

11213

4
2 ej.



Universidad Nacional Autónoma de México

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO LA RAZA

**"POTENCIA INDUCTORA DE HIPERPROLACTINEMIA DE
TRES DIFERENTES FARMACOS"**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL POST-GRADO EN:
ENDOCRINOLOGIA Y NUTRIOLOGIA

P R E S E N T A

Dr. Alvaro Rodolfo Hernández Meza

Director de Tesis:

Dr. David González Bárcena



MEXICO, D. F.

1990.

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

INTRODUCCION.....	1
OBJETIVO.....	3
MATERIAL Y METODO.....	3
RESULTADOS.....	5
DISCUSION.....	6
CONCLUSIONES.....	9
BIBLIOGRAFIA.....	16

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

	Página
Fig. 1.....	10
Fig. 2.....	11
Tabla 1.....	12
Fig. 3.....	13
Fig. 4.....	14
Tabla 2.....	15

INTRODUCCION

El control de la liberación de la Prolactina (PRL) es de tipo dual:- "liberador e inhibitorio" y está mediado por diferentes neurotransmisores. La influencia inhibitoria es la más potente y está mediada principalmente por la Dopamina, la Histamina y el Factor Hipotalámico Inhibidor de Prolactina (PIF), de estos el principal es la Dopamina, existiendo receptores dopaminérgicos a nivel de la membrana del lactotrofo, los cuales al ser estimulados por fármacos agonistas como L-Dopa y ergolinas, bloquean la liberación de PRL, acción ampliamente utilizada en el manejo de la hiperprolactinemia principalmente con Bromocriptina y Pergolide (1,2,3). -- Los principales liberadores son la Serotonina que participa en forma importante en la liberación de PRL por estimulación periférica (4), los Opioides endógenos por bloqueo de la acción de la Dopamina (5), las prostaglandinas, específicamente la PGI las cuales liberan PRL al estimular su síntesis por incremento de la actividad del AMP cíclico a nivel del lactotrofo (6), la hormona liberadora de tirotrópina (TRH) y el Factor Liberador de PRL ambos producidos a nivel hipotalámico (7). Otro neurotransmisor es el Acido Gamma Aminobutírico (GABA), aminoácido de cadena alifática ampliamente distribuido en el Sistema Nervioso Central, el cual "in vitro" e "in vivo" tiene un efecto inhibitorio directamente a nivel hipofisario y administrado por vía intraventricular produce bloqueo en la liberación de Dopamina y/o PIF liberando PRL (8). Fig. 1.

Existen fármacos capaces de ejercer acciones agonistas y antagonistas de estos neurotransmisores, cuya administración crónica causa hiperprolactinemia iatrogénica por los siguientes mecanismos: (Fig. 2)

- a) **Por bloqueo de receptores dopaminérgicos:** los antidepresivos tricíclicos, fenotiazinas, tioxantenos, dibenzoaxazepinas, butirofenonas y las benzamidas (9), destacando entre estas últimas el sulpiride (10), - la metoclorpramida (11) y la domperidona (12).
- b) **Por depleción de las terminaciones nerviosas de dopamina:** la Reserpina
- c) **Por bloqueo de la síntesis de dopamina:** α -metildopa y la α -metilpara_utirosina.
- d) **Por bloqueo de receptores H2:** la Cimetidina y la Ranitidina (14).
- e) **Por estimular su síntesis al aumentar el mRNA de preprolactina:** los estrógenos (15,16).
- f) **Por bloqueo global de los canales del calcio:** el Verapamil, al inducir hipocalcemia intracelular, inhibiendo la liberación de PIF o bien estimulando directamente el lactotropo, efecto que no se ha observado con la Nifedipina que bloquea selectivamente los canales lentos del calcio (17).
- g) **Por interacción con receptores Gabaérgicos:** ya sea bloqueandolos a nivel hipofisario o bien estimulandolos a nivel hipotalámico (8).

La Ciproheptadina es un fármaco antagonista serotoninérgico el cual -- bloquea la liberación de PRL inducida por este neurotransmisor.

Se considera que la mayoría de estos fármacos modifican el tono dopaminérgico a nivel hipofisario, sin embargo hasta la fecha no se ha determinado su potencia inductora de hiperprolactinemia en relación a los otros-mecanismos anteriormente mencionados.

OBJETIVO:

El objetivo del presente trabajo fué valorar la magnitud de la respuesta de la Prolactina a la administración aguda de tres fármacos los cuales liberan PRL por diferentes mecanismos:

- a) La metoclorpramida, benzamida con efecto antagonista dopaminérgico.
- b) La cimetidina antagonista histaminérgico H₂.
- c) El Acido Gamma Aminobutírico, neurotransmisor endógeno con efecto dual

MATERIAL Y METODO:

Aceptaron participar en este estudio diez voluntarios sanos del sexo masculino con edad promedio de 28.5 ± 2 años, todos ellos médicos residentes en período de adiestramiento, los cuales se hospitalizaron en el Departamento de Endocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza. Los estudios se iniciaron entre las 7.30 y 8.30 hs encamados pero alertas y en ayuno desde las 22.00 hs del día previo.

A todos se les administraron los tres fármacos en días alternos y en forma aleatoria, por vía endovenosa en forma de "bolos".

Anteriormente se ha reportado la experiencia en sujetos sanos con metoclorpramida en dosis de 2.5 mg y cimetidina 300 mg en forma de "bolos" endovenosos los cuales producen un incremento sostenido de PRL sin efectos colaterales indeseables (18), por lo que decidimos utilizar dichas dosis en este estudio.

El GABA se administró en dos dosis diferentes a fin de valorar efecto dual: 5 mg/kg y 20 mg/kg.

Se tomaron muestras de sangre a los -15' y 0' antes de la administración de los fármacos y posteriormente varias muestras seriadas durante la siguiente hora, a través de un cateter intravenoso (miniset No. 19).

Las concentraciones séricas de Prolactina se determinaron por radioinmunoanálisis con el estuche comercial Coat-A-Count de Diagnostic Products Corporation, con un coeficiente de variación intraensayo de 2.5 %; coeficiente de variación interensayo de 5.4% y una sensibilidad de 2.2 ng/ml.

El análisis estadístico se realizó mediante el método de Análisis de Varianza.

RESULTADOS:

La tabla No. 1 muestra el promedio de las dos determinaciones basales - de PRL previas a la administración de cada uno de los fármacos, los cuales fueron similares.

La Fig. 3 muestra el incremento de PRL posterior a la administración de metoclorpramida y cimetidina, el cual fué máximo a los 30 minutos con un valor promedio de 97 ± 39.96 ng/ml para metoclorpramida que corresponden a quince veces el valor basal y de 22.1 ± 7.92 ng/ml para cimetidina que corresponden a 3.4 veces el valor basal.

La fig. 4 muestra que la respuesta máxima de la PRL posterior a la administración de GABA se presentó entre los 40 y 60 minutos con un valor promedio de 16.62 ± 9.32 ng/ml con la dosis de 20 mg/kg que corresponden a 2.3 veces el valor basal. La dosis de 5 mg/kg produjo una pobre respuesta la cual fué inhibitoria en tres pacientes a valores no detectables en uno de ellos.

La tabla No. 2 compara los máximos incrementos promedio de PRL posterior a la administración de cada uno de los fármacos. ($p < 0.005$).

La administración de metoclorpramida y cimetidina estuvo exenta de efectos colaterales. En relación al GABA cuando se administraron 5 mg/kg no se observaron efectos colaterales, sin embargo a la dosis de 20 mg/kg todos los voluntarios presentaron somnolencia leve con duración de 30 minutos, seis sensación de euforia y dos depresión emocional manifestada en uno como crisis de llanto con duración de 10 minutos.

DISCUSION:

En la actualidad gracias a los avances en los medios diagnósticos (radioinmunoanálisis, Tomografía computada, Resonancia magnética, etc.) se identifican con mayor frecuencia adenomas hipofisarios, hasta en un 25% de la población general y de estos el 70% corresponden a prolactinomas. La hiperprolactinemia es capaz de inducir hipogonadismo por bloqueo hipofisario de la secreción de gonadotrofinas y de la acción de estas a nivel de testículo y ovario, manifestandose en la mujer por trastornos menstruales que pueden llegar hasta la amenorrea, disminución de la libido, anovulación crónica, galactorrea y en el hombre por impotencia, disminución de la libido, alteraciones espermáticas desde la oligoastenozoospermia hasta la azoospermia. (19).

Debido a la gran diversidad de fármacos causantes de hiperprolactinemia entre los que destacan los antagonistas dopaminérgicos, es necesario un mayor conocimiento de los mismos a fin de usarlos por el tiempo y dosis mínimos, ya que no solo pueden condicionar hiperprolactinemia sino el desarrollo de prolactinomas latentes previos a la administración de los mismos, sobretodo porque los padecimientos en los cuales se utilizan (Síndrome dispéptico, neurosis, hipertensión arterial) son más frecuentes en pacientes adultos jóvenes en etapa reproductiva.

En este estudio se muestra como la metoclorpramida produjo una mayor liberación de la PRL, sabiendose que dicho efecto lo ejerce por un bloqueo de los receptores dopaminérgicos a nivel hipofisario. Existen otros dos fármacos del mismo grupo de las benzamidas los cuales se han reportado como causantes de hiperprolactinemia iatrogenica: a) El Sulpiride utilizado

como ansiolítico y b) la Domperidona como regulador de la motilidad intestinal. Los tres continúan utilizándose en forma indiscriminada sin tomar en cuenta su repercusión endocrinológica (20,21,22).

El mecanismo exacto por el que la Cimetidina libera PRL no se ha determinado con exactitud hasta la fecha. Inicialmente se demostró que era por bloqueo de receptores histaminérgicos H2 a nivel hipofisario, sin embargo estudios posteriores encontraron disminución del tono dopaminérgico posterior a su administración (23,24). Damasias y cols. demuestran una interacción con la serotonina y más recientemente Sibilia y cols. demuestran una acción directa sobre receptores Gabaérgicos a nivel hipofisario (25, 26). A pesar de postularse diferentes mecanismos de acción, la potencia liberadora de PRL de la cimetidina es menor en relación a la de los antagonistas dopaminérgicos.

El Acido Gamma Aminobutírico es un aminoácido alifático ampliamente distribuido en el Sistema Nervioso Central ejerciendo un efecto inhibitorio en la neurotransmisión, por lo que su administración exógena se utilizó como inductor de la anestesia general tanto en animales como en seres humanos (27,28), debiéndose administrar en grandes dosis por vía endovenosa a fin de que lograra atravesar la barrera hematoencefálica, ya que es rápidamente degradado por la enzima gabatransaminasa (29).

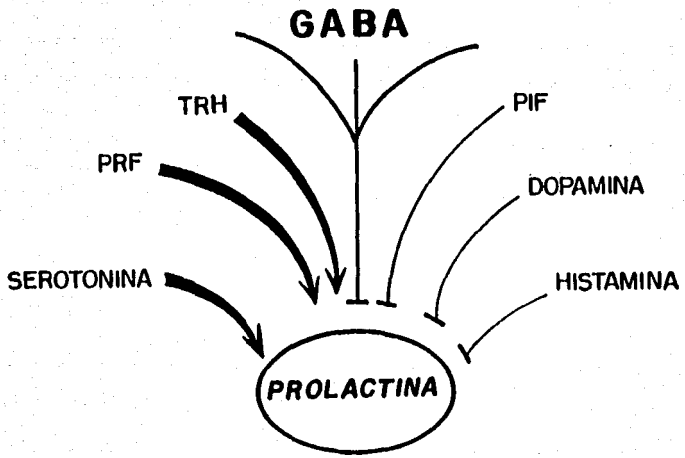
Estudios anteriores tanto "in vitro" como "in vivo" han demostrado una acción inhibitoria del GABA sobre la liberación de la PRL cuando se administra directamente a nivel hipofisario. Cuando dicha administración es intraventricular ejerce un efecto liberador probablemente por inhibición de la liberación de PIF y/o dopamina (8,30).

En los estudios clínicos anteriores se han utilizado dosis variables de GABA así como diversos agonistas del mismo, demostrándose inicialmente un efecto liberador tanto de PRL como de Hormona de Crecimiento, sin embargo debido a que se administraron dosis hasta de 2.5 gr intravenosos, se presentó como efecto colateral depresión importante del estado de conciencia lo cual se sabe es un importante estímulo para la liberación de estas dos hormonas, sobretodo en las fases más profundas del sueño (31,32,33,34).

En nuestro estudio se utilizó una dosis mínima capaz de saturar los receptores gabaérgicos sin efectos colaterales y una dosis mayor en la cual los efectos sobre el estado de conciencia fueran mínimos. La dosis menor- (5 mg/kg) produjo un efecto inhibitor en tres de nuestros pacientes, lo - cual sugiere una acción directa hipofisaria. Por otro lado cuando se administraron 20mg/kg se produjo una liberación de PRL lo cual sugiere, que a dicha dosis el GABA fue capaz de atravesar la barrera hematoencefálica sobretodo porque los voluntarios presentaron somnolencia leve, euforia y - depresión emocional lo cual sugiere una acción a nivel central definitivamente.

CONCLUSIONES

- Los antagonistas dopaminérgicos son los más potentes liberadores de Prolactina.
- Los antagonistas histaminérgicos H2 y el GABA producen una liberación similar de la PRL aunque menor que la que producen los antagonistas dopaminérgicos.
- El GABA a dosis bajas tiene efecto mínimo en la liberación de Prolactina, el cual es específicamente a nivel hipofisario.
- El GABA a dosis mayores induce liberación de la Prolactina por una acción a nivel central sobre PIF y/o dopamina.





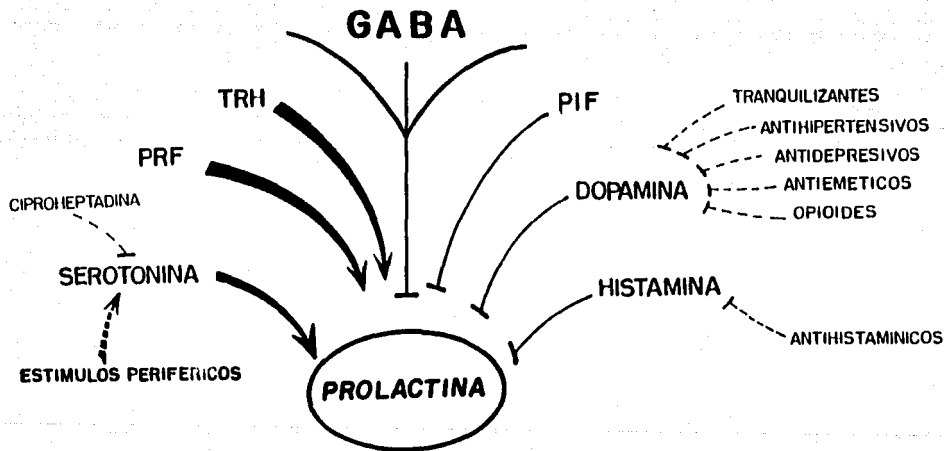
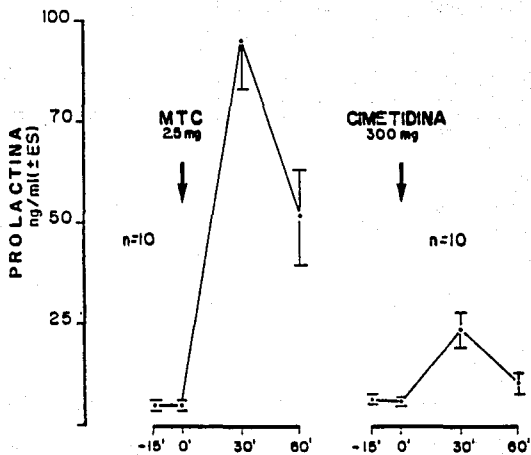


Tabla 1

NIVELES BASALES DE PROLACTINA	
Metoclorpramida	6.5 ± 1.15 ng/ml
Cimetidina	6.5 ± 1.7 ng/ml
GABA (5mg/kg)	6.7 ± 0.82 ng/ml
GABA (20 mg/kg)	6.6 ± 0.95 ng/ml



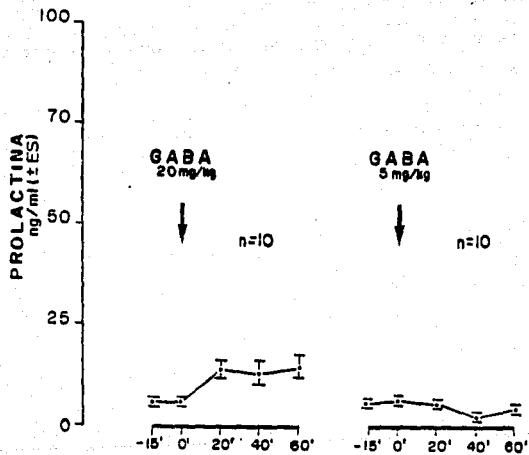


Tabla 2

RESPUESTA MAXIMA PROMEDIO DE PROLACTINA		
	ng/ml	%
Metoclorpramida	97.5 ± 39.96	1500
Cimetidina	22.1 ± 7.92	340
GABA (5 mg/kg)	4.2 ± 1.32	-6.26
GABA (20 mg/kg)	16.62 ± 9.32	251

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Wilson J.D., Foster D.W., Reichlin S. Neuroendocrinology. In: Williams Textbook of Endocrinology. Philadelphia: W.B. Saunders. 1985: 517-518.
- 2.- Ho K.Y., Smythe G.A., Lazarus L. Studies on the Central and Peripheral Dopaminergic Control of PRL Secretion in Man. Neuroendocrinology 1985, 40: 457-462.
- 3.- Blackwell R.E. Diagnosis and management of Prolactinomas. Fertil Steril 1985, 43(1): 5-15.
- 4.- Flückinger E., Del Pozo E., Von Werder K. Control of Prolactin Secretion. In: Prolactin: Physiology, Pharmacology and Clinical Findings.-- Germany. Springer-Verlag. 1982: 24-41.
- 5.- Yen S.S.C., Quigley M.E., Reid R.L., Ropert J.F., Centel N.S. Neuroendocrinology of opioid peptides and their role in the control of gonadotropin and prolactin secretion. Am J Obstet Gynecol 1985: 152: 485-493
- 6.- Sundberg D.K., Fawcett C.P., Illner P., Mc Cann S.M. The effect of various prostaglandins and prostaglandin synthetase inhibitor on rat anterior pituitary cyclic AMP levels and Hormone release in vitro. Proc. Soc Exp Biol Med 1985, 148: 54-59.
- 7.- Tashjian A.H., Barowsky N.J., Jensen D.K. Thyrotropin releasing Hormone, direct evidence for stimulation of prolactin production from pituitary cells in culture. Biochem Biophys Res Commun 1971, 43: 516-523.
- 8.- Locatelli V., Cocchi D., Frigerio C., Batti R., Krogsgaar L.P., Racagni G., Muller E.E. Dual gamma-aminobutyric acid control of prolactin secretion in the rat. Endocrinology 1979, 105: 778-785.

- 9.- Besser G.M. Evaluation of Clinical disturbances of Hypothalamus In: - Pharmacology of Hypothalamus. Cox, Morris and Westan Eds. London. The Mac Millan Press LTD. 1978: 210-212.
- 10.- Mancini A.M., Guitelman A., Vargas C.S., Debeljuk L., Aparicio N.J. - Effect of sulpiride on serum prolactin levels in humans. J Clin Endocrinol Metab 1976, 42: 181-184.
- 11.- Judd S.J., Lazarus L., Smythe G. Prolactin Secretion by metoclorpramide in man. J Clin Endocrinol Metab 1976, 43: 313-317.
- 12.- Commani F., Genazzari A.R., Massara F., La Rosa R., Cocchi D., Muller E.E. Prolactin releasing effect of domperidone in normoprolactinaemic and hyperprolactinaemic sujetos. Neuroendocrinology 1980, 30: 2-10.
- 13.- Zimmerman T.W. Problems Associated with Medical treatment of Peptic - Ulcer Disease. Am J Med 1984, 77: 51-56.
- 14.- Stone R.T., Manier R.A., Gorski J. Effect of estradiol-17B on preprolactin messenger ribonucleic acid activity in the rat pituitary gland Biochemistry 1977, 16: 4915-4921.
- 15.- Lieberman M.E., Maurer R.A., Stone R.T., Shapnik M.A., Vician L., Baxter L.A., Ryan R., Gorski J. Regulation of prolactin synthesis by estrogen. In Kaye A.M. and Kaye M. (eds). The development of responsiveness to steroid hormones. Pergamon, Oxford 1980: 21-36.
- 16.- Farrington E., Raud C., Rose J.D. Hyperprolactinemia-Galactorrhea in duce by Verapamil. AM J Cardiol 1983, 51: 1466-1467.
- 17.- Teba L., Smaller S., Taylor H.C. Effect of Nifedipine on TRH Stimulation of TSH and PRL release by pituitary gland. Metabolism 1985, 34:- 161-163.

- 18.- Hernández M.A., Navarro C.A., Fernández D.F., Catañeda D.M., Jacobo A O., González-Barcena D. Dinámica de Prolactina en Prolactinomas. En - XXV Reunión Anual de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. Nov. 1985: 119.
- 19.- Ruiz-Velazco V., Barrera B. H., Silerio V.S. Manifestaciones Clínicas de la Hiperprolactinemia sobre la Reproducción. En: I Simposio Internacional sobre Hiperprolactinemia y Reproducción 1981: 73-84.
- 20.- Andersen A.M., Hertz J., Eskildsen P.C., Schioler V., Micic S. Metoclorpramide induce hyperprolactinaemia-effect on pituitary ovarian axis In: Zichella L. and Paucheri (eds) Psychoneuroendocrinology in Reproduction. Elsevier/North-Holland. Biomedical Press 1979: 395-400.
- 21.- Aono T., Shioji T., Kinagasa T., Onishi T., Kurachi K. Clinical endocrinological analysis of patients with galactorrhea and menstrual disorders due to sulpiride o metoclorpramide. J Clin Endocrinol Metab 1978, 47: 675-680.
- 22.- Cann P.A., Read N.W., Holsworth C.D. Galactorrhea as side effect of domperidone. Br Med J. 1983, 286: 1395-1396.
- 23.- Gonzalez V.C., Szabo M., Prohman L.A. Central Nervous System Mediated Stimulation of Prolactin Secretion by Cimetidine, a Histamine H2-receptor Antagonist. J Clin Endocrinol Metab 1980, 51: 1417-1424.
- 24.- Røjmark S. and Dan E.H.A. Cimetidine Effect on Dopaminergic Modulation of Prolactin Release in Healthy Women. Metabolism 1982, 31: 1042-1045.
- 25.- Damasias B. and Libertun C. Serotonergic involvement in the Cimetidine- induce prolactin release. Endocrinology 1983; 113: 1980-1984.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 26.- Sibilia V., Netti C., Guidobono F., Pagani F., Pencile A. Cimetidine- induce Prolactin release: Possible Involvement of GABAergic System. - Neuroendocrinology. 1985, 40: 189-192.
- 27.- Besserman S.P. and Skolnik S. Gammahydroxybutyrate and gamma-butyro-- lacton concentration in rat tissues during anesthesia. Science 1964,- 143: 1045.
- 28.- Roth R.H. and Giarman N.J. Evidence that central nervous system depre-- ssion by 1,4 butanediol is mediated through a metabolite of gamma-hy-- droxybutyrate. Biochem Pharmacol 1968, 17: 735.
- 29.- Löscher W. Effects of inhibitors of GABA-transaminase on the synthe-- sis, binding, uptake and metabolism of GABA. J Neurochem 1980, 34: 16 03.
- 30.- Loeffler J.P., Kley N., Pittius C.W., Almeida O.F.X., Holit V. In vi-- vo and in vitro studies of GABAergic Inhibition of Prolactin Biosyn-- thesis. Neuroendocrinology 1986, 43: 504-510.
- 31.- Benedetto M.C., Paoletti A.M., Mais V., Mastrapaqua N.M., Strigini F. Fruzzetti F., Guarniery G., Gambacciani M., Fioretti P. The Effects - of Gabaergic Drug, Sodium Valproate on prolactin Secretion in Normal- and Hyperprolactinemic Subjects. J Clin Endocrinol Metab 1982, 54: -- 485-489.
- 32.- Tamminga C.A., Neophytides A., Chase T.N., Frohman L.A. Stimulation - of prolactin and Growth Hormone Secretion by Muscimol, a gamma-amino- butyric Acid agonist. J Clin Endocrinol Metab 1978, 47: 1348-1351.
- 33.- Takahara J., Yunoki S., Yakushiji W., Yamauchi J., Yamane Y., Ofuji T Stimulatory effects of Gamma-hydroxybutyric Acid on Growth hormone --

and Prolactin release in humans. J Clin Endocrinol Metab 1977, 44: --
1014-1017.

- 34.- Fioretti P., Benedetto G., Paoletti A.M., Parodo G., Caminiti F., Cor
sini G.V., Martini L. Gamma-amino-B-Hydroxybutyric acid stimulates --
prolactin and Growth Hormone release in normal women. J Clin Endocri-
nol Metab 1978, 47: 1336-1340.