

UTILIDAD DE LAS PRUEBAS DE ESTIMULACIÓN CON TRH Y DOMPERIDÓN EN PACIENTES CON TUMOR HIPOFISIARIO PRODUCTOR DE PROLACTINA.

Dr. Eurípides Espino González*
Dr. Baudilio E. Mora Mora*
Dr. Rafael A. Castillo Segura*

Dra. Silvia Lahmann Volio*
Dr. Julio Prado Jiménez*
Dr. Eric Mora Morales*

RESUMEN

En el presente estudio se analiza fundamentalmente la secreción de prolactina (PRL) y de la hormona estimulante de la Glándula Tiroides (TSH) en 10 pacientes con tumor hipofisiario productor de prolactina (T.H.P.P.), luego de la estimulación con 200 ug de TRH y 10 mg. de Domperidón. Se compara esta respuesta con la obtenida en 10 individuos normales.

Todos los pacientes con T.H.P.P así como las personas normales, eran del sexo femenino y con edades promedios de 31 años \pm 6 y 20,6 años \pm 0,6 respectivamente. La galactorrea y la amenorrea secundaria (10/10), fueron características clínicas constantes en las pacientes con T.H.P.P.; otras características, como el hirsutismo y las alteraciones visuales fueron relativamente poco frecuentes (1/10). Las alteraciones radiológicas de la silla turca estuvieron presentes en el 40% de los casos.

El hallazgo más importante del presente estudio fue demostrar una falta de respuesta en la secreción de PRL, luego del estímulo con TRH o Domperidón, en los pacientes con T.H.P.P. En consecuencia, se proponen estas pruebas de estimulación como un método adicional de ayuda diagnóstica para detectar la presencia de un prolactinoma.

El análisis de la secreción de TSH, luego de la infusión de TRH o Domperidón en los pacientes con T.H.P.P., no demostró utilidad diagnóstica en el presente estudio, en la detección de esta clase de tumores.

SUMMARY

This study was undertaken to investigate the PRL and TSH response to Domperidone (10 mgrs. IV) and TRH (200 ug IV) in 10 patients harboring Prolactin secreting tumors.

All patients with prolactin secreting tumors had secondary amenorrhea (10/10) and galactorrhea (10/10). Visual disturbances (1/10) and hirsutism (1/10) were seldom found.

Pituitary fossa abnormalities were present in 40% of our patients according to tomographic studies.

The outstanding finding in our study was an abnormally blunted PRL response to TRH and Domperidone in patients with Prolactinomas. We concluded, therefore, that the Domperidone and TRH tests are valuable additional tools to confirm the presence of a prolactin secreting tumor in patients with hyperprolactinemia.

* Servicio de Endocrinología, Sección de Medicina del Hospital, Dr. R. A. Calderón Guardia, Caja Costarricense de Seguro Social - San José, Costa Rica, C. A.

INTRODUCCION

En la práctica clínica, la hiperprolactinemia se presenta en los pacientes del sexo femenino con: galactorrea, trastornos menstruales (principalmente amenorrea secundaria), defectos ovulatorios (que pueden llevar a infertilidad) e hirsutismo (5). Las causas que conducen a este aumento en la producción de prolactina son múltiples: prolactinomas, uso de ciertas drogas como: fenotiazinas, butirofenonas, cimetidina, alfa metil dopa, haloperidol, L. dopa metoclopramida, anticonceptivos orales (8) y lesiones irritativas de la pared torácica, hipotiroidismo primario e insuficiencia renal entre las más comunes (6). De todas las causas de hiperprolactinemia anteriormente citadas, los estudios de Kleinberg (6), Keye (15) y Greer (12) demuestran que, aproximadamente un 40% de ellas son debidas a la presencia de un tumor hipofisiario productor de prolactina (T.H.P.P.). La importancia de estos tumores se hace evidente cuando se observa que su prevalencia puede ser alta, tal y como lo demostraron Burrow et. al. (1) en 120 autopsias no seleccionadas. En este estudio se encontró una frecuencia de microadenomas hipofisarios de 27% de los cuales 41% presentaban tinción positiva para prolactina utilizando técnicas inmunocitoquímicas.

En vista de que en la actualidad, los métodos radiológicos de diagnóstico resultan ineficaces para detectar la presencia de tumores hipofisarios, sobre todo si son pequeños (13-27); el desarrollar estudios funcionales que ayuden a determinar la presencia de un prolactinoma es de gran importancia. Se han utilizado para tal propósito sustancias como: TRH (2), Nomifensina (17), una asociación de L. Dopa más Carbidopa (4 - 9), Bloqueadores H₂ (11-28), Metoclopramida (23-26) y Domperidón (24). Los resultados de estos estudios son contradictorios y así vemos que en ciertos artículos de revisión, como los de Rosenstock en 1984 (21) y Abboud en 1979 (5), se afirma que la mayoría de estas pruebas no han sido de utilidad clínica en el diagnóstico diferencial de las hiperprolactinemias. Por otro lado, autores como Cowden, Doyle y Teasdale (2) sostienen que algunas pruebas de estimulación tales como la de TRH y Metoclopramida, son de considerable valor para identificar pacientes con prolactinomas particularmente cuando no se evidencian por métodos radiológicos.

Nosotros estudiamos la secreción de la Hormona Estimulante de la Glándula Tiroides (TSH) y Prolactina (PRL) luego de la estimulación con TRH (factor liberador de TSH que también produce liberación de PRL a través de una acción directa sobre el lactotrofo (18) y Domperidón (un inhibidor extracerebral de los receptores dopaminérgicos (14), en 10 pacientes con hiperprolactinemia debida a T.H.P.P., con el propósito de investigar la utilidad clínica de estas pruebas como una ayuda en el diagnóstico de esta patología.

MATERIAL Y METODOS

A— SELECCION DE LOS PACIENTES:

Utilizando el archivo clínico del Hospital Dr. Calderón Guardia, se estudiaron inicialmente 60 pacientes con concentraciones de prolactina basal superiores a 2,000 mU/ml en más de una ocasión y que habían acudido a la consulta externa de este hospital por problemas de galactorrea, amenorrea o infertilidad de tiempo variable. Sólo 20 de ellos aceptaron una revaloración de su condición inicial y estuvieron de acuerdo a someterse voluntariamente a las pruebas de estimulación. De este grupo, 10 pacientes cumplieron los siguientes requisitos utilizados para establecer la presencia de un prolactinoma como causa de hiperprolactinemia:

- 1.— Valores basales iniciales de PRL en suero venoso mayores de 2,000 mU/ml en por lo menos 2 ocasiones separadas.
(NI: 148 a 510 mU/ml en mujeres).
- 2.— Exclusión por métodos de laboratorio, interrogatorio y examen físico de otras condiciones nosológicas capaces de producir hiperprolactinemia tales como: hipotiroidismo primario, embarazo, uso de anticonceptivos orales, insuficiencia renal y lesiones irritativas de la pared torácica.
- 3.— Valores de PRL basales en suero venoso mayores de 2,000 mU/ml en por lo menos tres ocasiones separadas, al ser posteriormente revalorado el paciente. El tiempo comprendido entre la detección inicial del paciente y su posterior revaloración fue al menos de 3 meses.

La presencia de anomalías tomográficas de la silla turca en un paciente con hiperprolactinemia sugirió fuertemente un T.H.P.P. como causa probable, más no constituyó un criterio definitivo.

En el momento del estudio, 9 de los 10 pacientes habían estado recibiendo bromocriptina como tratamiento de su padecimiento a dosis y tiempo variable. El medicamento fue suspendido por lo menos 6 días antes de las pruebas y se efectuaron nuevas determinaciones. Todas aquellas pacientes que inicialmente mostraron valores basales de PRL mayores de 2,000 mU/ml, pero que en la revaloración subsecuente mostraron niveles hormonales basales inferiores a esta cifra, fueron excluidas del estudio.

En grupo control estuvo formado por 10 mujeres voluntarias, sanas, alumnas de la Escuela de Medicina de la Universidad de Costa Rica, con edades entre 19 y 22 años.

B— MEDICAMENTOS:

T.R.H. (Roche); ampollitas con 200 ug.
DOMPERIDON (Jansen - Pharmaceuticals, Beerse, Belgium); ampollitas con 10 MGS.

SOLUCION SALINA ISOTONICA (S. S. N.), dosis: 2 ml.

Forma de aplicación: todos los medicamentos fueron administrados en bolo por vía endovenosa en días consecutivos iniciando el primer día con S. S. N., continuando el segundo día con T. R. H. y finalmente administrando el DOMPERIDON el tercer día.

C— PRUEBAS DE ESTIMULACION:

Explicado el procedimiento y con previa autorización, los pacientes fueron citados por tres días consecutivos al Laboratorio de Hormonas del Hospital Calderón Guardia a las 07:00 horas y en ayunas. Estando el paciente en posición supina, se insertó un catéter heparinizado en la vena antecubital aproximadamente a las 7 horas con 30 minutos. Después de descartar la sangre heparinizada dentro del tubo de la cánula, se extrajeron muestras sanguíneas para la determinación de T.S.H. y PRL a los -60, -30 y 0 minutos (muestras basales). Se procedió entonces a la aplicación de los medicamentos en la forma y orden establecidos y se tomaron nuevas muestras a los 20, 30 y 60 minutos post infusión. Las muestras sanguíneas fueron recogidas en tubos sin anticoagulantes y centrifugados a 2,500 r.p.m. por diez minutos, 2 horas después de su recolección. El suero obtenido se almacenó a -20° C. hasta el momento de efectuar el radioinmunoanálisis.

D— MEDICION HORMONAL:

Los niveles de PRL séricos se determinaron por el método de R. I. A. (20) de fase sólida, utilizando PRL marcada y el anticuerpo específico (procedimiento Coat A Count -Diag. Products Corp.) que usa como estándar la preparación No. 75/504 de la OMS. El coeficiente de variación intra ensayo fue de 6.4%, siendo la sensibilidad promedio del método 74 mU/ml (3.7 ng/ml).

Los niveles sanguíneos de TSH se determinaron por el método de R. I. A., utilizando la técnica del doble anticuerpo, en conjunto con la separación por cromatografía ascendente del TSH libre y unido (19). Este procedimiento utiliza como estándar la TSH pituitaria humana del M.R.C. de la O.M.S. La sensibilidad del método permite detectar niveles hormonales hasta 0,8 uU/ml con un grado de certeza del 95%. El C. V. intra ensayo fue de 7.7%. Los valores normales para TSH en nuestro laboratorio son menores de 6.5 uU/ml.

E— METODOS ESTADISTICOS:

Los resultados generales se expresan como la media \pm desviación estándar. Para la comparación de los niveles hormonales entre más de dos grupos de prueba, se utilizó el Modelo del Análisis de la Variancia, previa transformación logarítmica de las mismas (29). Cuando este análisis sugería una diferencia estadística entre los grupos de comparación, se utilizó la prueba de Student - Neumann - Kuels (25) para encontrar entre cuáles pares de medias existía esta diferencia.

Si las variancias no resultaron comparables, se utilizó el método de comparación no paramétrico de X^2 de Friedmann. Cuando se compararon sólo 2 grupos de prueba, se utilizó la Prueba "T" de Student para datos pareados.

RESULTADOS

CARACTERISTICAS CLINICAS:

En el cuadro No. 1 se muestran las principales características clínicas que presentaron las pacientes con T.H.P.P., con edad promedio de 31 años (intervalo: 22 a 38 años). La galactorrea y la amenorrea secundaria fueron características constantes en este grupo de pacientes (10/10) y constituyeron la causa primordial por la que solicitaron atención médica. El 50% de las pacientes presentaron cefaleas, pero no se demostró un patrón definido en cuanto a su localización, intensidad o periodicidad. Con la misma frecuencia (5/10), se puso de relieve algún trastorno afectivo cuando se le buscó en forma dirigida durante el interrogatorio. Sólo una paciente manifestó trastornos visuales (hemianopsia temporal derecha) y fue la única tratada quirúrgicamente. El hirsutismo constituyó una característica poco frecuente (1/10) y fue poco significativo. Las alteraciones tomográficas de la silla turca, congruentes con la presencia de un tumor hipofisiario, estuvieron presentes en 40% de los pacientes. En una el reporte no fue concluyente; en el resto, la tomografía de la silla turca fue reportada como normal. El nivel basal de prolactina obtenido durante la revaloración de los pacientes fue en promedio 4900 ± 2432 mU/ml (intervalo: 2001 a 9242 mU/ml).

PRUEBAS DE ESTIMULACION

DOMPERIDON

Se observa que en los individuos normales existe una secreción máxima de PRL, a los 20 ó 30 minutos luego de la infusión de Domperidón, siendo la magnitud de esta respuesta, de aproximadamente 17 veces el valor basal (intervalo: 10.4 a 38.9 veces el valor basal y $p < 0,01$). (Gráfico I).

Pac.	Sexo	(Años) Edad	(uU/ml) Basales de P.R.L.	Cefalea	Amenorrea secundaria	Galactorr.	Hirsutismo	Transt. afectivos	Transt. visuales	Tomografía simple la silla turca
1	F	31	5,664	SI	SI	SI	NO	NO	NO	NORMAL
2	F	37	7,008	NO	SI	SI	NO	Psicosis	NO	No concluyente
3	F	32	3,349	NO	SI	SI	NO	NO	NO	Normal
4	F	22	3,639	Occip.	SI	SI	NO	Depresión	NO	Adenoma de hipofisi
5	F	38	3,118	Frontal	SI	SI	NO	Depresión	NO	Adenoma de hipofisi
6	F	29	7,936	Fron-par.	SI	SI	SI	Depresión	Hemia- nopsia Temp-der.	Adenoma de hipofisi
7	F	25	2,001	NO	SI	SI	NO	NO	NO	Normal
8	F	37	2,903	NO	SI	SI	NO	NO	NO	Adenoma de hipofisi
9	F	35	4,136	Occ-ron.	SI	SI	NO	NO	NO	Normal
10	F	22	9,242	NO	SI	SI	NO	Depresión	NO	Normal
n = 10		31 + 6	4,900 ± 2,432	5/10	10/10	10/10	1/10	5/10	1/10	4 + 1/10

HOSP. CALDERON GUARDIA – COSTA RICA

DR. ESPINO E. DR. B. MORA

Por el contrario, los pacientes con Prolactinoma se caracterizaron por no mostrar variación en la secreción de PRL, ni aún cuando las mediciones de los niveles hormonales fueron extendidas hasta un período de 2 horas. En estos pacientes, la magnitud en la respuesta de PRL a los 20 ó 30 minutos post-estímulo fue de tan sólo 1.4 veces el valor basal (intervalo: 0.8 a 2.9 veces el valor basal y $p > 0.05$). (Gráfico 4). La secreción de TSH fue similar en ambos grupos de pacientes.

T. R. H.:

A diferencia de las personas normales (Gráfico 2), cuya secreción de PRL a los 20 ó 30 minutos luego de la es-

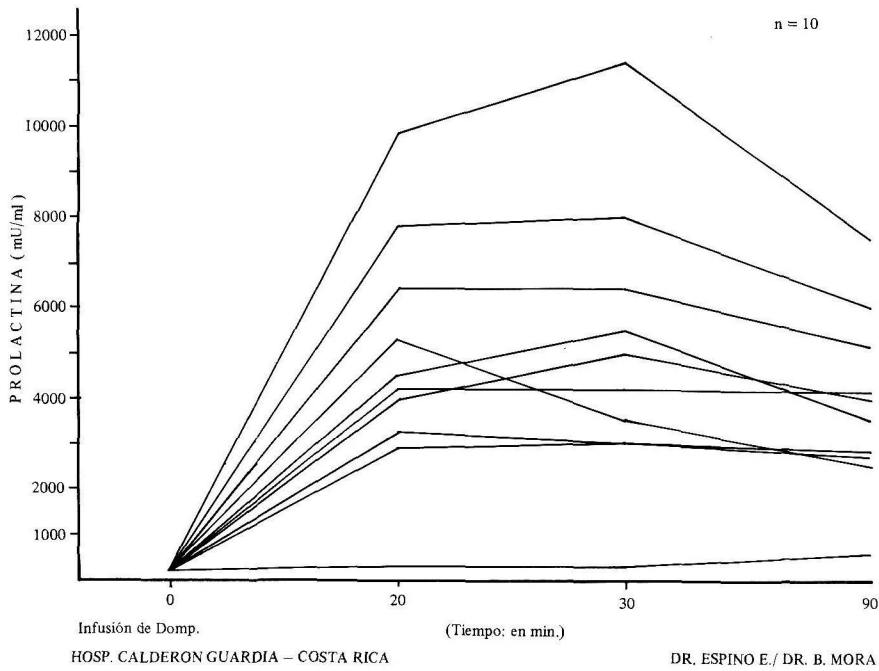
timulación con TRH es de 2.2 veces el valor basal (intervalo: 1.8 -2.9 veces el valor basal y $p < 0.05$), las pacientes con tumor hipofisiario productor de prolactina no mostraron variación en la secreción de esta hormona a los 20 ó 30 minutos luego de aplicado el TRH. (Gráfico 3). La respuesta de secreción de PRL a los 20 ó 30 minutos en estos pacientes fue de 1.03 veces el valor basal (intervalo: 0.65 – 1.45 veces el valor basal y $p > 0.05$). La secreción de TSH fue similar en ambos grupos de pacientes.

DISCUSION

En la actualidad se conoce que la liberación de PRL está sujeta a control hipotalámico predominantemente inhi-

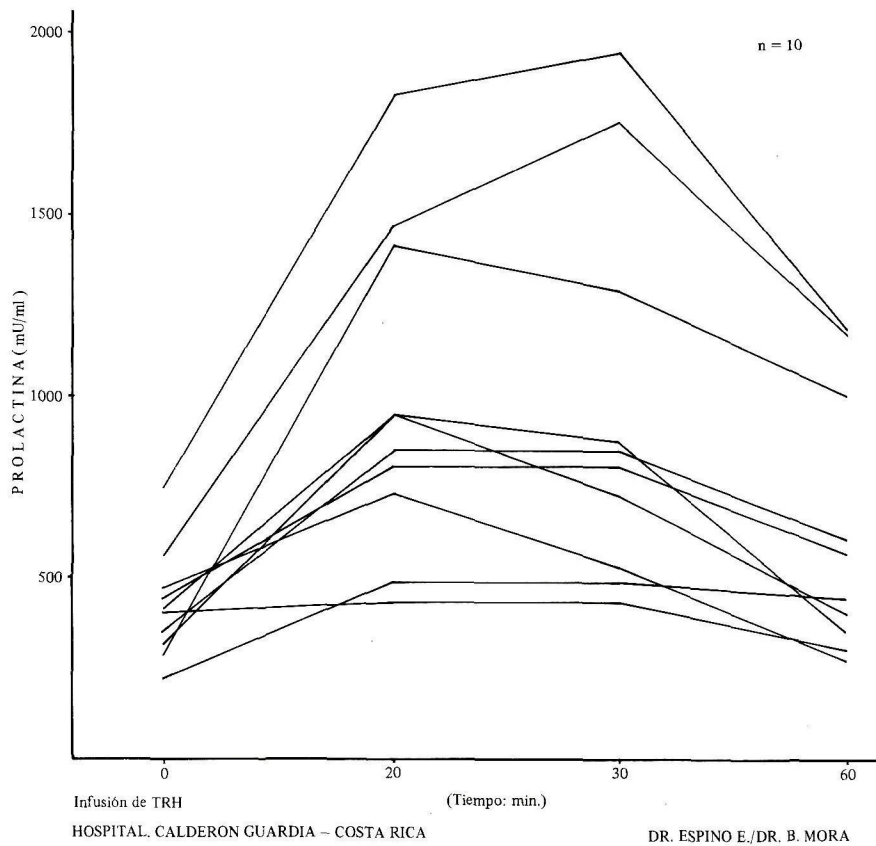
GRAFICA No. 1

“RESPUESTA DE PROLACTINA POSTERIOR A LA INFUSION DE DOMPERIDON EN 10 PAC. FEMENINAS NORMALES”



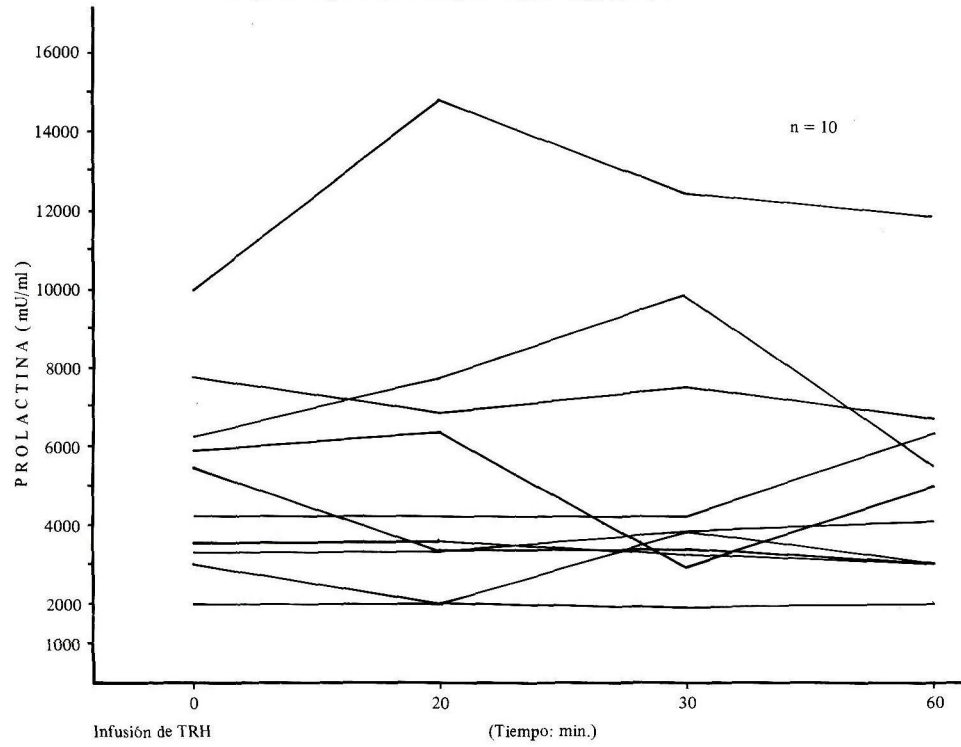
GRAFICA No. 2

“RESPUESTA DE PROLACTINA POSTERIOR A LA INFUSION DE T.R.H. EN PAC. FEMENINAS NORMALES”



GRAFICA No. 3

“RESPUESTA DE PROLACTINA POSTERIOR A LA INFUSION DE T.R.H. EN 10 PAC. FEMENINAS CON PROLACTINOMA”

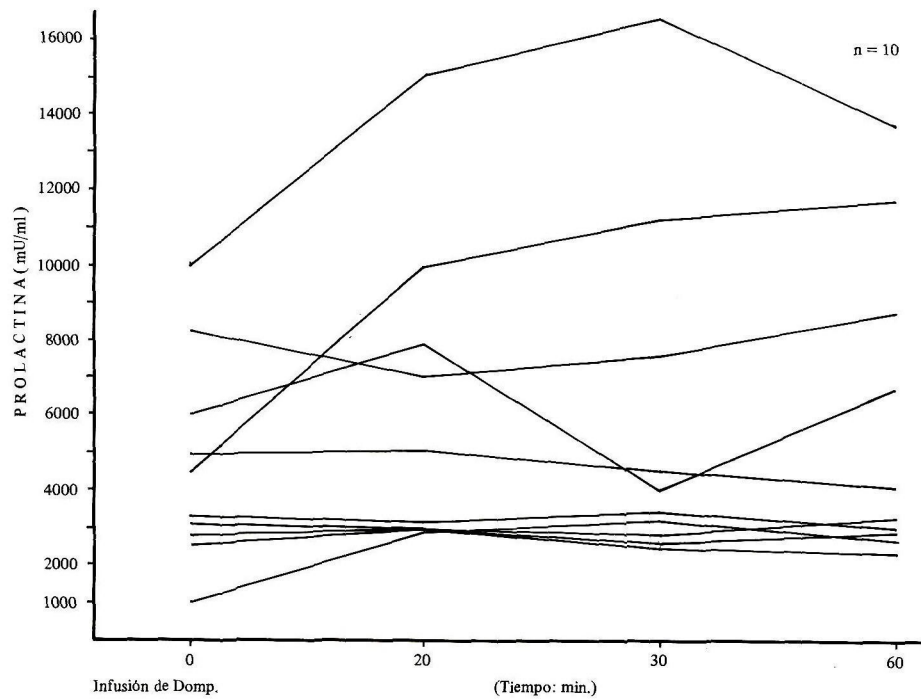


HOSP. CALDERON GUARDIA - COSTA RICA

DR. ESPINO E/ DR. B. MORA

GRAFICA No. 4

“RESPUESTA DE PROLACTINA POSTERIOR A LA INFUSION DE DOMPERIDON EN PACIENTES FEMENINAS CON PROLACTINOMA”



HOSP. CALDERON GUARDIA - COSTA RICA

DR. ESPINO E./DR B. MORA

bitorio por la dopamina (un neurotransmisor central) (16-10). También es conocido el efecto que sobre la liberación de PRL ejerce TRH, actuando directamente sobre la célula productora de PRL y por un mecanismo que implica un aumento del AMP cíclico (18). Por otra parte se conoce que, la secreción de TSH depende de el factor liberador TRH, e inclusive, se ha demostrado que la liberación de TSH por el tirotrofo se encuentra bajo control hipotalámico inhibitorio mediado por dopamina (22).

En nuestro estudio, el aumento de TSH observado luego de la infusión de Domperidón (un antagonista dopaminérgico) en los sujetos normales, confirma el papel inhibitorio que sobre la liberación de TSH, ejerce la dopamina en los seres humanos. Dado que el Domperidón no cruza la barrera hematoencefálica (3) se concluye que el sitio probable de su acción farmacológica, se encuentra en la eminencia media o en la pituitaria anterior, tejidos situados por fuera de esa barrera (7). En cuanto a las pacientes con T.H.P.P., Scanlon (23) ha reportado que muestran una liberación de TSH mayor que las que muestran las mujeres normales luego de la infusión de Domperidón. En el presente estudio, la respuesta de TSH observada en las pacientes con prolactinoma post infusión de Domperidón o TRH, no fue estadísticamente distinta a la observada en las mujeres normales,.

La hiperprolactinemia sostenida es una alteración característica de los pacientes con prolactinoma que traduce un defecto en la inhibición dopaminérgica específica que normalmente se ejerce sobre la liberación de PRL en las personas normales. La ausencia de respuesta en la secreción de PRL en los pacientes con T.H.P.P. luego de la infusión de TRH o Domperidón, es una alteración que muestran este grupo de pacientes y que no se observa en los sujetos normales. Probablemente, la naturaleza de esta alteración sea un defecto local ocasionado por el mismo tumor.

Es precisamente la "falta de respuesta" en la elevación de la secreción de PRL ante el estímulo con TRH y Domperidón, la base que nos permite afirmar que la utilización de estas pruebas en la práctica clínica, puede ser de gran ayuda para detectar la presencia de tumores hipofisarios productores de prolactina. Qué cantidad de tejido hipofisario adenomatoso es necesario para obtener una respuesta "plana" de PRL luego de la infusión de TRH o Domperidón, como en nuestros casos? Esta es una interrogante que ameritará más estudios en el futuro y que tal vez podrá explicar las divergencias actuales de opinión que hoy se tienen con respecto a la utilidad o no, de las pruebas de estimulación en el diagnóstico diferencial de las hiperprolactinemias.

CONCLUSION

El diagnóstico de un tumor hipofisario productor de prolactina como causa de hiperprolactinemia, se basa pri-

mordialmente en el hallazgo de concentraciones elevadas y sostenidas de la hormona, habiendo descartado de antemano a través de las pruebas de laboratorio, examen físico e interrogatorio, las otras causas de hiperprolactinemias.

La falta de respuesta en la secreción de prolactina luego del estímulo con TRH o Domperidón, resulta de mucha utilidad en el diagnóstico de un prolactinoma, sobre todo en aquellos pacientes con niveles basales elevados de la hormona que no manifiestan alteraciones radiológicas de tumor hipofisario.

La respuesta de TSH obtenida en los pacientes con prolactinoma, luego del estímulo con TRH o Domperidón, no demostró utilidad diagnóstica, en el presente estudio, en la identificación de este tipo de tumores.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Burrow, G.N.; Wortzman, G.; Rewcastle, N.B.; Holgate, R.C. and Kovacs, K.: Microadenomas of the pituitary and abnormal sellar tomograms in an unselected autopsy.: N. E.J.M. 1981; 304: 156.
- 2.- Cowden, E. A.; Ratcliffe, J.G.; Thompson, J.A.; Macpherson, P.; Doyle, D. and Teasdale, G. M.: Test of prolactin secretion in diagnosis of prolactinomas: Lancet 1979; Jun 2: 1, 155.
- 3.- Costall, B.; Fortune, D.H. and Nayler, R.J.: Neuropharmacological studies on the neuroleptic potential of domperidone (R 33812): J. Pharm Pharmacol: 31: 344.
- 4.- Crosignani, P.G.; Ferrari, C.; Malinverni, A.; Barbieri, C.; Mottei, A.; Caldara, R. and Rocchetti, M.: Effect of central nervous system dopaminergic activation on prolactin secretion in man: J. Clin. Endocr. Metab. 1980; 51: 1417.
- 5.- Charles F. Abboud and Edward R. Laws: Clinical endocrinological approach to hypothalamic - pituitary disease: J. Neurosurg. 1979; 51: 271 - 291.
- 6.- David L. Kleinberg M. D.; Gordon L. Noel, M.R. and Andrew G. Frantz, M.D.: Galactorrhea: a study of 235 cases including 48 with pituitary tumors: N.E.J.M. 1977; Vol. 296 No. 11: 589 - 599.
- 7.- Dobbing, J.: The Blood - Brain Barrier: Physiol. Rev. 1961; 41: 130 - 188.
- 8.- Ernest L. Mazzaferri: Endocrinology Case Studies - Medical Examination Publishing Co., Inc. - 1981; pp: -785.
- 9.- Fine, S.A. and Frohman, L.A.: Loss of central nervous system component of dopaminergic inhibition of prolactin secretion in patients with prolactin secreting tumors: J. Clin. Invest. 1978; 61: 973.
- 10.- Gibb, D.M. and Neill, J.D.: Dopamine levels in hypophysial stalk blood in the rat are sufficient of inhibit prolactin secretion in vivo: Endocrinology. 1978; 102: 1895 - 1900.

- 11.- González, Villapando, C.; Szabo, M. and Frohman, L.: Central nervous system - mediated stimulation of prolactin secretion by cimetidina an histamine H₂ receptor antagonist: Impaired responsiveness in patients with prolactin secreting tumors and idiopathic hyperprolactinaemia: *J. Clin. Endocr. Metab.* 1980; 50: 1417.
- 12.- Greer, M.E.; Moraczewski, T. and Rakkof, J.S.: Prevalence of hyperprolactinemia in anovulatory women: *Obstet - Gynecol.* 1980; 56: 65.
- 13.- Healy, D. L.; Pepperell, R.J.; Stockdale, J.; Bremner, W.J. and Burger, H.G.: Pituitary autonomy in hiperprolactinemic secondary amenorrhoea: *J. Clin. Endocr. Metab.* 1977; 44: 809-819.
- 14.- James R. Sowers; B. Sharp and R. W. Mc Callum: Effect of domperidone, and extracerebral inhibitor of dopamine receptors, on thyrotropin, prolactin, renin, aldosterone and 18- hidroxycorticosterone secretion in man: *J. Clin. Endocr. Metab.* 1982; Vol. 54 No. 4: 869-871.
- 15.- Keye, W.R.; Chang, J.; Wilson, C.B. and Jaffe, R.B.: Prolactin secreting pituitary adenomas: Frequency and Diagnosis in amenorrhea-galactorrhea: *J.A.M.A.* 1980; 244: 1329.
- 16.- Macleod, R.M. and Lehmeier, J.E.: Studies on the mechanisms of the dopamine - mediated inhibition of prolactin secretion: *Endocrinology*; 1974; 94: 1077.
- 17.- Muller, E.E.; Genazzani, A. R. and Mures, S.: Nomifensine: Diagnostic test in hyperprolactinemics states: *J. Clin. Endocr. Metab.* 1978; 47: 1352.
- 18.- Philig Felig; Broadus and Frohman: *Endocrinología y Metabolismo*: Libros Mc. Graw - Hill, 1983. México: pp: 234.
- 19.- Pick, A. and Wagner, D.: Chromatography tubes - a novel RIA techniques: *J. Imm. Meth.* 1980; 32: 275-284.
- 20.- Reuter, A. M.; Kennes, F.; Gevaert, Y. and Franchimont, R.: Homologous R.I.A. for human prolactin: *Int. J. Nucl. Med. Biol.* 1976; 3: 21-28.
- 21.- Rosenstock, Julio, M.D.: Current status of management of prolactinomas: *Endocrine Grand-Rounds*, 1984, March 7.
- 22.- Scanlon, M.F.; Mora, B.; Shale, D.J.; Weightman, D.R.; Heath, M.; Snow, M.H. and Hall, R.: Evidence for dopaminergic control of thyrotrophin (TSH) secretion in man: *Lancet II.* 1977; 421-423.
- 23.- Scanlon, M.F.; Rodríguez-Arno, M.D.; Mc. Gregor, A.M.; Weightman, D.; Lewis, M.; Cook, D.B.; Gómez-Pan, A. and Hall, R.: Altered dopaminergic regulation of thyrotrophin release in patients with prolactinomas: Comparison with other test of hypotalamic-pituitary function; *Clin. Endoc.* 1981; 14: 133.
- 24.- Scanlon, M.F.; Rodríguez-Arno, M.D.; Mc Gregor, A.M.; Pourmand, M.; Weightman, D. R.; Cook, D.B.; Gómez-Pan, A.; Lewis, M. and Reginald Hall: A new approach to the identification of prolactin secretion microadenomas?: *Prog. Reprod. Biol.* 1980; Vol. 6. pp. 222-231.
- 25.- Scheffler, William, C.: *Statistics for the biological sciences*: Addison-Wesley Publishing Co. Inc. -Reading, Massachusetts, E.U.A. Copyright 1979.
- 26.- S. Judd; L. Lazarus and G. Smythe: Prolactin secretion by metoclopramide in man: *J. Clin. Endocr. Metab.* 1975; Vol. 48: No. 5: 313-317.
- 27.- Thorner, M.O. : Prolactin: Clinical physiology and the significance and management of hyperprolactinaemia: *Clin. Neuroendocr.* 1977; pp: 319-361, in Martin and Besser.
- 28.- White, M.C.; Rosenstock, J.; Birch, G.; Mashiter, K. and Joplin, G.F.: Evidence that cimetidine does not elevate prolactin by dopaminergic antagonism: *Acta Endoc. (Suppl.)* 1981; 243: 97.
- 29.- Wayne, W. Daniel: *Bioestadística, base para el análisis de las ciencias de la salud*: Editorial Limusa - México - 06040 - 1983. Cuarta Reimpresión.