

# TEMA MONOGRAFICO

## Problemática actual en el diagnóstico diferencial de la hiperprolactinemia

J. Salvador<sup>\*\*</sup> / M. D. Rodríguez-Arno<sup>\*</sup> / C. Diéguez<sup>\*</sup> /  
S. Foord<sup>\*</sup> / J. Peters<sup>\*</sup> / M. F. Scanlon<sup>\*</sup> / E. Moncada<sup>\*\*</sup> /  
A. Gómez-Pan<sup>\*\*\*</sup> / R. Hall<sup>\*</sup>

La liberación de prolactina (PRL) por parte de la hipófisis anterior se encuentra regulada por un control inhibitorio ejercido por el hipotálamo. Dicha acción está mediada principalmente a través de la dopamina (DA) segregada por las neuronas del sistema tuberoinfundibular dopaminérgico (TIDA) cuyo efecto se lleva a cabo a nivel antehipofisario (Tabla I). Asimismo, otros factores tales como el ácido gamma amino butírico (GABA)<sup>58</sup> e histidil-prolina-diketo-piperazina (DKP)<sup>2</sup> han sido involucrados como posibles mediadores en el control inhibitorio de la secreción de PRL.

La excesiva secreción de PRL o hiperprolactinemia es un fenómeno relativamente frecuente que interesa entre el 11 % y 47 %<sup>27, 60</sup> del total de mujeres ameno-

PRL es el más común de los tumores hipofisarios<sup>38</sup>, el aspecto más crucial consiste en la realización del diagnóstico diferencial entre el prolactinoma y las hiperprolactinemias funcionales. Habida cuenta de que en algunos individuos etiquetados con este último diagnóstico se ha demostrado la existencia de pequeños adenomas hipofisarios<sup>33</sup>, la denominación de hiperprolactinemia funcional únicamente puede considerarse cuando se ha investigado y desechado la presencia de un prolactinoma (macro o micro).

Con motivo de esclarecer la diferenciación entre ambas entidades se han propuesto una serie de pruebas diagnósticas con posible capacidad discriminadora cuyo análisis y valoración constituyen el objetivo de esta revisión.

Tabla I. SUMARIO DE EVIDENCIAS QUE MUESTRAN QUE EL HIPOTALAMO EJERCE UNA INHIBICION EN LA LIBERACION DE PRL A TRAVES DE LA SECRECION DE DA<sup>53</sup>

1. DA inhibe la liberación de PRL "in vivo", "in vitro" y tras infusión en los vasos hipofisarios portales.
2. El antagonismo de DA endógena conduce a un rápido incremento de los niveles de PRL.
3. DA se encuentra en sangre portal a concentraciones que inhiben la liberación de PRL "in vivo".
4. En las células de hipófisis anterior se encuentran presentes receptores específicos de alta afinidad para PRL.

Tabla II. MANIFESTACIONES CLINICAS DE LA HIPERPROLACTINEMIA

### Mujer

Trastornos del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal.

- Dismenorrea.
- Menstruaciones irregulares. Fase luteal corta.
- Anovulación.
- Infertilidad.
- Disminución de la libido.
- Dispareunia.
- Depresión.
- Cambios de personalidad.

Galactorrea.

Hirsutismo.

Efectos de la expansión tumoral.

### Varón

Trastornos del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal.

- Impotencia.
- Disminución de la libido.
- Infertilidad.

Galactorrea.

Efectos de la expansión tumoral.

reicas y que es causante de un síndrome clínico cuyas manifestaciones son actualmente bien conocidas (Tabla II).

Una vez descartadas las otras causas de hiperprolactinemia (Tabla III) y dado que el adenoma productor de

\* Department of Medicine. Welsh National School of Medicine. Cardiff. Gran Bretaña.

\*\* Departamento de Endocrinología. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona.

\*\*\* Departamento de Endocrinología. C.N.E.O. Pabellón 8. Facultad de Medicina. Madrid.

Tabla III. CAUSAS DE HIPERPROLACTINEMIA<sup>46</sup>

Fisiológicas	Inducida por drogas	Patológicas
Stress	Psicotrópicos:	1. Asociadas con adenomas hipofisarios
Sueño	Fenotiazinas	Prolactinomas (micro y macro)
Embarazo	Butirofenonas	Acromegalia
Lactancia	Sulpiride	Enfermedad de Cushing
Recién nacido	Tioxantenos	Síndrome de Nelson
Coito y orgasmo	Antieméticos:	2. No asociadas con adenomas hipofisarios
Pubertad en niñas	Metoclopramida	Hiperprolactinemia funcional (Idiopática)
	Domperidona	Enfermedad hipotalámica
	Antihipertensivos:	Trastornos del tallo hipofisario
	Alfa-Metildopa	Hipotiroidismo primario
	Réserpina	S. de ovario poliquístico
	Bloqueantes de receptores H <sub>2</sub> :	Enfermedad de Addison
	Cimetidina	Insuficiencia renal crónica
	Estrógenos	
	Opiáceos	
	TRH	
	VIP	

### Macro y microprolactinomas

Al igual que en otros tumores hipofisarios la demostración histológica de la existencia de una lesión ocupacional en el seno de la silla turca supone un hallazgo de capital importancia en el diagnóstico del prolactinoma<sup>66</sup>. La problemática estriba en que los llamados microprolactinomas<sup>22</sup> (de tamaño inferior a 10 mm), pueden producir erosiones mínimas en el contorno óseo cuya interpretación sea equívoca o incluso escapar al poder resolutivo de sofisticadas técnicas radiológicas como la Tomografía Axial Computarizada. La dificultad de la delimitación de los patrones de normalidad en la interpretación de la radiología convencional de silla turca<sup>61</sup> aporta mayor conflictividad a la fiabilidad diagnóstica.

Por el contrario, los macroprolactinomas, de tamaño superior a 10 mm, usualmente producen modificaciones morfológicas suficientemente evidentes, lo que los hace detectables por procedimientos diagnósticos rutinarios.

En consecuencia, el diagnóstico de los prolactinomas precisa de una metodología que complemente los hallazgos radiológicos cuando los hubiere o los sustituya en el caso de que sean negativos. Por otra parte, los resultados favorables obtenidos en el aspecto terapéutico mediante microadenomectomía selectiva<sup>12, 21, 23</sup> enfatizan la importancia de la precocidad en el reconocimiento de estos tumores.

Estas observaciones reafirman la necesidad de disponer de adecuados tests bioquímicos que permitan la confirmación diagnóstica previamente a la aparición de un espectro semiológico más florido como la presencia de alteraciones radiológicas y/o del campo visual consecuentes a la expansión adenomatosa.

### Investigaciones bioquímicas en el diagnóstico de los prolactinomas

#### Valoración de la concentración basal de PRL

Los niveles basales de PRL muy elevados (superiores a 300 ng/ml) sugieren la existencia de un prolactinoma<sup>29, 63</sup>. Sin embargo, y a pesar de que Klijn y cols.<sup>30</sup>

encuentran una correlación positiva entre los niveles de PRL circulante y el tamaño tumoral, la determinación basal de la hormona no puede considerarse en modo alguno como un parámetro definitivo dado que el hallazgo de niveles de PRL inferiores a los citados no excluyen la presencia de un prolactinoma<sup>9, 17</sup>.

Por otra parte, habida cuenta de que la secreción de PRL tiene carácter pulsátil<sup>45</sup> y está influenciada por un gran número de factores tales como sexo<sup>26</sup> (superior en mujeres que en varones), edad<sup>8</sup>, ritmo circadiano<sup>52</sup> (elevación de los niveles de PRL durante el sueño), stress<sup>18</sup> (ejercicio físico, hipoglucemia, exploraciones quirúrgicas), embarazo<sup>25</sup>, lactancia<sup>44</sup> e ingestión de drogas, es necesario considerar éstas y otras circunstancias (Tabla III) a la hora de valorar los niveles séricos de la hormona.

Por lo tanto, la interpretación de la concentración basal de PRL ha de ser cautelosa y es imprescindible recurrir a la realización de pruebas más complejas para obtener una certeza diagnóstica.

#### Valoración del ritmo circadiano de PRL

En condiciones normales la secreción de PRL se encuentra sujeta a un ritmo nictemeral alcanzándose los niveles más elevados durante el sueño<sup>52</sup>. Los pacientes portadores de prolactinomas con frecuencia muestran una ausencia de la elevación nocturna de los niveles de PRL<sup>3, 9</sup>. Sin embargo, también existen excepciones en este sentido<sup>28</sup> y por otra parte, Tarquini y cols.<sup>62</sup> demostraron la pérdida del ritmo circadiano de PRL en pacientes cirróticos en quienes concurren aspectos tales como la hiperestrogenemia que es capaz de alterar funcionalmente la secreción de PRL.

Todo ello hace que la evaluación de la oscilación rítmica de los niveles de PRL pueda considerarse como una prueba útil pero no definitiva en el diagnóstico del prolactinoma.

#### Test de TRH

A pesar de que se han descrito alteraciones de la respuesta de PRL a la inyección de TRH en un amplio espectro de estados fisiopatológicos<sup>54</sup>, esta prueba es de

particular ayuda diagnóstica en la investigación de la hiperprolactinemia<sup>9, 59</sup>. De hecho, Cowden y cols.<sup>9</sup> han observado la asociación de ausencia de respuesta de PRL al TRH, patrón histológico de adenoma productor de PRL y falta de alteraciones radiológicas en el estudio de silla turca (Fig. 1). No obstante, ha de tenerse en

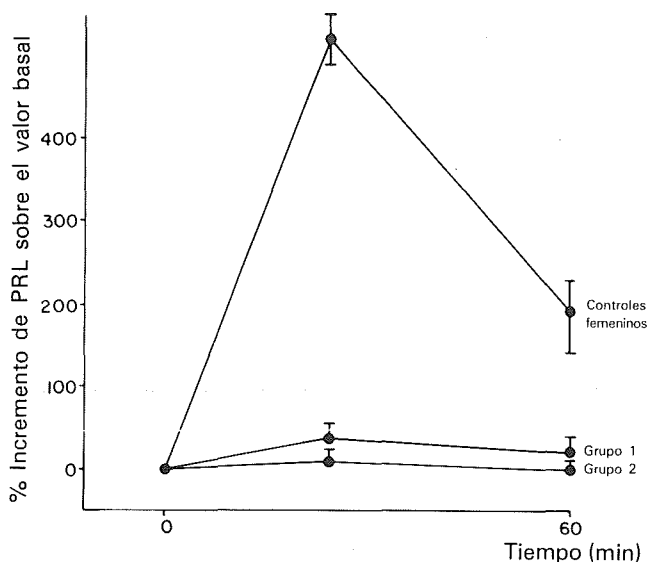


Fig. 1.—Liberación de PRL tras inyección de TRH en sujetos normales y en pacientes portadores de prolactinomas con radiología normal (Grupo 1) y con signos radiológicos de adenoma hipofisario (Grupo 2).

cuenta que la presencia de un incremento normal de PRL a este agente no excluye la existencia de un prolactinoma<sup>31, 32</sup>. La prueba puede ser útil en la valoración de la eficacia de la terapéutica quirúrgica ya que en caso de extracción del adenoma los pacientes recobran la respuesta normal de PRL a este estímulo<sup>1, 54, 59</sup>.

### Hipoglucemia insulínica

Es conocido el efecto liberador que la hipoglucemia inducida por administración de insulina tiene sobre la secreción de PRL en individuos normales<sup>18</sup>. La respuesta de dicha hormona al citado estímulo se encuentra habitualmente deprimida en los pacientes que albergan prolactinomas<sup>35, 59</sup>. Sin embargo, la inespecificidad del estímulo así como la gran variación de la respuesta normal plantean grandes limitaciones en cuanto a su uso como única prueba diagnóstica.

### Administración de agonistas dopaminérgicos

#### L-dopa

La administración de L-dopa, que produce un incremento del tono dopaminérgico a nivel hipotalámico e hipofisario, induce una disminución de los niveles de PRL en individuos normales. No obstante, la utilidad de este proceder en pacientes con prolactinomas ha quedado muy limitada dado que con frecuencia éstos muestran un grado de supresión de los niveles de PRL similar al observado en sujetos normales<sup>4, 29, 64, 65</sup>.

### Asociación L dopa-carbidopa

El descenso agudo de los niveles circulantes de PRL que sigue a la administración de L-dopa puede ser reducido o abolido por tratamiento previo con carbidopa (inhibidor periférico del enzima dopa-decarboxilasa) en pacientes con prolactinomas pero no en sujetos normales<sup>15</sup> (Fig. 2). Esto sugiere que la presencia de un prolactinoma se encuentra asociada con un defecto en el tono dopaminérgico a nivel hipotalámico. Sin embargo, la eficacia de este test, en lo que respecta al diagnóstico diferencial entre el prolactinoma y las hiperprolactinemias secundarias a otras etiologías, ha sido puesta en duda por otros autores<sup>10, 41</sup>.

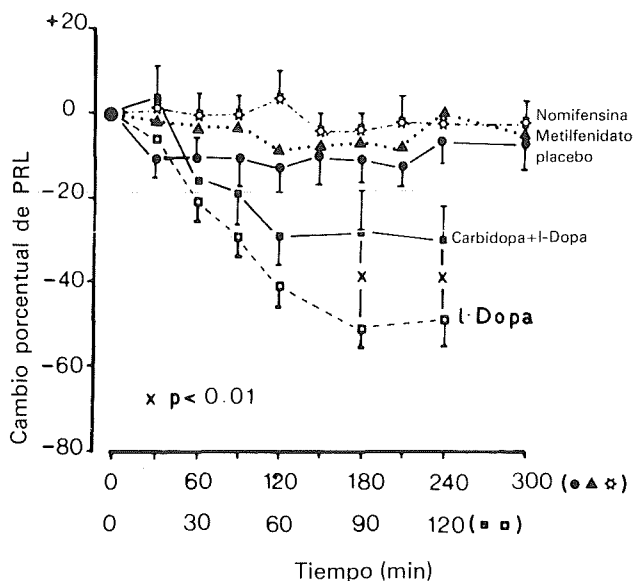


Fig. 2.—Liberación de PRL tras la administración de nomifensina, metilfenidato (otro agonista dopaminérgico con un mecanismo de acción similar a la nomifensina), L-dopa y L-dopa + carbidopa en pacientes con prolactinomas<sup>19</sup>.

#### Nomifensina

Su acción consiste en inhibir la recaptación de DA a nivel presináptico<sup>43</sup> dando lugar a una disminución de los niveles de PRL en individuos normales pero no en pacientes con prolactinomas, lo que sugiere una disminución en el tono dopaminérgico central de estos sujetos<sup>42</sup> (Fig. 2). Aunque los resultados iniciales tras su administración oral (200 mg) fueron optimistas en el sentido de que únicamente en portadores de prolactinomas se obtuvieron supresiones de PRL inferiores al 30 % de su concentración basal<sup>36</sup>, posteriores estudios<sup>11, 14, 41</sup> han demostrado la existencia de un alto grado de superponibilidad entre los decrementos mostrados por individuos normales y los correspondientes a los pacientes con prolactinomas e hiperprolactinemia funcional.

#### Otros agonistas dopaminérgicos

La administración de DA (5 mcg/kg/min i.v.) o de Bromocriptina o lisuride (oral)<sup>24, 34, 49, 63</sup> compuestos con

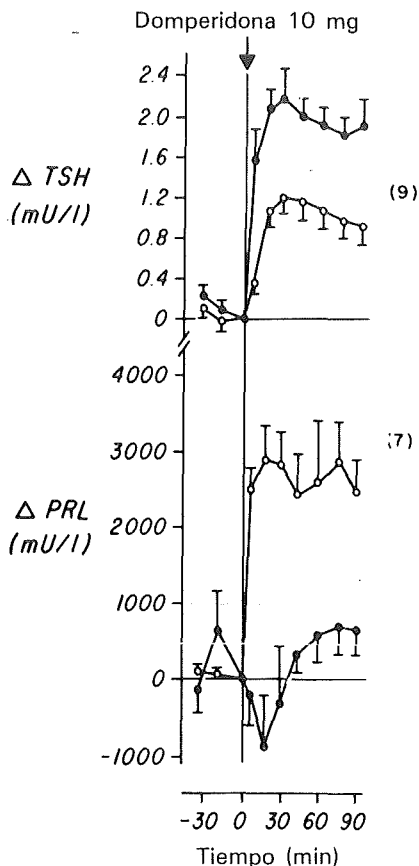


Fig. 3.—Liberación de PRL y TSH tras domperidona (10 mg i.v.) en sujetos normales (o) y pacientes con prolactinoma (●).

características de agonistas dopaminérgicos, se sigue de una pronta disminución de los niveles de PRL en cualquier caso de hiperprolactinemia.

De igual modo, cuando se emplean fármacos con carácter agonista dopaminérgico y antagonista serotoninérgico como metergolina o metisergida, los niveles de PRL se ven uniformemente afectados con independencia de la causa de la hiperprolactinemia<sup>13</sup>, por lo que ninguno de estos tests es eficaz como medio diagnóstico.

### Administración de antagonistas dopaminérgicos

Dado que la DA está considerada como el principal factor hipotalámico involucrado en la inhibición de PRL (PIF), no es sorprendente que el uso de antagonistas dopaminérgicos (metoclopramida, domperidona) haya recibido especial atención a la hora de su aplicación en el diagnóstico diferencial entre el prolactinoma y las hiperprolactinemias de otra etiología.

Asimismo, habida cuenta de que la DA produce inhibición de la secreción de TSH (y posiblemente de LH) a nivel antehipofisario por un mecanismo similar al que opera para la supresión de PRL<sup>16</sup>, es de particular interés el estudio funcional del tejido hipofisario normal que rodea al adenoma (esto es, liberación de TSH y LH en respuesta al antagonismo dopaminérgico).

Los resultados obtenidos con el empleo de antagonistas dopaminérgicos pueden resumirse de la siguiente forma:

a) Respuesta de PRL al antagonismo dopaminérgico. El hallazgo de una respuesta reducida de PRL al antagonismo dopaminérgico (incremento inferior al 100 % del valor basal tras metoclopramida o domperidona 10 mg i.v.) es frecuente en pacientes con prolactinomas<sup>9, 36, 53, 57</sup> aunque una elevación normal de la hormona tras dichos agentes no excluye la presencia de dicho tumor<sup>46</sup>.

b) Respuesta de TSH y LH al antagonismo dopaminérgico. Dado que DA ejerce un control inhibitorio sobre la liberación de TSH a nivel hipofisario, la administración de antagonistas dopaminérgicos (metoclopramida, domperidona) induce un incremento en los niveles circulantes de dicha hormona, el cual se muestra superior en mujeres que en varones<sup>55</sup> siendo esta elevación más intensa por la noche<sup>56</sup> (Fig. 4); esto es, en circunstancias normales existe una variación circadiana en la inhibición dopaminérgica de la secreción de TSH.

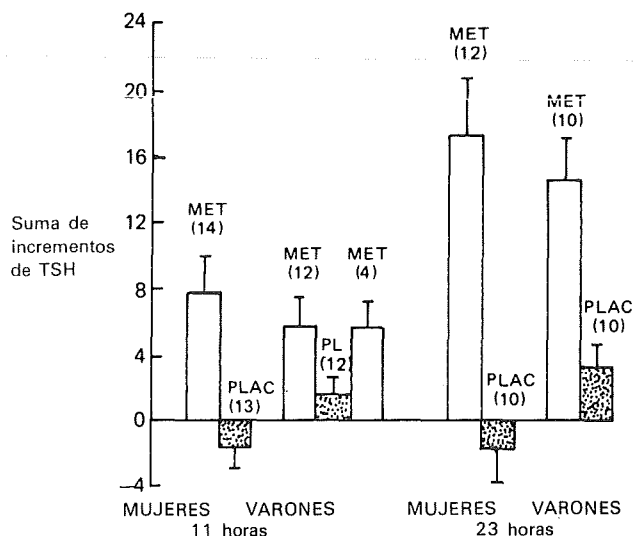


Fig. 4.—Liberación de TSH tras metoclopramida (10 mg i.v.) en varones y mujeres a las 11h y 23 h.

Los sujetos con prolactinomas tienen una respuesta de TSH exagerada junto con una disminución de la liberación de PRL tras la administración de los mismos agentes farmacológicos<sup>57</sup>. Sin embargo, estos pacientes conservan la variación circadiana de la respuesta de TSH al antagonismo dopaminérgico con características cualitativas idénticas a la mostrada por sujetos normales, aunque es significativamente superior a la de estos últimos en términos cuantitativos<sup>51</sup> (Fig. 5).

Estos datos contrastan con los resultados observados en mujeres con hiperprolactinemia puerperal en las que la liberación de TSH y PRL en respuesta a la administración de metoclopramida se encuentra disminuida<sup>50</sup> (Fig. 6).

En cuanto a la liberación de LH, ha sido descrita una respuesta incrementada de esta hormona a la administración de metoclopramida en pacientes hiperprolactinémicas que mostraban una reducida elevación de PRL al mismo estímulo<sup>47</sup>.

En resumen, los pacientes con microprolactinomas presentan:

— Respuesta de PRL disminuida a la administración de metoclopramida o domperidona.

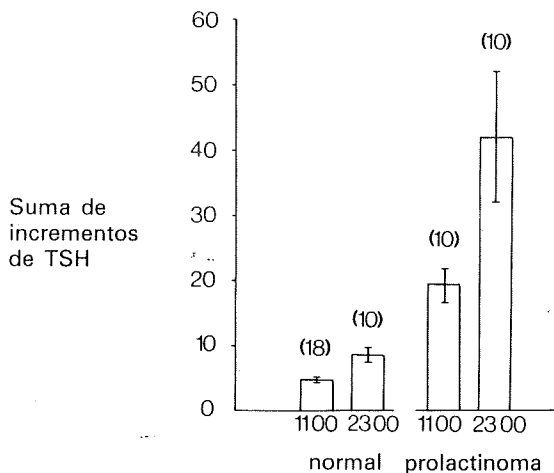


Fig. 5.—Liberación de TSH tras administración de domperidona (10 mg i.v.) a las 11 h y 23 h en sujetos normales y en pacientes con prolactinoma.

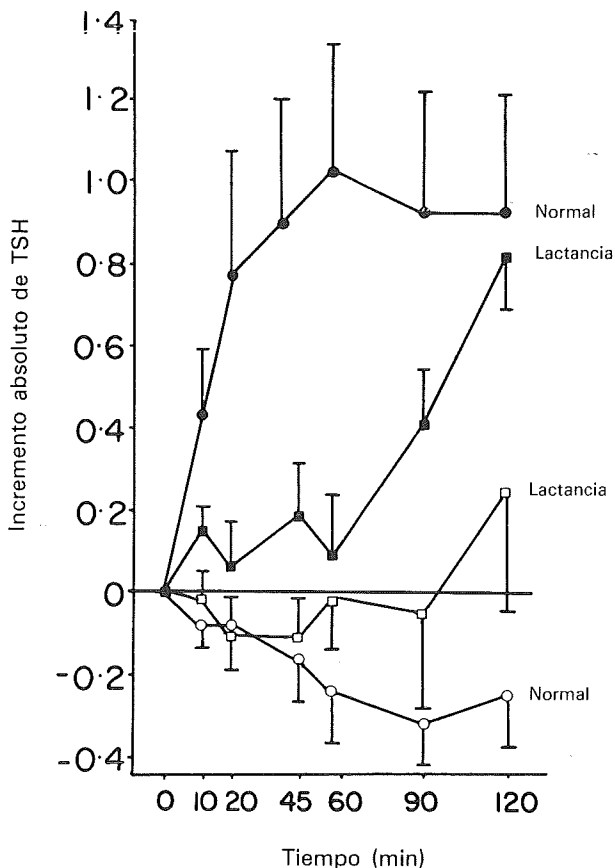


Fig. 6.—Liberación de TSH tras administración de metoclopramida (10 mg i.v.) en mujeres normales y en pacientes con hiperprolactinemia puerperal.

— Liberación incrementada de TSH y LH al antagonismo dopaminérgico.

— Variación circadiana de la inhibición dopaminérgica de TSH.

Estas observaciones sugieren que el tono dopaminérgico en los pacientes con prolactinomas se encuentra aumentado, lo que concuerda con datos experimentales

que muestran que la administración de PRL en ratas induce un incremento del turnover de DA hipotalámica<sup>40</sup>.

El hecho de que la respuesta de PRL al antagonismo dopaminérgico se encuentre disminuida no es, por tanto, imputable a una disminución del tono dopaminérgico hipotalámico. Por otra parte, la inhibición de la secreción de PRL que sigue a la administración periférica de DA<sup>49</sup> demuestra que la capacidad de respuesta de la célula lactotrofa a su principal factor regulador se encuentra intacta.

De todo ello se infiere la existencia de una alteración hipofisaria, concretamente en el adenoma, que impide la interacción de la DA endógena con la célula lactotrofa (Fig. 7).

Otras pruebas: cimetidina, valproato sódico, ingesta de alimentos.

Recientemente han sido propuestas una serie de pruebas con posibles implicaciones diagnósticas.

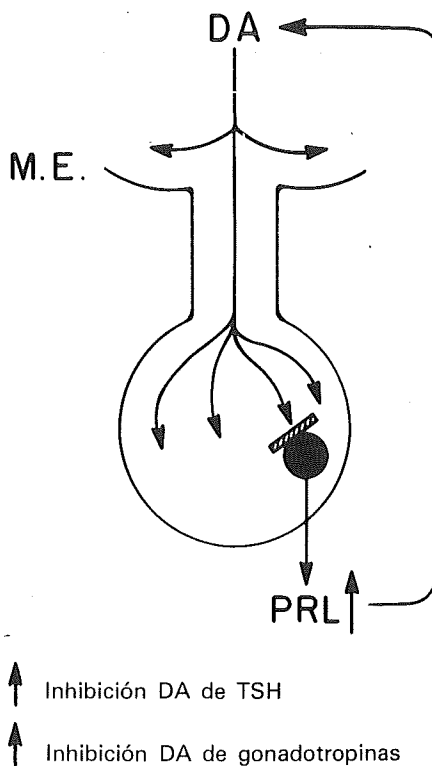


Fig. 7.—Representación esquemática de los posibles mecanismos involucrados en los pacientes con prolactinomas. El incremento de la producción de PRL da lugar a un aumento de los niveles de DA en sangre portal, induciendo una inhibición dopaminérgica incrementada de la liberación de TSH y LH, pero la existencia de un prolactinoma reduce la interacción de la DA con las células lactotrofas.

### Cimetidina

La administración de este antagonista de los receptores H<sub>2</sub> histamínicos induce una elevación de los niveles de PRL en sujetos normales<sup>6</sup>, la cual se encuentra reducida en pacientes con prolactinomas<sup>20</sup>. Sin embargo, Carlson y cols.<sup>7</sup> han descrito respuestas disminuidas de PRL a este agente en mujeres con hiperprolactinemia puerperal, lo cual plantea serias dudas en cuanto a su eficacia como prueba discriminadora.

La administración de valproato sódico produce un aumento en el tono gabaérgico endógeno dando lugar a una inhibición de los niveles de PRL en sujetos normales que se encuentra ausente en pacientes con prolactinomas<sup>39</sup>.

### Ingesta de alimentos

Recientemente, Quigley y cols.<sup>48</sup> han encontrado incrementos significativos de los niveles de PRL tras la ingesta de alimentos en mujeres hiperprolactinémicas gestantes que contrastan con la falta de tales elevaciones en individuos portadores de prolactinomas.

Si bien los primeros resultados obtenidos con la aplicación de estos tres tests son esperanzadores, es necesaria más experiencia en torno a su eficacia antes de adjudicarles un lugar definitivo en el diagnóstico diferencial de las hiperprolactinemias.

### Resumen

Evidentemente, la realización de un estudio radiológico de la silla turca mediante radiología convencional y Tomografía Axial Computarizada es un proceder obligado en el diagnóstico diferencial de las hiperprolactinemias de origen no determinado y de indiscutible valor a la hora de descartar la presencia de un adenoma hipofisario. No obstante, habida cuenta de la posibilidad de que los pacientes que albergan prolactinomas no presenten alteraciones radiológicas sugerentes, es necesario recurrir a la valoración de pruebas bioquímicas que evidencien con certeza y precocidad la existencia de un adenoma hipofisario. En este sentido los métodos diagnósticos que se han mostrado útiles, tal y como se ha descrito en páginas anteriores, en la discriminación de la hiperprolactinemia de etiología tumoral son los siguientes:

1. Niveles basales de PRL superiores a 300 ng/ml.
2. Liberación reducida de PRL tras administración de TRH.
3. Respuesta reducida de PRL a la administración de antagonistas dopaminérgicos (metoclopramida o domperidón 10 mg i. v.).
4. Respuesta exagerada de TSH al antagonismo dopaminérgico a las 11 horas y/o 23 horas. Dado que los pacientes con prolactinomas conservan la variación circadiana de la inhibición dopaminérgica de TSH, es recomendable cuantificarla a las 23 horas en el caso de no disponer de un radioinmunoensayo de TSH de alta sensibilidad.
5. Otras pruebas:
  - ¿Respuesta incrementada de LH al antagonismo dopaminérgico?
  - ¿Inhibición reducida de PRL tras administración de agonistas dopaminérgicos indirectos (nomifensina)?
  - ¿Elevación nocturna reducida en el ritmo circadiano de PRL?

Mediante el uso combinado de estos procedimientos ha sido posible descubrir la presencia de prolactinomas en pacientes que de otro modo hubieran sido diagnosticados de hiperprolactinemia funcional o idiopática. Así

pues, la eficacia y utilidad de dichas pruebas bioquímicas es indudable. No obstante, algunos pacientes hiperprolactinémicos muestran dinámicas hormonales no compatibles con la existencia de un adenoma productor de PRL y, en consecuencia, han de ser catalogados como portadores de hiperprolactinemia funcional. Desde un punto de vista fisiopatológico, la delimitación diagnóstica de este cuadro clínico plantea la siguiente pregunta: ¿es la hiperprolactinemia funcional una entidad propia o constituye una fase previa a la formación de un prolactinoma? Tanto la respuesta a esta cuestión como el esclarecimiento de los mecanismos que operan en la hiperprolactinemia funcional son incógnitas que aún se encuentran sin resolver. Por consiguiente, se hace imprescindible la adquisición de más amplia experiencia con las pruebas diagnósticas descritas y de un mayor conocimiento de la regulación del control de la secreción de PRL, aspectos ambos que con seguridad contribuirán a la clarificación de la fisiopatología de la hiperprolactinemia.

### Bibliografía

1. Barbarino A, Marinis L, Maira G, Menini E y Anile C. *Serum prolactin response to TRH and metoclopramide in patients with prolactinomas before and after transsphenoidal surgery*. J Clin Endocrinol Metab 47: 1.148-1.151, 1978.
2. Bauer K, Graf KJ, Faivre-Bauman A, Beier S, Tixier-Vidal A y Klinbauj H. *Inhibition of prolactin secretion by histidyl-proline-diketopiperazine*. Nature 274: 174-176, 1978.
3. Boyar RM, Kapen S, Finkelstein JW, Perlow M, Sassin JF, Fukushima DK, Weitzman ED y Hellman L. *Hypothalamic-pituitary function in diverse hyperprolactinemic states*. J Clin Invest 53: 1.588-1.598, 1974.
4. Boyd AE, Reichlin S y Turksoy RN. *Galactorrhoea-amenorrhoea syndrome: diagnosis and therapy*. Ann Int Med 87: 165-175, 1977.
5. Burrow GN, Wortzman G, Rewcastle NB, Holgate RC y Kovacs K. *Microadenoma of the pituitary and abnormal sellar tomography in an unselected autopsy series*. N Engl J Med 304: 156-158, 1981.
6. Carlson HE e Ippoliti AF. *Cimetidine, an H<sub>2</sub> antihistamine, simulates prolactin secretion in man*. J Clin Endocrinol Metab 45: 367-370, 1977.
7. Carlson HE, Chang RJ, Meyer NV, Lu KM y Judd HL. *Effects of cimetidine on serum prolactin in normal women and patients with hyperprolactinaemia*. Clin Endocrinol (Oxford) 15: 491-498, 1981.
8. Cowden EA, Ratcliffe WA, Beastale GH y Ratcliffe JG. *Laboratory assessment of prolactin status*. Ann Clin Biochem 16: 113-121, 1979.
9. Cowden EA, Ratcliffe JG, Thomson JA, MacPherson R, Doyle D y Teasdale GM. *Tests of prolactin secretion in diagnosis of prolactinomas*. Lancet 1: 1.155-1.158, 1979.
10. Crosignani PG, Ferrari C, Malinverni A, Barbieri C, Mattei AM, Caldara R y Rocchetti M. *Effect of central nervous system dopaminergic activation on prolactin secretion in man: Evidence for a common central defect in hyperprolactinemic patients with and without radiological signs of pituitary tumors*. J Clin Endocrinol Metab 51: 1.068-1.073, 1980.
11. Dallabonzana D, Spelta B, Botalla L, Oppizzi G, Silvestrini F, Chiodini P y Liuzzi A. *Effects of nomifensina on growth hormone and prolactin secretion in normal subjects and in pathological hyperprolactinaemia*. J Clin Endocrinol Metab 54: 1.125-1.128, 1982.

12. Derome PJ, Peillon F, Bard RM, Hdyna KCP, Racadot J y Guiot G. *Adénomas à prolactine: Résultats du traitement chirurgical*. *Nouv Press Med* 8: 577-583, 1979.
13. Ferrari C, Caldara R, Rampini P, Telloli P, Romissi M, Bertazzoni A, Polloni G, Mattei AM y Crosignani PG. *Inhibition of prolactin release by serotonin antagonists in hyperprolactinemic subjects*. *Metabolism* 27: 1.499-1.504, 1978.
14. Ferrari C, Crosignani PG, Caldara R, Picciotti MC, Malinverni A, Barattini G, Rampini P y Telloli P. *Failure of nomifensine administration to discriminate between tumorous and nontumorous hyperprolactinaemia*. *J Clin Endocrinol Metab* 50: 23-26, 1980.
15. Fine SA y Frohman LA. *Loss of central nervous system component of dopaminergic inhibition of prolactin secretion in patients with prolactin secreting pituitary tumors*. *J Clin Invest* 61: 973-980, 1978.
16. Foord SM, Peters JP, Diéguez C, Scanlon MF y Hall R. *Dopamine receptors on intact anterior pituitary cells in culture: functional correlation with the inhibition of TSH and prolactin secretion*. *Endocrinology* 1983 (en prensa).
17. Frantz AG. *Prolactin*. *N Engl J Med* 298: 201-207, 1978.
18. Frantz AG, Kleinberg DL y Noel GL. *Studies on prolactin in man*. *Recent Prog Horm Res* 28: 527-590, 1972.
19. Genazzani AR, De Leo V, Murru S, Cocchi D, Camanni F y Muller EE. *Dynamic tests of prolactin secretion in hyperprolactinemic states: Carbidopa-L-Dopa and indirectly dopamine agonists*. *J Clin Endocrinol Metab* 54: 429-435, 1982.
20. González Villapando C, Szabo M y Frohman LA. *Central nervous system-mediated stimulation of prolactin secretion by cimetidine, a histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonist: Impaired responsiveness in patients with prolactin secreting pituitary tumors and idiopathic hyperprolactinaemia*. *J Clin Endocrinol Metab* 51: 1.417-1.424, 1980.
21. Guiot G. *Consideration on the surgical treatment of pituitary adenomas*. En "Treatment of pituitary adenomas". Editado por Fahlbusch R y Von Werder K. Thieme. Stuttgart 1978, pp 203-218.
22. Hardy J. *Ten years after recognition of pituitary microadenomas*. En "Pituitary microadenomas". Editado por Faglia G, Giovanelli MA y McLeod RM. Academic Press. Londres 1980, pp 7-14.
23. Hardy J. *Transsphenoidal surgery of hypersecreting pituitary tumours*. En "Diagnosis and treatment of pituitary tumours". Kohler PO y Ross GT. Excerpta Medica. Amsterdam 1973, pp 179-194.
24. Horowski R, Wendt H y Graf KJ. *Prolactin lowering effect of low doses of lisuride in man*. *Acta Endocrinol (Copenh)* 87: 234-240, 1978.
25. Hwang P, Guyda H y Friesen H. *A radioimmunoassay for human prolactin*. *Proc Natl Acad Sci USA* 68: 1.902-1.906, 1971.
26. Jacobs LS, Mariz IK y Daughaday WH. *A mixed heterologous radioimmunoassay for human prolactin*. *J Clin Endocrinol Metab* 34: 484-490, 1972.
27. Jurgensen O, Wirth C, Von Rauch J, Dericks-Tan SE, Von Wild K y Taubert HD. *Bromocryptin (CB-154) in der behandlung der sekundären amenorrhoe mit und ohne hyperprolactinamic*. *Nota Bene Med* 6: 38-46, 1976.
28. Kapen S, Boyar R, Freeman R, Frantz A, Hellman I y Weitzman ED. *Twenty four hour secretory patterns of gonadotropins and prolactin in a case of Chiari Frommel syndrome*. *J Clin Endocrinol Metab* 40: 234-239, 1975.
29. Kleinberg DL, Noel GL y Frantz AG. *Galactorrhoea: A study of 235 cases including 48 with pituitary tumors*. *N Engl J Med* 296: 589-600, 1977.
30. Klijn JGM, Lamberts SWJ, De Jong FH, Docter R, Van Dongen KJ y Birkenhager JC. *The importance of pituitary tumor size in patients with hyperprolactinaemia in relation to hormonal variables and extrasellar extension of tumor*. *Clin Endocrinol (Oxford)* 12: 341-345, 1980.
31. Klijn JGM, Lamberts SWJ, De Jong FH y Birkenhager JC. *The value of thyrotrophin releasing hormone test in patients with prolactin secreting pituitary tumours and suprasellar non pituitary tumours*. *Fertil Steril* 35: 155-161, 1981.
32. Lamberts SWJ, Birkenhager JC y Kwa HG. *Basal and TRH stimulated prolactin in patients with pituitary tumours*. *Clin Endocrinol (Oxford)* 5: 709-711, 1976.
33. Leading article. *Hyperprolactinaemia: Pituitary tumour or not?* *Lancet* 1: 517-519, 1980.
34. Leblanc H, Lachelin GCL, Abu-Fadil S y Yen SSC. *Effects of dopamine infusion on pituitary hormone secretion in humans*. *J Clin Endocrinol Metab* 43: 668-674, 1976.
35. L'Hermite M, Caufriez A, Virasoro E, Stevenaert A, Copinschi G y Robyn C. *Endocrinology of prolactin producing tumors*. En "Treatment of pituitary adenomas". Editado por Fahlbusch R y Von Werder K. Thieme. Stuttgart 1978, pp 60-77.
36. Massara F, Genazzani AR, Camanni F, De Leo V, Molinatti GM y Muller EE. *Tests of prolactin secretion in the diagnosis of hyperprolactinemic states: nomifensine and domperidone*. *Fertil Steril* 35: 149-154, 1981.
37. McGregor AM. *Prolactin production and pituitary tumours*. En "Current endocrine concepts". Editado por Williams ED. Praeger. Nueva York 1982, pp 195-203.
38. McGregor AM y Ginsberg J. *Dilemmas in the management of functioning pituitary tumours*. *Br J Hosp Med* 344-352, abril 1981.
39. Melis GB, Paoletti AM, Mais V, Mastrapasqua NM, Strigini F, Fruzzetti F, Guarneri G, Gambacciani M y Fioretti P. *The effects of the gabaergic drug sodium valproate on prolactin secretion in normal and hyperprolactinemic subjects*. *J Clin Endocrinol Metab* 54: 485-489, 1982.
40. Moore KE, Demarest KT y Johnston CA. *Infusion of prolactin on dopaminergic neuronal systems in the hypothalamus*. *Fed Proc* 39: 2.912-2.916, 1980.
41. Moriondo P, Travaglini P, Nissim M y Faglia G. *Evaluation of two inhibitory tests (nomifensine and L-Dopa+Carbidopa) for the diagnosis of hyperprolactinemic states*. *Clin Endocrinol (Oxford)* 13: 525-533, 1980.
42. Muller EE, Genazzani AR y Murru S. *Nomifensine: diagnostic test in hyperprolactinemic states*. *J Clin Endocrinol Metab* 47: 1.352-1.357, 1978.
43. Nicholson PA y Turner P. *Nomifensine*. *Br J Clin Pharmacol suppl* 2: 53S-248S, 1977.
44. Noel GL, Suh HK y Frantz AG. *Prolactin release during nursing and breast stimulation in postpartum and non postpartum women*. *J Clin Endocrinol Metab* 38: 413-423, 1974.
45. Parker DC, Rossman LG y Vanderlaan EF. *Sleep-related, nyctohemeral and briefly episodic variation in human plasma prolactin concentrations*. *J Clin Endocrinol Metab* 36: 1.119-1.124, 1973.
46. Peters JR, Foord SM, Diéguez C, Rodríguez-Arno MD, Hall R y Scanlon MF. *Microprolactinomas and functional hyperprolactinaemia: Two clinical entities or two phases of the same disease?* En "Prolactinomas". Editado por Muller EE y Cocchi D. Excerpta Medica. Amsterdam 1983 (en prensa).
47. Quigley ME, Judd SJ, Gilliland GB y Yen SSC. *Effects of a dopamine antagonist on the release of gonadotropins and prolactin in normal women and women with hyperprolactinemic anovulation*. *J Clin Endocrinol Metab* 48: 718-720, 1979.
48. Quigley ME, Ishizuka B, Ropert JF y Yen SSC. *The food entrained prolactin and cortisol release in late pregnancy and prolactinoma patients*. *J Clin Endocrinol Metab* 54: 1.109-1.112, 1982.

49. Reschini E, Ferrari C, Peracchi M, Fadini R, Meschia M y Cro-signani PG. *Effect of dopamine infusion on serum prolactin concentrations in normal and hyperprolactinaemic subjects*. Clin Endocrinol (Oxford) 13: 519-523, 1980.
50. Rodríguez-Arnao MD, Weightman DR, Hall R, Scanlon MF, Camporro J y Gómez-Pan A. *Reduced dopaminergic inhibition of TSH release in states of physiological hyperprolactinaemia*. Clin Endocrinol (Oxford) 17: 15-19, 1982.
51. Salvador J, Peters JR, Rodríguez-Arnao MD, Foord SM, Diéguez C, Gómez-Pan A, Scanlon MF y Hall R. *Estudio de la variación circadiana de la respuesta de TSH, PRL y LH al antagonismo dopaminérgico en pacientes con microprolactinomas*. Endocrinología 29: 95 (abstract), 1982.
52. Sassin JF, Frantz AG, Weitzman ED y Kapen S. *Human prolactin: 24 hour pattern with increased release during sleep*. Science 177: 1.205-1.207, 1972.
53. Scanlon MF, Peters JR, Foord SM, Diéguez C y Hall R. *Thyroid stimulating hormone and prolactin as markers of neuroendocrine disease*. En "Neuropeptides: Basic and clinical applications". Editado por Tolis G. Churchill Livingstone. Londres 1982, pp 147-160.
54. Scanlon MF, Peters JR, Foord SM, Diéguez C y Hall R. *The clinical relevance of TRH in diagnosis and investigation*. En "Thyrotrophin releasing hormone". Editado por Williams ED. Raven Press. Nueva York 1982 (en prensa).
55. Scanlon MF, Pourmand M, McGregor AM, Rodríguez-Arnao MD, Hall K, Gómez-Pan A y Hall R. *Some current aspects of clinical and experimental neuroendocrinology with particular reference to growth hormone, thyrotrophin and prolactin*. J Endocrinol Invest 2: 307-337, 1979.
56. Scanlon MF, Weetman AP, Lewis M, Pourmand M, Rodríguez-Arnao MD y Hall R. *Dopaminergic modulation of circadian thyrotrophin rythms and thyroid hormone levels in euthyroid subjects*. J Clin Endocrinol Metab 51: 1.251-1.256, 1980.
57. Scanlon MF, Rodríguez-Arnao MD, McGregor AM, Weightman D, Lewis M, Cook DB, Gómez-Pan A y Hall R. *Altered dopaminergic regulation of TSH release in patients with prolactinomas*. Clin Endocrinol (Oxford) 14: 133-143, 1981.
58. Schally AV, Redding TW, Arimura A, Dupont A y Linthicum GC. *Isolation of gamma-amino-butyric acid from pig hypothalamus and demonstration of its prolactin release inhibiting (PIF) activity in vivo and in vitro*. Endocrinology 100: 681-691, 1977.
59. Schlecht JA y Sherman BM. *Abnormal regulation of prolactin secretion after succesful surgery for prolactin secreting pituitary tumours*. Clin Endocrinol (Oxford) 15: 165-174, 1981.
60. Seppala M e Hirvonen E. *Raised serum prolactin levels associated with hirsutism and amenorrhoea*. Br Med J 4: 144-145, 1975.
61. Swanson MA y Du Boulay G. *Borderline variants of the normal pituitary fossa*. Br J Radiol 42: 366-369, 1975.
62. Tarquini B, Gheri R, Anichini P, Neri B y Buricchi L. *Circadian study of immunoreactive prolactin in patients with cirrhosis of the liver*. Gastroenterology 73: 116-119, 1977.
63. Thorner MO. *Prolactin: Clinical physiology and the significance and management of hyperprolactinaemia*. En "Clinical Neuroendocrinology". Editado por Martini L y Besser GM. Academic Press. Londres 1977, pp 319-361.
64. Tolis G, Somma M, Van Campenhout J y Friesen H. *Prolactin secretion in sixty five patients with galactorrhoea*. Am J Obstet Gynaecol 118: 91-101, 1974.
65. Turkington RW. *Inhibition of prolactin secretion and succesful therapy of the Forbes Albright syndrome with L-Dopa*. J Clin Endocrinol Metab 34: 306-311, 1972.
66. Vezina JL y Sutton TJ. *Prolactin secreting pituitary microadenomas*. Am J Roentgen Rad Ther Nucl Med 120: 46-54, 1974.

**EUNSA**



**EDICIONES UNIVERSIDAD DE NAVARRA, S. A.**

Plaza de los Sauces, 1 y 2 - Apdo. 396. Tel. (948) 256850  
Barañain - PAMPLONA (España)

**AVISO IMPORTANTE PARA LOS LECTORES**

Si desea adquirir alguno de los LIBROS que componen el Catálogo General de EUNSA y que se anuncian en este mismo ejemplar de la Revista, puede formalizar el boletín que se adjunta y remitirlo a nuestra dirección.



APELLIDOS	NOMBRE
ESPECIALIDAD	
CALLE	NUM.
POBLACION	DISTRITO POSTAL
PROVINCIA	PAIS

Deseo recibir los siguientes títulos, cuya forma de pago abajo indico.

Solicito suscribirme a la colección cultural de libros de bolsillo TEMAS NT (diez títulos consecutivos), del n° \_\_\_\_\_ al n° \_\_\_\_\_

Deseo recibir información o/y catálogos de

**FORMAS DE PAGO**

<input type="checkbox"/> RECIBO BANCO	{ BANCO _____ AGENCIA _____ N CUENTA _____	<input type="checkbox"/> GIRO POSTAL	{ NUM _____ FECHA _____
<input type="checkbox"/> REEMBOLSO		<input type="checkbox"/> TRANSFERENCIA BANCARIA	