

Endocrinología **Ginecológica**: Claves para la práctica en la actualidad

Compiladoras

María Patricia Hormaza Ángel

Laura Isabel Jaramillo Jaramillo



618.1
H812

Hormaza Ángel, María Patricia, Jaramillo Jaramillo, Laura Isabel, Compiladoras / Endocrinología Ginecológica: Claves para la práctica en la actualidad / María Patricia Hormaza Ángel, Laura Isabel Jaramillo Jaramillo, Compiladoras -- Medellín: UPB, 2024
317 p.; 16,5x23,5 cm.
ISBN: 978-628-500-147-5

1. Endocrinología – 2. Ginecología – 3. Ciclo Menstrual – 4. Síndrome del Ovario Poliquístico – 5. Endometriosis – 6. Disfunciones Sexuales Psicológicas

CO-MdUPB / spa / rda
SCDD 21 / Cutter-Sanborn

© Varios autores
© Editorial Universidad Pontificia Bolivariana
Vigilada Mineducación

Endocrinología Ginecológica: Claves para la práctica en la actualidad

ISBN: 978-628-500-147-5 (versión digital)
Primera edición, 2024
Escuela Ciencias de la Salud

Gran Canciller UPB y Arzobispo de Medellín: Mons. Ricardo Tobón Restrepo

Rector General: Padre Diego Marulanda Díaz

Vicerrector Académico: Álvaro Gómez Fernández

Decano de la Escuela de Ciencias de la Salud y Director de la Facultad de Medicina: Marco Antonio González Agudelo

Coordinadora (e) Editorial: Maricela Gómez Vargas

Producción: Ana Milena Gómez Correa

Corrección de Estilo: Alexis Arbey Ramírez López

Diagramación: María Isabel Arango Franco

Imagen portada: Shutterstock 2231112609

Dirección Editorial:

Editorial Universidad Pontificia Bolivariana, 2024

Correo electrónico: editorial@upb.edu.co

www.upb.edu.co

Medellín - Colombia

Radicado: 2314-18-06-24

Prohibida la reproducción total o parcial, en cualquier medio o para cualquier propósito sin la autorización escrita de la Editorial Universidad Pontificia Bolivariana.



Transtornos de la secreción de prolactina

María Patricia Hormaza Ángel

Médica, Especialista en Ginecología y Obstetricia de la Universidad Pontificia Bolivariana. Subespecialista de Endocrinología Ginecológica y Reproducción Humana de la Universidad Católica de Chile.

Eliana Carolina Saldarriaga Hernández

Médica, Especialista en Ginecología y Obstetricia de la Universidad Pontificia Bolivariana. Proceso de Entrenamiento y profundización en Endocrinología Ginecológica de la Universidad Pontificia Bolivariana.

Introducción

La hiperprolactinemia con una prevalencia del 0,4% al 5% en la población general, se considera una de las endocrinopatías más frecuentes. En las mujeres que presentan trastornos menstruales como amenorrea primaria, oligomenorrea o sangrado uterino anormal la prevalencia de hiperprolactinemia es baja; sin embargo, en mujeres con amenorrea secundaria la prevalencia llega a ser de 5,5% en mujeres entre 11 y 20 años y del 13,8% entre los 21 y 30 años¹. En mujeres con galactorrea la prevalencia es del 25%; si además de galactorrea existen alteraciones menstruales como la oligomenorrea la prevalencia se eleva hasta un 46% y hasta 75% de las mujeres con amenorrea y galactorrea. En un 17% de las mujeres afectadas se presenta de manera concomitante con Síndrome de ovario poliquístico (SOP). Es más frecuente entre las mujeres de 25 a 34 años. En la mayoría de las publicaciones se habla de una prevalencia entre mujeres que acuden a clínicas de fertilidad de entre 20% y 30% y la frecuencia de hiperprolactinemia en mujeres asintomáticas, pero infértiles es de alrededor del 5%^{2,3}. La supresión del eje hipotalámico-pituitario-gonadal mediante la inhibición de la hormona liberadora de gonadotropina pulsátil debido a la hiperprolactinemia es una causa frecuente de hipogonadismo hipogonadotrópico y una etiología endocrina común de la infertilidad⁴.



La hiperprolactinemia es definida por niveles de prolactina sérica (PRL), por encima del límite superior de la normalidad (el valor es mayor a 25 ng/ml en mujeres y de 20ng/ml en hombres) en dos ocasiones distintas⁵. Por lo tanto, un nivel elevado de PRL debe repetirse al menos una vez. Sin embargo, si los niveles de PRL están elevados >100 ng/ml, una medición de PRL puede ser suficiente para diagnosticar hiperprolactinemia⁶.

La elevación de los niveles séricos de PRL tiene múltiples etiologías que se pueden dividir en causas fisiológicas, farmacológicas y patológicas (Tabla 1). La hiperprolactinemia ocurre fisiológicamente con el embarazo, la lactancia, el estrés, el sueño, el coito, la estimulación del pezón y el ejercicio⁶.

Los prolactinomas son la causa más común de hiperprolactinemia después de excluir el embarazo, el hipotiroidismo primario y los fármacos que aumentan los niveles de PRL. Representan aproximadamente el 40% de todos los tumores pituitarios con una prevalencia estimada de 100 por 1 millón de habitantes. Los prolactinomas se diagnostican principalmente en mujeres de 20 a 40 años. Es el adenoma más frecuente encontrado en los niños y adolescentes y el más prevalente adenoma hipofisario de la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1)⁷. Los carcinomas pituitarios secretores de prolactina son muy raros⁸.

Aunque los niveles de prolactina > 200 a 250 ng/ml son muy sugestivos de prolactinomas, ocasionalmente se pueden encontrar en otras afecciones y hasta el 25% de los pacientes con microprolactinomas se pueden observar niveles de prolactina < 100 ng/ml, valores que por lo general se encuentran en la mayoría de los pacientes con pseudoprolactinomas, hiperprolactinemia inducida por fármacos o enfermedades sistémicas².

Algunas condiciones pueden conducir a niveles de PRL falsamente bajos, particularmente el llamado efecto gancho o prozona ("efecto Hook"), que es un artefacto de los inmunoensayos causado por un nivel extremadamente alto de PRL que saturan los anticuerpos, por lo que no marca la inmunoreactividad, lo que resulta en un falso valor bajo de prolactina. En estos casos se recomienda diluir la muestra de sangre en 1:100 en varias soluciones para que se mida con exactitud la verdadera la PRL circulante². El efecto gancho debe considerarse en todos los pacientes con adenomas hipofisarios grandes y niveles de PRL dentro del rango normal o solo ligeramente elevados (< 200 ng/ml). Un efecto gancho que se pasa por alto puede conducir a un diagnóstico incorrecto y a una intervención

quirúrgica innecesaria en pacientes con prolactinomas. Otro desafío importante es la macroprolactinemia, un hallazgo común que es necesario identificar, ya que generalmente no requiere tratamiento. Aunque la mayoría de los pacientes macroprolactinémicos son asintomáticos, muchos de ellos pueden presentar galactorrea o trastornos menstruales, así como anomalías neurorradiológicas, debido a la concomitancia de otras enfermedades⁹.

Otras causas patológicas de hiperprolactinemia incluyen tumores hipotalámicos (craneofaringiomas, meningiomas) y enfermedades infiltrativas (sarcoidosis, histiocitosis), daño del tallo hipofisario, lesiones de la pared torácica (cirugía mamaria, herpes zoster), trastornos hepatorenales y producción ectópica de prolactina (carcinoma de células renales, teratomas de ovario)¹⁰.

■ **Tabla 1.** Causas de hiperprolactinemia.

Fisiológicas	Embarazo, lactancia, estrés, ejercicio, coito, sueño
Patológicas	Enfermedades sistémicas: Hipotiroidismo primario, Insuficiencia adrenal, Síndrome de Ovario poliquístico, Insuficiencia renal, Cirrosis hepática, Pseudociesis, Epilepsia, trauma neurogénico en la pared torácica, quirúrgico, herpes zoster, enfermedad de Parkinson, seudociesis (embarazo psicológico).
	Enfermedades Hipotalámicas: tumores (Craniofaringiomas, Disgerminomas, Meningiomas), Enfermedades infiltrativas (Histiocitosis, Sarcoidosis), metástasis, radiación craneal, quiste de Rathke.
	Enfermedades Hipofisarias: Prolactinoma, acromegalia, tirotropinomas, Enfermedad de Cushing, enfermedades infiltrativas, metástasis, hipofisitis, Síndrome de la silla vacía.
	Enfermedades del Tallo: inflamatorias (hipofisitis, granulomatosis), sarcoidosis, histiocitosis de las Células de Langerhans, infecciones (tuberculosis), neoplasias (germinomas), trauma.
	Neurogénicas: lesiones de la pared torácica (quemaduras, cirugías de mama, toracotomías, herpes zoster), lesiones de la médula espinal (epidimomas cervicales, tabes dorsalis, tumores extrínsecos), estimulación de la mama.
	Idiopática
	Producción de Prolactina Ectópica: carcinoma renal, teratoma ovárico, gonadoblastomas, Linfoma no Hodgkin, cáncer de cuello uterino, adenocarcinoma colorectal.
Macroprolactinemia.	



Fisiológicas	Embarazo, lactancia, estrés, ejercicio, coito, sueño
Farmacológicas	Antipsicóticos: haloperidol, clorpromazina, flupentixol, risperidona, paliperidona, molindone, amisulpiride, olanzapina, aripiprazol.
	Antidepresivos: clomipramina, amoxapina, amitriptilina, desipramina, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, escitalopram, sertralina, citalopram, venlanfaxina, duloxetina, roboksetina, pargilina, clorgiline.
	Antihipertensivos: verapamilo, alfametildopa, reserpina, labetalol.
	Proquinéticos: metoclopramida, domperidona.
	Bloqueadores del receptor H2: cimetidina, ranitidina.
	Otros: estrógenos, anestésicos, opiáceos, metadona, alprazolam, heroína, cocaína, morfina, THC, abuso de alcohol.

Fuente: Elaboración propia de los autores.

Generalidades, efectos y regulación de la prolactina

La prolactina (PRL) es una hormona peptídica secretada principalmente por las células lactotrofas de la glándula pituitaria anterior y recibió su nombre por su papel en la producción de leche durante la lactancia. La PRL ejerce muchas otras acciones biológicas, incluidos efectos sobre la osmorregulación, el crecimiento y el desarrollo, la función inmune, el cerebro y el comportamiento, la angiogénesis, la endocrinología y el metabolismo. De acuerdo con la diversidad funcional de la PRL, sus receptores (PRL - R) se encuentran en la mayoría de los tejidos y tipos de células, y la hormona circula a lo largo de la vida humana en niveles similares entre mujeres y hombres (ligeramente más altos en las mujeres), aunque se elevan significativamente durante el embarazo y la lactancia^{11,12}.

La PRL es un polipéptido monocatenario de 23 kDa de 199 aminoácidos, con tres enlaces disulfuro intramoleculares entre seis residuos de cisteína^{3,11}. Tiene tres formas en circulación: la PRL monomérica con peso molecular (PM) de 23 kDa y representa el 85% del total de PRL inmunorreactivas. Es la forma predominante de PRL en individuos sanos y pacientes con prolactinomas. La PRL dimérica (PM de 48 a 56 kDa) comprende del 5% al 10%, consta de monómeros glicosilados que forman agregados y son clínicamente benignos; y la macro-PRL (PM >150 kDa), responsable del 5% al 10% de la PRL circulante en pacientes sanos, está compuesta de complejos antígeno-anticuerpo de PRL monomérica e inmunoglobulina, más comúnmente IgG¹². Los ensayos de PRL de rutina no pueden distinguir las 3 formas de PRL circulante².

El gen PRL humano, ubicado en el cromosoma 6, se compone de 5 exones y 5 intrones y codifica una sola PRL en humanos que se transcribe principalmente en los lactotrofos, que constituyen aproximadamente el 15% a 25% del número total de células hipofisarias en ambos sexos, sin embargo, hay muchas fuentes extrapituitarias de PRL, incluidos los linfocitos, los fibroblastos de la piel, el cerebro, la mama, la decidua y la próstata y las células del tejido adiposo^{13,14}. El receptor de prolactina (PRL-R) es una proteína transmembrana de la superfamilia de receptores de citocinas/hematopoyetina, estructuralmente relacionada con la GH, el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, la eritropoyetina y la interleucina. PRL-R está codificado por un solo gen ubicado en el cromosoma 5, cerca del gen del receptor de GH. Se expresa en diferentes tejidos, incluyendo las gónadas, el útero, la mama, el hígado, los riñones, las glándulas suprarrenales, el cerebro, el corazón, la hipófisis, la piel y las células del sistema inmunitario¹⁵.

La secreción de prolactina es pulsátil y sigue un ritmo circadiano con la concentración plasmática más alta alcanzada durante el sueño y la más baja observada en la mañana alrededor de 2 a 3 horas después de despertarse. Los niveles aumentan durante la ovulación⁴. La dopamina producida en los núcleos arqueado y paraventricular del hipotálamo es el principal factor inhibidor de la PRL al unirse al receptor D2 de las células lactotrofas hipofisarias. Otros factores inhibidores menos importantes como son el ácido gama amino butírico (GABA), la somatostatina, el péptido asociado a la GnRH y las endotelinas, mientras que neuropéptidos como la hormona liberadora de tirotrófina (TRH), el estradiol, la oxitocina, la vasopresina, las endorfinas y el polipéptido intestinal vasoactivo promueven la secreción de PRL¹⁶.

La actividad principal de la prolactina es su efecto lactotrófico sobre el epitelio de la glándula mamaria, así como la regulación de la función gonadal al inhibir la excreción de GnRH y la secreción de la hormona estimulante del folículo (FSH) y la hormona luteinizante (LH). La prolactina también demuestra efectos reguladores en el sistema inmunitario, el tejido adiposo, el tejido conectivo, el sistema cardiovascular y la secreción de insulina¹⁷.

El concepto de niveles bajos de PRL circulante como síndrome clínico apareció por primera vez en 2009, en asociación con disfunción sexual en la que los pacientes varones con niveles séricos de PRL <5 ng/ml mostraron un mayor riesgo de enfermedad metabólica¹⁸. Además, se produjo una menor incidencia de eventos



cardiovasculares importantes en pacientes con los niveles más altos de PRL (12 a 35 ng/ml). Se han observado niveles menores de PRL en pacientes con síndrome de ovario poliquístico y se asocian inversamente con signos de enfermedad metabólica (circunferencia de cintura, elevación de triglicéridos y disminución de lipoproteínas de alta densidad - HDL) y con resistencia a la insulina. Además, los niveles séricos más bajos de PRL durante el embarazo predicen de forma independiente un mayor riesgo de diabetes posparto e incidencia de prediabetes¹⁹. En los últimos años se ha respaldado la idea de que los niveles bajos de PRL (<7 ng/ml) tienen un impacto negativo en el metabolismo de la población general, con lo que se puede concluir que la hiperprolactinemia patológica produce alteraciones metabólicas deletéreas y, en el otro extremo del espectro, los niveles bajos de PRL también son perjudiciales para la homeostasis metabólica, mientras que los niveles normales y medio-altos de PRL (<100 mg/dl) protegen la homeostasis metabólica¹⁵.

Se sugiere al lector escanear el código QR para acceder a un artículo científico donde podrá profundizar en el metabolismo y funciones de la prolactina.



■ Diagnóstico

El diagnóstico de hiperprolactinemia se realiza con niveles de prolactina sérica (PRL) por encima del límite superior de la normalidad (mayor a 25 ng/ml en mujeres y de 20ng/ml en hombres) en dos ocasiones distintas⁵. Por lo tanto, un nivel elevado de PRL debe repetirse al menos una vez. Sin embargo, si los niveles de PRL están elevados >100 ng/ml, una medición de PRL puede ser suficiente para diagnosticar hiperprolactinemia. Con la comprobación de prolactina alta se debe identificar la causa. Es indispensable hacer una buena historia clínica con un interrogatorio y examen físico completo, preguntando por síntomas, antecedentes patológicos, hospitalizaciones, traumas, cirugías y principalmente medicamentos que está tomando la paciente. Al examen físico, evaluar si hay galactorrea y evaluar alteraciones visuales o compresión de pares craneanos⁶.

Además de la determinación de la prolactina, se deben obtener valores de TSH, T4 libre y de los niveles de creatinina para descartar otras causas secundarias de hiperprolactinemia. En todos los pacientes se debe descartar siempre

acromegalia, midiendo somatomedina C o IGF-1, principalmente si presenta macroadenomas, incluso cuando no hay manifestaciones de esta enfermedad³.

Para evaluar la presencia de un adenoma hipofisario, es esencial la realización de una resonancia magnética (RM) de hipófisis o silla turca simple y con contraste con gadolinio. Es la ayuda diagnóstica de elección para la valoración del área hipotálamo-hipofisaria. Al confirmar un microadenoma, por lo general, no necesita otras ayudas diagnósticas a diferencia de los macroadenomas que, dado el caso, se deben realizar ayudas complementarias como campimetría, valoración neuro - oftálmica completa e indispensable evaluación de todos los ejes hormonales de la hipófisis: tiroides, suprarrenal, gonadotropo y somatotropo⁵. La resonancia magnética está indicada siempre que se encuentra una prolactina mayor de 100 ng/ml, cuando existan síntomas y signos de efecto de masa (parálisis, cefalea constante, intensa y persistente), alteraciones visuales o en la campimetría y en presencia de apoplejía pituitaria y de hipopituitarismo⁶.

Cuando un paciente presenta ausencia o pocos síntomas relacionados, pero niveles altos o muy altos de prolactina, puede cursar con una macroprolactinemia, que se define como una afección en la que más del 60% de la PRL circulante está compuesta de macroprolactina (ver generalidades de la PRL). La hiperprolactinemia resultante de la macroprolactinemia se basa en un retraso en la eliminación de macro-PRL en lugar de un aumento de la producción de PRL. Como la macroprolactina se presenta con una baja actividad biológica, la mayoría de los pacientes con macroprolactinemia son asintomáticos. En este caso, si se quiere corroborar, se debe solicitar al laboratorio que realice la prueba de precipitación con glicopolietileno para el diagnóstico de la macroprolactinemia².

■ Abordaje clínico del paciente con hiperprolactinemia

El primer paso en la evaluación de una hiperprolactinemia es la determinación de la causa subyacente (Tabla 1).

Las causas fisiológicas son comunes y por lo general aumentan la prolactina a valores leves a moderados. El embarazo y la lactancia son las causas fisiológicas que más incrementan la prolactina secundaria a la elevación propia de los estrógenos durante el embarazo y, además, pueden aumentarse los valores de



prolactina hasta 10 veces más del valor normal en el tercer trimestre, luego regresan a valores normales a partir de la sexta semana postparto. La lactancia también se asocia a un incremento significativo de la prolactina, tanto por la hiperplasia de las células lactotropas mediada por los estrógenos, como por succión y estimulación del pezón²⁰.

Las enfermedades sistémicas se asocian con prolactina elevada a niveles leves a moderados, por alteración en el aclaramiento renal o el aumento de péptidos que incrementan la producción de PRL (ver generalidades de la PRL)¹⁶. Así, por ejemplo, en el 30 % de los pacientes con insuficiencia renal crónica y en el 60 % de los pacientes con cirrosis hepática puede haber hiperprolactinemia moderada²¹. El uso de medicamentos es una de las causas más frecuentes a descartar de cara al paciente de hiperprolactinemia. Pueden actuar a través de diferentes mecanismos (Tabla 2), dando como resultado un aumento de la PRL a niveles entre 25 a 100 ng/ml, sin embargo, algunos de estos medicamentos, dependiendo del tiempo y la dosis, podrían elevar la prolactina a valores mayores de 100 ng/ml y causar incluso hipogonadismo¹¹.

Tabla 2. Mecanismos de elevación de PRL por medicamentos.

Medicamentos	Mecanismo
Estrógenos	Aumento de la transcripción del gen de PRL
Risperidona, haloperidol, metoclopramida, domperidona, sulpirida	Antagonistas del receptor de dopamina
Reserpina, metildopa	Agotando la dopamina
Verapamilo, heroína, morfina	Inhibiendo la producción de dopamina hipotalámica
Antidepresivos tricíclicos, cocaína, Anfetamina, inhibidores de la monoaminoxidasa	Inhibiendo la recaptación de dopamina
Opiáceos, fenfluramina, fluoxetina, sibutramina.	Inhibiendo la recaptación de serotonina

Fuente: Elaboración propia de los autores.

Los tumores de hipófisis que alteran la prolactina se pueden clasificar en dos grupos: tumores no funcionantes que comprimen el tallo hipofisiario y, los adenomas de la hipófisis productores de prolactina¹². Los

tumores no funcionantes como el craneofaringioma, localizados en el tallo hipofisiario o otras masas paraselares, pueden comprimir u obstruir el tallo pituitario, interrumpiendo el paso de la dopamina del hipotálamo a la hipófisis, aumentando la prolactina por falta del efecto inhibitorio por parte de la dopamina. El aumento generalmente es menor de 100 ng/ml, aunque el 3% puede presentar valores mayores a este²².

Los prolactinomas producen, por la hiperplasia de las células lactotropas, un aumento en la secreción hormonal. Cifras de prolactina superiores a 250 ng/ml son altamente sugestivas de prolactinomas y las cifras a partir de 500 ng/ml son diagnósticas, principalmente de los macroadenomas. Los carcinomas productores de prolactina son extremadamente raros⁸.

En presencia de un prolactinoma, se debe descartar una acromegalia concomitante, ya que el 50% de los pacientes con hiperprolactinemia también tiene un tumor mixto secretor de la hormona de crecimiento y, aunque es más raro, los prolactinomas pueden formar parte de la neoplasia endocrina múltiple MEN1 (prolactinomas, adenoma de la paratiroides y tumores gastrointestinales). Es necesario evaluar el calcio en estos pacientes y preguntar por síntomas relacionados con estos tumores gastrointestinales y de hiperparatiroidismo durante el interrogatorio⁶.

El diagnóstico de hiperprolactinemia idiopática se ha reservado para pacientes sin una causa obvia, ni evidente de hiperprolactinemia. Se presume que en muchos casos son pequeños prolactinomas que podrían estar presentes, pero que son tan pequeños (< 3 mm) que no alcanzan a ser detectados por la resonancia. También podrían resultar de una disfunción reguladora del hipotálamo o, muy raramente, por mutaciones de pérdida de función en el gen del receptor de la prolactina. Corresponde a un 3,6% de las causas de la hiperprolactinemia y en el 30% presentan normalización espontánea⁵.

En resumen, frente a una paciente con niveles de prolactina altos, en ausencia de embarazo, se deben descartar otras causas de hiperprolactinemia. Debe medirse TSH, T4L y creatinina, descartando patología tiroidea y renales. En el interrogatorio se debe indagar acerca de enfermedades sistémicas y uso de medicamentos que puedan explicar elevación de PRL. Ante síntomas y signos de irritación cortical y PRL \geq 100 ng/ml se debe solicitar una imagen de silla turca. En presencia de prolactinomas, es necesario determinar los niveles de IGF-1, somatomedina C,

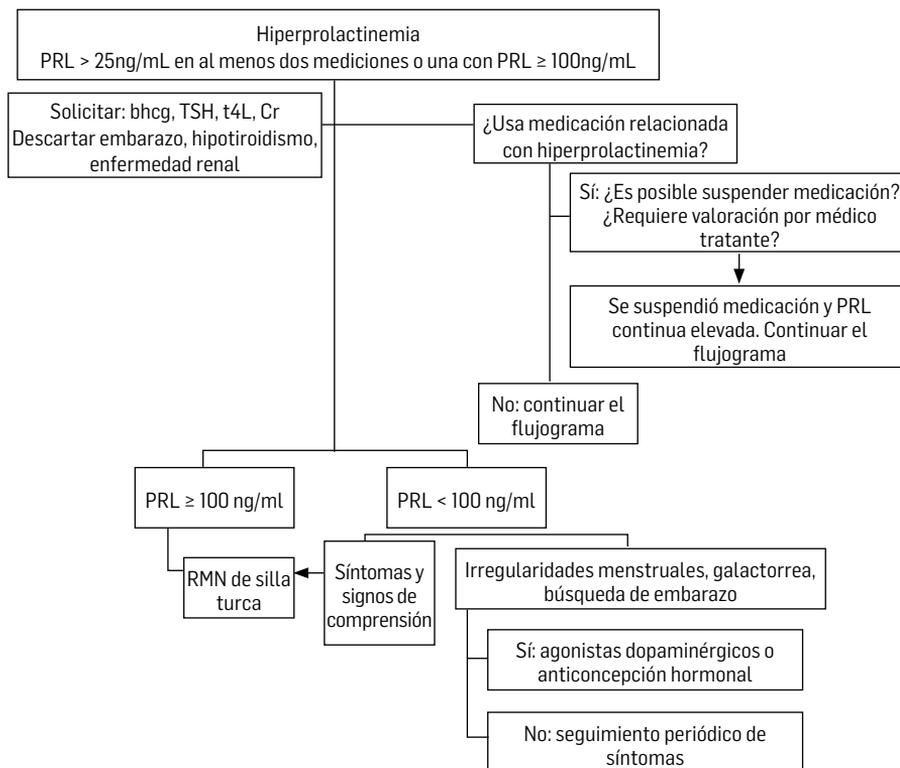


para descartar que no sea un tumor mixto productor de hormona de crecimiento. En presencia de un prolactinoma asociado a síntomas de hiperparatiroidismo o tumores gastrointestinales como gastrinoma o insulinoma, se debe pensar que estamos frente a un síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN 1) (Ver esquema 1)²³.



Se sugiere al lector escanear el código QR para acceder a la Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Endocrina para el diagnóstico y manejo de la hiperprolactinemia.

● Esquema 1. Abordaje de la paciente con hiperprolactinemia.



Fuente: Elaboración propia de los autores.

■ Manifestaciones clínicas

Los síntomas clásicos asociados con la hiperprolactinemia monomérica o verdadera en las mujeres son amenorrea, oligomenorrea y galactorrea. En los hombres, la hiperprolactinemia se asocia con reducción de la libido, disfunción eréctil y galactorrea. Estos síntomas resultan del efecto inhibitorio de la PRL sobre la secreción pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropina del hipotálamo, mediante la inhibición de las neuronas kisspeptina que expresan los receptores de PRL. Este hipogonadismo adquirido, cuando se presenta crónico inducido por hiperprolactinemia, se asocia con disminución de la densidad mineral ósea en ambos sexos⁶.

Los pacientes con lesiones en SNC pueden presentar síntomas y signos de efecto de masa dados por el tamaño de la lesión (parálisis, cefalea constante, intensa y persistente) y alteraciones visuales⁶. Los macroprolactinomas y, con menos frecuencia, los microprolactinomas pueden provocar deficiencias del eje de la hormona del crecimiento (GH), de la hormona estimulante del tiroides (TSH) y de la hormona adrenocorticotrófica (ACTH). Los pacientes deben ser evaluados para detectar características clínicas asociadas, realizar pruebas para detectar deficiencias de hormonas pituitarias y tratarse adecuadamente según las pautas estándar²⁴.

Las manifestaciones en niños incluyen retraso de la pubertad, galactorrea y amenorrea primaria en las niñas. Las pacientes con macroprolactinemia tienen menos probabilidades que los pacientes con hiperprolactinemia verdadera de experimentar oligomenorrea y galactorrea, pero pueden presentarla hasta en un 14%².

■ Tratamiento

Los objetivos del tratamiento de la hiperprolactinemia son:

1. Recuperar y restaurar la función gonadal, mejorando el hipogonadismo hipogonadotrópico y disminuyendo la pérdida de masa ósea.
2. Mejorar los síntomas que acompaña la hiperprolactinemia: controlar las irregularidades del ciclo menstrual, la amenorrea y suspender la galactorrea.
3. Recuperar la fertilidad.
4. Disminuir el tamaño del adenoma hipofisario, fundamental cuando se trata de un macroadenoma que compromete estructuras vecinas, como el quiasma óptico o la misma hipófisis. Además, prevenir la recurrencia del adenoma y la progresión tumoral.



El tratamiento de la hiperprolactinemia dependerá de la causa que la produce, el nivel de prolactina y de los síntomas que se presentan. Si la hiperprolactinemia es producida por un problema de tiroides, renal o hepático, con el manejo adecuado de la patología de base se controlará la hiperprolactinemia.

El paciente con PRL elevada por medicamentos, se debe evaluar si el medicamento se puede suspender o cambiar por parte del médico experto. Se espera que, tras tres días de suspender la medicación, la prolactina alcance niveles normales. Esta medida es válida para la mayoría de los medicamentos, excepto para los antipsicóticos y antidepresivos que no se deben suspender o modificar, por el riesgo de descompensación de la enfermedad de base. Se debe discutir primero con psiquiatría para posible cambio. Si al cambiar o suspender el medicamento la prolactina no mejora, está indicado el uso de resonancia magnética de hipófisis para descartar otra patología. Si el medicamento es de uso crónico y no se puede suspender y la paciente presenta un hipogonadismo, estaría indicado el uso de terapia hormonal con estrógenos más progesterona o el uso de anticonceptivos para manejo de la consecuencia endocrina¹⁰.

Pacientes con hiperprolactinemia secundaria a tumores no funcionantes, más los del tallo hipofisario, el tratamiento con agonista de la dopamina puede mejorar los niveles de PRL, pero no es el tratamiento definitivo, requerirá valoración por especialista en Neurocirugía y Oncología, según el caso, para definir el tratamiento dirigido¹⁰.

La Pituitary Society publicó directrices sobre el diagnóstico y tratamiento de los adenomas secretores de prolactina (prolactinomas) en 2006 y en conjunto con la Endocrine Society en 2011. En 2023 se validó una Declaración de Consenso actualizada que ha influido notablemente en la práctica clínica, incluida la incorporación de factores de transcripción en la clasificación del adenoma hipofisario, los efectos adversos a largo plazo de la terapia con agonistas de dopamina, los resultados después de la retirada de agonistas de dopamina y los avances en la resección quirúrgica de tumores²⁴.

El manejo de los adenomas productores de prolactina, prolactinomas, fundamentalmente es médico y los agonistas de la dopamina son el tratamiento de primera línea que pueden reducir eficazmente el nivel de la prolactina y reducir el tamaño del tumor¹⁰. Sin embargo, la mejoría en las tasas de remisión y la disminución notable en las complicaciones, justifican una reevaluación del papel de la cirugía como una alternativa viable al tratamiento de primera línea con agonistas de la dopamina de los prolactinomas en pacientes seleccionados²⁴.

■ Tratamiento médico de las pacientes con prolactinomas

La terapia médica con agonista de la dopamina (AD) es la primera opción para el manejo de los prolactinomas, tanto micro como macroprolactinomas.

Farmacológicamente los DA se clasifican en compuestos derivados del ergot (bromocriptina, cabergolina) o no derivados del ergot (quinagolida, ropinirol). La bromocriptina y la cabergolina están aprobadas por la FDA para el tratamiento de la hiperprolactinemia y las prolactinomas en los EEUU; la quinagolida está aprobada en Europa y Canadá. A pesar de sus diversas estructuras químicas, todos los DA suprimen la secreción de PRL, uniéndose a los receptores D₂ de los lactotrofos hipofisarios o de las células tumorales secretoras de PRL. Sin embargo, las diferencias en la selectividad del receptor de cada DA afectan la eficacia bioquímica y el perfil de efectos secundarios de cada fármaco²⁵. En Colombia no se dispone de DA no derivados del ergot, por lo que la bromocriptina y la cabergolina son los más utilizados. Ambos son efectivos para lograr los objetivos del tratamiento²⁶.

La bromocriptina (BMC) es un medicamento menos selectivo, actúa en los receptores D₁ y D₂ del hipotálamo, tiene una vida media más corta, por lo que se debe dar dosis una diaria de 2,5 mg y presenta mayores efectos secundarios y más frecuentes: síntomas gastrointestinales, neurológicos, hipotensión.

La cabergolina (CAB) es más selectiva que la BMC sobre los receptores D₂, tiene una vida media más larga, lo que brinda la oportunidad de tomarla una o dos veces por semana y presenta menos efectos secundarios. La dosis promedio es de 0,25 mg a 1 mg semanal de acuerdo con la respuesta y control de los niveles de PRL. La CAB normaliza la prolactina en un 83% vs 59% de la bromocriptina en pacientes con hiperprolactinemia con amenorrea y tiene mayor eficacia en reducir el volumen del tumor en un 96% para la CAB vs 64% para la BMC²⁷. Por esto, se ha recomendado usar cabergolina con preferencia a otros agonistas de dopamina, porque tiene mayor eficacia en la normalización de los niveles de prolactina, mayor reducción en el tamaño del tumor y menos efectos secundarios.

Como norma general, todos los macroadenomas se deben tratar, iniciando de manera rápida el tratamiento médico, para evitar las complicaciones de progresión de tamaño, evitar la compresión del quiasma óptica y el riesgo de



apoplejía hipofisiaria, sino se logra mejoría se contemplará la posibilidad de cirugía. Los microadenomas son por lo general de comportamiento benigno y es muy rara la progresión de un micro a un macroadenoma. Los microprolactinomas sintomáticos se deben tratar con AD, mientras que los que son totalmente asintomáticos o en pacientes en menopausia, no es necesario tratarlos y se les permite el manejo expectante con vigilancia en el tiempo. Incluso, pacientes con microadenomas que no desean embarazo y se encuentran con anticonceptivos hormonales, pueden prescindir del uso de AD, esperando control sintomático y terapia para el hipogonadismo secundario con los anticonceptivos hormonales¹.

La CAB ha demostrado, a dosis de 0,125 a 1 mg dos veces a la semana, la normalización de los niveles de prolactina en el 95% de los pacientes que tienen un microadenoma y restaura la menstruación en el 82% de las mujeres que presentan amenorrea. La dosis requerida de cabergolina por lo general es de 0,25 a 3 mg /semana. Ocasionalmente pueden requerir dosis más altas hasta 11 mg/semana en pacientes con macroadenomas²⁷.

Una vez iniciado el tratamiento se deben controlar los niveles de PRL entre tres a cuatro semanas y ajustar la dosis si es necesario hasta alcanzar la normalidad. Para los microadenomas, la resonancia se repite al año del tratamiento, para los macroadenomas, el control será entre uno y tres meses dependiendo del tamaño de la lesión, la persistencia de síntomas y el compromiso que presente. Como en el macroadenoma puede haber compromiso del quiasma óptico, es necesario evaluar la visión por medio de una campimetría¹².

Un factor crítico en el manejo de los prolactinomas es la decisión de la suspensión del tratamiento, ya que con la interrupción repentina del agonista dopaminérgico, se corre el riesgo de reaparición y recurrencia del tumor, sobre todo si se trata de macroadenomas. Se ha establecido que los pacientes deben recibir terapia con AD durante al menos dos años desde que sus niveles de prolactina se hayan normalizado y que se compruebe una reducción en el volumen del tumor en más del 50% o que no se vean residuos tumorales en la resonancia magnética de control. En estos casos los AD se pueden reducir a la dosis mínima necesaria para mantener la estabilidad del nivel de la prolactina, para controlar el tamaño de tumor en los casos de macroadenoma o, incluso, suspender del todo la medicación cuando se trata de microadenomas resueltos. Para los macroadenomas, debido a que su comportamiento puede ser más agresivo, la duración del tratamiento puede extenderse indefinidamente con la dosis mínima requerida²⁶.

En el caso de la paciente que no logra controlar los niveles altos de prolactina con AD a las dosis estándar, se debe aumentar la dosis según respuesta a la máxima tolerable, sino se logra el control, ni la reducción del tamaño del tumor, se debe pensar en tratamiento quirúrgico.

A pesar de la eficacia de los DA, la resistencia farmacológica y la intolerancia a los medicamentos limitan su uso en algunos pacientes. Se han informado tasas de interrupción de la medicación de hasta el 3,9% y el 12% con el tratamiento con cabergolina y bromocriptina, respectivamente. La bromocriptina y la cabergolina carecen de especificidad por el receptor D_2 y exhiben afinidad por los receptores adrenérgicos D_1 y α , lo que puede potenciar los efectos secundarios. Aunque la cabergolina se tolera mejor y puede tener más afinidad por receptores D_2 , tiene una alta afinidad por el subtipo 2B del receptor de serotonina 5-hidroxitriptamina (5HT-2B) expresado en las válvulas cardíacas, lo que genera preocupación sobre su uso extendido y lleva en ocasiones a recomendar un seguimiento ecocardiográfico periódico en los pacientes tratados a largo plazo o con dosis altas (mayor de 2 mg/ semana)²⁵. La sociedad británica de ecocardiografía y la sociedad de endocrinología recomiendan realizar un ecocardiograma transtorácico en una paciente en quien se inicia tratamiento y se considera que requerirá altas dosis (macroadenomas), esto antes de iniciar el tratamiento con AD y repetir la ecocardiografía transtorácica a los cinco años después de comenzar la CAB en pacientes que toman una dosis semanal total menor o igual a 2 mg. Si no ha habido cambios en la exploración de cinco años, podría continuar haciendo la ecocardiografía cada cinco años. Si un paciente está tomando más de una dosis semanal total de 2 mg, entonces se recomienda la ecocardiografía anual³.

La resistencia a los agonistas dopaminérgicos se define como la inhabilidad para alcanzar los niveles normales de prolactina o para reducir al menos el 50% del volumen del tumor con la dosis máxima permitida de DA¹. Generalmente ocurre en un 10% de los pacientes tratados con cabergolina y en el 25% de los tratados con la bromocriptina. Cuando hay resistencia frente a uno de los dos medicamentos, la opción es cambiar por otro fármaco disponible, con mayores tasas de éxito con CAB o los no derivados del ergot. El 80% de los resistentes a la bromocriptina logra niveles normales de prolactina al cambiar a cabergolina³.

La recurrencia varía del 26% al 69% y depende del tamaño del tumor inicial. Es necesaria la vigilancia a largo plazo con niveles de prolactina cada tres meses en el primer año y luego en forma anual y si hay aumento nuevamente de la prolactina de nuevo realizar resonancia magnética.



Manejo quirúrgico y radioterapia en las pacientes con prolactinomas

La cirugía transesfenoidal realizada por un neurocirujano experimentado puede lograr normoprolactinemia inicial en hasta el 93% de los individuos con microprolactinomas y el 75% de aquellos con macroprolactinomas seleccionados. Sin embargo, estas remisiones pueden ser de corta duración y se han observado tasas de recurrencia de hiperprolactinemia de alrededor del 20% después de la normalización quirúrgica de los niveles séricos de prolactina, que oscila entre un 10% de recurrencia en pacientes con microprolactinoma y un 25% en pacientes con macroprolactinoma²⁴.

Tabla 3. Indicaciones de tratamiento quirúrgico en prolactinomas.

Situaciones urgentes: apoplejía hipofisaria o fuga del líquido cefalorraquídeo, complicación rara, pero urgente, por prolactinomas gigantes que erosionan el piso sellar y que generalmente requiere intervención neuroquirúrgica.

Resistencia o intolerancia a las altas dosis de agonistas dopaminérgicos.

Contraindicaciones médicas a la terapia con agonista dopaminérgicos.

Fuente: Elaboración propia de los autores.

Los macroprolactinomas invasivos o prolactinomas gigantes generalmente se tratan con terapia de primera línea con agonistas de la dopamina y la cirugía se reserva para la rinorrea del LCR espontánea o inducida por agonistas de la dopamina. Sin embargo, se podría preferir la cirugía en el contexto de una pérdida de visión rápida o progresiva con prolactinomas grandes, o en aquellos con grandes componentes quísticos o hemorrágicos para asegurar la descompresión inmediata de las vías visuales. Además, se podría considerar la cirugía citorreductora en pacientes resistentes a los agonistas de la dopamina para mejorar el resultado del tratamiento médico posterior.

Las mujeres que desean un embarazo también podrían preferir la cirugía inmediata, ya que la fertilidad generalmente se restablece después de la resección del adenoma. En aquellas con macroprolactinomas, la reducción del adenoma antes del embarazo podría evitar los síntomas de agrandamiento durante el embarazo²⁴.

Los efectos de la cirugía son el riesgo de hipopituitarismo parcial o total, diabetes insípida, fístula del líquido cerebral e infección local. El hipopituitarismo total o parcial es la complicación permanente más seria de la cirugía. Puede afectar una o todos los ejes hormonales hipofisarios, como la producción de la tiroidea, cortisol y de estrógenos y progestágenos, lo que implica que se debe reemplazar con la terapia correspondiente. Después de la reducción con la cirugía, por lo general se continúa con la terapia médica para terminar de normalizar los niveles de prolactina en casi la mitad de los adenomas resistentes y con dosis más bajas de agonistas de dopamina²⁶.

La radioterapia solo se usa cuando hay resistencia a la medicación o el prolactinoma es muy agresivo o maligno y la cirugía no fue suficiente. Los niveles de prolactina se normalizan en 26% a 52% de los pacientes después de la radioterapia, el crecimiento tumoral se controla en 89–92% y el hipopituitarismo ocurre en una tercera parte de los pacientes. En pacientes con prolactinomas malignos, los cuales son muy raros, se sugiere el uso de temozolomida que es una terapia citostático alquilante, utilizado como quimioterapia para varios tipos neoplásicas del SNC²⁶.

■ Seguimiento con imagen de SNC

Para los macroprolactinomas, la resonancia magnética debe repetirse entre tres y seis meses después del inicio del tratamiento con agonistas dopaminérgicos, ya que una reducción de tamaño a los tres meses después de iniciar cabergolina podría predecir una mayor respuesta a largo plazo o control bioquímico. En el caso de los microprolactinomas, la nueva exploración depende del seguimiento clínico y bioquímico, pero puede repetirse después de un año, o al menos cuando se considera la retirada de los agonistas de la dopamina. Como puede ocurrir crecimiento de adenoma con prolactinomas bioquímicamente resistentes tratados con agonistas de dopamina, se debe considerar el seguimiento por imágenes en caso de niveles séricos de prolactina persistentemente elevados o en aumento²⁴.

Para los microprolactinomas y macroprolactinomas que responden al tratamiento, no es necesario obtener imágenes cada un año, a menos que los niveles séricos de prolactina aumenten persistentemente. Sin embargo, los macroprolactinomas que responden parcialmente o aquellos cercanos al quiasma óptico pueden requerir imágenes anuales periódicas durante los primeros tres años y con menor



frecuencia a partir de entonces. Los síntomas que sugieren apoplejía hipofisaria justifican la obtención de imágenes inmediatas²⁴.

Cuando se considera suspender agonistas dopaminérgicos, la ausencia de adenoma residual en la resonancia magnética es un factor pronóstico a favor de probabilidad de recurrencia baja. Se debe realizar la resonancia nuevamente si la PRL aumentan progresivamente o si se desarrollan síntomas con afectación neurológica nuevamente.

Después de una intervención quirúrgica, la resonancia se debe realizar entre tres y seis meses para establecer una nueva línea de base. Se pueden realizar imágenes en serie para los adenomas parcialmente resecaos y resistentes a los agonistas de la dopamina en intervalos iniciales de imágenes de seis a doce meses. Los adenomas completamente resecaos deben volver a obtener imágenes solo si aumentan los niveles séricos de prolactina, o si se desarrollan síntomas²⁴.

■ Hiperprolactinemia en casos especiales

Prolactinomas y menopausia: la hiperprolactinemia no es frecuente en menopausia. Los casos en los que se encuentra de manera incidental una PRL elevada, son mujeres que han tenido historia de hiperprolactinemia por micro o macroadenoma y llegan a la menopausia. Las que presentan un microadenoma, independiente si es antes o después de la menopausia, no se benefician del tratamiento con AD. En los casos, de presentar un macroadenoma, que venía siendo tratado con AD, estos deben continuar en la dosis mínima necesaria para controlar los niveles de prolactina y, sobre todo, controlar el crecimiento o recurrencia del tumor. Los prolactinomas de diagnóstico novo, que se detecta en la postmenopausia son usualmente macroadenomas, con hallazgos clínicos variables y atípicos que pueden pasar desapercibidos por un tiempo. Estos adenomas por lo general son invasivos, con niveles altos de prolactina y responden al tratamiento médico con AD, normalizando los niveles de prolactina, controlando el tamaño del tumor y mejorando la función hipofisaria. Usualmente el tratamiento es por largo tiempo, reduciendo la dosis de la cabergolina a la mínima necesaria. La terapia de reemplazo hormonal con estrógenos no está contraindicada en estas pacientes²⁸.

Prolactinomas y embarazo: durante el embarazo normal, debido a un aumento de 10 veces las concentraciones de PRL, no se recomienda medir los niveles sanguíneos en

forma rutinaria. Las decisiones terapéuticas en las mujeres con prolactinomas deben tomarse según los síntomas y signos que presenten y no por las concentraciones plasmáticas de prolactina. El riesgo de crecimiento tumoral sintomático durante el embarazo es del 2,2 – 5% para mujeres con microprolactinomas, pero se puede elevar hasta el 31% en macroprolactinomas. Si las pacientes con macroadenomas han sido tratadas previamente con cirugía o radioterapia, el riesgo de crecimiento sintomático es solo del 2,8-4,3%, similar al de los microadenomas²⁰.

Es prudente mantener el tratamiento con agonistas dopaminérgicos en mujeres con macroadenomas que han conseguido gestación mientras se encontraban con este tratamiento, sobre todo si los tumores son invasivos o están cerca del quiasma óptico. No existe evidencia que indique efectos teratogénicos de los medicamentos AD disponibles para el tratamiento (ambos en la categoría B para la gestación). Para estas pacientes se debe hacer control clínico, campimetría visual cada tres meses y si es necesario resonancia magnética de hipófisis si se sospecha crecimiento acelerado.

Las pacientes con microadenomas pueden suspender el tratamiento una vez conocen sobre el estado de gestación. Tras el periodo postparto y de lactancia, se podría reiniciar el tratamiento, de ser necesario, tras una nueva valoración clínica²⁰.

■ Conclusiones

La hiperprolactinemia es un motivo frecuente en la consulta ginecológica, aunque a veces representa un reto en el diagnóstico y tratamiento. Para minimizar los errores en la práctica clínica al diagnosticar y tratar la hiperprolactinemia se debe iniciar con una evaluación sistémica, realizando un buen interrogatorio, haciendo énfasis en antecedentes y uso de terapias farmacológicas, asociado a un examen físico detallado, orientados a buscar la posible causa de la hiperprolactinemia. La elevación de la PRL puede ser causada por factores fisiológicos, farmacológicos y patológicos. Se deben tener presentes los problemas metodológicos en la medición de la prolactina como son el efecto gancho y la presencia de macroprolactinemia. La hiperprolactinemia patológica se debe principalmente a los prolactinomas, para los que el tratamiento con AD es la primera línea de elección, logrando control rápido de los síntomas y normalización rápida de la PRL en la mayoría de los casos.



Referencias bibliográficas

1. Vilar L, Abucham J, Albuquerque JL, Araujo LA, Azevedo MF, Boguszewski CL, et al. Controversial issues in the management of hyperprolactinemia and prolactinomas - An overview by the Neuroendocrinology Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arch Endocrinol Metab.* 2018;62(2):236–63.
2. Koniars K, Benadiva C, Engmann L, Nulsen J, Grow D. Macroprolactinemia: a mini-review and update on clinical practice. *FS Rep.* May 2023;4(3):245–50.
3. Melgar V, Espinosa E, Sosa E, Rangel MJ, Cuenca D, Ramírez C, et al. [Current diagnosis and treatment of hyperprolactinemia]. *Rev Medica Inst Mex Seguro Soc.* 2016;54(1):111–21.
4. Chahal J, Schlechte J. Hyperprolactinemia. *Pituitary.* 2008;11(2):141–6.
5. Vilar L, Fleseriu M, Bronstein MD. Challenges and pitfalls in the diagnosis of hyperprolactinemia. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* Feb 2014;58(1):9–22.
6. Vilar L, Vilar CF, Lyra R, Freitas MC. Pitfalls in the Diagnostic Evaluation of Hyperprolactinemia. *Neuroendocrinology.* 2019;109(1):7–19.
7. Ciccarelli A, Daly AF, Beckers A. The epidemiology of prolactinomas. *Pituitary.* 2005;8(1):3–6.
8. Glezer A, Bronstein MD. [Prolactinoma]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* Mar 2014;58(2):118–23.
9. Hattori N. Macroprolactinemia: a new cause of hyperprolactinemia. *J Pharmacol Sci.* Jul 2003;92(3):171–7.
10. Cortet-Rudelli C, Sapin R, Bonneville JF, Brue T. Etiological diagnosis of hyperprolactinemia. *Ann Endocrinol.* Jun 2007;68(2–3):98–105.
11. Biswas M, Vanwong N, Sukasem C. Pharmacogenomics in clinical practice to prevent risperidone-induced hyperprolactinemia in autism spectrum disorder. *Pharmacogenomics.* junio de 2022;23(8):493–503.
12. Mancini T, Casanueva FF, Giustina A. Hyperprolactinemia and prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* Mar 2008;37(1):67–99viii.
13. Melmed S, editor. *The Pituitary.* Academic Press; 2010.
14. Owerbach D, Rutter WJ, Cooke NE, Martial JA, Shows TB. The prolactin gene is located on chromosome 6 in humans. *Science.* May 1981;212(4496):815–6.
15. Macotela Y, Triebel J, Clapp C. Time for a New Perspective on Prolactin in Metabolism. *Trends Endocrinol Metab.* Abr 2020;31(4):276–86.
16. Luciano AA. Clinical presentation of hyperprolactinemia. *J Reprod Med.* Dic 1999;44(12 Suppl):1085–90.
17. Jakubaszek MP. The significance of prolactin in systemic connective tissue diseases. *Reumatologia.* 2023;61(4):264–70.

18. Corona G, Mannucci E, Jannini EA, Lotti F, Ricca V, Monami M, et al. ORIGINAL RESEARCH-ENDOCRINOLOGY: Hypoprolactinemia: A New Clinical Syndrome in Patients with Sexual Dysfunction. *J Sex Med.* May 2009;6(5):1457–66.
19. Retnakaran R, Ye C, Kramer CK, Connelly PW, Hanley AJ, Sermer M, et al. Maternal Serum Prolactin and Prediction of Postpartum β -Cell Function and Risk of Prediabetes/Diabetes. *Diabetes Care.* Jul 2016;39(7):1250–8.
20. Molitch ME. Prolactinoma in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* Dic 2011;25(6):885–96.
21. Mah PM, Webster J. Hyperprolactinemia: etiology, diagnosis, and management. *Semin Reprod Med.* Nov 2002;20(4):365–74.
22. Auriemma RS, Pirchio R, Pivonello C, Garifalos F, Colao A, Pivonello R. Approach to the Patient With Prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* Ago 2023;108(9):2400–23.
23. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(2):273–88.
24. Petersenn S, Fleseriu M, Casanueva FF, Giustina A, Biermasz N, Biller BMK, et al. Diagnosis and management of prolactin-secreting pituitary adenomas: a Pituitary Society international Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol.* 2023;19(12):722–40.
25. Heneghan LJ, Tsang A, Dimino C, Khandji AG, Panigrahi SK, Page-Wilson G. Ropinirole for the Treatment of Hyperprolactinemia: A Dose Escalation Study of Efficacy and Tolerability. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024;109(2):e667-e674.
26. Faje A, Nachtigall L. Current treatment options for hyperprolactinemia. *Expert Opin Pharmacother.* 2013;14(12):1611–25.
27. Al-Husaynei AJ, Mahmood IH, Sattam Z. Comparison of the Effects of Cabergoline and Bromocriptine in Women with Hyperprolactinemic Amenorrhea. *Middle East Fertility Society Journal.* 2008;13(1).
28. Edwards BJ, Li J. Endocrinology of menopause. *Periodontol* 2000. Feb 2013;61(1):177–94.