

11204⁴

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA

**CAMBIO EN LA RESPUESTA DE
PROLACTINA A METOCLOPRAMIDA EN
MUJERES CON SÍNDROME DE OVARIOS
POLIQUÍSTICOS SOMETIDAS A
TRATAMIENTO CON METFORMINA**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO
DE ESPECIALISTA EN:

BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

PRESENTA:
DR. LUIS CARDOZA LÓPEZ

PROFESOR TITULAR:
DR. VICTORIANO LLACA RODRÍGUEZ

TUTOR:
DR. CARLOS ORTEGA GONZÁLEZ

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA



DIRECCION DE ENSEÑANZA



INPer

MÉXICO, D.F.

2003





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 esta 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.

**TESIS CON
FALLA DE
ORIGEN**

AGRADECIMIENTOS

A DIOS

Por estar conmigo en todo momento...

A MIS PADRES Y HERMANOS

Por su amor y apoyo incondicional...

A MIS TÍOS JUAN ARTURO Y LUZ MARÍA

Por su hospitalidad y comprensión...

A MIS MAESTROS Y ASESORES

Por compartir su experiencia y sabiduría...

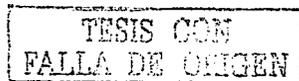
A MIS AMIGOS

Por vivir juntos todos esos momentos...



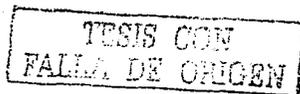
ÍNDICE

MARCO TEÓRICO	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
METODOLOGÍA	7
SÍNTESIS DEL PROYECTO	8
DISEÑO DEL ESTUDIO	9
RESULTADOS	14
DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	14
REFERENCIAS	15
ANEXOS	17



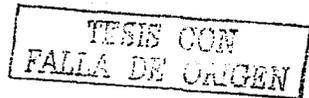
MARCO TEÓRICO.

El síndrome de ovarios poliquísticos (PCOS) es una endocrinopatía con una tasa de prevalencia del 3-7 % en la población general, y hasta del 20% en la población infértil. Fue descrito inicialmente por Stein y Leventhal entre 1925 y 1935, caracterizado por obesidad, anovulación crónica e hiperandrogenismo. En los últimos 20 años, las investigaciones acerca de las causas del PCOS se han enfocado en el eje hipotálamo-hipófisis-ovario (HPO), las glándulas suprarrenales y la resistencia a la insulina (1, 2). Típicamente, se ha encontrado que existe un incremento de hormona luteinizante (LH) con excesiva producción de andrógenos por las células de la teca; en tanto que hay un decremento en la hormona folículo estimulante (FSH), con producción acíclica de estrógenos por las células de la granulosa y anovulación crónica (3). Parece ser que la resistencia a la insulina (IR) (2) y la hiperinsulinemia asociada en estas pacientes, origina una sobreproducción de andrógenos ováricos incluyendo testosterona, y una disminución sérica de la hormona fijadora de hormonas sexuales (SHBG), ocasionando un aumento de las concentraciones séricas de testosterona libre; los niveles altos de andrógenos ocasionan anovulación crónica, trastornos menstruales e hirsutismo (1). Se ha visto que la insulina, a concentraciones fisiológicas, puede disminuir la secreción de prolactina en las células primarias pituitarias de la rata, sin embargo la prolactina tiene un efecto mitógeno en las células β pancreáticas, la cual se cree que es importante en el mantenimiento de la homeostasis de glucosa durante el embarazo. Este efecto parece ser parte de



un asa de retroalimentación, indicando la importancia fisiológica de la insulina en la regulación de la prolactina (4). Esto es apoyado por la demostración de que los fármacos sensibilizadores de la insulina reducen los niveles de LH, así como la síntesis de andrógenos ováricos y suprarrenales (2, 5, 6, 7); los medicamentos empleados son una biguanida, la metformina; y las tiazolidinedionas como la troglitazona y la rosiglitazona (8, 9, 10).

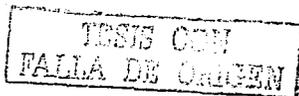
En lo que respecta al eje HPO, la investigación de las alteraciones en los neurotransmisores en mujeres con PCOS, se ha enfocado a opiodes y dopamina, cuya actividad inhibitoria sobre la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y LH, puede jugar un papel en las anomalías del PCOS. Bajo condiciones fisiológicas, la producción basal de PRL hipofisiaria está controlada por un mecanismo de tono inhibitorio mediado por dopamina (DA). Los marcadores periféricos del recambio central de dopamina están disminuidos en el PCOS; y la prolactina (PRL), cuya secreción está controlada por el efecto dopaminérgico inhibitorio, se ha reportado elevada en tales pacientes (11). Tanto las concentraciones séricas de PRL y su respuesta a la administración intravenosa de un antagonista de DA, como la metoclopramida, se ha considerado un buen indicador para evaluar el estado del tono hipotalámico dopaminérgico en diferentes condiciones clínicas (12, 13). Sin embargo, la actividad endógena dopaminérgica es influenciada marcadamente por la PRL, que a través del sistema de retroalimentación de asa corta, aumenta el recambio de la dopamina hipotalámica, así como por los esteroides gonadales (11, 14).



Existen estudios que apoyan la existencia de un tono hipotalámico dopaminérgico disminuido en mujeres con PCOS, que principalmente está involucrado con la secreción inapropiada de gonadotropinas y PRL frecuentemente vistas en este síndrome. Existe una mayor proporción de PRL bioactiva en mujeres obesas con PCOS que en las delgadas con PCOS y que en las mujeres normales, que puede jugar un papel importante en el desarrollo más frecuente de hiperinsulinemia en tales pacientes (15).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La administración de DA en mujeres con PCOS es seguida por una supresión significativa de LH circulante, y el uso de bromocriptina, un agonista dopaminérgico, ha restaurado satisfactoriamente el ciclo ovárico en algunos pacientes. También se ha sugerido que un número significativo de estas pacientes tengan hiperprolactinemia debido a una deficiencia central de DA hipotalámica. A este respecto, existe evidencia suficiente de que hay receptores de PRL así como posibles efectos regulatorios de esta hormona tanto en la división de células β de los islotes pancreáticos como en la secreción de insulina, lo cual puede también alterar el metabolismo y sensibilidad a la insulina como la reportada previamente en mujeres embarazadas o mujeres con microprolactinomas.



Por lo anterior, aunado a que se ha reportado un tono dopaminérgico disminuido en las mujeres con PCOS y dado el hecho de que la posible restauración de dicho tono mediante el tratamiento y control de la hiperinsulinemia no se ha documentado, consideramos importante realizar un estudio para investigar si el tratamiento a corto plazo con agentes sensibilizadores de la insulina en mujeres con PCOS puede inducir una mayor secreción de PRL en respuesta a metoclopramida como indicador de la restauración del tono dopaminérgico.

METODOLOGÍA.

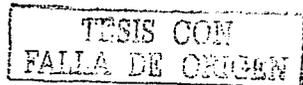
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿El tratamiento con metformina en mujeres con síndrome de ovarios poliúísticos cambia la respuesta de prolactina a metoclopramida?

OBJETIVOS:

- **GENERAL.**

Determinar si el tratamiento con metformina en mujeres con síndrome de ovarios poliúísticos cambia la respuesta de prolactina a metoclopramida.



▪ **ESPECÍFICO.**

Determinar si el área bajo la curva de prolactina sérica en respuesta a metoclopramida cambia con el tratamiento con metformina por seis meses.

HIPÓTESIS.

El tratamiento con metformina por seis meses en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos cambia la respuesta de prolactina a metoclopramida.

SÍNTESIS DEL PROYECTO.

Se captarán pacientes de los departamentos de Esterilidad y de Endocrinología con diagnóstico de PCOS, quienes den su consentimiento informado para participar en este estudio. El diagnóstico de PCOS se basará en amenorrea persistente de inicio perimenárquico, hirsutismo (escala de Ferriman-Gallwey >7) e infertilidad, aunado a concentraciones séricas elevadas de andrógenos y proporción elevada de LH/FSH. Las pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita, tiroidopatía, anestrogenismo o evidencia de tumores secretores de prolactina, serán excluidas, así como antecedente de intolerancia a la glucosa, incluyendo diabetes gestacional o diabetes mellitus. Así mismo, no se



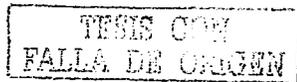
incluirán pacientes que hayan ingerido regularmente medicamento que afecte la secreción de PRL, incluyendo anticonceptivos hormonales por lo menos 6 meses antes del estudio.

Al inicio del estudio, se le realizará prueba estandarizada de metoclopramida durante la fase folicular temprana (días 3-5 desde el inicio de la menstruación), y se determinará el área bajo la curva de prolactina (AUC-PRL). Inmediatamente iniciará tratamiento con agente sensibilizador a la insulina* durante 6 meses.

A los 3 meses y a los 6 meses de tratamiento se realizará nuevamente la prueba estandarizada de metoclopramida, y se compararán las tres AUC-PRL obtenidas.

DISEÑO DEL ESTUDIO.

Tipo de Investigación:	Clinica.
Tipo de Diseño:	Ensayo clínico.
Características del estudio:	Experimental, prospectivo y longitudinal.



LUGAR Y DURACIÓN.

Departamentos de Esterilidad y Endocrinología del Instituto Nacional de Perinatología, del 1 de abril del 2003 al 30 de septiembre del 2003.

UNIVERSO.

Pacientes con diagnóstico de PCOS que reúnan los criterios de selección descritos en metodología.

MÉTODO DE MUESTREO.

Casos consecutivos no probabilísticos.

TAMAÑO DE LA MUESTRA.

50 pacientes.

CRITERIOS DE SELECCIÓN.

▪ **Inclusión.**

Paciente con diagnóstico de PCOS.

Que acepte participar en el estudio.



- **No inclusión.**

Paciente con hiperplasia suprarrenal congénica.

Tiroidopatía.

Anestrogenismo.

Evidencia de tumor secretor de PRL.

Antecedente de intolerancia a la glucosa o diabetes gestacional.

Diabetes mellitus.

Que hayan ingerido regularmente medicamento que afecte la secreción de PRL, incluyendo anticonceptivos hormonales por lo menos 6 meses antes del estudio.

Que no acepte entrar al estudio.

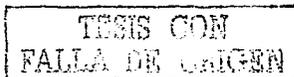
- **Exclusión.**

Paciente que presente algún efecto adverso con el tratamiento, no tolerable.

Que ya no desee participar en el estudio.

DEFINICIÓN CONCEPTUAL DE VARIABLE.

Tono hipotalámico dopaminérgico. Tanto las concentraciones séricas de PRL y su respuesta a la administración intravenosa de un antagonista de DA, como la metoclopramida, se ha considerado un buen índice para evaluar el estado del tono hipotalámico dopaminérgico en diferentes condiciones clínicas.

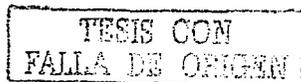


DEFINICIÓN OPERACIONAL.

Prueba de metoclopramida (evaluación del tono hipotalámico dopaminérgico). Después de 10 a 12 horas de ayuno durante la noche, se coloca un catéter periférico en la vena antecubital entre las 08:00 y 08:30 hrs, manteniéndolo permeable mediante infusión lenta de solución salina al 0.9%. Siguiendo a un descanso de 30 minutos, durante el cual se tomaron dos muestras basales de sangre con 15 minutos de diferencia, se administra una dosis única de 10 mg vía oral de metoclopramida, fármaco antidopaminérgico. Se toman a partir de ese momento muestras de sangre a los 30, 60, 90 y 120 minutos posteriores a la administración del fármaco. En cada toma de muestra, se desechan los primeros 0.3 mL para evitar error por dilución. Las muestras de sangre se centrifugan y el suero se almacena a -20°C hasta que se realicen las determinaciones de PRL. No se permite dormir o tomar bebidas con cafeína durante el estudio.

PLAN DE ANÁLISIS.

Se analizarán los resultados de las AUC-PRL con tablas de 2x2, mediante chi cuadrada.



ASPECTOS ÉTICOS.

Investigación clínica con riesgo mayor al mínimo.

ORGANIZACIÓN.

▪ Recursos humanos:

Pacientes.

Personal del laboratorio de endocrinología.

Tutor y alumno.

▪ Recursos materiales:

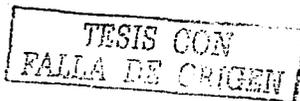
Laboratorio de endocrinología.

Metoclopramida.

Medicamento sensibilizador a la insulina.

CAPACITACIÓN.

No se requiere.



FINANCIAMIENTO.

Interno y externo.

RESULTADOS.

Se tendrán hasta completar el periodo de captura de pacientes, hasta el 30 de septiembre del 2003.

DISCUSIÓN.

En el mes de octubre del 2003, ya teniendo el total de los resultados y su análisis estadístico, se procederá a entablar la discusión para evaluar el efecto del tratamiento con metformina en la respuesta de prolactina a metoclopramida en pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos.

CONCLUSIONES.

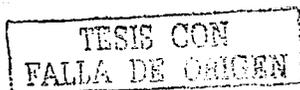
Se puntualizarán en base a los resultados, análisis y discusión ya señaladas.



REFERENCIAS.

1. Stadtmauer LA, Wong BC, Oehninger S. Should patients with polycystic ovary syndrome be treated with metformin?. *Hum Reprod* 2002;17:3016-3025.
2. La Marca A, Morgante G, Palumbo M, et al. Insulin-lowering treatment reduces aromatase activity in response to follicle-stimulating hormone in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002;78:1234-1239.
3. Yen SSC. A Contemporary Overview. En: Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z, eds. *Reproductive Endocrinology, Surgery, and Technology*. 1a ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996:1117-1126.
4. Salzman A, Cooke NE. Prolactin. En: Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z, eds. *Reproductive Endocrinology, Surgery, and Technology*. 1a ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996:747-768.
5. Legro, RS. Polycystic ovary syndrome: Current and future treatment paradigms. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:S101-108.
6. Nestler JE, Stovall D, Akhter NBS, et al. Strategies for the use of insulin-sensitizing drugs to treat infertility in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002;77:209-215.
7. Moghetti P, Castello R, Negri C, et al. Metformin Effects on Clinical Features, Endocrine and Metabolic Profiles, and Insulin Sensitivity in

- Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled 6-Month Trial, Followed by Open, Long-Term Clinical Evaluation. *Obstet Gynecol Survey* 2000;55:365-366.
8. Azziz R, Ehrmann D, Legro R, et al. Troglitazone Improves Ovulation and Hirsutism in the Polycystic Ovary Syndrome: A Multicenter, Double Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1626-1632.
 9. Hasegawa I, Murakawa H, Suzuki M, et al. Effecto of troglitazone on endocrine and ovulatory performance in women with insulin resistance-related polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999;71:323-327.
 10. Cataldo NA, Abbasi F, McLaughlin TL, et al. Improvement in insulin sensitivity followed by ovulation and pregnancy in a woman with polycystic ovary syndrome who was treated with rosiglitazone. *Fertil Steril* 2001;76:1057-1059.
 11. Paoletti AM, Ajossa S, Cagnacci A, et al. Evidende that an altered prolactin release is consequent to abnormal ovarian activity in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1995;64:1094-1098.
 12. Parra A, Ramirez-Peredo J, Larrea F, et al. Decreased dopaminergic tone and increased basal bioactive prolactine in men with human immunodeficiency virus infection. *Clin Endocrinol* 2001;54:731-738.
 13. Parra A, Barron J, Marin VA, et al. Acute dopaminergic blockade augments the naloxone-induced LH rise in estrogen-treated postmenopausal women. *Maturitas* 1997;27:91-99.
 14. Ben-Jonathan N, Hnasko R. Dopamine as a Prolactin (PRL) Inhibitor. *Endocr Rev* 2001;22:724-763.



15. Hernandez I, Parra A, Mendez I, et al. Hypothalamic Dopaminergic Tone and Prolactin Bioactivity in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Arch Med Research* 2000;31:216-222.

ANEXOS.

Será la escala de Ferriman-Gallwey además de la hoja de consentimiento informado.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN