⁴.
- Fármacos (Tabla 2): los fármacos mayormente asociados con hiperprolactinemia son los antipsicóticos, su efecto es mediante el antagonismo con receptores dopaminérgicos. Los antipsicóticos con mayor potencia para elevar PRL son: haloperidol, amisulpirida y risperidona, y el de menor potencia

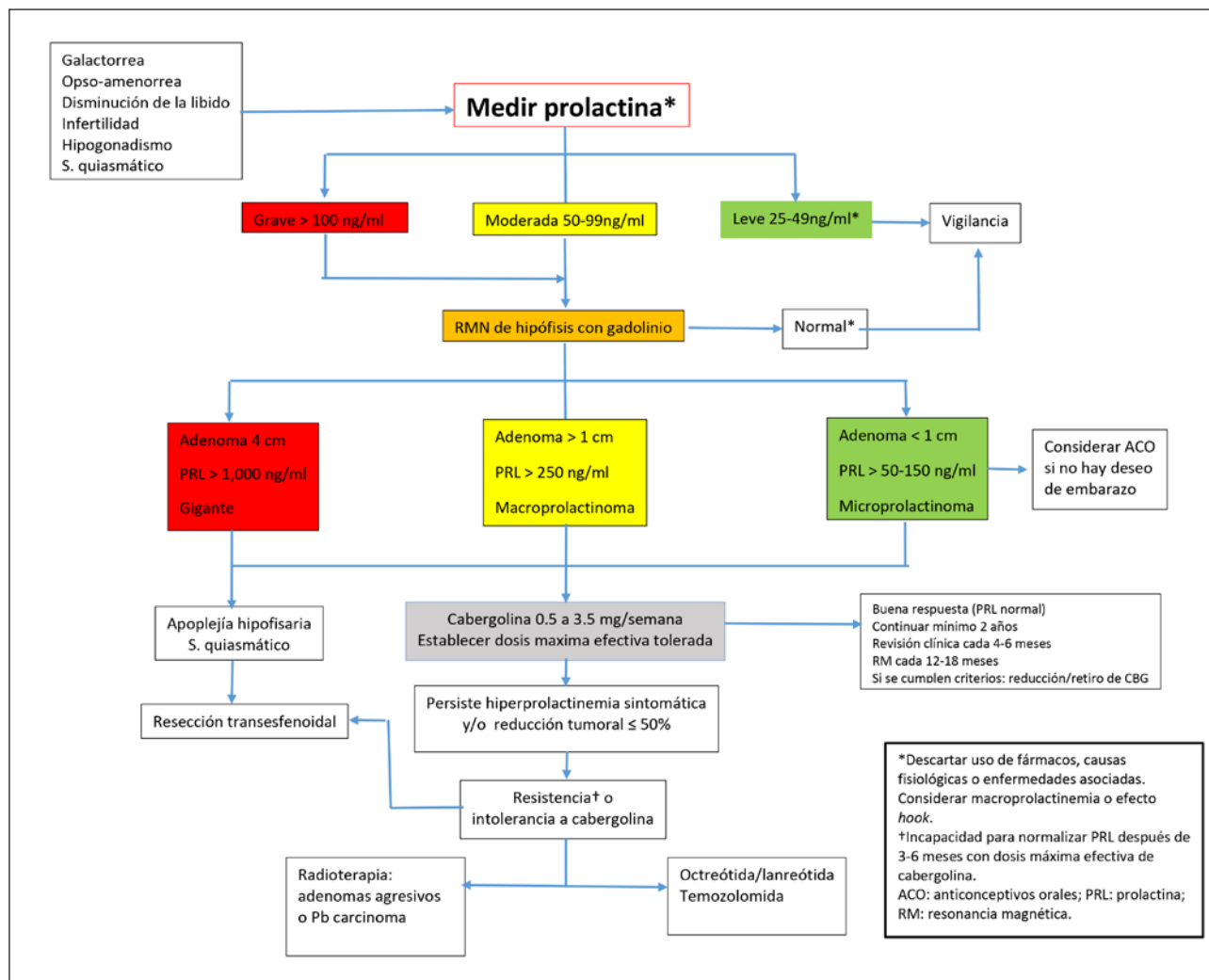


Figura 1. Hiperprolactinemia/prolactinoma. Algoritmo de diagnóstico y tratamiento.

aripiprazol. Este efecto adverso está asociado a mayor morbilidad y mortalidad entre los usuarios de antipsicóticos¹⁵. Interesantemente, los pacientes con hiperprolactinemia secundaria a estos medicamentos psicotrópicos tienen un alto riesgo de: osteoporosis, cáncer, alteraciones metabólicas, enfermedades cardiovasculares, disfunción sexual/reproductiva y deterioro cognitivo¹⁵. Los fármacos antieméticos (metoclopramida, domperidona), antidepresivos, opioides, estrógenos, antihipertensivos (verapamilo)¹⁶ y la veraliprida, utilizada para la mejoría de los síntomas vasomotores asociados al climaterio, también se han asociado con hiperprolactinemia. En general la hiperprolactinemia producida por los fármacos es moderada, aunque

algunos de ellos pueden elevarla tanto que podría confundirse con hiperprolactinemia de origen tumoral.

METODOLOGÍA DE MEDICIÓN DE LA PROLACTINA Y SITUACIONES ESPECIALES

En el escenario de hiperprolactinemia persistente en ausencia de síntomas se debe descartar macroprolactinemia con la técnica de precipitación con polietilenglicol (PEG). En las concentraciones de PRL mínimamente elevadas que no corresponden a una sintomatología evidente o con macroadenoma

Tabla 1. Principales causas fisiológicas y patológicas de hiperprolactinemia

Fisiológicas	Patológicas		
	Enfermedades de la hipófisis	Alteraciones del SNC	Enfermedades sistémicas
Embarazo	Prolactinoma	Tumores	Hipotiroidismo no tratado
Lactancia	Adenomas no prolactinoma	Enfermedades granulomatosas	Cirrosis hepática
Estimulación del pezón	Síndrome de silla turca vacía	Alteraciones vasculares	Insuficiencia renal crónica
Sueño	Hipofisitis	Enfermedades autoinmunes	Síndrome de ovarios poliquísticos
Actividad sexual	Enfermedades infiltrativas	Tumores o metástasis del área hipotalámica	Traumatismo de la pared torácica
Actividad física		Radioterapia	Herpes zóster torácico
Estrés		Convulsiones	

SNC: sistema nervioso central.

Tabla 2. Fármacos que producen hiperprolactinemia

Clase		Medicamento	Mecanismo de hiperprolactinemia
Antipsicóticos	Típicos	Haloperidol Clorpromacina Levomepromacina Tioridazina	Antagonista D2 Antagonista D2 Antagonista D2 Antagonista D2 y agonista 5HT-2
	Atípicos	Risperidona Amisulpirida Zotepina	Antagonista D2 Antagonista D2 y agonista 5HT-2 Antagonista D2 y agonista 5HT-2
Antidepresivos	Tricíclicos	Imipramina Amitriptilina Desipramina Clomipramina	Potencia señalización de 5HT
	ISRS	Sertralina Fluoxetina Paroxetina Citalopram Escitalopram	Potencia señalización de 5HT
	IMAO	Selegelina Pergolina	Inhibe la síntesis de dopamina
Procinéticos intestinales		Metoclopramida Domperidona Cinitaprida	Antagonista D2
Mejora síntomas vasomotores del climaterio		Veraliprida	Antagonista D2
Antihipertensivos	Inhibidor de canales de Ca	Verapamilo	Ralentiza la secreción de dopamina
	Otros	Alfa-metildopa	Antagonista competitivo de dopamina
		Reserpina	Depleción de dopamina
Antihistamínicos	Bloqueadores H2	Ranitidina Cimetidina	Depleción de Dopamina

D2: receptor de dopamina tipo 2; 5HT-2: receptor de serotonina tipo 2; ISRS: inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina; IMAO: inhibidor de la enzima monoamino oxidasa; H2: receptor de histamina tipo 2.

hipofisario se debe descartar el «efecto de gancho» al medir la PRL después de una dilución 1:100.

Evidencia. Se define como hiperprolactinemia a cualquier elevación de la PRL, medida una sola vez, por arriba del límite normal alto establecido para el sexo, > 25 ng/ml en mujeres y > 20 ng/ml en hombres¹⁷.

Aunque la hiperprolactinemia puede clasificarse de acuerdo con su concentración sérica en leve (< 50 ng/ml), moderada (51-99 ng/ml) y grave (> 100 ng/ml)¹⁸, en general se acepta que los niveles mayores de 100 ng/ml pueden corresponder a microprolactinomas y mayor de 250 a macroprolactinomas. Sin embargo estos valores no son determinantes, porque pacientes con un adenoma clínicamente no funcionante pueden tener PRL mayor de 200 ng/ml por la sola interrupción del tono dopaminérgico descendente, así como algunos microprolactinomas pueden diagnosticarse con concentraciones de PRL menores a 100 ng/ml¹⁹.

Generalmente las mediciones de PRL se realizan por ensayos inmunométricos automatizados de dos sitios («de sándwich»), en los que la PRL se une a un anticuerpo de captura inmovilizado en una fase sólida y a un anticuerpo marcado que se usa para detección; estos ensayos muestran buena concordancia «intra-método» en un rango amplio de concentración. Cuando se usa el estándar 84/500 de la Organización Mundial de la Salud (OMS), 1 ng/ml es equivalente a 21.2 mUI/l²⁰. Este dato es relevante porque algunos laboratorios reportan la PRL en mUI/L, lo cual podría confundir la interpretación de los resultados. La PRL circula en tres formas: a) la libre o monomérica, de 23 kDa, que es la forma activa y representa el 60 a 90% de la inmunorreactividad total; b) la PRL grande o *big prolactin* (está constituida por dos monómeros de PRL), de 40 a 60 kDa, que es inactiva o tiene actividad biológica mínima y representa del 10 al 30% de la inmunorreactividad total, y c) la PRL «grande-grande» (*big-big prolactin*), también llamada macroprolactina, de más de 150 kDa, también inactiva o con mínima actividad biológica y que está constituida por: a) PRL monomérica unida a inmunoglobulina (Ig) G (0-8% de la inmunorreactividad total), que es de depuración renal lenta y vida media prolongada en la circulación, ya que no atraviesa la membrana glomerular; b) PRL

monomérica unida a IgA (0-2% de la inmunorreactividad total), y c) por agregados muy grandes de PRL monomérica (0-3% de la inmunorreactividad total). Otros estudios refieren que la macroprolactina representa menos del 1% en sueros de individuos sanos. Se ha sugerido que la macroprolactina es heterogénea y que está constituida por PRL unida a anticuerpos (concepto tradicional) y también en cierta fracción por agregados glucosilados²¹. La proteólisis de la PRL monomérica puede dar origen a formas más pequeñas, de 14, 16 y 22 kDa; la isoforma de 16 kDa se llama también vaso-inhibina, debido a que tiene propiedades antiangiogénicas en células endoteliales²¹.

Macroprolactinemia

Si bien la PRL grande (agregados moleculares) y la macroprolactina (PRL unida a IgG) carecen de actividad biológica, son identificadas por los anticuerpos monoclonales de los inmunoensayos de PRL actualmente disponibles comercialmente, lo que resulta en una sobreestimación de los niveles circulantes. Existen dos maneras de evitarlo: la cromatografía de exclusión molecular mediante filtración en gel y la precipitación con PEG²². La filtración en gel es el estándar de oro, pero además de ser laborioso y poco práctico, es un método caro y poco disponible. La precipitación con PEG tiene la particularidad de unirse de forma covalente a las IG presentes en la muestra, de manera que midiendo la PRL antes y después del tratamiento con PEG podemos estimar qué proporción de la inmunorreactividad es macroprolactina y qué proporción corresponde a PRL monomérica mediante la siguiente fórmula:

$$\%R = \frac{\text{PRLPEG} \times 2}{\text{PRL}} \times 100$$

En donde %R es el porcentaje de recuperación y PRLPEG es la PRL en el sobrenadante.

Un porcentaje de recuperación de PRL monomérica menor del 40% significa que la mayoría de la PRL contenida en la muestra es macroprolactina, mientras que cuando la recuperación es del 60% o mayor, la PRL predominante es monomérica^{22,23}. La evaluación de un escenario clínico específico puede complicarse si consideramos que la macroprolactina y la

hiperprolactinemia monomérica pueden coexistir y que esta unión a anticuerpos es un fenómeno dinámico. Por lo tanto, un valor proporcional de menos del 40% de recuperación de la PRL monomérica después de la precipitación con PEG no necesariamente significa que el paciente tenga concentraciones normales de PRL monomérica. Tres factores deben considerarse como limitantes para la interpretación de la precipitación con PEG: a) el PEG precipita aproximadamente un 20% de la PRL monomérica en suero, lo que puede resultar subestimación de la magnitud de la hiperprolactinemia; b) en los raros casos de hiperglobulinemia policlonal como la que ocurre en pacientes con infección por VIH, mieloma múltiple o lupus activo, se sobreestiman los niveles de macroprolactina²³, y c) el PEG no logra precipitar totalmente la IgA, lo que puede subestimar la macroprolactinemia producida por este tipo de IG²⁴.

De esta forma, para establecer que la macroprolactinemia carece de significancia clínica la PRL monomérica debe estar normal, sin embargo deberíamos contar con una estandarización de los valores de referencia de PRL monomérica después de la precipitación con PEG, lo cual es difícil por la variación de la reactividad en los ensayos de PRL y en la metodología de la técnica de precipitación con PEG²⁵.

Efecto hook (de gancho)

En algunos casos, el valor de PRL puede ser normal o mínimamente elevado en el escenario de un paciente con síntomas muy sugestivos del efecto biológico de la PRL o en casos de discordancia entre la PRL y el tamaño de un probable prolactinoma; este fenómeno se explica por el efecto *hook*. Este efecto ocurre solamente con los ensayos inmunométricos de doble anticuerpo, generalmente monoclonales y dirigidos contra epítopes distintos de la molécula de PRL (los llamados ensayos tipo sándwich). El primer anticuerpo se encuentra fijo en la fase sólida del sistema (las paredes del tubo de ensayo); el segundo anticuerpo, que se encuentra solubilizado en *buffer*, tiene el trazador que puede ser un isótopo radiactivo en los ensayos inmunoradiométricos (IRMA), un emisor de luz en el caso de los ensayos quimioluminiscentes (ICMA), una enzima en el caso

de los ensayos tipo ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) o un fluoróforo en el caso de los ensayos inmunofluorescentes (IFMA). El analito queda atrapado entre estos dos anticuerpos, por lo tanto, la concentración de PRL es directamente proporcional a la cantidad de señal emitida por el trazador. Estas reacciones antígeno-anticuerpo son saturables, de manera que cuando la concentración del analito que medir es muy alta se rebasa la capacidad de los anticuerpos, quedando varias moléculas de este atrapadas entre ellos, lo que da lugar a una lectura baja del trazador para la cantidad de analito. Cuando se sospecha el efecto *hook* basta con diluir la muestra 1:100 antes del ensayo y multiplicar el resultado por el factor de dilución para conocer la cantidad real de analito en el sistema²⁶.

Hiperprolactinemia idiopática

Cuando no es posible identificar la causa de la elevación de PRL, se puede clasificar como hiperprolactinemia idiopática (HI). Esta condición deberá ser tratada con AD si existen datos clínicos o bioquímicos asociados como amenorrea, galactorrea o hipogonadismo. Sin embargo se debe considerar que menos del 10% de estos pacientes mostrarán un microprolactinoma en el seguimiento y que la normalización espontánea de la PRL en estos casos supera al 30%¹⁷.

PROLACTINOMA (FIG. 1)

Epidemiología

Después de los fármacos y el hipotiroidismo primario, los adenomas del lactotopo son la causa más común de hiperprolactinemia persistente. 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%)²⁷, mientras que la proporción de prolactinomas constituye el 40-66% de ellos^{27,28}. 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^{17,27-29}. 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, 14.5:1, en la tercer década. Esta relación desaparece luego de la quinta década²⁹. 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 vs. 22%) y las lesiones mayores a 1 cm son más frecuentes en varones (34% mujeres vs. 78% hombres)³⁰.

Diagnóstico

- Clínico. Los prolactinomas producen síntomas asociados al hipogonadismo central provocado por la hiperprolactinemia (oligo-amenorrea, disminución de la libido, disfunción eréctil, infertilidad), por el estímulo sobre glándulas mamarias (galactorrea) o por efecto de masa (cefalea, síndrome quiasmático)^{19,31,32}.
- Bioquímico. La hiperprolactinemia de los prolactinomas es significativa y persistente. No es posible establecer un punto de corte preciso para descartar origen tumoral (producción autónoma) de la hiperprolactinemia, pero es bastante aceptado que una concentración > 250 ng/ml lo confirma¹⁹. La concentración de PRL correlaciona fuertemente con el tamaño del prolactinoma^{17-19,33}, en tumores menores de 1 cm la concentración de PRL va de 50 a 150 ng/ml, mientras que lesiones de más de 1 cm exceden casi siempre los 250 ng/ml y lesiones mayores a 4 cm superan los 1,000 ng/ml^{19,33}.
- Por imagen. Una vez descartadas las causas farmacológicas o fisiológicas de hiperprolactinemia persistente, todos los pacientes deben ser evaluados con una resonancia magnética (RM) de hipófisis que incluya cortes coronales y sagitales ponderadas en secuencias T1 y T2 antes y después de la aplicación de gadolinio^{17-19,34,35}. Independientemente de su tamaño, los prolactinomas suelen ser hipointensos en la ponderación T1 simple, pero son heterogéneos o hiperintensos cuando hay sangrado en su interior. En imágenes T2 el 80% de los prolactinomas son heterogéneos o hiperintensos^{34,35}. Como los adenomas hipofisarios de otras

estirpes, los macroprolactinomas pueden extenderse cefálicamente hacia el tercer ventrículo y comprimir el quiasma óptico, pueden hacerlo caudalmente e invadir el seno esfenoidal o hacia los lados e invadir uno o ambos senos cavernosos³⁶. Aproximadamente en el 20% de los pacientes se pueden observar *áreas* con transformación hemorrágica dentro de las lesiones, pero suelen ser asintomáticas, mientras que el sangrado agudo en el escenario de una apoplejía hipofisaria es menos frecuente³⁷.

Los prolactinomas se clasifican de acuerdo con la longitud del eje mayor en: microprolactinomas (< 1 cm), macroprolactinomas (cuando miden entre 1 y 4 cm) y prolactinoma gigante (cuando además de medir más de 4 cm en su eje mayor, tienen PRL > 1,000 ng/ml y se descarta razonablemente la cosecreción de otras hormonas hipofisarias)^{17-19,33}.

Tratamiento

- Objetivos. Los objetivos del tratamiento son normalizar la concentración de PRL, reducir el tamaño tumoral y con ello los síntomas asociados al efecto de masa, recuperar la funcionalidad del eje gonadal y mantener o restaurar la fertilidad¹⁷.
- Indicaciones. No todos los microprolactinomas requieren tratamiento. Pacientes asintomáticos y con el eje gonadal conservado no requieren tratamiento activo y pueden ser monitorizados con mediciones regulares de PRL¹⁷, de entre tres y seis meses, de acuerdo con el juicio clínico. Además, se debe considerar que los microprolactinomas tienen una probabilidad muy baja de crecimiento significativo o persistente^{37,38}. En caso de que se presente crecimiento del adenoma, este va precedido por elevaciones significativas de las concentraciones de PRL. Por otra parte, mujeres en edad fértil con microprolactinoma y amenorrea que no desean embarazo pueden ser tratadas con anticonceptivos orales en lugar de AD si no existe incremento de la PRL o crecimiento tumoral^{17,19,39}. Los macroprolactinomas requieren tratamiento en todos los casos, debido a que se relacionan con altas concentraciones de PRL y tienen tendencia al crecimiento, sobre todo en hombres⁴⁰.

Tratamiento farmacológico

Los microprolactinomas que ameriten tratamiento y los macroprolactinomas independientemente de su tamaño deber tratarse con dosis de cabergolina (CBG) paulatinamente crecientes hasta lograr la normalización de PRL o dejar de obtener respuesta.

Evidencia. El tratamiento farmacológico con AD constituye la primera línea de manejo.

CABERGOLINA

En contraste con la bromocriptina, que tiene afinidad parcial por el receptor D1 de dopamina, la CBG es un agonista selectivo del receptor D2 y ello le da beneficios adicionales para el control de la hiperprolactinemia y reducción del tamaño tumoral⁴¹. Con la dosis de 1 mg a la semana se logra una reducción exitosa de PRL en el 95% de mujeres con hiperprolactinemia⁴². En un estudio que incluyó 455 pacientes⁴³, la CBG logró normalizar la concentración sérica de PRL en 425 pacientes (93%), 244 pacientes tenían HI o microprolactinomas y de los 181 pacientes con macroprolactinoma, el 77% lograron la normalización. Solo el 13% de los pacientes en este estudio reportaron eventos secundarios clínicamente relevantes y el 4% tuvo que discontinuar el tratamiento⁴³. La eficacia de CBG también se demostró en otro estudio de Di Sarno et al.⁴⁴, donde además fue claramente superior a la bromocriptina.

Cuando comienza el tratamiento, la mediana de la dosis de la CBG es de 0.5 mg a la semana en pacientes con HI o microprolactinomas⁴⁴. En pacientes con macroprolactinomas, el tratamiento se debe iniciar con dosis bajas de CBG, incluso 0.25-0.5 mg por semana, para evitar un efecto intenso en la reducción del tamaño tumoral^{45,46} y con ello, ocasionar una emergencia clínica por hemorragia intratumoral aguda (apoplejía) o fístula de líquido cefalorraquídeo (LCR) con el riesgo de requerir intervención quirúrgica urgente. La dosis se incrementa después, progresivamente, hasta que se logre control de la PRL. Después de 12-24 meses de tratamiento con CBG se logra reducción de al menos un 20% del tamaño tumoral en más del

80% de los casos. Incluso, en el 26-36% de los pacientes desaparece el tumor cuando el apego al tratamiento es óptimo⁴⁷. La proporción de pacientes con macroprolactinoma y prolactinoma gigante que consiguen normalizar los niveles de PRL y una reducción del tamaño tumoral igual o mayor al 50% es del 66 y 55% respectivamente³³. También, la respuesta al tratamiento es particularmente buena en los casos que nunca han recibido tratamiento previo con AD, tanto en el control de la hiperprolactinemia como en la reducción del tamaño tumoral⁴⁷. Los prolactinomas en hombres son menos frecuentes que en las mujeres, sin embargo la evidencia demuestra también buena eficacia del tratamiento con CBG^{39,48}, tanto en el control de las concentraciones de la PRL como en la reducción del tamaño tumoral⁴⁹, con los beneficios adicionales de mejorar la fertilidad, normalizar la cuenta espermática^{49,50} y la función sexual⁵¹. Diferentes proporciones de pacientes con microprolactinomas (5%), macroprolactinomas (25%) o prolactinomas gigantes (33%) pueden fracasar en conseguir la normalización de la PRL, a pesar de incrementos de CBG hasta la dosis máxima efectiva tolerada para cada paciente^{33,52-54}.

En los pacientes que no logran control de la enfermedad se recomienda incrementar la dosis de CBG⁵². Ono et al.⁵⁴ encontraron que la CBG logra normalizar los niveles del PRL en el 99.3% de los pacientes al incrementar la dosis. La tasa de normalización de la PRL aumentó del 35 al 73 y 88.5% cuando la dosis de CBG se incrementó de 3 a 6 mg y posteriormente a 9 mg semanales respectivamente, y se logra el control de la PRL en el 96% de los pacientes con la dosis máxima de 12 mg por semana⁵⁵. En promedio, uno de cada seis pacientes (17%) con macroadenomas y uno de cada 10 pacientes con microadenomas (10%) van a requerir aumento progresivo de la dosis de CBG para lograr el control⁵². Delgrange et al.⁵⁶ reportaron normalización de PRL en 115 de 122 pacientes (94%), la mayoría (83%) con dosis de CBG iguales o menores de 1.5 mg por semana. En los casos que no responden, la tasa de éxito no mejoró cuando la dosis promedio fue de 3.5 mg a la semana. En contraste, al elevar la dosis hasta 12 mg a la semana, la «resistencia» real al tratamiento es solo del 3%⁵⁵.

La CBG es superior a cualquier otro AD estudiado en el tratamiento de hiperprolactinemia tumoral y no tumoral⁵⁷. Las dosis altas logradas después de incrementos paulatinos que demuestren ser efectivos (que haya como respuesta una reducción de PRL) mejoran la proporción de pacientes con respuesta, el incremento de 0.5 a 3.5 mg ofrece la eficacia máxima en casos respondedores, que es de alrededor del 85%. En los casos no respondedores a estas dosis se puede incrementar la dosis hasta agotar el beneficio de mejor respuesta asociada a mayor dosis.

Resistencia a cabergolina

Se define como resistencia a CBG a la incapacidad de lograr los objetivos de tratamiento después de un periodo de 3 a 6 meses con la dosis máxima efectiva tolerada. El tratamiento adyuvante con análogos de la somatostatina podría ser una opción, sin embargo la cirugía parece ser la opción más disponible y efectiva. El tratamiento con temozolomida (TMZ) es una opción cuando el prolactinoma muestra agresividad.

Evidencia. La resistencia farmacológica se define como la incapacidad de normalizar los niveles de PRL y/o de reducir el tamaño tumoral en más del 50% a una dosis convencional (CBG 2 mg/semana)⁵⁸. Aunque esta definición es ampliamente aceptada, también se ha propuesto considerar el tiempo de tratamiento, en un concepto más amplio podemos definir a la resistencia a la CBG como la falla para lograr normalizar la PRL con la dosis máxima efectiva tolerada por al menos tres a seis meses y una reducción del 30% en el diámetro tumoral⁵⁹. Por lo tanto la prevalencia de resistencia a AD varía ampliamente entre diferentes estudios dadas las diferentes definiciones de resistencia. Los individuos que requieren dosis de CBG mayores a las habituales para controlar los niveles de PRL, pueden beneficiarse de una resección tumoral incluso parcial que condiciona un requerimiento menor del AD posterior a la desmasificación tumoral. Aquellos prolactinomas que se consideran refractarios al tratamiento farmacológico presentan mayor nivel de angiogénesis, proliferación celular y atipia, así como

de invasividad⁶⁰. Algunos pacientes presentan respuesta discordante bioquímica/tumoral al tratamiento médico, lo cual complica aún más establecer una definición universal de resistencia a CBG.

Son varios los mecanismos biológicos implicados en la resistencia a los AD: a) disminución en la expresión del receptor de dopamina 2 (D2R) y una regulación celular a la baja en la señalización de los receptores de dopamina; b) alteraciones en otros receptores que modulan la expresión del receptor de dopamina, c) alteración de la vía de señalización del factor de crecimiento transformante beta, y d) el más estudiado recientemente es una desregulación en los miARN, lo que se traduce en la incapacidad para lograr los objetivos de tratamiento en el prolactinoma, a pesar de administrar una dosis mayor de CBG⁶¹. En un estudio multicéntrico llevado a cabo por Vroonen et al. se revisaron las características clínicas de 92 pacientes con resistencia a CBG (dosis de CBG 3.5 mg/semana, rango 2-10.5) y encontraron una mayor prevalencia de resistencia en hombres (45%), y lesiones grandes (16% macroprolactinomas y 67% prolactinomas gigantes) y prolactinomas invasores (25%)⁶².

Los prolactinomas diagnosticados en niños y adolescentes son frecuentemente más grandes e invasores y hasta un 25% de ellos no logran normalizar los niveles de PRL con la máxima dosis tolerada de CBG⁶³. Algunos factores asociados a una pobre respuesta al tratamiento médico son edad joven, sexo masculino, invasión tumoral y la presencia de mutaciones del gen de la menina en el contexto de la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1)⁵⁸, y también se ha descrito al tiempo requerido de la normalización de PRL como el predictor más poderoso de resistencia⁶⁴.

Identificar *a priori* a los pacientes con resistencia a CBG y tratarlos representa un reto, ya que los mecanismos implicados son complejos e involucran elementos moleculares más allá del receptor de dopamina. Conocer nuevos marcadores moleculares en los tumores resistentes frecuentemente agresivos ayudará a entender mejor su comportamiento biológico y a encontrar nuevas modalidades de tratamiento con fármacos que interfieren con la proliferación celular o la angiogénesis⁶⁵.

Existen diversos tratamientos médicos adyuvantes propuestos para los casos de resistencia. Los análogos de somatostatina como la octreótidaLAR^{66,67}, la lanreótida⁶⁸ y la pasireótida⁶⁹, han sido probados en pocos casos con resultados heterogéneos, pero una prueba terapéutica estaría indicada mientras no exista información más confiable⁶⁷. Los moduladores selectivos del receptor de estrógenos, como el tamoxifeno⁷⁰ y el inhibidor de aromataza anastrozol⁷¹, también se han probado, con resultados no concluyentes⁶⁷.

El agente alquilante TMZ merece una mención especial. Es el fármaco de elección en tumores hipofisarios agresivos e invasores, así como en el muy raro carcinoma hipofisario⁶⁷. En el tratamiento de prolactinomas resistentes y agresivos tratados con TMZ se ha reportado que hasta el 50% de los pacientes tiene una reducción de más del 30% del tamaño tumoral y algunos casos de reducción de la PRL de hasta el 98%⁷²⁻⁷⁴, sin embargo es frecuentemente observado un fenómeno de «escape» del efecto y los ciclos subsecuentes de tratamiento tienen una respuesta menos efectiva^{67,75}. La expresión baja o ausente en el tejido tumoral, identificada por inmunohistoquímica, de 06-metilguanina-ADN metiltransferasa (MGMT), una proteína de reparación de ADN, parece estar asociada con una mejor respuesta al fármaco⁷⁶, así como la respuesta a TMZ en los primeros tres meses de tratamiento⁷⁷. Sin embargo, debido a dificultades propias de la técnica inmunohistoquímica para la identificación de MGMT y a los resultados inconsistentes entre los trabajos reportados, la presencia de MGMT no es una contraindicación absoluta del tratamiento con TMZ⁶⁷.

Efectos adversos del tratamiento con cabergolina

Además de las náuseas, mareo, hipotensión ortostática y cefalea, se debe investigar de forma dirigida y sistemática, datos de alteración en el control de impulsos. La evaluación ecocardiográfica sistemática solo se recomienda en pacientes con una dosis acumulada de CBG superior a 200 mg.

Evidencia. Los eventos adversos más frecuentes de los AD son náuseas, mareo, hipotensión ortostática

y cefalea^{17,78-81}. Los eventos adversos pueden causar mal apego o intolerancia del paciente al tratamiento. La intolerancia al tratamiento puede ser una indicación quirúrgica en prolactinomas⁸², pero un estudio que evaluó 64 pacientes con intolerancia comprobada a los AD demostró que la disminución a la dosis mínima (0.25 mg/semanales) con incrementos pequeños (0.25 mg a la vez), a intervalos más largos (cada 2-4 semanas) o la misma dosis más veces por semana (p. ej., 3-4 veces a la semana) logró la normoprolactinemia en el 100% de los pacientes, con una mejoría significativa de la tolerancia⁷⁴.

Eventos adversos relacionados con el efecto dopaminérgico. Efectos psicológicos

Los efectos secundarios psicológicos de los AD son pasados por alto por médicos de múltiples especialidades, incluyendo endocrinólogos. Estos ocurren por la activación de los receptores de dopamina tipo 3 en la vía dopaminérgica mesocorticolímbica, o «sistema de recompensas», la cual regula el comportamiento, el placer y la adicción⁸¹. Entre estos efectos adversos se encuentran principalmente los desórdenes en el control de impulsos como la ludopatía, hipersexualidad y compras compulsivas, entre otros; así como depresión, psicosis y otros síntomas psiquiátricos^{80,81}. Una preocupación mayor es la coexistencia de los trastornos del control de impulsos y la depresión, lo cual puede causar un mayor riesgo de suicidio⁸⁰.

Se han utilizado múltiples métodos de tamiz y diagnóstico para detectar estos efectos adversos, pero no hay lineamientos específicos para la detección y tratamiento de dichos problemas^{81,83}. Un estudio utilizó dos escalas autoaplicables validadas como tamiz de trastornos del control de impulsos (*Barrat Impulsivity Score*, BIS-11) y depresión (*Patient Health Questionnaire 9*, PHQ-9), encontrando una correlación moderada ($r: 0.52$; $p = 0.001$) entre puntuaciones altas de BIS-11 y PHQ-9 en pacientes tratados con AD, sugiriendo la coexistencia de ambos trastornos⁸⁰. Otros estudios han utilizado escalas no autoaplicables que dificultan la evaluación sistemática en consulta^{78,79,83,84}.

Efectos adversos relacionados con el efecto ergotamínico. Reacciones fibróticas

La activación del receptor serotoninérgico 5-HT_{2B} por los AD ergotamínicos (pergolida, bromocriptina, CBG) está asociada a reacciones fibróticas en múltiples órganos (valvulopatía cardíaca, fibrosis pleuropulmonar, fibrosis retroperitoneal) en pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con estos medicamentos^{85,86}. La gravedad de la valvulopatía cardíaca secundaria al tratamiento de enfermedad de Parkinson con CBG parece ser dependiente de la dosis; está ausente o es leve cuando la dosis promedio acumulada es de 2,341 mg, mientras que con dosis acumuladas de más de 4,000 mg, la valvulopatía tiende ser de moderada a grave⁸⁶. Es prácticamente imposible que la dosis acumulada de CBG llegue a estos niveles en pacientes con prolactinoma⁸⁷. Un metaanálisis reciente que analizó 836 pacientes tratados con CBG, comparándolos con 1,388 controles, encontró un riesgo incrementado de insuficiencia tricuspídea en los pacientes tratados (odds ratio [OR]: 3.74; IC95%: 1.79-1.78; p < 0.001)⁸⁸. Ninguna otra válvula cardíaca presentó alteraciones. El mismo grupo estudió desenlaces cardíacos en 646 pacientes usando CBG con mediana de dosis semanal de 2.1 mg, mediana de dosis acumulada de 56 mg y mediana de duración de 27 meses. No se encontró evidencia de valvulopatía significativa entre pacientes tratados con CBG y controles pareados (riesgo relativo [RR]: 0.78; IC95%: 0.41-1.48; p = 0.446)⁸⁷.

Eventos adversos relacionados con el efecto sobre prolactinomas

La reducción rápida del volumen de un prolactinoma por efecto de los AD puede causar apoplejía del tumor o la formación de una fístula de LCR, especialmente en macroprolactinomas y prolactinomas gigantes⁸⁹⁻⁹¹.

Tratamiento quirúrgico

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO ADYUVANTE

Puede considerarse la resección quirúrgica como tratamiento de segunda línea en pacientes con

resistencia o intolerancia a CBG. Se logra un porcentaje de remisión a largo plazo del 38-67% en general, los microprolactinomas y tumores sin invasión al seno cavernoso tienen mejores probabilidades de curación que lesiones más grandes e invasivas.

Evidencia. Existe una revisión sistemática-metaanálisis enfocada en la eficacia de la resección quirúrgica en pacientes con resistencia o intolerancia a AD. Incluyó 10 estudios de cohorte, con un total de 816 pacientes, con predominio de mujeres y una media de seguimiento de 53 ± 40 meses. Se encontró una remisión posquirúrgica (normalización de PRL) del 49% (IC95%: 0.44-0.54; p = 0.26; I²: 21%) y una remisión a largo plazo del 38% (IC95%: 30-45%; p < 0.001; I²= 67.09%). La adición de tratamiento farmacológico con AD o radioterapia (RT) incrementó la tasa de curación al 62% (IC95%: 0.48-0.76; p = 0.001; I²: 92%). La heterogeneidad para definir los desenlaces y del seguimiento, así como solo incluir estudios observacionales, son las principales limitaciones de este estudio⁹².

Se han publicado otras dos revisiones sistemáticas-metaanálisis que incluyeron, además de pacientes con resistencia o intolerancia a AD, aquellos pacientes que tuvieron tratamiento quirúrgico por preferencia^{93,94}, encontrando una remisión a largo plazo del 62-67%. La tasa de remisión quirúrgica fue significativamente mayor en pacientes con microprolactinomas (83%; IC95%: 76-90%)⁹⁴. El objetivo de la revisión sistemática-metaanálisis llevada a cabo por Zamanipoor et al.⁹⁴ fue comparar los desenlaces clínicos de los pacientes con prolactinomas después del retiro de AD y tras resección quirúrgica. Incluyeron 55 estudios en el grupo de AD y 25 estudios en el grupo quirúrgico, y encontraron una remisión a largo plazo del 34% (IC95%: 26-46%) en los pacientes a quienes se les retiró el AD y del 67% (IC95%: 60-74%) en aquellos tratados quirúrgicamente.

FACTORES ASOCIADOS A REMISIÓN

Un menor tamaño tumoral y la ausencia de invasión al seno cavernoso fueron los factores asociados consistentemente a remisión a corto y largo plazo, reportados por una revisión sistemática-metaanálisis⁹³, así como por estudios observacionales publicados posteriormente⁹⁵⁻⁹⁹.

El metaanálisis de Yagnik et al.⁹² reportó una remisión a largo plazo de microprolactinomas tratados quirúrgicamente por resistencia o intolerancia a AD del 66% (IC: 0.46-0.87; $p = 0.01$; I^2 : 75%) y una remisión del 22% (IC: 17-27%; $p = 0.49$; I^2 : 0%) en los macroprolactinomas. Abou-Al-Shaar et al.⁹⁷ se enfocaron en la presencia de invasión al seno cavernoso, encontrando que aquellos pacientes con Knosp 0-2 alcanzaban mayores frecuencias de remisión temprana (84%) que aquellos con Knosp 3 (57%) o Knosp 4 (42%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.003$). Esta diferencia se mantenía para la remisión a largo plazo, reportada en el 65% para los pacientes con Knosp 0-2, del 47% para los sujetos con Knosp 3 y del 25% para aquellos con Knosp 4.

En el metaanálisis realizado por Wright et al.⁹³ se encontró que el uso de AD previo a la cirugía se asoció a una menor frecuencia de remisión posquirúrgica (52 vs. 59%; $p = 0.009$). Sin embargo otros estudios no encontraron una asociación significativa^{96,97}. El nivel de PRL prequirúrgica se ha propuesto como factor predictor de remisión^{95,97,99}; sin embargo, en el metaanálisis realizado por Wright no fue estadísticamente significativo⁹³. La edad, el sexo y el tipo de cirugía (endoscópica o macroscópica) no tuvieron una asociación con la remisión a corto o largo plazo^{93,95,96,99}.

COMPLICACIONES POSQUIRÚRGICAS

Ninguno de los metaanálisis o estudios observacionales publicados posteriormente reportó muertes tras la resección quirúrgica⁹²⁻⁹⁹. La frecuencia de complicaciones en general se reportó entre el 6 y 23%^{95,97,98}. La muestra del estudio con una menor frecuencia de complicaciones estaba conformada en un 54% por microprolactinomas y un 80% tenía Knosp 0-1, lo cual puede estar relacionado con la baja frecuencia de complicaciones⁹⁸. La aparición de deficiencias hormonales se reportó en un 6-14%^{94,97,98}, siendo la más frecuente el hipotiroidismo posquirúrgico, en el 1-6%^{94,97,98}. La diabetes insípida permanente se reportó en un 0-2.5%^{94,95,97,98}. Las complicaciones neurológicas se reportaron en un 0-9%^{94,95,97,98}, particularmente la fístula de LCR,

que se reportó en el 0-5% de los pacientes^{94,95,97,98}. En un centro especializado con neurocirujanos expertos, la resección quirúrgica puede considerarse como un procedimiento seguro.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE URGENCIA: APOPLEJÍA HIPOFISARIA

Puede considerarse el tratamiento quirúrgico en pacientes con apoplejía hipofisaria, particularmente en aquellos con afectación severa y progresiva de la función visual. La decisión de proceder con cirugía dependerá de la estabilidad del paciente y de la disponibilidad de un neurocirujano experto en hipófisis.

Evidencia. Se ha reportado una frecuencia del 1-6% de apoplejía hipofisaria en pacientes con prolactinomas bajo tratamiento con AD, la cual sucede con mayor frecuencia en los macroprolactinomas, dentro del año y medio de haber iniciado el tratamiento farmacológico¹⁰⁰. Aún resulta controvertido cuál es el mejor tratamiento de la apoplejía hipofisaria; el metaanálisis más reciente que evaluó la mejoría/recuperación de la función visual (campo visual, agudeza visual y función oculomotora) y hormonal en los pacientes tratados con cirugía vs. aquellos tratados de forma conservadora encontró que no había una diferencia estadísticamente significativa; concluyendo que ambas modalidades terapéuticas eran capaces de mejorar la función visual y hormonal¹⁰¹. Sin embargo, un metaanálisis previo encontró que aquellos pacientes con apoplejía hipofisaria tratados quirúrgicamente tenían una mayor frecuencia de recuperación de parálisis ocular y del campo visual que aquellos tratados de forma conservadora¹⁰².

La decisión sobre qué terapia elegir depende fundamentalmente de la severidad de la presentación clínica¹⁰¹. Por otro lado, se ha discutido si una intervención quirúrgica temprana mejora el pronóstico de la función visual; el metaanálisis publicado al respecto no encontró una diferencia estadísticamente significativa entre aquellos pacientes intervenidos quirúrgicamente antes de los siete días de la apoplejía y aquellos intervenidos siete días después. En ambas circunstancias se

obtuvo una recuperación de la función visual > 80%, por lo que se concluye que el manejo conservador puede estar justificado para la estabilización de un paciente antes de la cirugía¹⁰³.

CIRUGÍA COMO TRATAMIENTO PRIMARIO EN PROLACTINOMAS

En el caso de que se cuente con un neurocirujano experto en hipófisis, la resección quirúrgica puede ser considerada tratamiento de primera línea en pacientes jóvenes con microprolactinomas sin invasión al seno cavernoso, logrando porcentajes de remisión a largo plazo hasta del 88%.

Evidencia. Hasta el momento no existe publicado ningún ensayo clínico o estudio observacional que haya comparado el uso de AD con resección quirúrgica en el tratamiento de primera línea de prolactinomas. En abril de 2022 se terminó el reclutamiento para los estudios PRolaCT, cuyo diseño combina un ensayo clínico aleatorizado (con tres brazos dependiendo del tiempo que se haya usado AD previo a la aleatorización) y un estudio de cohorte (pacientes que declinen aleatorización por una clara preferencia por algún tratamiento). El objetivo de este estudio es probar la superioridad del tratamiento quirúrgico en cuanto a calidad de vida y remisión a largo plazo en pacientes con prolactinomas no invasivos menores de 25 mm¹⁰⁴.

Solo hay una revisión sistemática-metaanálisis cuyo objetivo fue evaluar la eficacia a largo plazo de los AD vs. resección quirúrgica como tratamiento de primera línea en pacientes con prolactinomas¹⁰⁵. Se incluyeron 13 estudios retrospectivos, con un total de 809 pacientes, 605 pacientes en la cohorte de tratamiento médico y 204 en la cohorte quirúrgica; con un seguimiento de al menos 12 meses posterior a retiro de AD o de la cirugía. Se encontró una remisión a largo plazo del 52% (IC95%: 43-61%) en los pacientes tratados con AD vs. 88% (IC95%: 82-92%) en los tratados con cirugía (p = 0.001). Los autores de este metaanálisis reconocen que el estudio puede tener sesgos por el tamaño de muestra, sobre todo en el grupo quirúrgico, los detalles en cuanto al requerimiento de AD después de la cirugía no estuvieron claros en todos los estudios y

se excluyó a los pacientes con intolerancia o resistencia a AD del grupo de tratamiento médico, por lo que los porcentajes de remisión reales probablemente sean menores.

Los estudios que evaluaron factores asociados a remisión en pacientes con tratamiento quirúrgico de primera línea confirmaron que un menor tamaño tumoral y la ausencia de invasión al seno cavernoso son los principales factores predictores de remisión a corto y largo plazo^{99,105}. Si se seleccionan pacientes con microprolactinomas y sin invasión a seno cavernoso, la frecuencia de complicaciones posquirúrgicas se reduce a menos del 4%⁹⁹. Lo anteriormente mencionado es válido solo en el caso de tener un cirujano experto en hipófisis, es decir un neurocirujano con entrenamiento básico en neurocirugía, con entrenamiento específico en cirugía hipofisaria y que mantenga una práctica continua para mantener su nivel de experiencia (aproximadamente 50 cirugías al año)¹⁰⁶. Un estudio de revisión reportó una media de remisión quirúrgica en microprolactinomas del 77% en centros con una afluencia baja de casos y del 91% en centros con alta afluencia de casos¹⁰⁷.

En el estudio realizado por Abou-al-sahaar et al.⁹⁷ se comparó la tasa de remisión obtenida por neurocirujanos en su primera década de experiencia con aquella obtenida durante los siguientes 10 años. En la primera década la tasa de remisión quirúrgica fue del 73% para lesiones clasificadas como Knosp 0-2, del 43% para lesiones Knosp 3 y del 38% para lesiones Knosp 4. En la segunda década de experiencia las tasas de remisión fueron del 91, 70 y 45% para tumores clasificados como Knosp 0-2, 3 y 4 respectivamente. Estas diferencias alcanzaron significancia estadística en lesiones Knosp 0-2 y 3⁹⁷.

IMPACTO SOBRE LA CALIDAD DE VIDA

Después de la cirugía, los pacientes reportaron menores o iguales puntajes que los controles; sin embargo, durante y después del retiro del AD, los pacientes reportaron consistentemente menores puntajes en las evaluaciones de calidad de vida que los controles⁹⁴, lo cual favorece al tratamiento quirúrgico en este aspecto.

COSTO-EFECTIVIDAD

En un análisis de costo-efectividad se encontró que la resección transesfenoidal, ya sea endoscópica o microscópica, parecía ser más costo-efectiva que el tratamiento médico a largo plazo en pacientes jóvenes con una expectativa de vida de más de 10 años con microprolactinoma, en el caso de que fueran operados por un neurocirujano experto¹⁰⁸. Con hallazgos similares en otro análisis de costo-efectividad¹⁰⁹.

Radioterapia

La RT en prolactinomas debe reservarse como tratamiento adyuvante para adenomas agresivos con expansión activa o para prolactinoma maligno.

Evidencia. No existe información del efecto de la RT como tratamiento de primera línea en prolactinomas, debido a la eficacia establecida del tratamiento médico y/o quirúrgico. La información disponible de RT en prolactinomas se obtiene de trabajos que analizan pacientes con prolactinomas resistentes a AD tratados con cirugía que muestran crecimiento a pesar del tratamiento farmacológico¹¹⁰⁻¹¹³. Las opciones de RT en prolactinoma son la RT convencional fraccionada, con un riesgo menor de efectos adversos, pero con una tasa de respuesta más lenta (normalización de PRL en un 25%, hipopituitarismo en un 15%)¹¹¹ y la radiocirugía estereotáxica, que procura una dosis alta de radiación en una sola dosis (o hasta máximo cinco) con una respuesta comparable (normalización de PRL del 25%) pero con riesgo mayor de hipopituitarismo (20% a los 5 años y 80% a los 15 años)^{112,114,115}. Mientras que otros adenomas hipofisarios productores de hormonas tienen tasas de remisión hormonal con RT superiores al 50%, como en la enfermedad de Cushing o en acromegalia, los prolactinomas no alcanzan el 25%¹¹⁵.

Tratamiento multimodal

El tratamiento con AD es la base del manejo de todos los prolactinomas, los diversos tratamientos farmacológicos adyuvantes que se han probado son

añadidos a los AD, la posibilidad de cirugía con fines de lograr la remisión o de desmasificación en tumores grandes e invasores y la RT deberán considerarse un continuo en el manejo de pacientes con prolactinoma agresivo, invasor o carcinoma.

SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

En las primeras cuatro a ocho semanas de tratamiento se debe comprobar el efecto bioquímico en todos los pacientes para ajustar la dosis efectiva. Cuando se trata de un macroprolactinoma con compresión quiasmática o riesgo de ella, esta primera evaluación debe incluir una RM. Posteriormente, una evaluación bioquímica cada cuatro o seis meses es razonable y una RM cada 18-24 meses.

Evidencia. La respuesta al tratamiento con AD se puede evidenciar con una reducción significativa de la concentración de PRL pocas semanas después de iniciarlo. La mayoría de los pacientes reducen significativamente los niveles séricos de PRL después de seis meses de tratamiento con CBG, con normalización al cabo de nueve meses¹¹⁶. En un estudio realizado por Paepegaey et al.¹¹⁷, estos informaron que el 71.7% de los pacientes habían normalizado los niveles de PRL después de nueve meses. Los pacientes con un macroprolactinoma con extensión supraselar que hace contacto con el quiasma óptico, con o sin síndrome campimétrico, deben tener una evaluación bioquímica a las cuatro semanas de iniciado el tratamiento e idealmente una RM al tercer mes para confirmar que el riesgo de alteraciones visuales se ha reducido. De acuerdo con la concentración de PRL, el incremento de la dosis de CBG se deberá hacer cada 2-6 semanas hasta lograr una meseta en la respuesta o la normalización de la PRL^{10,16-19,39,51,58}. En pacientes con macroprolactinoma o microprolactinoma, después de que se ha establecido la dosis de mantenimiento de CBG, se debe realizar una evaluación cada cuatro-seis meses de la PRL y cada 12-18 meses de la RM mientras se mantenga el tratamiento. La mayoría de las acciones biológicas de los AD sobre el lactotrofo tumoral son citostáticas, aunque existen algunas evidencias experimentales que apoyan

la existencia de un efecto citocida. La CBG normaliza los niveles de PRL y reduce el tamaño del tumor al reducir la tendencia proliferativa, como lo demuestra una reducción del índice Ki67 y una expresión reducida de CD31 y CD34⁶¹. Araujo et al.¹¹⁸ informaron una relación asincrónica entre los niveles de PRL y el tamaño del tumor después del tratamiento con CBG. El estudio encontró que el 87% de los pacientes tenía normalización de los niveles de PRL en los primeros dos años de terapia, mientras que solo el 62% había reducido > 50% el tamaño del tumor.

Se ha descrito el desarrollo de fibrosis en el prolactinoma después del tratamiento a largo plazo con AD.

Reducción y retiro del tratamiento con AD

Si un paciente ha tenido por lo menos dos años de tratamiento con CBG, ha mantenido la PRL normal y el tamaño tumoral se ha reducido por lo menos al 50%, se puede intentar la reducción paulatina de la dosis de CBG y finalmente su retirada. En caso de recurrencia bioquímica, un análisis integral debe guiar la decisión de reiniciar o no el tratamiento.

Evidencia. Las estrategias y duración óptimas del tratamiento con AD en pacientes con hiperprolactinemia y prolactinoma no están claras. Los estudios muestran que una proporción significativa de pacientes recurren después del retiro de la CBG y la probabilidad de éxito del tratamiento es mayor cuando se usa CBG durante por lo menos dos años¹¹⁹. Se ha observado que la normoprolactinemia persiste después del retiro de los AD en el 21% (IC: 14-30%)¹¹⁹. El análisis estratificado mostró proporciones más altas de éxito del tratamiento en la HI (32%; IC: 5-80%), en comparación con los microprolactinomas (21%; IC: 10-37%) y macroprolactinomas (16%; IC: 6-36%)¹¹⁶. Varios estudios publicados han abordado el tema de la interrupción de los AD en pacientes con prolactinoma que han alcanzado la normoprolactinemia y cuyos tumores han disminuido considerablemente de tamaño¹¹⁹⁻¹²². La tasa de recurrencia de la hiperprolactinemia varía del 30 al 60% en microprolactinomas y del 50 al 75% en macroprolactinomas, y los mejores predictores de recurrencia bioquímica son la PRL nadir (> 5 ng/ml) y la presencia de un remanente tumoral al momento de suspender

la CBG¹¹⁹⁻¹²². La recurrencia de la hiperprolactinemia ocurrió dentro de un año del retiro de la AD. En un metaanálisis Dekkers et al. incluyeron 19 estudios, con más de 740 pacientes en los que el AD se había interrumpido después de alcanzar un nivel normal de PRL, informaron que la proporción de sujetos que permanecieron normoprolactinémicos fue solo del 21% (IC: 14-30%; I²: 81%)¹²¹. En una revisión sistemática más reciente que analizó 24 estudios que abarcaron más de 1,100 pacientes, la proporción con normoprolactinemia persistente fue del 36.6% (IC: 29-44%; I²: 82.5%)¹¹⁹. El uso más frecuente de CBG, un periodo de tratamiento más largo, el logro de un nivel de PRL por debajo de 5 ng/ml, la ausencia de un remanente tumoral y una mejor selección de pacientes se asocian con una mejor probabilidad de una interrupción exitosa¹¹⁹. En la mayoría de los casos, la recurrencia de la hiperprolactinemia después de la interrupción del AD es de importancia clínica cuestionable y las ventajas de reiniciar la terapia con AD no se han evaluado formalmente. En la práctica clínica, la decisión de reiniciar el tratamiento con AD debe basarse en el estado actual del paciente, su sintomatología y su circunstancia de vida¹²⁰. Los factores que deben tenerse en cuenta incluyen el riesgo de recrecimiento tumoral con el potencial de compresión del quiasma óptico, el deseo de embarazo, la presencia de síntomas y signos de hipogonadismo y la presencia de macroprolactina. No se ha comprobado que la recurrencia de hiperprolactinemia se acompañe de recrecimiento tumoral¹²⁰. En algunos pacientes con recurrencia bioquímica debe considerarse la posibilidad de que coexistan macroprolactinemia e hiperprolactinemia monomérica real. Aunque la macroprolactina es biológicamente inactiva y la mayoría de los pacientes con macroprolactinemia pura son eugonadales y no deberían tener ningún problema de fertilidad, en una pequeña proporción de estos sujetos coexiste una verdadera hiperprolactinemia monomérica. En tal escenario, la reiniciación de la terapia AD parece razonable, particularmente en mujeres que desean embarazo¹²⁰. La decisión de reiniciar la terapia AD en hombres con recurrencia bioquímica e hipogonadismo es algo más difícil y tiene que ser individualizada teniendo en cuenta no solo la edad del paciente, sino también cuestiones como la disfunción sexual, así como el bienestar físico y psicológico¹²⁰.

La recurrencia de la hiperprolactinemia después de la suspensión del AD es muy frecuente, sin embargo el reinicio del tratamiento es necesario en solo en una minoría de pacientes relativamente jóvenes con evidencia clínica y bioquímica de hipogonadismo, particularmente mujeres que desean quedar embarazadas. El riesgo de recrecimiento tumoral no parece ser motivo de preocupación. Se requiere un seguimiento a largo plazo de estos pacientes con una evaluación periódica del eje gonadotrópico y, en casos de aumento del nivel de PRL, con RM¹²⁰.

SITUACIONES ESPECIALES

Prolactinoma y embarazo

El tratamiento con CBG debe suspenderse en el embarazo a menos que exista síndrome quiasmático o evidencia de crecimiento tumoral. En caso de requerir tratamiento debe preferirse la bromocriptina. La lactancia en mujeres con prolactinoma es segura, no debe contraindicarse.

Evidencia. Durante el embarazo, la hipófisis incrementa su volumen en aproximadamente un 33% y para el tercer día posparto alcanza un diámetro céfalo-caudal máximo de 11.8 mm. Lo anterior se debe a la expansión del lactotrofo por hiperplasia de manera que para el final del embarazo la masa hipofisaria total se ha incrementado en un 50%^{122,123}. La hiperprolactinemia fisiológica del embarazo es promovida por el incremento gradual de estrógenos circulantes que directamente estimulan al lactotrofo hipofisario e indirectamente disminuyen el tono dopaminérgico hipotalámico, lo que puede causar un incremento promedio de las concentraciones circulantes PRL de entre 250 y 450 ng/ml al final del embarazo¹²⁴. La PRL hipofisaria durante esta etapa es esencial para proporcionar un apoyo al cuerpo lúteo mientras se completa el desarrollo placentario. La PRL tiene también una función inmunomoduladora, ya que regula la expresión de citocinas y prepara el tejido mamario para la lactancia al estimular el epitelio glandular e incrementar la producción de

lactosa, lípidos y proteínas¹²⁵. Estos cambios fisiológicos en el sistema lactotrofo explican por qué las mujeres que logran un embarazo con prolactinomas se enfrentan a dos retos primordialmente, el primero relacionado con los efectos del propio embarazo y la lactancia sobre el tamaño tumoral y el segundo debido a los efectos del tratamiento con AD en las etapas tempranas del desarrollo fetal.

Efecto del embarazo en el tamaño tumoral

El riesgo de crecimiento sintomático (cefalea, defectos del campo visual) en mujeres embarazadas con prolactinomas depende del tratamiento recibido previamente, así como del mismo tamaño tumoral. Molitch agrupó la información de 12 series de casos que incluían a 658 mujeres con microadenomas y 362 con macroadenomas, la mayoría con suspensión del AD dentro de las primeras cuatro semanas de gestación y encontró que el riesgo de crecimiento tumoral sintomático fue del 2.4% para microadenomas, del 4.7% para macroadenomas con cirugía o RT previa y del 21% para macroadenomas que no habían sido tratados ni con cirugía ni con RT^{126,127}. En una pequeña proporción de pacientes el crecimiento se puede manifestar como apoplejía hipofisaria^{128,129}. La duración del tratamiento previo con AD menor a doce meses es un factor de riesgo para el incremento del tamaño tumoral en el embarazo¹³⁰.

Tan pronto como se resuelve el embarazo, el tamaño tumoral se reduce y regresa a su tamaño original en los primeros seis meses posparto y las concentraciones circulantes de PRL regresan a su niveles previos a la gestación. Cuando se ha evaluado la tasa de remisión, no se han encontrado diferencias significativas por el número de embarazos ni por el tiempo de lactancia, tanto en microprolactinomas como en macroprolactinomas¹³¹.

Efecto de los AD en el desarrollo fetal

La recomendación general es suspender el tratamiento con AD en cuanto se confirma el embarazo, ya que tanto la bromocriptina como la CBG han demostrado cruzar la placenta en modelos animales¹²⁷.

De acuerdo con las Guías de Práctica Clínica de la *Endocrine Society* la recomendación de suspender los AD en el embarazo excluye a las mujeres con macroprolactinomas invasivos con alto riesgo de tener expansión tumoral durante el embarazo¹⁷. La bromocriptina es el AD con más experiencia de uso durante el embarazo¹³². En un estudio que evaluó desenlaces materno-fetales en más de 6,000 mujeres que usaron bromocriptina durante el embarazo, no se encontró una mayor incidencia de aborto espontáneo ni de malformaciones congénitas¹³². Aunque la experiencia con CBG es menor, esta se sigue acumulando y en más de 1,000 casos reportados a la fecha de mujeres con prolactinomas que usaron AD durante el embarazo, la frecuencia de aborto y otros desenlaces adversos, así como de malformaciones congénitas, son comparables a las observadas en la población general¹³³⁻¹³⁶. Sin embargo, en análisis recientes de una cohorte francesa ajustada por variables confusoras y prescripción de los AD en el primer trimestre se encontró un incremento significativo del riesgo de aborto con una ORa de 3.7 (IC95%: 1.8-7.4) y nacimiento pretérmino con una ORa de 3.6 (IC95%: 1.5-8.3)¹³⁷. En relación con los efectos adversos a largo plazo de los AD aún existe muy poca información, sin embargo Stalldecher et al. reportaron desórdenes neurológicos en un seguimiento a 16 años de niños expuestos a CBG en el primer trimestre de la gestación¹³⁸.

Recomendaciones de manejo en el embarazo, posparto y lactancia

Microprolactinomas

Los pacientes con microadenomas o macroadenomas pequeños intraselares que fueron tratados con AD y discontinuaron el tratamiento después de la concepción solo necesitan seguimiento clínico durante la gestación una vez por trimestre. La cuantificación periódica de PRL durante el embarazo no está recomendada debido a que su elevación no se correlaciona significativamente con crecimiento tumoral. La evaluación de campos visuales y RM en el embarazo se debe indicar solamente en aquellas mujeres con un cuadro clínico sugestivo de efecto de masa¹⁷.

Macroprolactinomas

En pacientes con macroadenomas invasivos o de gran tamaño es de utilidad tener una RM basal antes del embarazo y aunque no existe un abordaje estandarizado de manejo, se sugiere suspender los AD en cuanto se confirma la gestación, a menos que previamente se haya logrado una reducción sustancial del tamaño tumoral en la que exista alto riesgo de recrecimiento al suspender los AD abruptamente. Una segunda sugerencia es realizar una cirugía transesfenoidal previamente, para evitar el riesgo de recrecimiento durante la gestación y finalmente la tercera opción es continuar con el AD durante todo el embarazo bajo vigilancia clínica estrecha. Si se evidencia crecimiento sintomático se sugiere realizar RM sin medio de contraste y cuando existe evidencia por imagen de crecimiento tumoral se sugiere reiniciar la terapia con AD o valorar tratamiento quirúrgico en segundo trimestre de la gestación en los casos que no responden a tratamiento farmacológico o bien la resolución temprana del embarazo. En presencia de macroprolactinomas la recomendación es reducir a < 10 mm el tamaño tumoral antes de planear la concepción¹³⁹.

El momento idóneo para reiniciar los AD después de la resolución del embarazo aún resulta controvertido, ya que en un alto porcentaje de pacientes las concentraciones de PRL pueden encontrarse incluso más bajas que antes del embarazo, reportándose tasas de normalización del 17-29% y a 60 meses tras la resolución hasta de un 68%, sin embargo es importante puntualizar que estas tasas de remisión incluyen también a pacientes con hiperprolactinemia no tumoral o funcional, en donde las tasas de normalización de PRL son las más altas. Este efecto «curativo» del embarazo en poco comprendido, sin embargo se propone como posible explicación que las modificaciones en la vasculatura del adenoma, como consecuencia del estímulo estrogénico, resultan en necrosis o microinfartos del tejido adenomatoso¹⁴⁰⁻¹⁴².

Lactancia

Múltiples reportes han demostrado que la lactancia es segura en mujeres con prolactinomas y que no

tiene un impacto en las tasas de remisión, por lo que no se debe contraindicar, y que el reinicio de AD debe esperar hasta culminarla, a menos que exista la evidencia de crecimiento sintomático que requiere una intervención inmediata con AD^{126,130}.

Prolactinoma en población pediátrica

En pacientes menores de 11 años la presentación clínica se caracteriza por los efectos de masa de la lesión, incluyendo detención del crecimiento; en mayores de 11 años la presentación es similar a la de los adultos. Los factores de mal pronóstico son: presentación en prepúberes varones, tumor con componente quístico y prolactinoma como componente de un síndrome genético.

Evidencia. Los adenomas hipofisarios en pediatría son poco frecuentes, representan aproximadamente el 3% de los tumores intracraneales¹⁴³. El prolactinoma representa el ~50% de los adenomas hipofisarios en adolescentes, se considera entonces el tumor más común de esta glándula en este grupo etario, mientras que en niños menores de 11 años es el segundo, antecedido por el corticotropinoma^{144,145}.

En relación con la oncogénesis del prolactinoma, las mutaciones germinales son más comunes comparadas con adultos, entre las que destacan las mutaciones en la proteína de interacción con el receptor de aril-hidrocarbano (AIP) que se han identificado hasta en el 20.5% de los pacientes pediátricos, otras alteraciones comunes en esta población son las asociadas a las neoplasias endocrinas múltiples como NEM1 por mutaciones en el gen de la menina, NEM4 en el gen *CDKN1B*, o las que se presentan en cualquiera de los genes que codifican para alguna de las subunidades de la enzima succinato deshidrogenasa, entre otras; las cuales se abordarán dentro de las formas familiares o sindrómicas que incluyen el desarrollo de estos tumores¹⁴⁶.

De acuerdo con la información publicada en la literatura, la mediana de edad al diagnóstico del prolactinoma es de 13.3 años de vida (intervalo: 10.1-18.5) y un 80% de los casos ocurren en el sexo femenino. El cuadro clínico incluye signos y síntomas debidos a efectos de masa, sobreproducción de PRL y/o

deficiencias hormonales hipofisarias¹⁴³. En general la población pediátrica se puede dividir en dos grandes grupos en cuanto a las manifestaciones clínicas debidas al prolactinoma: los adolescentes y los prepúberes, considerados como niños menores de 11 años. En los primeros, el cuadro clínico es similar al de adultos caracterizado en la mujer por amenorrea primaria o secundaria en el 45%, galactorrea en el 50%; mientras que en el hombre las manifestaciones se relacionan con los efectos de masa del tumor, como cefalea en el 40%, alteración oftalmológica por compresión quiasmática en el 60% y detención de la pubertad, entre otros¹⁴⁷. Mientras que en los prepúberes las manifestaciones clínicas más frecuentes se deben a los efectos de masa como la cefalea, alteraciones oftalmológicas, así como a deficiencias hormonales que causan ausencia o detención del crecimiento y desarrollo, es importante señalar que no hay diferencia en el cuadro clínico por dimorfismo sexual en esta etapa pediátrica¹⁴⁸. El diagnóstico en la población pediátrica, al igual que en los adultos, tiene como base una concentración de PRL > 200 ng/ml, aunque se debe sospechar con una cifra > 150 ng/ml. Por otro lado, la clasificación por tamaño e invasión de esta estirpe de tumor es igual a la descrita en adultos, sin embargo, el microprolactinoma es más común en adolescentes, mientras que el macroadenoma es más frecuente en varones y en prepúberes. El tamaño del tumor correlaciona de forma directa con el nivel de PRL y en algunas series los adenomas gigantes pueden representar hasta un 25% de los casos¹⁴⁹. En relación con la respuesta al tratamiento médico con AD, el 82% de estos pacientes responde a una dosis de 2 mg por semana de CBG, fármaco que se considera de elección, ya que los niños presentan mayores efectos adversos a la bromocriptina y menor respuesta a esta. En general se considera que los casos con microprolactinoma tratados con AD responderán en forma adecuada, ya que alcanzarán los dos objetivos principales: normalizar el nivel de PRL sérica y reducción de la masa tumoral; mientras que la población pediátrica afectada por un macroprolactinoma mayor de 3 cm podría requerir tratamiento quirúrgico por presentar resistencia a estos fármacos¹⁵⁰. Entre los factores de mal pronóstico en la respuesta al tratamiento médico se encuentran: la presentación en prepúberes, varones, tumor con componente quístico y cuando se presentan en el escenario de mutaciones germinales.

Tabla 3. Características de los prolactinomas sindromáticos

Síndrome	Mutación	Prevalencia prolactinomas	Otros hallazgos	Respuesta al tratamiento
NEM1	<i>Menina</i> 11q13.1	45-60%	Hiperparatiroidismo NET GEP	Excelente
Complejo de Carney	PRKAR1A 17q24	10%	Mixomas Lesiones en piel Hiperfunción Endocrina	Excelente
3PAs	SDHx	30%	Feocromocitomas Paragangliomas	Resistencia a AD Tratamiento multimodal
FIPA	AIP	8%	Adenomas aislados Frecuentemente plurihormonales	Resistencia a AD Tratamiento multimodal
X-LAG	GPR101	~50%	Cosecreción de GH	Resistencia a AD y LRS Tratamiento multimodal

NEM1: neoplasia endocrina múltiple tipo 1; NET: tumores neuroendocrinos; GEP: gastro-entero-pancreáticos; PRKAR1A: subunidad reguladora A1 de proteína cinasa A; 3PAs: síndrome adenoma hipofisario, feocromocitoma, paraganglioma; SDHx: succinato deshidrogenasa; AD: agonista dopaminérgico; FIPA: adenoma hipofisario aislado familiar; AIP: proteína de interacción con el receptor de aril-hidrocarburo; X-LAG: acro-gigantismo ligado al cromosoma X; GPR101: receptor huérfano acoplado a proteína G; GH: hormona de crecimiento; LRS: ligandos del receptor de somatostatina.

Referencias: 143, 148-162.

PROLACTINOMA COMO PARTE DE SÍNDROMES QUE INVOLUCRAN OTRAS GLÁNDULAS

La mayoría de los prolactinomas serán esporádicos y por lo tanto no se recomienda un análisis genético sistemático. La edad de presentación menor a 30 años es frecuente en prolactinomas sindromáticos. El escenario más frecuente es la NEM1, y el hiperparatiroidismo primario la comorbilidad hormonal más frecuente, se sugiere vigilancia de calcio sérico.

Evidencia. Existen patologías con causas genéticas reconocidas asociadas a adenomas hipofisarios en contextos familiares, sindrómicos o hereditarios, aunque no todas ellas se asocian a prolactinomas. La NEM1 es la principal condición asociada a adenomas hipofisarios y representa el 2.7% de todos los adenomas de hipófisis¹⁵¹⁻¹⁵⁴. Otros cuadros asociados a prolactinomas son el complejo de Carney (CC)¹⁵¹, el síndrome 3PA¹⁵⁵, los cuadros de adenomas hipofisarios aislados familiares (FIPA)¹⁵⁶⁻¹⁶³ y el acrogigantismo ligado a X (X-LAG)¹⁶⁴. Otras asociaciones genéticas con adenomas de hipófisis solamente se asocian a hipersecreción de GH o ACTH, pero no de PRL (Tabla 3).

Recomendaciones generales. La mayoría de los prolactinomas serán esporádicos y por lo tanto no se recomienda un análisis genético sistemático en la mayoría de los casos hasta el momento¹⁶⁵. Basándose en la evidencia disponible, las guías clínicas para el diagnóstico y tratamiento de los prolactinomas recomiendan realizar estudios genéticos en pacientes con historia familiar de estos tumores, asociación con otras neoplasias de los síndromes mencionados, tumores agresivos o que inician a edad temprana¹⁶⁶, considerado siempre en pacientes pediátricos e incluso hasta los 30 años al diagnóstico del adenoma hipofisario¹⁶⁷. Los efectos de las mutaciones del gen de la menina y GPR101 pueden notarse incluso antes de los cinco años¹⁶⁷. El impacto potencial del diagnóstico genético en el manejo y pronóstico no siempre es claro, debido a que hay poca información en la mayoría de estos cuadros¹⁶¹, pero no debe obviarse cuando existe sospecha en un caso.

PROLACTINOMA MALIGNO

El prolactinoma maligno es un escenario poco frecuente que requiere del manejo multidisciplinario

tempranamente (patología, oncología, RT, neurocirugía, endocrinología). El uso de TMZ parece ser una opción de tratamiento adyuvante en algunos casos.

Evidencia. Los tumores hipofisarios malignos, denominados carcinomas, se registran en un 0.2% de los casos operados¹⁶³. La definición de un prolactinoma maligno sigue estando en debate debido a que no hay biomarcadores que permitan predecir su posible comportamiento metastásico en comparación con los tumores agresivos que no lo hacen y que los tumores pueden persistir o recurrir aun con un tratamiento óptimo¹⁶⁸. El criterio habitual es muy estricto y requiere demostrar que hay una metástasis sistémica o craneoespinal que no pueda explicarse por extensión directa¹⁶⁹. La 5.ª edición de la serie de clasificación de la OMS aceptó la nomenclatura de «tumor neuroendocrino hipofisario» o PitNET desde hace algunos años, la cual no incluye los términos adenoma ni carcinoma, sino que los unifica en un solo término, al igual que las neoplasias neuroendocrinas en otros sitios. La intención fue la de dar espacio a la posibilidad de que algunos de estos tumores que, siendo agresivos y en algunos raros casos metastásicos, tengan el acceso a terapias, estudios y protocolos que de otra manera solo estarían autorizados para «cáncer»¹⁷⁰. Aun cuando la clasificación ha resultado controvertida y su significado en la clínica aún está por demostrarse, este término constituye la clasificación oficial para este organismo y la clasificación internacional de enfermedades (CIE-11) a partir del 2022. Queda claro que no se considera que un tumor benigno o adenoma es capaz de producir una metástasis, pero las herramientas actuales no permiten detectar a todos los casos que progresarán a tener una a menos que desde el diagnóstico se detecten las metástasis, lo cual se traduce en un riesgo para el paciente¹⁷⁰.

Las metástasis pueden presentarse en el sistema nervioso central o fuera de él, en un periodo de 4.7-5.5 años en promedio (intervalo: 2-29)^{163,171}. Algunos reportes indican que las metástasis a distancia pueden ser incluso más frecuentes¹⁷², aunque esto puede depender del tipo de estudio que se utilice para detectarlas¹⁷³.

Aunque también es un escenario poco frecuente, pueden presentarse metástasis de otras neoplasias

neuroendocrinas en la hipófisis o tumores hipofisarios muy invasores, por lo que se recomienda corroborar el origen hipofisario con la búsqueda mediante inmunohistoquímica de factores de transcripción hipofisario como SF-1, PIT-1, T-PIT y ER^{170,173}. El uso sistemático de estos marcadores no está recomendado por las guías, excepto para algunos casos atípicos, como los tumores poco diferenciados que incluyen a algunos de los llamados de células nulas o tumores en localizaciones poco habituales, como lo sería una metástasis o en los casos en los que existen dudas en el diagnóstico clínico, bioquímico o histopatológico. El uso de estos marcadores inmunohistoquímicos sigue siendo empleado como segunda línea en un abordaje secuencial de estudios cuyo costo beneficio sea aceptable¹⁷⁴.

El efecto del tratamiento del prolactinoma maligno con cirugía, RT y AD no puede analizarse fácilmente, ya que la progresión se presenta en casos nuevos y tratados¹⁶³. Los AD se siguen empleando con la intención de reducir el tumor primario y controlar la hiperprolactinemia, sin embargo, las metástasis deben recibir tratamiento paliativo. La quimioterapia y la RT no han demostrado incrementos en la supervivencia¹⁶³, pero la TMZ sigue siendo el tratamiento sistémico de primera elección en estos casos, aunque por la frecuencia tan baja, la evidencia es escasa¹⁶³. La TMZ se aplica en ciclos de 150-200 mg/m² por cinco días consecutivos, iniciando en 150 mg/m² y se incrementa a 200 mg/m² si hay buena tolerancia. Por los efectos adversos a nivel hematológico, náuseas y fatiga, es importante involucrar a especialistas entrenados en su manejo, como oncología clínica. La expresión de la enzima MGMT en más del 10% del tumor por inmunohistoquímica se ha asociado a mayor resistencia al medicamento y una menor supervivencia a 30 meses¹⁷²; otro estudio reportó una supervivencia global del 83% vs. 26 meses¹⁷⁵. La supervivencia global es de 10 meses en promedio¹⁶¹.

FINANCIAMIENTO

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Dobalyi A, Olah J, Keller D, Kumari R, Fazekas E, Csikós V, et al. Secretion and function of pituitary prolactin in evolutionary perspective. *Front Neurosci.* 2020;14:621.
- Bernard V, Young J, Binart N. Prolactin - a pleiotropic factor in health and disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15:356-65.
- Pare P, Reales G, Paixau-Cortes VR, Vargas-Pinilla P, Henriques L, Fam B, et al. Molecular evolutionary insights from PRLR in mammals. *Gen Comp Endocrinol.* 2021;309:113791.
- Kars M, Souverein PC, Herings RMC, Romjin JA, Vandenbroucke JP, de Boer A, et al. Estimated age and sex-specific incidence and prevalence of dopamine agonist-treated hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:2729-34.
- Eftekhari N, Mirzaei F, Karimi M. The prevalence of hyperprolactinemia and galactorrhea in patients with abnormal uterine bleeding. *Gynecol Endocrinol.* 2008;24(5):289-91.
- Vilar L, Flaseriu M, Bronstein MD. Challenges and pitfalls in the diagnosis of hyperprolactinemia. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2014;58(1):9-22.
- Souter I, Baltagi LM, Toth TL, Petrozza JC. Prevalence of hyperprolactinemia and abnormal magnetic resonance imaging findings in a population with infertility. *Fertil Steril.* 2010;94:1159-62.
- Cipriani S, Forti G, Mannicci E, Maggi M. Prevalence of endocrine and metabolic disorders in subjects with erectile dysfunction: A comparative study. *J Sex Med.* 2015;12:956-65.
- Corona G, Wu FC, Rastrelli G, Lee DM, Forti G, O'Connor DB, et al. 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.* 2014;11:240-53.
- Melgar V, Espinosa E, Sosa E, Rangel MJ, Cuenca D, Ramírez C, et al. Diagnóstico y tratamiento actual de la hiperprolactinemia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2016;54(1):110-21.
- Zhang F, Huang Y, Ding Ch, Huang G, Wang S. The prevalence of hyperprolactinemia in non-functioning pituitary macroadenomas. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8:18990-7.
- Hekimsoy Z, Kafesciler S, Güçlü F, Özmen B. The prevalence of hyperprolactinemia in overt and subclinical hypothyroidism. *Endocr J.* 2010;57:1011-5.
- Sirohi T, Singh H. Estimation of serum prolactin levels and determination of prevalence of hyperprolactinemia in newly diagnosed cases of subclinical hypothyroidism. *J Family Med Prim Care.* 2018;7:1279-82.
- Lo JC, Beck GJ, Kaysen GA, Chan CT, KligrAS, Rocco MV, et al. Hiperprolactinemia in end-stage renal disease and effects of frequent hemodialysis. *Hemodial Int.* 2017;21:190-6.
- González-Rodríguez A, Lababd J, Seemanc MV. Antipsychotic-induced hiperprolactinemia in aging populations: Prevalence, implications, prevention and management. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2020;101:2-8.
- Demmsie YN, Davis JR. Hyperprolactinemia. *Clin Med.* 2008;8:216-9.
- Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:273-88.
- Serri O, Chick CL, Ur E, Ezzat S. Diagnosis and management of hyperprolactinemia. *CMAJ.* 2003;69:575-81.
- Chanson P, Maiter D. The epidemiology, diagnosis and treatment of prolactinomas: The old and the new. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;133(2):101290.
- Saleem M, Martin H, Coates P. Prolactin biology and laboratory measurement: an update on physiology and current analytical issues. *Clin Biochem Rev.* 2018;39(1):3-16.
- Quynh NNNK, Langevin RH, McPhaul MJ, Hashim IA. Circulating macroprolactin exhibits molecular heterogeneity and is not exclusively an antibody complex. *Clin Chim Acta.* 2021;514:90-95.
- Beltran L, Fahie-Wilson MN, McKenna TJ, Kavanagh L, Smith TP. Serum total prolactin and monomeric prolactin reference intervals determined by precipitation with polyethylene glycol: evaluation and validation on common immunoassay platforms. *Clin Chem.* 2008;54:1673-81.
- Ram S, Harris B, Fernando JJ, Gama R, Fahie-Wilson M. False-positive polyethylene glycol precipitation tests for macroprolactin due to increased serum globulins. *Ann Clin Biochem.* 2008;45:256-9.
- Fahie-Wilson M, Halsall D. Polyethylene glycol precipitation: proceed with care. *Ann Clin Biochem.* 2008;45:233-5.
- Smith TP, Fahie-Wilson MN. Reporting of post-PEG prolactin concentrations: time to change. *Clin Chem.* 2010;56:484-5.
- Raverot V, Perrin P, Chanson P, Jouanneau E, Brue T, Raverot G. Prolactin immunoassay: does the high dose hook effect still exist? *Pituitary.* 2022;25(4):653-7.
- Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr Ch, Dodge WE, Vance ML, et al. The prevalence of pituitary adenomas: A systematic review. *Cancer.* 2004;101:63-619.
- Vroononen L, Daly AF, Beckers A. Epidemiology and management challenges in prolactinomas. *Neuroendocrinology.* 2019;109:20-7.
- Minderman W, Wilson CB. Age-related and gender-related occurrence. *Clin Endocrinol.* 1994;41:359-64.
- Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P, Briganti F, Pivonello R, Di Somma C, et al. Gender differences in the prevalence, clinical features and response to cabergoline in hyperprolactinemia. *Eur J Endocrinol.* 2003;148:325-31.
- Martin de Santa-Olalla y Llanes M, Andia Melero VM, Jara Albarrán A. Long-term evolution and outcomes of microprolactinoma with medical treatment. *Endocrinol Nutr.* 2013;60(9):489-94.
- Glezer A, Bronstein MD. Prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2015;44:71-8.
- Espinosa E, Sosa E, Mendoza V, Ramírez C, Melgar V, Mercado M. Giant prolactinomas: are they really different from ordinary macroprolactinomas? *Endocrine.* 2016;52:652-9.
- Bonneville JF, Bonneville F, Cattin F. Magnetic resonance imaging of pituitary adenomas. *Eur Radiol.* 2005;15:543-8.
- Bayrak A, Saadat P, Mor E, Chong L, Paulson RJ, Sokol RZ. Pituitary imaging is indicated for the evaluation of hyperprolactinemia. *Fertil Steril.* 2005;84:181-5.
- Delgrange E, Duprez T, Maiter D. Influence of parasellar extension of macroprolactinomas defined by magnetic resonance imaging on their responsiveness to dopamine agonist therapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;64:456-62.
- Sarwar KN, Huda MS, Van de Velde V, Hopkins L, Luck S, Preston R, et al. The prevalence and natural history of pituitary hemorrhage in prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:2362-7.
- Schlechte J, Dolan K, Sherman B, Chapler F, Luciano A. The natural history of untreated hyperprolactinemia: a prospective analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;68:412-8.
- Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev.* 2006;27:485-534.
- Delgrange E, Trouillas J, Maiter D, Donckier J, Tourniare J. Sex related difference in the growth of prolactinomas: a clinical and proliferation marker study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:2102-7.

41. Colao A, Lobardi G, Annunziato L. Cabergoline. *Expert Opin Pharmacother*. 2000;1:555-74.
42. Webster J, Piscitelli, Polli A, Ferrari CI, Ismail I, Scanlon MF. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group. *N Engl J Med*. 1994;331:904-9.
43. Verghelst J, Abs R, Maiter D, van den Bruel A, Vandeweghe M, Velkeniers B, et al. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:2518-22.
44. Di Sarno A, Landi ML, Marzullo P, Di Somma C, Pivonello R, Cerbone G, et al. The effect of quinagolide and cabergoline, two selective dopamine receptor type 2 agonist, in the treatment of prolactinomas. *Clin Endocrinol*. 2000;53:53-60.
45. Biller BM, Molitch ME, Vance ML, Cannistraro KB, Davis KR, Simons JA, et al. Treatment of prolactin-secreting macroadenomas with the once-weekly dopamine agonist cabergoline. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:2338-43.
46. Colao A, Di Sarno A, Landi ML, Cirillo S, Sarnacchiaro F, Faccioni G, et al. Long-term and low-dose treatment with cabergoline induces macroprolactinoma shrinkage. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:3574-9.
47. Colao A, Di Sarno, Landi ML, Scavuzzo F, Cappabianca P, Pivonello R, et al. Macroprolactinoma shrinkage during cabergoline treatment is greater in naïve patients than in patients pretreated with other dopamine agonists: a prospective study in 110 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:2247-52.
48. De Rosa M, Zarrilli S, Di Sarno A, Milano N, Gaccione M, Boggia B, et al. Hyperprolactinemia in men: clinical and biochemical features and response to treatment. *Endocrine*. 2003;20:75-82.
49. Colao A, Vitale G, Cappabianca P, Briganti F, Ciccarelli A, De Rosa M, et al. Outcome of cabergoline treatment in men with prolactinoma: effects of a 24-month treatment on prolactin levels, tumor mass, recovery of pituitary function, and semen analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:1704-11.
50. De Rosa M, Colao A, Di Sarno A, Ferone D, Landi L, Zarrilli S, et al. Cabergoline treatment rapidly improves gonadal function in hyperprolactinemic males: a comparison with bromocriptine. *Eur J Endocrinol*. 1998;138:286-93.
51. De Rosa M, Zarrilli S, Vitale G, Di Somma C, Orio F, Tauchmanova L, et al. Six months of treatment with cabergoline restores sexual potency in hyperprolactinemic males: an open longitudinal study monitoring nocturnal penile tumescence. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:621-5.
52. Di Sarno A, Landi ML, Cappabianca P, Di Salle F, Rossi FW, Pivonello R, et al. Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:5256-61.
53. Colao A, Di Sarno A, Sarnacchiaro F, Ferrone D, Di Renzo G, Merola B, et al. Prolactinomas resistant to standard dopamine agonists respond to chronic cabergoline treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:876-83.
54. Ono M, Miki N, Kawamata T, Makino R, Amano K, Seki T, et al. Prospective study of high-dose cabergoline treatment of prolactinomas in 150 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:4721-7.
55. Molitch ME. Dopamine resistance of prolactinomas. *Pituitary*. 2003;6:19-27.
56. Delgrange E, Deams T, Vergelst J, Abs R, Maiter D. Characterization of resistance to the prolactin-lowering effects of cabergoline in macroprolactinomas: a study in 122 patients. *Eur J Endocrinol*. 2009;160:747-52.
57. Colao A, Savastano S. Medical treatment of prolactinomas. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7:267-78.
58. Molitch M. Management of medically refractory prolactinoma. *J Neuroendocrinology*. 2014;117:421-8.
59. Maiter D. Management of dopamine agonist resistant prolactinoma. *Neuroendocrinology*. 2019;109(1):42-50.
60. Sari R, Altinoz M, Kaharaman Ozlu EB, Sav A, Ersen Danyeli A, Baskan O, et al. Treatment strategies for dopamine agonist-resistant and aggressive prolactinomas: A comprehensive analysis of the literature. *Horm Metab Res*. 2021;53:413-24.
61. Xueyan W, Yan Z. MicroRNAs in DA resistant prolactinoma. *Neuroendocrinology*. 2022;112:417-26.
62. Vroonen L, Jaffrain-Rea ML, Petrossians P, Chanson P, Brue T. Prolactinomas resistant to standard doses of cabergoline: a multicenter study of 92 patients. *Eur J Endocrinol*. 2012;167(6):651-62.
63. Salenave S, Ancelle D, Bahoune T, Raverot G, Kamenikcy P, Bouligand J, et al. Macroprolactinomas in children and adolescents: factors associated with the response to treatment in 77 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(3):177-86.
64. Vermeulen E, D'Haens J, Stadnik T, Unuane D, Barbe K, Van Belthoven V, et al. Predictors of dopamine agonist resistance in prolactinoma patients. *BMC Endocrine disorders*. 2020;20:68.
65. Raverot G, Wierinckx A, Dantony E, Auger C, Chapas G, Villeneuve L, et al. Prognostic factors in prolactin pituitary tumors: clinical, histological, and molecular data from a series of 94 patients with a long postoperative follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:1708-16.
66. Sosa-Eroza E, Espinosa E, Ramirez-Renteria C, Mendoza V, Arreola R, Mercado M. Treatment of multiresistant prolactinomas with a combination of cabergoline and octreotide LAR. *Endocrine*. 2018;61(2):343-8.
67. Souteiro P, Karavitaki N. Dopamine agonist resistant prolactinoma: any alternative medical treatment? *Pituitary*. 2020;23:27-37.
68. Ibanez-Costa A, Rivero-Cortes E, Vazquez-Borrego MC, Gahete MD, Jimenez-Reina L, Venegas-Moreno E, et al. Octreotide and pasireotide (dis)similarly inhibit pituitary tumor cells in vitro. *J Endocrinol*. 2016;231(2):135-45.
69. Lasolle H, Vasiljevic A, Borson-Chazot F, Raverot G. Pasireotide: A potential therapeutic alternative for resistant prolactinoma. *Ann Endocrinol*. 2019;80(2):84-8.
70. Gillam MP, Middle S, Freed DJ, Molitch ME. The novel use of very high doses of cabergoline and a combination of testosterone and an aromatase inhibitor in the treatment of a giant prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(10):4447-51.
71. Heidari Z, Hosseinpanah F, Shirazian N. Achievement of fertility in an infertile man with resistant macroprolactinoma using high-dose bromocriptine and a combination of human chorionic gonadotropin and an aromatase inhibitor. *Endocr Pract*. 2010;16(4):669-72.
72. Chen C, Yin S, Zhang S, Wang M, Hu Y, Zhou P, et al. Treatment of aggressive prolactinoma with temozolomide: a case report and review of literature up to date. *Medicine*. 2017;96(47):e8733-e8733.
73. McCormack A, Dekkers OM, Petersenn S, Popovic V, Trouillas J, Raverot G, et al. Treatment of aggressive pituitary tumours and carcinomas: results of a European Society of Endocrinology (ESE) survey 2016. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(3):265-76.
74. Ceccato F, Lombardi G, Albiger N, Mazzai L, Pambuku A, Rolma G, et al. Temozolomide cytoreductive treatment in a giant cabergoline-resistant prolactin-secreting pituitary neuroendocrine tumor. *Anticancer Drugs*. 2019;30(5):533-6.
75. Murakami M, Mizutani A, Asano S, Katakami H, Ozawa Y, Yamazaki K, et al. A mechanism of acquiring temozolomide resistance during transformation of atypical prolactinoma into prolactin-producing pituitary carcinoma: case report. *Neurosurgery*. 2011;68(6):E1761-1767.
76. Bengtsson D, Schröder HD, Andersen M, Maiter D, Berinder K, Feldt Rasmussen U, et al. Long-term outcome and MGMT as a predictive marker in 24 patients with atypical pituitary adenomas and pituitary carcinomas given treatment with temozolomide. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):1689-98.
77. Raverot G, Sturm N, de Fraipont F, Muller M, Salenave S, Caron P, et al. Temozolomide treatment in aggressive pituitary tumors and pituitary carcinomas: a French multicenter experience. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(10):4592-9.
78. Celik E, Ozkaya HM, Poyraz BC, Saglam T, Kadioglu P. Impulse control disorders in patients with prolactinoma receiving dopamine agonist therapy: a prospective study with 1 year follow-up. *Endocrine*. 2018;62(3):692-700.
79. Dogansen SC, Cikrikcili U, Oruk G, Kutbay NO, Tanrikulu S, Hekimsoy Z, et al. Dopamine agonist-induced impulse control disorders in patients with prolactinoma: A cross-sectional multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(7):2527-34.
80. Hinojosa-Amaya JM, Johnson N, González-Torres C, Varlamov EV, Yedinak CG, McCartney S, et al. Depression and impulsivity self-assessment tools to identify dopamine agonist side effects in patients with pituitary adenomas. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:579606.
81. Ioachimescu AG, Fleseriu M, Hoffman AR, Vaughan TB, Katznelson L. Psychopharmacological effects of dopamine agonist treatment in patients with hyperprolactinemia and prolactin-secreting adenomas. *Eur J Endocrinol*. 2019;180(1):31-40.
82. Klibanski A. Prolactinomas. *N Engl J Med*. 2010;362(13):1219-26.
83. De Sousa SMC, Baranoff J, Rushworth RL, Butler J, Sorbello J, Vorster J, et al. Impulse control disorders in dopamine agonist-treated hyperprolactinemia: Prevalence and risk factors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(3):dgz076.
84. Bancos I, Nannenga MR, Bostwick JM, Silber MH, Erickson D, Nippoldt TB. Impulse control disorders in patients with dopamine agonist-treated prolactinomas and nonfunctioning pituitary adenomas: A case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;80(6):863-8.
85. Antonini A, Poewe W. Fibrotic heart-valve reactions to dopamine-agonist treatment in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2007;6(9):826-9.
86. Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesi S, Pezzoli G. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2007;356(1):39-46.

87. Stiles CE, Lloyd G, Bhattacharyya S, Steeds RP, Boomla K, Bestwick JP, et al. Incidence of cabergoline-associated valvulopathy in primary care patients with prolactinoma using hard cardiac endpoints. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(2):E711-E720.
88. Stiles CE, Tetteh-Wayoe ET, Bestwick JP, Steeds RP, Drake WM. A meta-analysis of the prevalence of cardiac valvulopathy in hyperprolactinemic patients treated with Cabergoline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;104(2):523-38.
89. Almalki MH, Aljohani N, Alzahrani S, Almohareb O, Ahmad MM, Alrashed AA, et al. Clinical features, therapeutic trends, and outcome of giant prolactinomas: A single-center experience over a 12-year period. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes.* 2020;13:1-8.
90. Shimon I. Giant Prolactinomas. *Neuroendocrinology.* 2019;109(1):51-6.
91. Shimon I, Sosa E, Mendoza V, Greenman Y, Tirosh A, Espinosa E, et al. Giant prolactinomas larger than 60 mm in size: a cohort of massive and aggressive prolactin-secreting pituitary adenomas. *Pituitary.* 2016;19(4):429-36.
92. Yagnik KJ, Erickson D, Bancos I, Atkinson JLD, Choby G, Peris-Celda M, et al. Surgical outcomes of medically failed prolactinomas: a systematic review and meta-analysis. *Pituitary.* 2021;24(6):978-88.
93. Wright K, Chaker L, Pacione D, Sam K, Feelders R, Xia Y, et al. Determinants of surgical remission in prolactinomas: A systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg.* 2021;154:e349-e369.
94. Zamanipoor Najafabadi AH, Zandbergen IM, de Vries F, Broersen LHA, van den Akker-van Marle ME, Pereira A, et al. Surgery as a viable alternative first-line treatment for prolactinoma patients. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105:e32-e41.
95. Penn MC, Cardinal T, Zhang Y, Abt B, Bonney PA, Lorenzo P, et al. Cure and hormonal control after prolactinoma resection: Case series and systematic review. *J Endocr Soc.* 2021;5(10):bvab074.
96. Giese S, Nasi-Kordhishti I, Honegger J. Outcomes of transsphenoidal microsurgery for prolactinomas - A contemporary series of 162 cases. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2021;129(3):163-71.
97. Abou-Al-Shaar H, Mallela AN, Patel A, Shariff RK, Shin SS, Choi PA, et al. The role of endoscopic endonasal surgery in the management of prolactinomas based on their invasiveness into the cavernous sinus. *Pituitary.* 2022;25(3):508-19.
98. Zielinski G, Ozdarski M, Maksymowicz M, Szamotulska K, Witek P. Prolactinomas: prognostic factors of early remission after transsphenoidal surgery. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:439.
99. Baussart B, Villa C, Jouinot A, Raffin-Sanson ML, Foubert L, Cazabat L, et al. Pituitary surgery as alternative to dopamine agonists treatment for microprolactinomas: a cohort study. *Eur J Endocrinol.* 2021;185(6):783-91.
100. Carija R, Vucina D. Frequency of pituitary tumor apoplexy during treatment of prolactinomas with dopamine agonists: a systematic review. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2012;11(8):1012-4.
101. Goshtasbi K, Abiri A, Sahyouni R, Mahboubi H, Raefsky S, Kuan EC, et al. Visual and endocrine recovery following conservative and surgical treatment of pituitary apoplexy: A meta-analysis. *World Neurosurg.* 2019;132:33-40.
102. Tu M, Lu Q, Zhu P, Zheng W. Surgical versus non-surgical treatment for pituitary apoplexy: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2016;370:258-62.
103. Sahyouni R, Goshtasbi K, Choi E, Mahboubi H, Le R, Khahera AS, et al. Vision outcomes in early versus late surgical intervention of pituitary apoplexy: Meta-analysis. *World Neurosurg.* 2019;127:52-7.
104. Zandbergen IM, Zamanipoor Najafabadi AH, Pelsma ICM, van den Akker-van Marle ME, Bisschop PHLT, et al. The PROlaCT studies - a study protocol for a combined randomised clinical trial and observational cohort study design in prolactinoma. *Trials.* 2021;22(1):653.
105. Ma Q, Su J, Li Y, Wang J, Long W, Luo M, et al. The chance of permanent cure for micro- and macroprolactinomas, medication or surgery? A systematic review and metaanalysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:636.
106. Casanueva FF, Barkan AL, Buchfelder M, Klibanski A, Laws ER, Loeffler JS, et al. Pituitary Society, Expert Group on Pituitary Tumors. Criteria for the definition of Pituitary Tumor Centers of Excellence (PTCOE): A Pituitary Society Statement. *Pituitary.* 2017;20(5):489-98.
107. Honegger J, Grimm F. The experience with transsphenoidal surgery and its importance to outcomes. *Pituitary.* 2018;21:545-55.
108. Jethwa PR, Patel TD, Hajart AF, Eloy JA, Couldwell WT, Liu JK. Cost-effectiveness analysis of microscopic and endoscopic transsphenoidal surgery versus medical therapy in the management of microprolactinoma in the United States. *World Neurosurg.* 2016;87:65-76.
109. Zygourakis CC, Imber BS, Chen R, Han SJ, Blevins L, Molinaro A, et al. Cost-effectiveness analysis of surgical versus medical treatment of prolactinomas. *J Neurol Surg B Skull Base.* 2017;78(2):125-31.
110. Ding D, Starke RM, Sheehan JP. Treatment paradigms for pituitary adenomas: defining the roles of radiosurgery and radiation therapy. *J Neurooncol.* 2014;117(3):445-57.
111. Mehta AE, Reyes FI, Faiman C. Primary radiotherapy of prolactinomas. Eight- to 15-year follow-up. *Am J Med.* 1987;83(1):49-58.
112. Pan L, Zhang N, Wang EM, Wang BJ, Dai JZ, Cai PW. Gamma knife radiosurgery as a primary treatment for prolactinomas. *J Neurosurg.* 2000;93(Suppl 3):10-3.
113. Haider S, Levy S, Rock J, Craig J. Prolactinoma. medical and surgical considerations. *Otolaryngol Clin N Am.* 2022;55:305-14.
114. Molitch ME. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas: a review. *JAMA.* 2017;317(5):516-24.
115. Jagannathan J, Yen CP, Pouratian N, Laws E, Sheehan J. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: a comprehensive review of indications, techniques and long-term results using the Gamma Knife. *J Neurooncol.* 2009;92(3):345-56.
116. Dos Santos Nunes V, El Dib R, Luiz C, Boguszewski, Nogueira R. Cabergoline versus bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia: a systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *Pituitary.* 2011;14:259-65.
117. Papegaya AC, Salenave S, Kamenicky P, Maione L, Brailly-Tabard S, Young J, et al. Cabergoline tapering is almost always successful in patients with macroprolactinomas. *J Endocr Soc.* 2017;1(3):221-30.
118. Araújo C, Marques O, Almeida R, Santos MJ. Macroprolactinomas: longitudinal assessment of biochemical and imaging therapeutic responses. *Endocrine.* 2018;62:470-6.
119. Yun Xia M, Hui Lou X, Jian Lin S, Bao Wu Z. Optimal timing of dopamine agonist withdrawal in patients with hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2018;59:50-61.
120. Espinosa-Cardenas E, Sanchez-Garcia M, Ramirez-Renteria C, Mendoza-Zubieta V, Sosa-Eroza E, Mercado M. High biochemical recurrence rate after withdrawal of cabergoline in prolactinomas: is it necessary to restart treatment? *Endocrine.* 2020;70:143-9.
121. Dekkers OM, Lagro J, Burman P, Joergensen JO, Romijn JA, Pereira AM. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of dopamine agonists: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(1):43-51.
122. Karaca Z, Tanriverdi F, Unluhizarci K, Kelestimur F. Pregnancy and pituitary disorders. *Eur J Endocrinol.* 2010;162(3):453-75.
123. Dinç H, Esen F, Demirci A, Sari A, Resit Gümele H. Pituitary dimensions and volume measurements in pregnancy and post partum. *MR assessment. Acta Radiol.* 1998;39(1):64-9.
124. Rigg LA, Lein A, Yen SS. Pattern of increase in circulating prolactin levels during human gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 1977;129(4):454-6.
125. Voltolini C, Petraglia F. Neuroendocrinology of pregnancy and parturition. En: Fliers E, Korbonitz M, Romijn J, editores. *Handbook of clinical neurology.* Elsevier; 2014. pp. 17-36.
126. Molitch ME. Prolactinoma in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25(6):885-96.
127. Molitch ME. Endocrinology in pregnancy: management of the pregnant patient with a prolactinoma. *Eur J Endocrinol.* 2015;172(5):R205-13.
128. Rastogi A, Bhadada SK, Bhansali A. Pregnancy and tumor outcomes in infertile women with macroprolactinoma on cabergoline therapy. *Gynecol Endocrinol.* 2017;33(4):270-3.
129. Grand'Maison S, Weber F, Bédard MJ, Mahone M, Godbout A. Pituitary apoplexy in pregnancy: A case series and literature review. *Obstet Med.* 2015;8(4):177-83.
130. Holmgren U, Bergstrand G, Hagenfeldt K, Werner S. Women with prolactinoma—effect of pregnancy and lactation on serum prolactin and on tumour growth. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1986;111(4):452-9.
131. Domingue ME, Devuyst F, Alexopoulou O, Corvilain B, Maiter D. Outcome of prolactinoma after pregnancy and lactation: a study on 73 patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;80(5):642-8.
132. Krupp P, Monka C. Bromocriptine in pregnancy: Safety aspects. *Klin Wochenschr.* 1987;65(17):823-7.
133. Ricci E, Parazzini F, Motta T, Ferrari CI, Colao A, Clavenna A, et al. Pregnancy outcome after cabergoline treatment in early weeks of gestation. *Reprod Toxicol.* 2002;16(6):791-3.
134. Robert E, Musatti L, Piscitelli G, Ferrari CI. Pregnancy outcome after treatment with the ergot derivative, cabergoline. *Reprod Toxicol.* 1996;10(4):333-7.
135. Lebbe M, Hubinont C, Bernard P, Maiter D. Outcome of 100 pregnancies initiated under treatment with cabergoline in hyperprolactinaemic women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;73(2):236-42.
136. Colao A, Abs R, Bárcena DG, Chanson P, Paulus W, Kleinberg DL. Pregnancy outcomes following cabergoline treatment: extended results from a 12-year observational study. *Clin Endocrinol.* 2008;68(1):66-71.
137. Hurault-Delarue C, Montastruc JL, Beau AB, Lacroix I, Damase-Michel C. Pregnancy outcome in women exposed to dopamine agonists during pregnancy: a pharmacoepidemiology study in EFEMERIS database. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;290(2):263-70.

138. Stalldecker G, Mallea-Gil MS, Guitelman M, Alfieri A, Ballarino MC, Boero L, et al. Effects of cabergoline on pregnancy and embryo-fetal development: retrospective study on 103 pregnancies and a review of the literature. *Pituitary*. 2010;13(4):345-50.
139. Mann WA. Treatment for prolactinomas and hyperprolactinaemia: a life-time approach. *Eur J Clin Invest*. 2011;41(3):334-42.
140. Crosignani PG, Mattei AM, Scarduelli C, Cavioni V, Boracchi P. Is pregnancy the best treatment for hyperprolactinaemia? *Hum Reprod*. 1989;4(8):910-2.
141. Crosignani PG, Mattei AM, Severini V, Cavioni V, Maggioni P, Testa G. Long-term effects of time, medical treatment and pregnancy in 176 hyperprolactinemic women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1992;44(3):175-80.
142. Auriemma RS, Perone Y, di Sarno A, Grasso LFS, Guerra E, Gasperi M, et al. Results of a single-center observational 10-year survey study on recurrence of hyperprolactinemia after pregnancy and lactation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(1):372-9.
143. Perry A, Graffeo CS, Marcelino C, Pollock BE, Wetjen NM, Meyer FB. Pediatric pituitary adenoma: Case series, review of literature, and a skull base treatment paradigm. *J Neurol Surg B*. 2018;79:91-114.
144. Fideleff HL, Boquete HR, Suárez MG, Azaretti M. Prolactinoma in children and adolescents. *Hom Res*. 2009;72:197-205.
145. Storr HL, Savage OM. Management of endocrine disease paediatric Cushing's diseases. *Eur J Endocrinol*. 2015;173:R35-R45.
146. Iacovazzo D, Hernández-Ramírez LC, Korbonits M. Sporadic pituitary adenomas: the role of germline mutations and recommendations for genetic screening. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2017;12(2):143-53.
147. Yang A, Cho SY, Park H, Kim DS, Shin HJ, Jin DK. Clinical, hormonal, and neuroradiological characteristics and therapeutic outcomes of prolactinomas in children and adolescents at a single center. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;4(11):527.
148. Kim YM, Seo GH, Kim YM, Choi JH, Yoo HW. Broad clinical spectrum and diverse outcomes of prolactinoma with pediatric onset: medication-resistant and recurrent cases. *Endocrine J*. 2018;65(3):307-15.
149. Zhao Y, Jin D, Lian W, Xing B, Feng M, Liu X, et al. Clinical characteristics and surgical outcome of prolactinoma in patients under 14 years old. *Medicine*. 2019;98(6):e14380.
150. Alikasifoglu A, Celik NB, Ozon ZA, Gonc EN, Kandemir N. Management of prolactinomas in children and adolescents; which factors define the response to treatment? *Pituitary*. 2022;25:167-79.
151. Rostomyan L, Daly AF, Beckers A. Pituitary tumors associated with multiple endocrine neoplasia syndromes. En: Huhtaniemi I, Martini L, editores. *Encyclopedia of Endocrine Diseases (Second Edition)*. Oxford: Academic Press; 2019. pp. 642-7.
152. Cohen-Cohen S, Brown DA, Himes BT, Wheeler LP, Ruff MW, Major BT, et al. Pituitary adenomas in the setting of multiple endocrine neoplasia type 1: a single-institution experience. *J Neurosurg*. 2021;134(4):1132-8.
153. Le Bras M, Leclerc H, Rousseau O, Goudet P, Cuny T, Castinetti F, et al. Pituitary adenoma in patients with multiple endocrine neoplasia type 1: a cohort study. *Eur J Endocrinol*. 2021;185(6):863-73.
154. Vergès B, Boureille F, Goudet P, Murat A, Beckers A, Sasselas G, et al. Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1): data from the France-Belgium MEN1 multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(2):457-65.
155. Guerrero-Pérez F, Fajardo C, Torres Vela E, Giménez-Palop O, Lisbona Gil A, Martín T, et al. 3P association (3PAs): Pituitary adenoma and pheochromocytoma/paraganglioma. A heterogeneous clinical syndrome associated with different gene mutations. *Eur J Intern Med*. 2019;69:14-9.
156. Mougél G, Lagarde A, Albarel F, Essamet W, Luigi P, Mouly C, et al. Germinal defects of SDHx genes in patients with isolated pituitary adenoma. *Eur J Endocrinol*. 2020;183(4):369-79.
157. Valea A, Sandru F, Petca A, Dumitrascu MC, Carsote M, Petca R-C, et al. Aggressive prolactinoma (Review). *Exp Ther Med*. 2022;23(1):74.
158. Beckers A, Aaltonen LA, Daly AF, Karhu A. Familial isolated pituitary adenomas (FIPA) and the pituitary adenoma predisposition due to mutations in the aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) gene. *Endocr Rev*. 2013;34(2):239-77.
159. Bilbao Garay I, Daly AF, Egaña Zunzunegi N, Beckers A. Pituitary disease in AIP mutation-positive Familial Isolated Pituitary Adenoma (FIPA): A kindred-based overview. *J Clin Med*. 2020;9(6):2003.
160. Beckers A, Daly AF. The clinical, pathological, and genetic features of familial isolated pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol*. 2007;157(4):371-82.
161. Hernández-Ramírez LC, Gabrovská P, Dénes J, Stals K, Trivellin G, Tilley D, et al. Landscape of familial isolated and young-onset pituitary adenomas: Prospective diagnosis in AIP mutation carriers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(9):E1242-E54.
162. Ramírez-Rentería C, Hernández-Ramírez LC, Portocarrero-Ortiz L, Vargas G, Melgar V, Espinosa E, et al. AIP mutations in young patients with acromegaly and the Tampico Giant: the Mexican experience. *Endocrine*. 2016;53(2):402-11.
163. Olarescu NC, Perez-Rivas LG, Gatto F, Cuny T, Tichomirowa MA, Tamagno G, et al. Aggressive and malignant prolactinomas. *Neuroendocrinology*. 2019;109(1):57-69.
164. Beckers A, Lodish MB, Trivellin G, Rostomyan L, Lee M, Faucz FR, et al. X-linked acrogigantism syndrome: clinical profile and therapeutic responses. *Endocr Relat Cancer*. 2015;22(3):353-67.
165. van den Broek MFM, van Nesselrooij BPM, Verrijn Stuart AA, van Leeuwen RS, Valk GD. Clinical relevance of genetic analysis in patients with pituitary adenomas: A systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:837.
166. Halperin Rabinovich I, Cámara Gómez R, García Mouriz M, Ollero García-Agulló D. [Clinical guidelines for diagnosis and treatment of prolactinoma and hyperprolactinemia]. *Endocrinología y nutrición*. 2013;60(6):308-19.
167. Daly AF, Beckers A. Genetic testing in pituitary adenomas: What, how, and in whom? *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2019;66(2):71-3.
168. Soto-Pedre E, Newey PJ, Bevan JS, Leese GP. Morbidity and mortality in patients with hyperprolactinaemia: the PROLEARS study. *Endocr Connect*. 2017;6(8):580-8.
169. Asa SL, Ezzat S. Pituitary carcinoma: reclassification and implications in the NET schema. *Endocrine Oncol*. 2022;2(1):R14-R23.
170. Asa SL, Mete O, Perry A, Osamura RY. Overview of the 2022 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocr Pathol*. 2022;33(1):6-26.
171. Santos-Pinheiro F, Penas-Prado M, Kamiya-Matsuoka C, Waguespack SG, Mahajan A, Brown PD, et al. Treatment and long-term outcomes in pituitary carcinoma: a cohort study. *Eur J Endocrinol*. 2019;181(4):397-407.
172. Pernicone PJ, Scheithauer BW, Sebo TJ, Kovacs KT, Horvath E, Young WF Jr, et al. Pituitary carcinoma: a clinicopathologic study of 15 cases. *Cancer*. 1997;79(4):804-12.
173. Xiao J, Zhu Z, Zhong D, Ma W, Wang R. Improvement in diagnosis of metastatic pituitary carcinoma by 68Ga DOTATATE PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2015;40(2):e129-31.
174. Mete O, Asa SL. Structure, function, and morphology in the classification of pituitary neuroendocrine tumors: the importance of routine analysis of pituitary transcription factors. *Endocr Pathol*. 2020;31(4):330-6.
175. Bengtsson D, Schröder HD, Berinder K, Maiter D, Hoybye C, Ragnarsson O, et al. Tumoral MGMT content predicts survival in patients with aggressive pituitary tumors and pituitary carcinomas given treatment with temozolomide. *Endocrine*. 2018;62(3):737-9.