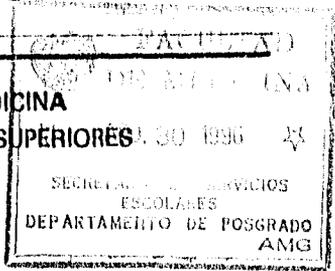


11204 203



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES



"EFECTO DE LA ADMINISTRACION AGUDA DE METOCLOPRAMIDA EN LA ACTIVIDAD OPIOIDE HIPOTALAMICA DE MUJERES POSTMENOPAUSICAS SOMETIDAS A TERAPIA ESTROGENICA DE REEMPLAZO"

REALIZADO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

DR. ANTONIO SANDOZA DE LOS MONTEROS M.  
PROFESOR TITULAR

DR. ERNESTO CASTELLAZO MORALES  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
ESPECIALISTA EN BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION HUMANA  
P R E S E N T A :  
DR. VICTOR ARMANDO MARIN CANTU



ASESOR: DR. ADALBERTO PARRA COVARRUBIAS

MEXICO, D. F.

FEBRERO DE 1996

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

TESIS CON 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 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.

# I N D I C E

	PAGINA
a) INTRODUCCION.....	1 - 5
b) ANTECEDENTES.....	6 - 7
c) JUSTIFICACION .....	8 - 9
d) OBJETIVOS .....	10
e) HIPOTESIS .....	11
f) MATERIAL Y METODOS .....	12 - 14
g) RESULTADOS .....	15 - 18
h) CUADROS Y GRAFICAS.....	19 - 26
i) DISCUSION .....	27 - 30
j) AGRADECIMIENTOS .....	31
k) CONCLUSIONES .....	32
l) RESUMEN .....	33
II) BIBLIOGRAFIA.....	34 - 39

## INTRODUCCION

Los péptidos opioides (PO) se derivan de tres moléculas polipeptídicas precursoras, identificadas en el Sistema Nervioso Central (SNC) de humanos, las cuales al ser degradadas enzimáticamente dan lugar a diferentes compuestos, con y sin actividad opioide (1,2). Dichas moléculas precursoras se sintetizan en un grupo específico de neuronas, desde el punto de vista funcional, y se encuentran codificadas por diferentes genes. Los grupos de neuronas descritos hasta ahora son:

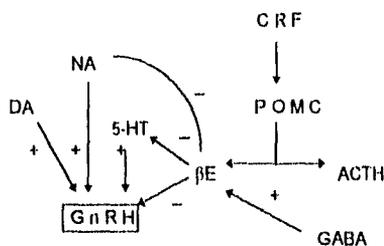
- a) Neuronas que sintetizan pro-Opiomelanocortina (POMC), la cual da lugar a las  $\beta$ -Endorfinas ( $\beta$ E),  $\beta$ -Lipotropinas ( $\beta$ L), Hormona Adreno-Corticotrópica (ACTH) y a la Hormona  $\alpha$ -Estimulante de los Melanocitos ( $\alpha$ -MSH).
- b) Neuronas que sintetizan pro-Enkefalina, ampliamente distribuidas en el cerebro, el hipotálamo, hipófisis, ganglios simpáticos y neuronas periféricas (3), la cual se convierte en compuestos metionina (met) y leucina (leu) Enkefalina.
- c) Neuronas que sintetizan pro-Dinorfina, originándose así las Dinorfinas, Neoendorfinas y posiblemente también (leu)Enkefalina.

Asimismo, existen diferentes tipos de receptores específicos, hacia los cuales las diferentes familias de opioides muestran diferentes grados de afinidad, sugiriendo una diferencia funcional para cada opioide, por ejemplo:

Las  $\beta$ E parecen unirse fundamentalmente a receptores *mu* ( $\mu$ ) localizados principalmente en el sistema límbico y en el hipotálamo- y receptores *épsilon* ( $\epsilon$ ), mientras que las Dinorfinas y Neoendorfinas se unen a receptores *kappa* ( $\kappa$ ) y las Enkefalinas parecen tener relativa selectividad por receptores *delta* ( $\delta$ ). Consecuentemente, los antagonistas opioides también muestran cierta selectividad: La Naloxona se une principalmente a receptores  $\mu$ , mientras que el Nalmefene se une a receptores  $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$ .

OPIACEO	NOMBRE DEL RECEPTOR	BLOQUEO POR NALOXONA
ENDORFINAS	$\mu$ , $\kappa$ , $\epsilon$	SENSIBLE
DINORFINA	$\kappa$	SENSIBLE
ENCEFALINAS	$\delta$	RESISTENTE
? ? ?	$\sigma$	MUY RESISTENTE

El hecho de que el área medio-basal del hipotálamo sea la que contiene la mayor cantidad de neuronas productoras de  $\beta$ E así como su localización anatómica en los núcleos supraóptico y paraventricular, apoyan el papel modulador de los PO sobre la producción de la Hormona Liberadora de Gonadotropinas (GnRH) por las neuronas hipotalámicas (2). Básicamente, los PO y en especial la  $\beta$ E, ejercen un efecto inhibitorio sobre el generador hipotalámico de pulsos de GnRH, probablemente a través de aminoácidos excitatorios, como el l-glutamato (4). Las interacciones que guardan con otros neurotransmisores involucrados en la regulación de la liberación de GnRH se podría ilustrar de la siguiente manera:



Representación esquemática de las vías de acción del Factor Liberador de Corticotropina (CRF) y las  $\beta$ -Endorfinas ( $\beta$ E) sobre la liberación de GnRH. POMC: Pro-Opiomelanocortina, ACTH: Adrenocorticotropina, GABA: Acido Gama-aminobulbúrico, DA: Dopamina, NA: Noradrenalina, 5-HT: 5-Hidroxitriptamina. Tomado de Genazzani et al (2).

El control opioide de la secreción de GnRH se inicia desde la etapa intrauterina, y aunque la actividad neuroendocrina del hipotálamo fetal puede diferir del adulto, existe evidencia que indica que el sistema Hipotálamo-Hipófisis forma una unidad funcional bien diferenciada alrededor de la mitad de la gestación (5). Se ha mostrado, incluso, que la perfusión *in vitro* de naloxona a la zona medio-basal hipotalámica de fetos humanos de 21-23 semanas de gestación, provoca un incremento en la liberación de GnRH, mientras que la perfusión simultánea de  $\beta$ E bloquea dicho efecto (5).

Este efecto inhibitorio de los opioides hipotalámicos parece ser dependiente de la edad, puesto que la administración de naloxona en niños pre-púberes no altera las concentraciones plasmáticas de Hormona Luteinizante (LH), mientras que en niños con un estadio de desarrollo sexual 4-5 (Tanner), sí se puede observar una elevación en las concentraciones circulantes de LH inducida por naloxona (6). Asimismo, tanto las niñas con Síndrome de Turner

como aquellas con pubertad retrasada, tampoco muestran cambio alguno en la liberación de gonadotropinas en respuesta a la administración de naloxona (7). Lo anterior es una fuerte sugerencia de que la interacción negativa entre opioides endógenos y GnRH de hecho está modulada, en su inicio, por la participación directa o indirecta de las hormonas esteroideas. Evidencia adicional en este sentido es el hecho demostrado de que el efecto inhibitorio de los opioides parece estar influenciado por el medio hormonal (esteroide-gonadal) imperante, tanto en humanos como en primates (8,9). Así, la naloxona no es capaz de inducir cambios en los niveles plasmáticos de LH durante la fase folicular, mientras que en las etapas peri-ovulatoria y lutea del ciclo menstrual causa notorias elevaciones de esa hormona (8).

Por otra parte, en mujeres postmenopáusicas espontáneas, la infusión de naloxona no logra elevar las cifras basales de LH (10), y lo mismo resulta evidente en mujeres con menopausia post-quirúrgica (11). El uso de terapia hormonal de reemplazo (THR) o la administración de bromocriptina o de medroxiprogesterona, reestablece la capacidad de los antagonistas opioides para inducir elevaciones en las concentraciones séricas de las gonadotropinas (11-15). Estos datos sugieren que la alta frecuencia y amplitud en los pulsos de LH en pacientes menopáusicas puede ser debida -al menos en parte- a una falta de inhibición opioidérgica sobre el generador de pulsos de GnRH (11). En este sentido, es interesante que en pacientes con amenorrea hipotalámica se ha considerado un posible papel etiológico de los opioides, pues la infusión de naloxona induce elevaciones plasmáticas de LH. Asimismo, el uso de naltrexona logra inducir la ovulación y el embarazo en porcentajes similares a los logrados con la administración pulsátil de GnRH en estas pacientes (16).

Otros investigadores han intentado determinar una interrelación directa entre los opioides endógenos y las gonadotropinas hipofisarias(16-18). Este aspecto se ha investigado en mujeres con Síndrome de Ovarios Poliquísticos (SOP), en quienes existe un desbalance en la producción de gonadotropinas y en quienes se sabe que existen también alteraciones en la actividad opioidérgica y dopaminérgica. Sin embargo, los hallazgos no han sido concluyentes, puesto que en mujeres con SOP sometidas a cirugía ovárica (resección cuneiforme) se logró regularizar los ciclos menstruales y los niveles de LH, sin encontrar evidencia de un cambio concomitante en el tono opioidérgico ni dopaminérgico como consecuencia de tal terapéutica (17).

Este mismo aspecto se ha investigado en mujeres con anovulación crónica asociada a hiperandrogenismo y resistencia a la insulina, sin lograr demostrar tal efecto directo de los opioides sobre las gonadotropinas. El uso de

naltrexona en estas pacientes logra abatir en forma importante los niveles de insulina (tanto basales como los inducidos por glucosa), sugiriendo que la actividad opioide elevada puede ser el factor clave en la patogénesis de la resistencia a la insulina en estas mujeres (16).

Así mismo, los PO están involucrados en la regulación y/o modulación de otras muchas funciones, tales como la percepción de la temperatura y el dolor, así como el control del hambre, la sed y de las funciones reproductivas. En estos procesos los opiodes actúan como neurotransmisores o modulan la actividad de otros sistemas, como las vías aminérgicas (2).

La secreción de otra hormona pituitaria, la PRL, está modulada a nivel hipofisario por un efecto inhibitorio mediado por Dopamina, y resulta interesante que algunos estudios sugieren que la Dopamina puede ejercer también un efecto inhibitorio sobre la síntesis y liberación de  $\beta$ E y otros PO similares (19). De hecho, la administración de opiodes estimula la liberación de PRL en humanos e inhibe la liberación de gonadotropinas (20). En este sentido es interesante que la administración de GnRH en mujeres sanas provoca la liberación tanto de LH como de Prolactina (PRL), y que los pulsos resultantes de LH y PRL son sincrónicos, sugiriendo un estrecho lazo neuroendocrino en el control de la secreción de ambas hormonas (21). Sin embargo, el efecto de la infusión de naloxona sobre los niveles de PRL es inconsistente, no mostrando efecto en la mayoría de los estudios e incluso mostrando un efecto estimulante paradójico sobre la liberación de PRL (22).

La elevación de los niveles plasmáticos de PRL se asocia a una inhibición del generador hipotálamico de pulsos de GnRH -y consecuentemente la inhibición de la secreción de gonadotropinas- y se ha sugerido que este efecto de la hiperprolactinemia puede estar mediado por señales hipotálamicas dopaminérgicas y opioideérgicas (23). Esto parece confirmarse en pacientes con amenorrea por lactancia, en quienes se ha observado que la inhibición de la liberación de GnRH es básicamente mediada por la hiperprolactinemia, inducida por la succión del pezón. Sin embargo, en pacientes que amamantan y además llevan control anticonceptivo con progestágenos, la supresión de la liberación de GnRH es mediada al menos en parte por opiodes (24). Aún más, la hiperprolactinemia suprime la secreción hipofisaria de gonadotropinas incluso en mujeres menopáusicas, inhibiendo tanto la elevación fisiológica de FSH y LH en esta etapa, así como la aparición de síntomas vasomotores. Estos efectos son revertidos con la administración de agonistas dopaminérgicos (25).

Dado que existen variaciones circadianas importantes de la PRL sérica, y además esta hormona se secreta por pulsos, la determinación de los niveles basales de dicha hormona solo da una visión parcial de cualquier posible cambio (25). Es por ello que la respuesta secretora de PRL a un estímulo (habitualmente metoclopramida, antagonista de los receptores dopaminérgicos) puede proveer una mejor manera de explorar la capacidad secretora de PRL por la pituitaria (26- 28).

Puesto que la exploración anatómica de estos nexos neuroendocrinos no es factible, y la medición de concentraciones séricas de opioides hipotalámicos resulta poco práctica, se han utilizado entonces las pruebas farmacológicas con antagonistas de Dopamina y antagonistas de opioides en diversos diseños de investigación, como una forma indirecta de explorar dichas interrelaciones hormonales (LH y PRL) con los sistemas dopaminérgico y opioide.

## ANTECEDENTES

A partir de la observación de que la actividad opioide, y por ende la respuesta a naloxona sobre los niveles séricos de FSH y LH, variaba en diferentes fases del ciclo menstrual, nació la idea de que este mismo cambio en el tono opioide pudiese ocurrir en las pacientes postmenopáusicas sin y con tratamiento hormonal de reemplazo. A la fecha hay varios estudios que se han encaminado a investigar este punto:

Reid et al estudiaron 10 pacientes sanas postmenopáusicas, 6 de las cuales recibieron infusión endovenosa de  $\beta$ -endorfina y 4 más, recibieron una infusión endovenosa de naloxona, para valorar la forma en que se modificaban las concentraciones séricas basales de gonadotropinas. La administración de  $\beta$ -endorfina aumentó los niveles séricos de PRL, pero no modificó las concentraciones basales de FSH ni de LH. Los autores infieren por estos resultados que la actividad opioide endógena está notoriamente reducida en las pacientes postmenopáusicas y que el mecanismo de retroalimentación negativa de los estrógenos sobre la secreción de gonadotropinas pudiese estar mediada (al menos en parte) a través de opioides endógenos (10).

A partir de estos hallazgos, D'Amico et al valoraron si la administración de estrógenos podía revertir esta disminución en el tono opioide. Estudiaron 18 pacientes postmenopáusicas a quienes administraron estradiol transdérmico: 8 de ellas recibieron 25 y 100  $\mu\text{g}/\text{día}$  de estradiol, mientras las restantes recibieron 50 y 200  $\mu\text{g}/\text{día}$ . Ambos grupos recibieron el estradiol por vía transdérmica, por períodos de 28 días, con intervalos de 7 días sin medicamentos antes de incrementar las dosis. Las pacientes recibieron una infusión endovenosa de naloxona y se valoraron los cambios en la concentración sérica de LH antes y después del tratamiento con estradiol transdérmico. Los autores observaron una disminución en los niveles de LH con la administración de estradiol, la cual era directamente proporcional a la dosis. Asimismo, la infusión de naloxona provocó incrementos en los niveles de LH posterior a la administración de estradiol, lo cual no se había observado en la prueba previa a la administración del estradiol transdérmico. Estos cambios pudiesen ser importantes para explicar la aparición de los síntomas vasomotores en la menopausia y su desaparición con la terapia estrogénica sustitutiva (14).

Por otra parte, Casper et al diseñaron un estudio para investigar si la administración de progestágenos tenía un efecto similar sobre el tono opioide. Estudiaron 7 pacientes postmenopáusicas en quienes efectuaron determinaciones séricas de LH y valoraron los cambios que presentaban durante la infusión endovenosa de

naloxona, antes y después de ser tratadas con medroxiprogesterona (20 mg/día) por 30 días. Antes del tratamiento con medroxiprogesterona, la administración de naloxona no causó cambios en los niveles basales de LH, mientras que posterior a la terapia con el progestágeno, la naloxona causó notorios incrementos en los niveles de LH. Los autores sugirieron, en base a estos resultados, que los progestágenos -independientemente de los estrógenos- son capaces de incrementar la actividad opiode normalmente disminuida en estas pacientes (13).

Shoupe et al efectuaron un estudio similar, solo que ellos incluyeron en su investigación 5 mujeres premenopáusicas ovulatorias (22-35 años) y 5 mujeres ooforectomizadas (40-55 años). En las mujeres premenopáusicas, la infusión de naloxona provocó incrementos en los niveles séricos basales de LH, tanto en la fase folicular tardía como en la fase lutea media. En las mujeres ooforectomizadas, la infusión de naloxona no provocó cambios en los niveles de LH ni de PRL, pero después de 3 semanas de tratamiento con estrógenos conjugados, el mismo estímulo sí provocó incrementos significativos en los niveles de LH y PRL. De manera similar, las pacientes sometidas a tratamiento con estrógenos conjugados combinados con medroxiprogesterona en la segunda mitad del ciclo igualmente mostraron incrementos en los niveles basales de LH y PRL posterior a la infusión de naloxona (15).

Otro estudio llevado a cabo en mujeres españolas menopáusicas por Ortega et al mostró que los niveles séricos de  $\beta$ E se incrementaban significativamente después de la administración cíclica de estrógenos-progestágenos, pero no después de la administración continua de estrógenos solos. Los autores concluyen que parte de los efectos benéficos de la terapia hormonal de reemplazo en estas pacientes es debida a este incremento en los niveles de  $\beta$ E (28).

Toda esta información muestra, de una manera clara, que existe una interrelación muy estrecha entre el tono opiode y el medio hormonal (esteroide-gonadal) imperante en la mujer. Sin embargo, los mecanismos precisos que regulan esta relación no están aún bien definidos. Parece ser evidente que los estrógenos son necesarios para que el sistema opiode ejerza adecuadamente sus funciones moduladoras sobre el núcleo generador de pulsos de GnRH y existe evidencia que sugiere que el estímulo negativo que los opioides ejercen sobre dicho núcleo está a su vez modulado por las hormonas esteroides sexuales.

## JUSTIFICACION

Existen varios estudios en los que se ha mostrado una relación estrecha entre los esteroides ováricos y la actividad de opioides endógenos. A partir de ellos ha quedado confirmado que el bloqueo de los receptores opioides mediante la infusión endovenosa de naloxona no tiene efecto sobre los niveles basales de LH en personas hipogonádicas: hombres castrados(29), mujeres postmenopáusicas(10, 30) y pacientes con anorexia nervosa (31), v.g.

Por otro lado, varios autores han correlacionado en diferentes situaciones la elevación en las concentraciones séricas de LH inducida por naloxona con los niveles basales séricos de la misma LH, sugiriendo que los PO modulan la liberación de LH, independientemente de que cualquier otro estímulo para su liberación se encuentre presente(32).

Por lo anterior, insistimos en que la interrelación entre esteroides ováricos y péptidos opioides en la regulación de la secreción de GnRH está actualmente confirmada, aunque aun se desconocen los mecanismos precisos que regulan sus interconexiones. Existe información contundente que muestra que los PO (tanto beta-Endorfina como Encefalina) elevan los niveles de prolactina, independientemente de sus efectos sobre la GnRH(22). Sin embargo, los estudios encaminados a investigar los efectos de la prolactina sobre los opioides endógenos -o viceversa- no son concluyentes.

Un estudio efectuado en roedores mostró que la administración de antagonistas dopaminérgicos incrementaba los niveles de beta-endorfina en hipotálamo, hipófisis y en sangre periférica(33). Asimismo, un estudio llevado a cabo en mujeres postmenopáusicas (sin terapia hormonal de reemplazo) mostró que la administración de un antagonista dopaminérgico (verapridé), disminuía los niveles séricos de LH y la administración posterior de naloxona, causaba una nueva elevación de los mismos. Estos hallazgos sugieren que el bloqueo dopaminérgico prolongado puede elevar el tono opioide en mujeres postmenopáusicas(12).

Contrario a estos dos últimos reportes, existe otro estudio llevado a cabo recientemente (34), en el cual se encontró que los niveles de beta-endorfina no eran significativamente diferentes en mujeres con niveles séricos normales de prolactina con respecto a los encontrados en mujeres con hiperprolactinemia. La administración de bromocriptina a estas pacientes, disminuyó los niveles séricos de prolactina sin una disminución concomitante

en los niveles de beta-endorfina. Este estudio sugiere que no existe una relación directa entre los niveles séricos de prolactina y los de beta-endorfina(34).

Debido a esta información discordante y al hecho de que no tenemos conocimiento de ningún estudio donde se evalúen al mismo tiempo el efecto de un antagonista opiáceo, así como el de un antagonista dopaminérgico sobre los niveles séricos de gonadotropinas y prolactina en pacientes postmenopáusicas (antes y después de recibir terapia estrogénica de reemplazo), consideramos que los resultados obtenidos de esta investigación podrían ofrecer nuevas ideas para tratar de avanzar un poco más en el esclarecimiento de estas dudas.

Los hallazgos serían también de utilidad para comprender de una manera más precisa la forma en que interactúan estos tres sistemas (opioide, dopaminérgico y esteroides sexuales) en la modulación del núcleo generador de pulsos de GnRH y de la síntesis y/o liberación de prolactina. Esta información podría ser aplicable no solo a las pacientes con menopausia natural, sino también sería potencialmente útil para una mejor comprensión y tratamiento de mujeres con alteraciones en la esfera endocrino-ovárica: mujeres con menopausia precoz (espontánea o quirúrgica), mujeres con esterilidad o con trastornos en el desarrollo puberal.

## OBJETIVOS

### A) GENERAL.

- ◆ Otorgar a las pacientes que intervengan en la investigación un estudio clínico y paraclínico complementario al que habitualmente se ofrece en la Clínica de Climaterio, que nos permitirá conocer el estado de la función tiroidea, niveles de prolactina y respuesta al tratamiento agudo con terapia estrogénica de reemplazo.

### B) ESPECIFICOS

- ◆ Establecer la interrelación que guardan los opioides endógenos con la prolactina y los estrógenos en mujeres postmenopáusicas, antes y después de ser sometidas a terapia estrogénica de reemplazo por un periodo de tres semanas.
- ◆ Determinar indirectamente si existe o no un control dopaminérgico de la producción de opioides hipotalámicos en pacientes postmenopáusicas, antes y después de la administración transcutánea de estrógenos a la dosis de 100 µg dos veces por semana, durante tres semanas.

## **HIPOTESIS**

- I. No habrá cambios en los niveles basales de prolactina durante la administración endovenosa de meloclopramida, ni en los niveles basales de LH durante la administración endovenosa de naloxona en mujeres post-menopáusicas, ni antes ni después de recibir estrógenos, por vía transcutánea, durante tres semanas.
  
- II. Los niveles basales séricos de gonadotropinas y prolactina en respuesta a la administración endovenosa simultánea de los fármacos arriba enunciados, no se modificarán ni antes ni después de la administración transcutánea de estrógenos durante tres semanas, en mujeres post-menopáusicas.

## MATERIAL Y METODOS

S U J E T O S: Se estudiaron 19 mujeres, entre 48 y 55 años de edad, clínicamente sanas, seleccionadas del universo de pacientes que acude a la Clínica de Climatario del Instituto Nacional de Perinatología (INPer). Todas habían tenido una menopausia natural con duración mínima de 1 año y máxima de 5 años, con el antecedente de haber tenido por lo menos un embarazo de término, eutiroideas desde el punto de vista clínico y de laboratorio y sin haber recibido nunca terapia estrogénica de reemplazo. Ninguna había estado tomando regularmente medicamentos que potencialmente eleven los niveles séricos de prolactina en el último año. Las mujeres se dividieron al azar en los tres grupos de estudio que se describen en la siguiente sección.

Las pacientes fueron entrevistadas personalmente por el autor de la tesis, recibiendo información completa acerca de la metodología, riesgos y beneficios del estudio, solicitando su consentimiento informado y voluntario para participar en dicha investigación. El protocolo fue revisado y autorizado por el Comité de Investigación del Instituto Nacional de Perinatología.

### D I S E Ñ O E X P E R I M E N T A L .

El estudio se inició entre las 07:30 y 8:00 AM (después de un ayuno nocturno de 10 a 12 hrs.) con la canalización de una vena periférica (antecubital o del dorso de la mano), con un punzocat calibre 20, el cual se mantenía permeable mediante el goteo lento de una solución glucosada al 5%. Se obtuvieron tres muestras basales de sangre a los -30, -15 y 0 minutos y al tiempo 0 minutos se aplicaba el medicamento que correspondía al grupo al cual había sido asignada cada paciente.

**GRUPO I.** En este grupo se incluyeron 7 pacientes, en quienes se administraron, mediante infusión endovenosa continua, 8mg de Clorhidrato de Naloxona (Narcanti®), diluido en 450ml de solución glucosada al 5% a una velocidad de 2mg por hora durante 4 horas.

**GRUPO II.** Quedaron incluidas en este grupo 7 pacientes, a quienes se administró una dosis única de 10mg de monohidrato de Metoclopramida (Primperam®), en forma de bolo, por vía endovenosa, manteniendo permeable la vía venosa durante 4 horas mediante el goteo lento de una solución salina al 0.85% (450ml en 4 horas).

GRUPO III. En este grupo se incluyeron 5 mujeres, las que se administraron simultáneamente 8mg de Clorhidrato de Naloxona (Narcanti®) y 10mg de Monoclorhidrato de Metoclopramida (Primperam®). La metoclopramida fue administrada por vía endovenosa, en bolo, como una dosis única mientras que la naloxona fue diluida en 450ml de solución glucosada al 5%, aplicándola mediante infusión endovenosa continua, a un ritmo de 2mg por hora durante 4 horas.

Posteriormente, se obtuvieron muestras sanguíneas de 5 ml. cada una a través del mismo punzocot en las 21 pacientes, a intervalos de 30 minutos durante las siguientes 4 horas. Las muestras sanguíneas eran centrifugadas y el suero era congelado a -20°C hasta su análisis posterior.

Todas las pacientes recibían entonces terapia estrogénica de reemplazo: Estradiol transdérmico en parches (Ginedisc 50®), a dosis de 100µg (2 parches simultáneos) dos veces por semana durante tres semanas. A las 48hrs de haberse aplicado la última dosis de estradiol y con los parches aún colocados, las pacientes acudían nuevamente al INPer para una nueva prueba, que era exactamente igual a la efectuada previamente al inicio de la terapia hormonal de reemplazo.

En todas las muestras sanguíneas se descartaron los primeros 0.5ml de sangre para evitar un error de dilución. En las muestras de suero se efectuaron determinaciones séricas de Estradiol (E2), FSH, LH y Prolactina (PRL) en duplicado, mediante el uso de estuches comerciales de radioinmunoanálisis: Estradiol fase sólida (Immuchem Corp. Sarsen, CA); FSH, LH y PRL (INCSTAR Corporation, Stillwater, MN). Los coeficientes de variación intraensayo fueron  $\leq 8.3\%$  y los interensayo fueron  $\leq 11.2\%$  para todas las hormonas.

#### ANALISIS ESTADISTICO.

Se creó una base de datos mediante el programa de cómputo DBASE, donde se almacenaron todos los resultados obtenidos de las distintas variables. La información de dicha base de datos fue procesada mediante el programa de cómputo para análisis estadístico SPSS-PC (versión 4.0).

Se efectuó una descripción de la población a través de frecuencias simples y distribuciones porcentuales y se utilizó la prueba *t* de Student para muestras dependientes o independientes, con el fin de evaluar las diferencias

intragrupa e intergrupa en las concentraciones séricas de las diferentes hormonas analizadas, tanto en el estudio pre como en el post-terapia estrogénica de reemplazo.

Se consideró que existía diferencia estadísticamente significativa si  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

En el Cuadro 1 se muestran las características clínicas de las pacientes en cada uno de los grupos estudiados. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas, excepto en el número de cesáreas, debido a que en el Grupo 3 no hubo mujeres con el antecedente de cesáreas.

CONCENTRACIONES BASALES. Previo a la terapia hormonal de reemplazo (THR), todas las pacientes tuvieron concentraciones séricas basales de estradiol  $\leq 30$  pg / ml, FSH  $\geq 40$  mUI / ml, LH  $\geq 30$  mUI / ml y prolactina  $\leq 10$  ng / ml. De la misma forma, se observó que, después de la THR los niveles séricos basales de estradiol aumentaron ( $\geq 100$  pg / ml) y disminuyeron las concentraciones séricas de FSH y LH ( $\leq 20$  mUI / ml ambas) sin que se observaran cambios importantes en los niveles basales de prolactina ( $\leq 15$  ng / ml). Por lo mismo, no se observaron diferencias intergrupo en las concentraciones séricas basales de las hormonas analizadas.

GRUPO 1 ( FIGURA 1 ) . Previo a la THR se detectaron concentraciones séricas basales bajas de estradiol y prolactina, asociados con concentraciones séricas elevadas de FSH y LH. En estas circunstancias, la infusión endovenosa de naloxona durante 4 horas no indujo cambios significativos en los niveles séricos de ninguna de estas hormonas. Después de tres semanas de THR, se apreció una obvia elevación en las concentraciones basales del estradiol sérico, con disminución concomitante de los niveles séricos de FSH y LH, en tanto que la prolactina no tuvo ningún cambio. Durante las cuatro horas que duró la infusión endovenosa de naloxona se observó una elevación continua, lenta y moderada, en las concentraciones séricas de LH (tiempo 0 vs.  $\geq 180$  minutos,  $p \leq 0.02$ ), con un incremento neto de  $12.4 \pm 1.7$  mUI / ml (0 vs. 240 min). En este mismo lapso, no se observaron cambios significativos en los niveles séricos de estradiol, FSH ni de prolactina en comparación con las concentraciones basales.

GRUPO 2 ( FIGURA 2 ) . Se encontraron también concentraciones séricas basales bajas de estradiol y prolactina, acompañadas de niveles altos de FSH y LH. La administración endovenosa de 10mg de metoclopramida en bolo antes de la THR provocó un marcado y rápido incremento de la prolactina sérica, con un nivel máximo a los 30 min ( $p = 0.02$ ), con un descenso rápido en los siguientes 60 min. seguido de un descenso mas lento y paulatino en el resto del tiempo observado. Por otra parte, no se observaron cambios significativos en las concentraciones

sélicas de estradiol, FSH, ni LH. Posterior a la THR se apreció nuevamente una elevación del estradiol sérico basal, con disminución de FSH y LH, sin afectar la concentración de prolactina. La administración de metoclopramida provocó nuevamente un incremento sustancial de la prolactina sérica a los 30 minutos ( $p < 0.001$ ), seguido de un descenso similar al observado antes de la terapia estrogénica de reemplazo. En cuanto a los niveles séricos de estradiol, FSH y LH, no mostraron cambios significativos después de la infusión de metoclopramida, en relación a sus concentraciones basales.

Es interesante hacer notar que el incremento de prolactina mostró un comportamiento temporal similar después de la aplicación de la metoclopramida, tanto antes como después de la THR. Sin embargo, después de la terapia estrogénica este incremento fue mayor durante las cuatro horas, mas notoriamente a los 30 ( $p = 0.02$ ), y 60 ( $p = 0.004$ ) minutos.

GRUPO 3 ( FIGURA 3 ) Se observaron, de manera similar, niveles séricos basales bajos de estradiol y prolactina, acompañados de niveles elevados de FSH y LH previo a la THR. La administración simultánea de un bolo endovenoso de 10mg de metoclopramida y la infusión continua de naloxona durante cuatro horas provocó una elevación significativa de la prolactina sérica a los 30 min. ( $p = 0.002$ ), seguido de un descenso discreto y muy lento durante el resto de la prueba. En contraste, no se observaron cambios importantes en los niveles séricos de FSH, LH y estradiol. Posterior a la THR nuevamente se observó un incremento en las concentraciones séricas basales de estradiol, con un descenso en los niveles de FSH y LH, sin variaciones importantes en las concentraciones de prolactina. En estas condiciones, la administración simultánea de metoclopramida y naloxona provocó un incremento moderado, paulatino y continuo de las concentraciones séricas de LH, mas notorio a los 180 ( $p = 0.05$ ), 210 ( $p = 0.04$ ) y 240 min. ( $p = 0.05$ ), con un incremento neto, en relación a las concentraciones basales, de  $20.6 \pm 7.5$  mUI / ml (0 vs 240 minutos). En cuanto a la prolactina, se apreció un incremento sustancial a los 30 ( $p = 0.02$ ) y 60 min. ( $p = 0.01$ ), con un descenso subsecuente lento y paulatino.

Aquí también se pudo observar que el incremento en los niveles de prolactina tuvo un comportamiento cualitativamente similar después de la administración simultánea de naloxona y metoclopramida, tanto antes como después de la THR. Es interesante apreciar, sin embargo, que el incremento fué superior después de la administración del estradiol transdérmico por tres semanas, a los 30 ( $p = 0.04$ ) y 60 minutos ( $p = 0.05$ ).

AREAS BAJO LA CURVA ( FIGURA 4 ) . Al evaluar las variaciones en las concentraciones séricas de las diferentes hormonas estudiadas en razón al área bajo la curva (ABC), los hallazgos fueron similares a los ya mencionados previamente.

Las concentraciones séricas iniciales de estradiol fueron bajas en los tres grupos de pacientes, mostrando un incremento muy importante en el ABC después de la THR (  $p < 0.05$  en los tres grupos ). Por otra parte, se observó una disminución en el ABC de FSH como respuesta a la THR (  $p < 0.05$  en los tres grupos), y en cuanto a la LH también se apreció un decremento en el ABC posterior a la THR, aunque proporcionalmente de menor intensidad que el observado en los niveles de FSH, siendo significativo solamente en el grupo 2 (  $p = 0.05$ ).

Es interesante observar que, al analizar los cambios en las ABC para cada hormona en respuesta a la THR, éstos fueron cualitativamente similares - independientemente del estímulo farmacológico administrado - para estradiol, FSH y LH en los tres grupos de mujeres estudiadas.

En cuanto a la prolactina, el ABC durante la infusión de naloxona se mantuvo en un valor bajo en el grupo 1, sin observarse ningún cambio significativo después de la THR (  $p = 0.1$ ). Por su parte, la administración de metoclopramida, sola o asociada a naloxona, provocó un importante aumento en las concentraciones séricas de prolactina. Este incremento en el ABC fue aún más marcado después de la THR, tanto en el grupo 2 (  $p < 0.001$  ) como en el grupo 3 (  $p = 0.02$  ). Aunque este incremento en el ABC fue significativamente menor en el grupo 3 al compararlo con el del grupo 2, la diferencia no alcanzó significancia estadística (  $p = 0.5$  ).

COMPARACION ENTRE LOS GRUPOS ESTUDIADOS ( FIGURAS 5 Y 6 ) . Al comparar simultáneamente los tres grupos podemos observar que, antes de la THR (Figura 5), las concentraciones séricas basales de estradiol, FSH, LH y prolactina fueron similares. Después del estímulo farmacológico inherente a cada uno de los grupos, se pudo observar que los valores basales de estradiol, FSH y LH no tuvieron ningún cambio significativo. En cuanto a la prolactina, no hubo variaciones importantes en el Grupo 1, mostrando un importante incremento en respuesta a la administración de metoclopramida sola o asociada a naloxona (Grupos 2 y 3), si bien dicha elevación fue ligeramente menor cuando se administraron simultáneamente naloxona y metoclopramida (Grupo 3), que cuando se

administró exclusivamente la metoclopramida ( Grupo 2). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre los Grupos 2 y 3 en ningún momento de la prueba, ni al comparar las áreas bajo la curva

Al efectuar esta misma comparación después de aplicada la THR (Figura 6), se observó que las concentraciones séricas basales de estradiol, FSH, LH y prolactina siguieron siendo muy similares entre los tres grupos. Después del estímulo farmacológico correspondiente a cada grupo, se pudo observar que el comportamiento tanto del estradiol como de la FSH fueron similares, manteniéndose sin cambios significativos entre los grupos. En cuanto a la LH, no se observaron cambios significativos después de la aplicación de metoclopramida, mientras que en los dos grupos en los que se administró naloxona (grupos 1 y 3), se apreció un incremento lento pero paulatino, que fué mas notorio cuando se administraron simultáneamente naloxona y metoclopramida (grupo 3), sobre todo a partir de los 180 minutos; sin embargo, esto no se reflejó en cambios significativos en los valores de las áreas bajo la curva. La prolactina en el grupo 1 no mostró ningún cambio posterior al estímulo, elevándose notoriamente en relación a la administración de metoclopramida tanto en el grupo 2 ( $p < 0.001$ ) como en el grupo 3 ( $p = 0.02$ ), si bien dicha elevación fué menos intensa cuando se administró simultáneamente con la naloxona (grupo 3). Estas diferencias, aunque detectadas a los 30 ( $p = 0.1$ ) y 60 min ( $p = 0.2$ ), no fueron estadísticamente significativas.

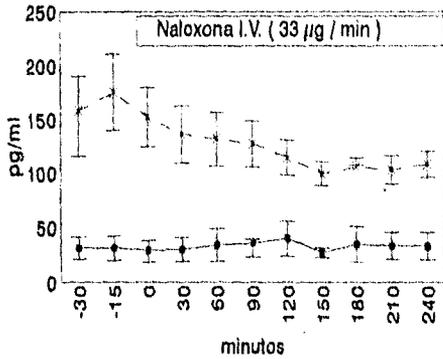
Cuadro 1. Características clínicas de las 19 pacientes menopáusicas estudiadas (Promedio  $\pm$  desviación estándar).

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Pacientes (n)	7	7	5
Edad (años)	51.1 $\pm$ 2.9	51.2 $\pm$ 2.8	51.6 $\pm$ 2.8
Talla (cm)	154.4 $\pm$ 5.8	152.5 $\pm$ 2.4	157.4 $\pm$ 7.0
Peso (kg)	68.4 $\pm$ 8.0	64.5 $\pm$ 7.7	62.4 $\pm$ 8.5
IMC (kg/m <sup>2</sup> )*	28.7 $\pm$ 3.9	27.7 $\pm$ 3.1	25.2 $\pm$ 3.7
Menopausia (edad)	48.1 $\pm$ 2.7	48.5 $\pm$ 3.0	48.2 $\pm$ 3.0
Amenorrea (años)	3.0 $\pm$ 1.2	2.7 $\pm$ 1.4	3.4 $\pm$ 1.1
Embarazos	5.4 $\pm$ 2.2	4.1 $\pm$ 1.5	5.2 $\pm$ 2.5
Partos	4.7 $\pm$ 3.0	3.0 $\pm$ 1.0	4.6 $\pm$ 2.0
Cesáreas	0.4 $\pm$ 1.1	0.1 $\pm$ 0.3	0.0 $\pm$ 0
Abortos	0.2 $\pm$ 0.7	1.0 $\pm$ 1.1	0.6 $\pm$ 1.3

\* Índice de Masa Corporal

**ESTRADIOL SERICO**

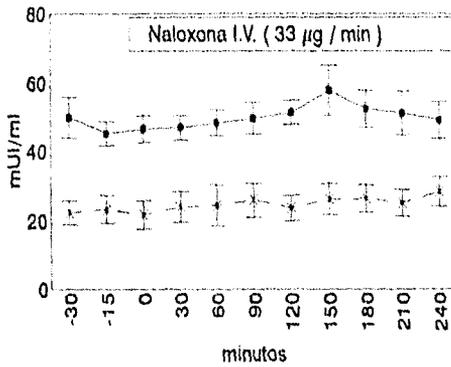
• Pre-Trat × Post-Trat



Grafica 1-A

**FSH SERICA**

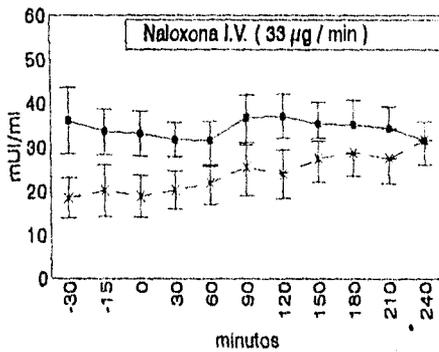
• Pre-Trat × Post-Trat



Grafica 1-B

**LH SERICA**

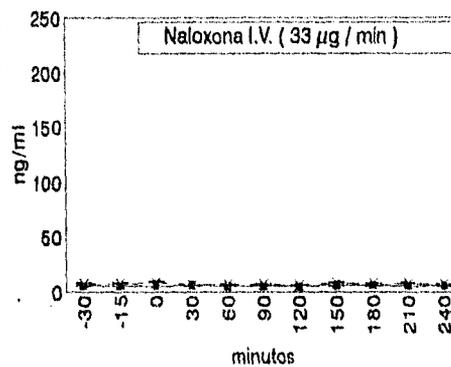
• Pre-Trat × Post-Trat



Grafica 1-C

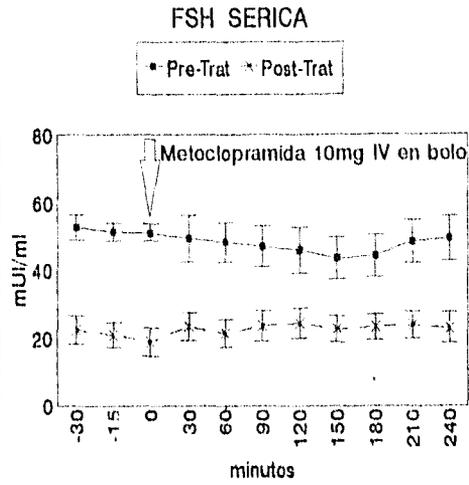
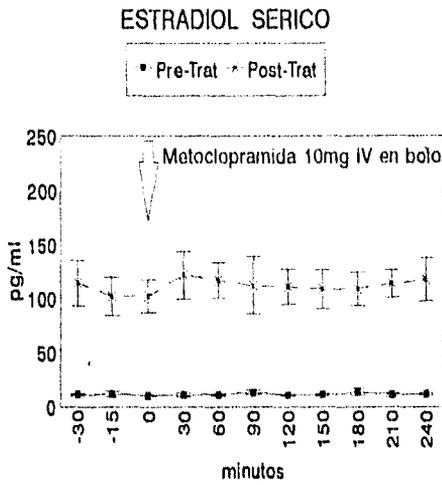
**PROLACTINA SERICA**

• Pre-Trat × Post-Trat



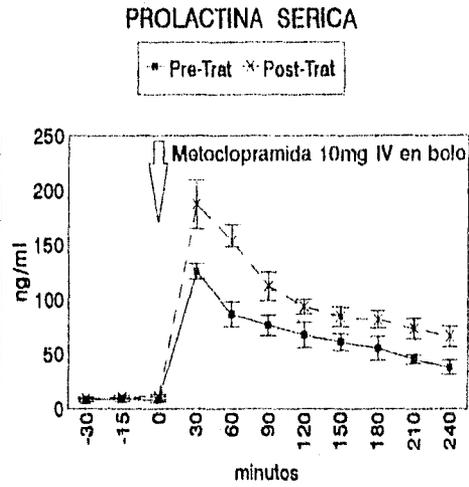
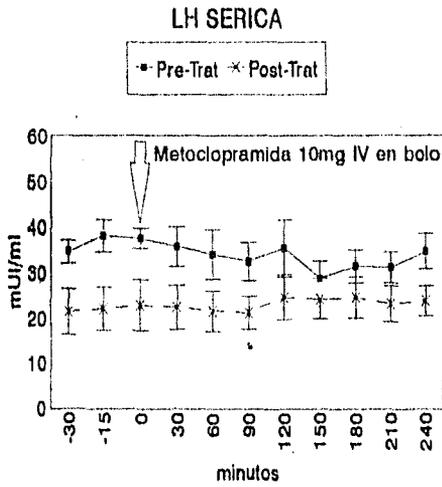
Grafica 1-D

Figura 1 (Grupo 1). Concentraciones séricas de diferentes hormonas en el grupo de mujeres que recibieron naloxona en infusión endovenosa durante 4 horas (33 µg / min), antes (■) y después (×) del tratamiento sustitutivo con estradiol transdérmico (100 µg dos veces por semana, durante tres semanas). Los valores representan promedio ± error estándar.



Grafica 2-A

Grafica 2-B

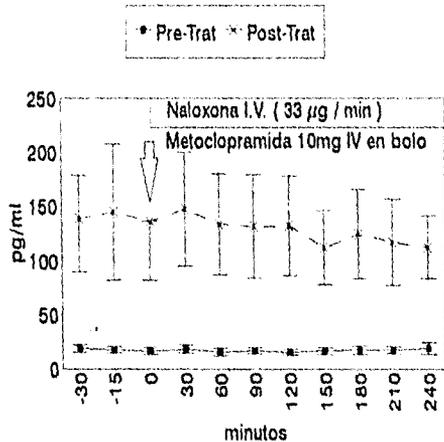


Grafica 2-C

Grafica 2-D

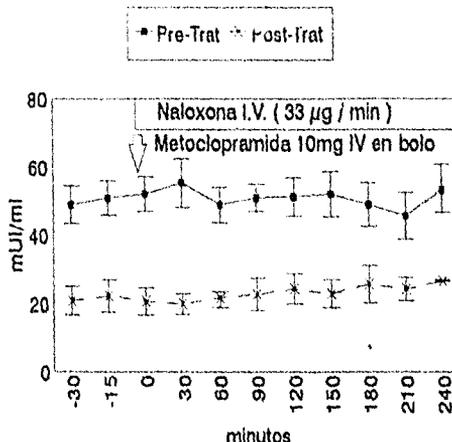
Figura 2 (Grupo 2). Concentraciones séricas de diferentes hormonas en el grupo de mujeres que recibieron metoclopramida endovenosa en bolo (10 mg) antes (■) y después (×) del tratamiento sustitutivo con estradiol transdérmico (100 µg dos veces por semana, durante tres semanas). Los valores representan promedio ± error estándar.

### ESTRADIOL SERICO



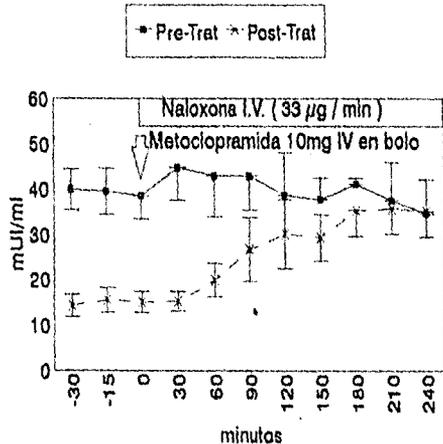
Grafica 3-A

### FSH SERICA



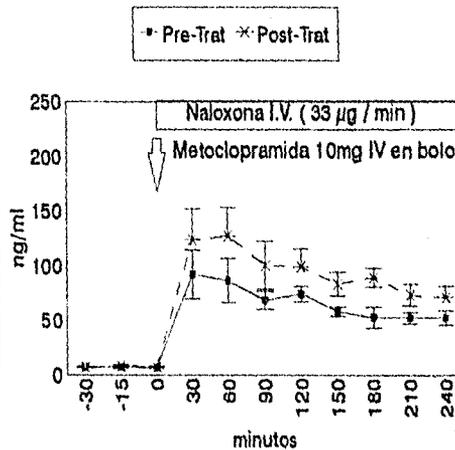
Grafica 3-B

### LH SERICA



Grafica 3-C

### PROLACTINA SERICA



Grafica 3-D

Figura 3 (Grupo 3). Concentraciones séricas de diferentes hormonas en el grupo de mujeres que recibieron simultáneamente naloxona en infusión endovenosa durante 4 horas (33 µg / min), así como metoclopramida endovenosa en bolo (10mg) antes (■) y después (×) del tratamiento sustitutivo con estradiol transdérmico (100 µg dos veces por semana, durante tres semanas). Los valores representan promedio ± error estándar.

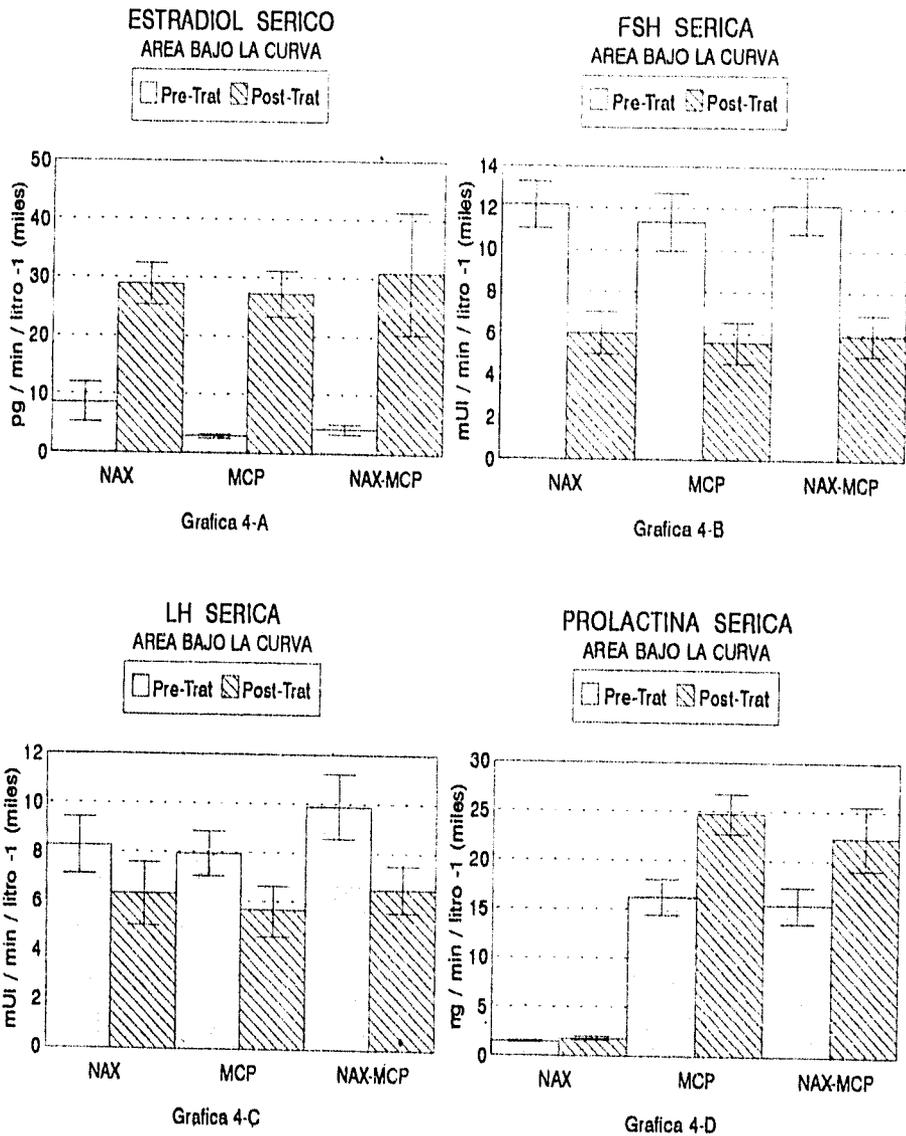
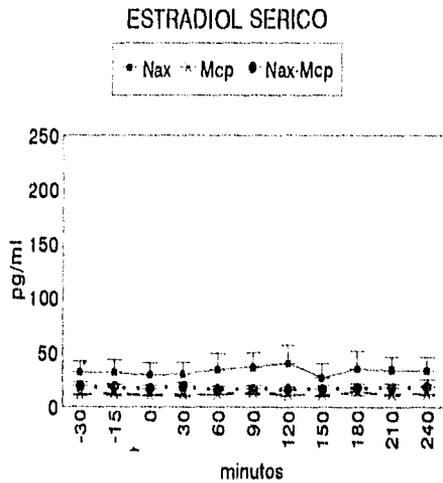
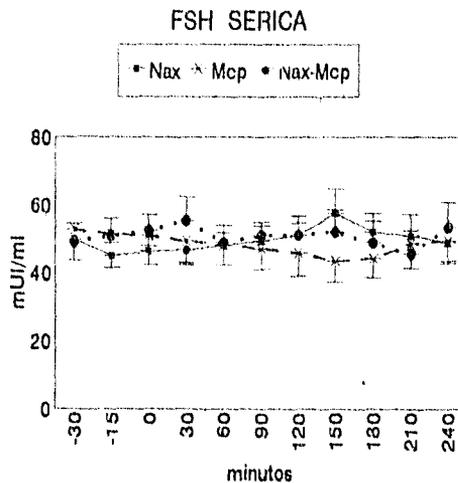


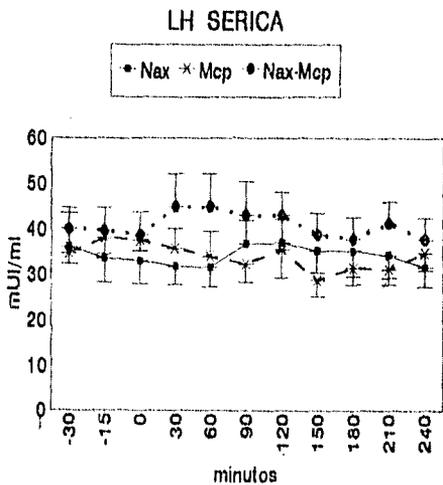
Figura 4. Concentraciones séricas de diferentes hormonas, expresadas como Areas Bajo la Curva, antes (□) y después (▨) del tratamiento sustitutivo con estradiol transdérmico (100 µg dos veces por semana, durante tres semanas) en el grupo de mujeres que recibieron naloxona (Nax) en infusión endovenosa durante 4 horas (33 µg / min), o un bolo endovenoso (10mg) de metoclopramida (Mcp) o la administración simultánea de ambos fármacos (Nax-Mcp). Los valores representan promedio ± error estándar.



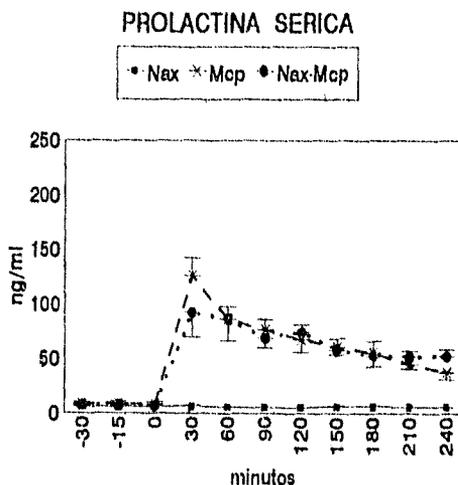
Grafica 5-A



Grafica 5-B

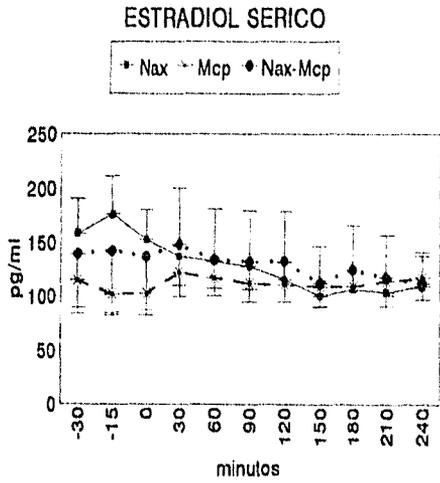


Grafica 5-C

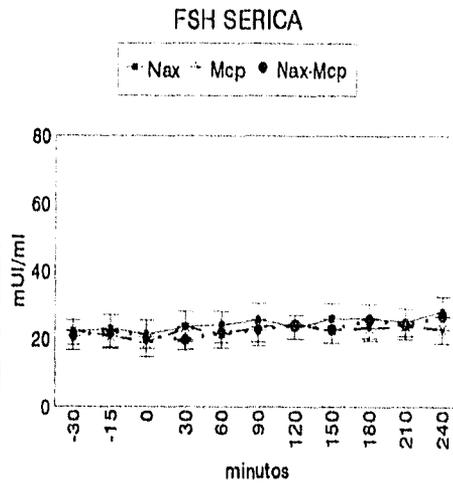


Grafica 5-D

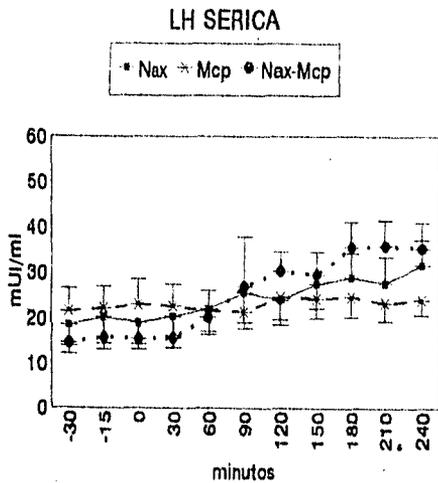
Figura 5. Concentraciones séricas de diferentes hormonas antes del tratamiento sustitutivo con estradiol transdérmico (100 µg dos veces por semana, durante tres semanas) en el grupo de mujeres que recibieron naloxona (Nax, ■) en infusión endovenosa durante 4 horas (33 µg / min), o un bolo endovenoso (10mg) de metoclopramida (Mcp, ×) o la administración simultánea de ambos fármacos (Nax-Mcp, ●). Los valores representan promedio ± error estándar.



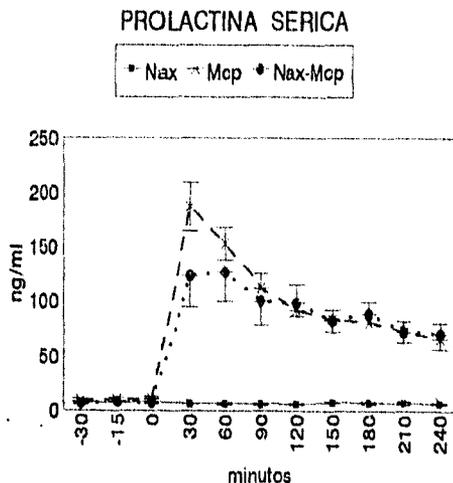
Grafica 6-A



Grafica 6-B

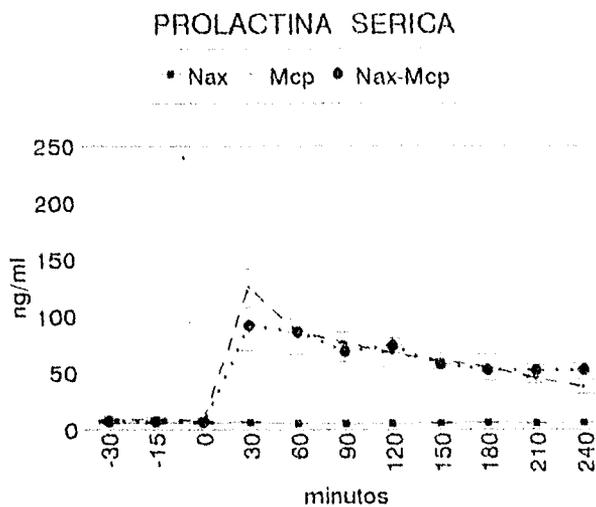


Grafica 6-C

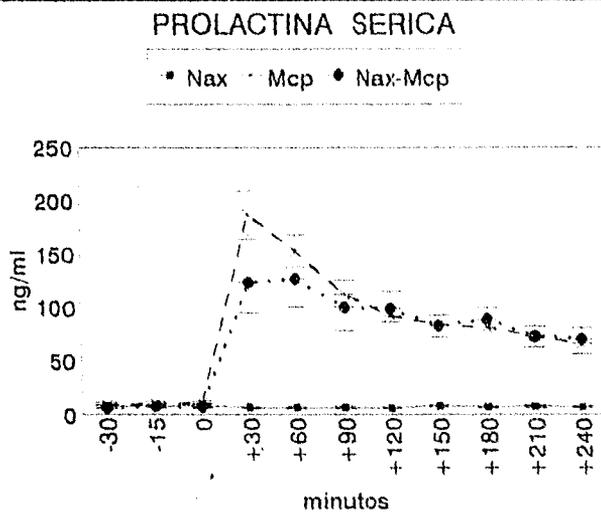


Grafica 6-D

Figura 6. Concentraciones séricas de diferentes hormonas después del tratamiento sustitutivo con estradiol transdérmico (100 µg dos veces por semana, durante tres semanas) en el grupo de mujeres que recibieron naloxona (Nax, ■) en infusión endovenosa durante 4 horas (33 µg / min), o un bolo endovenoso (10mg) de metoclopramida (Mcp, ×) o la administración simultánea de ambos fármacos (Nax-Mcp, ●). Los valores representan promedio ± error estándar.



Grafica 7-A



Grafica 7-B

Figura 7. Concentraciones séricas de prolactina antes (7-A) y después (7-B) del tratamiento sustitutivo con estradiol transdérmico (100 µg dos veces por semana, durante tres semanas) en el grupo de mujeres que recibieron naloxona (Nax, ■) en infusión endovenosa durante 4 horas (33 µg / min), o un bolo endovenoso (10mg) de metoclopramida (Mcp, ×) o la administración simultánea de ambos fármacos (Nax-Mcp, O). Los valores representan promedio ± error estándar.

## DISCUSION

El presente estudio se efectuó con la finalidad de determinar la interrelación existente entre los opioides endógenos, la prolactina y los estrógenos, así como determinar, en forma indirecta, si existe o no un efecto regulador dopaminérgico sobre la producción de los opioides hipotalámicos. Con tal fin, se estudiaron pacientes postmenopáusicas, las cuales mostraron niveles hormonales basales propios de esta etapa biológica (estradiol bajo, FSH y LH elevadas), mismos que fueron revertidos con la administración de THR durante tres semanas. En ambas etapas de observación, los valores séricos basales de prolactina se mantuvieron dentro de límites normales.

En las pacientes que recibieron una infusión endovenosa de naloxona (grupo 1) no se detectaron cambios significativos, en relación a las cifras basales, de ninguna de las hormonas estudiadas (FSH, LH, estradiol y prolactina) antes de la THR. Después de la THR se observó un incremento continuo, lento y moderado en la concentración sérica de LH ( tiempo 0 vs.  $\geq 180$  minutos,  $p \leq 0.02$ ), con un incremento neto de  $12.4 \pm 1.7$  mUI / ml (0 vs. 240 min), sin cambios en FSH, estradiol ni prolactina.

Por otro lado, en las mujeres que fueron estimuladas con metoclopramida (grupo 2), no se detectaron cambios en las concentraciones séricas - en comparación con las concentraciones basales - de FSH, LH y estradiol ni antes ni después de la THR, si bien, se apreció un incremento significativo de las concentraciones séricas de prolactina, tanto antes como después de la THR. Sin embargo, el incremento en los niveles séricos de prolactina fue mayor después de la THR, mas notoriamente a los 30 ( $p = 0.02$ ) y 60 ( $p = 0.004$ ) minutos.

Por su parte, en las pacientes que recibieron la administración simultánea de naloxona y metoclopramida (grupo 3), las concentraciones séricas basales de FSH, LH y estradiol no tuvieron cambios significativos antes de la THR, mientras que después de la misma, se observó un incremento moderado, paulatino y continuo de las concentraciones séricas de LH, mas notorio a los 180 ( $p = 0.05$ ), 210 ( $p = 0.04$ ) y 240 min. ( $p = 0.05$ ), con un incremento neto -en relación a las concentraciones basales- de  $20.6 \pm 7.5$  mUI / ml (0 vs 240 minutos). En cuanto a las concentraciones séricas de prolactina, se observó un incremento significativo, tanto antes como después de la THR. Dicho incremento, a semejanza de lo ocurrido en el grupo 2, fue mayor después de la THR.

La elevación en las concentraciones séricas basales de LH como respuesta a la infusión endovenosa de naloxona (grupos 1 y 3), observada solamente después de la THR, refleja la ausencia de la inhibición tónica por parte de los opioides endógenos sobre el generador de pulsos de GnRH en mujeres postmenopáusicas y la restitución inicial - pero no *ad integrum*- de dicho tono opioide, con tan solo tres semanas de THR. Lo anterior es similar a lo reportado previamente en la literatura tanto en animales (9,35) como en humanos, usando varias preparaciones de estrógenos,

durante un periodo similar al empleado en nuestro estudio (10,11,14,15). Sin embargo, no existe acuerdo unánime al respecto, puesto que otros autores afirman que es necesaria la administración simultánea de progesterona (36) o inclusive ponen en duda la participación de los esteroides sexuales (37), al menos usando la rata como modelo experimental. En nuestra opinión, la restitución parcial del tono opiáceo observada en nuestro estudio, es debida a la regulación que los esteroides sexuales ejercen no solo sobre los opiáceos, sino también sobre la afinidad de unión con sus receptores en el SNC (38,39).

Este incremento en los niveles séricos de LH es discreto en el grupo 1, lo que sugiere que la THR utilizada en nuestras pacientes pudiera ser insuficiente (ya sea en la dosis y / o el periodo administrado) para restablecer completamente el tono opiáceo. La THR usada en este estudio es similar a la utilizada por otros investigadores (9,14,15), aunque existe información que sugiere la necesidad de administrar progestágenos en forma secuencial - además de los estrógenos- para el restablecimiento adecuado de la actividad opiáceo endógena (28,30). Otra posibilidad es que el mayor incremento en la concentración sérica de LH observada en el grupo 3 fuera debida a la administración simultánea de metoclopramida con la naloxona, ya sea por un efecto directo de la metoclopramida (adicional al bloqueo opiáceo) o a un efecto asociado a la elevación de prolactina secundaria a la infusión del antagonista dopaminérgico. A este respecto, existe un estudio reciente en el que se observó que la metoclopramida ocasionó una elevación de los niveles séricos de LH en una mujer con hiperprolactinemia (40).

Tomando en cuenta que todas las mujeres fueron sometidas al mismo esquema de THR y que el comportamiento temporal del incremento de la LH no coincide ni con el incremento inicial de la prolactina ni con su subsecuente descenso, consideramos que la respuesta cuantitativamente mayor en el grupo 3 que en el grupo 1 pudiera enfocarse desde otro punto de vista: En ambos casos, las concentraciones séricas de LH a los 240 minutos *después* de la THR son muy similares a las observadas en condiciones basales *antes* de la THR (  $31.5 \pm 15$  vs.  $34.1 \pm 15.7$  mUI / ml en el grupo 1 y  $35.2 \pm 12.9$  vs.  $39.4 \pm 10.8$  mUI / ml en el grupo 3). Esto sugiere que la inhibición ejercida por la THR sobre la LH es mediada, al menos parcialmente, a través de opiáceos endógenos, y que la administración de naloxona -al bloquear este efecto- revierte de manera temporal la retroalimentación negativa de los estrógenos a nivel hipotalámico, lo cual concuerda con los hallazgos reportados previamente por otros investigadores, al estudiar mujeres menopáusicas (14,30).

El incremento esperado en los niveles séricos de prolactina después de la administración de metoclopramida fue notorio en todas las mujeres que recibieron este medicamento (grupos 2 y 3), siendo mas importante -en todos los casos- después de la THR (figura 7). A este respecto debe mencionarse que, aunque los estrógenos se consideran agentes que potencialmente elevan los niveles de prolactina, en todas las pacientes estudiadas se encontraron niveles basales similares de esta hormona tanto antes como después de la THR; sin embargo, la influencia estimuladora de los estrógenos sobre la prolactina se hizo patente solo después de la administración de metoclopramida. A este respecto es interesante mencionar que en un estudio recientemente realizado en ratas (41) se observó que los estrógenos suprimían la inhibición que los opioides endógenos ejercían sobre las neuronas dopaminérgicas, mientras que otras investigaciones concluyen que la elevación de los opioides como consecuencia de la THR puede suprimir el efecto inhibitorio de la dopamina sobre la liberación de prolactina (42). Es posible considerar entonces, que los estrógenos faciliten o restablezcan la actividad dopaminérgica en mujeres posmenopáusicas, y que debido a ello sea mas evidente el efecto de la metoclopramida sobre los niveles séricos de prolactina después de la THR.

En el presente estudio también fue evidente que el incremento en los niveles séricos de prolactina después de la administración de metoclopramida fue menos intenso cuando se administró naloxona en forma simultánea, tanto antes como después de la THR (figura 7). Los reportes previos muestran que, aunque la administración de opioides puede provocar hiperprolactinemia, la naloxona habitualmente no afecta los niveles séricos de prolactina o puede tener incluso un efecto hiperprolactinéxico paradójico, mediado tal vez a través de un incremento en la actividad del generador de pulsos de GnRH (22,43,44). Por otra parte, otros investigadores reportan un incremento en los niveles séricos de prolactina como consecuencia de la administración de naloxona cuando las concentraciones séricas de estrógenos están elevadas, en especial, durante periodos prolongados (45).

Este hallazgo resulta muy interesante, si consideramos que los opioides estimulan la liberación de prolactina (20,46) y entonces sería de esperarse un efecto contrario de la naloxona sobre la prolactina; sin embargo, esto no se hace evidente cuando los niveles basales de prolactina son normales. Podríamos considerar que el efecto estimulante de la metoclopramida sobre la prolactina es mediado, al menos en parte, por opioides endógenos y por ello la respuesta inhibitoria parcial con la administración simultánea de naloxona.

Las variaciones en los niveles de prolactina en las pacientes de los grupos 2 y 3, antes y después de la THR, vienen a confirmar los estrechos lazos neuroendocrinos existentes en la regulación de esta hormona y los opioides endógenos, aunque los mecanismos intrínsecos de la liberación de prolactina inducida por naloxona y dependiente de esteroides sexuales no está clara. En cuanto a dicha relación, existen varias investigaciones que han intentado poner en evidencia, sin lograrlo en forma rotunda hasta el momento, que el efecto Inhibidor de la prolactina sobre la GnRH está mediado por opioides (47-49).

Parece existir una influencia inhibitoria de la naloxona sobre la secreción de prolactina, el cual se vuelve funcional solo en situaciones de hiperprolactinemia y probablemente facilitado por niveles elevados de esteroides sexuales. Por otra parte, los hallazgos sugieren que el estradiol, a través de sus acciones a nivel hipotálamo-hipofisis, sirven para acoplar los mecanismos neuroendocrinos comunes para la regulación de la secreción de opioides, prolactina y LH.

## AGRADECIMIENTO

Se agradece sinceramente la participación activa de la Srita. QFB Blanca Coutiño y del Sr. Juan Belmont, en las determinaciones hormonales efectuadas en esta investigación.

Asimismo, a la Dra. Irma L. Coria Soto y a la Mat. Marcela Zambrana Castañeda por su invaluable cooperación en el análisis estadístico de los resultados.

Del mismo modo, al Dr. Jorge Carreón García por su asesoría en el manejo de los programas computacionales utilizados.

Finalmente, mi mas profundo reconocimiento a la labor realizada, durante todas las etapas del desarrollo de esta investigación, al Dr. Adalberto Parra. Es indudable que gracias a su generoso apoyo y a su crítico enfoque fue posible cumplir, puntual y cabalmente, todas las metas de esta investigación.

## CONCLUSIONES

- 1) La administración endovenosa continua de naloxona (33 µg / min durante 4 horas) no modificó las concentraciones séricas de FSH, LH, estradiol ni prolactina en mujeres menopáusicas sin THR. Posterior a la THR provocó una elevación moderada, lenta y continua de las concentraciones séricas de LH, sin modificar las concentraciones de FSH, estradiol ni prolactina. Este hallazgo sugiere que en pacientes postmenopáusicas, sin THR, no existe inhibición por parte de los opioides sobre el pulso generador de GnRH, la cual se reestablece -al menos parcialmente- con la THR, aun con solo tres semanas de instituida. El nivel sérico alcanzado por la LH como respuesta a naloxona (grupos 1 y 3) después de la THR es muy similar a las concentraciones basales encontradas antes de la THR, lo que sugiere que el efecto inhibitorio de estrógenos sobre la LH es mediado, al menos parcialmente, por péptidos opioides.
- 2) La administración endovenosa de metoclopramida (10mg, en bolo) provocó un marcado y rápido incremento de las concentraciones séricas de prolactina, tanto antes como después de la THR. El comportamiento temporal de este incremento fue cualitativamente similar, aunque cuantitativamente mayor en la prueba posterior a la THR. Esto hace considerar que los estrógenos restablecen también (o facilitan) la actividad dopaminérgica en mujeres postmenopáusicas, por lo que se hace mas evidente el efecto de la metoclopramida después de la THR.
- 3) La administración endovenosa simultánea de naloxona (33 µg / min durante 4 horas) y metoclopramida (10mg, en bolo) provocó un incremento moderado, paulatino y continuo de LH después -pero no antes- de la THR. Asimismo, se observó un marcado y rápido incremento de los niveles séricos de prolactina, tanto antes como después de la THR. Nuevamente, el incremento fue cualitativamente similar en ambas pruebas, pero cuantitativamente mayor después de la THR.
- 4) El incremento en las concentraciones séricas de prolactina estimulado por la administración de metoclopramida fue mayor cuando ésta se administró sola (grupo 2) que cuando se administró simultáneamente con naloxona (grupo 3). Esta observación hace suponer que el efecto estimulante de la metoclopramida sobre las concentraciones séricas de prolactina es mediado, al menos en parte, por opioides endógenos.
- 5) Los hallazgos sugieren por tanto, que los opioides endógenos están involucrados estrechamente en la interrelación neuroendocrina de LH, prolactina y esteroides sexuales. Los opioides parecen ser mediadores, tanto del efecto inhibitorio de los estrógenos sobre la liberación de LH, como del efecto regulador de la dopamina sobre la prolactina.
- 6) Los estrógenos, a través de sus acciones a nivel hipotálamo-hipófisis parecen ser importantes para acoplar los mecanismos neuroendocrinos comunes que regulan la secreción de opioides, prolactina y LH.

## RESUMEN

Se estudiaron 19 mujeres de 48 a 55 años de edad, clínicamente sanas, con 1 a 5 años de menopausia natural, sin antecedente de THR, y con concentraciones séricas basales de prolactina y TSH normales. Se dividieron en tres grupos, estudiándose antes (estradiol sérico bajo, gonadotropinas elevadas) y después de THR (estradiol transdérmico, 100 µg bisemanal por tres semanas). El grupo 1 (7 mujeres) recibió naloxona endovenosa en infusión continua (33 µg / min durante 4 horas); el grupo 2 (7 mujeres) recibió 10mg de metoclopramida endovenosa en bolo; el grupo 3 (5 mujeres) recibió simultáneamente ambos medicamentos a esas mismas dosis. Se obtuvieron tres muestras sanguíneas basales, y después cada 30 minutos por 4 horas post-estímulo; el suero se separó y congeló a -20°C, realizándose las determinaciones hormonales pre y post THR simultáneamente, mediante radioinmunoensayo, por duplicado, usando estuches comerciales cuyas variaciones intraensayo fueron  $\leq 8.3\%$  e interensayo  $\leq 11.2\%$ , para todas las hormonas. El análisis estadístico se realizó mediante la prueba *t* de Student, para muestras pareadas y no pareadas, considerando significativa  $p < 0.05$ . La naloxona incrementó moderadamente las concentraciones séricas de LH, solo después de la THR, en los grupos 1 y 3. La metoclopramida estimuló notoriamente las concentraciones séricas de prolactina (grupos 2 y 3) antes y -mas importantemente- después de la THR. El incremento en prolactina fue cualitativamente similar en ambos grupos, pero menos intenso cuando se usó simultáneamente naloxona (grupo 3).

Se concluye que la menopausia suprime el tono opioide, restableciéndose -al menos parcialmente- con la THR. La THR disminuye los niveles de LH, mismos que ascienden nuevamente con la administración de naloxona hasta valores muy similares a los basales sin THR, sugiriendo que la inhibición de los estrógenos sobre la LH es mediada, parcialmente al menos, por opioides. Los estrógenos parecen restablecer el tono dopaminérgico en mujeres postmenopáusicas, mientras que el efecto estimulante de metoclopramida sobre prolactina parece mediado, al menos parcialmente, por opioides. Los estrógenos parecen acoplar los mecanismos neuroregulatorios comunes para opioides, prolactina y LH.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Graves GR, Kennedy TG, Weick RF, Casper RF. The effect of nalmefene on pulsatile secretion of luteinizing hormone and prolactin in men. *Human Reprod* 1993; 8 : 1598-1603.
- (2) Genazzani AR, Genazzani AD, Volpogni C, Pianazzi F, Ai Li G, Surico N, Petraglia F. Opioid control of gonadotrophin secretion in humans. *Human Reprod* 1993; 8 (suppl 2): 151-153.
- (3) Roth KA, Lorenz RG, McKeel DW, Leykam J, Barchas JD, Tyler AN. Methionine-Enkephalin and Thyrotropin-Stimulating Hormone are intimately related in the human anterior pituitary. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 804-810.
- (4) Bonavera JJ, Kalra SP, Kalra PS. Evidence that luteinizing hormone suppression in response to inhibitory neuropeptides,  $\beta$ -endorphin, Interleukin-1 $\beta$ , and neuropeptide-K, may involve excitatory amino acids. *Endocrinology* 1993; 133 : 178-182.
- (5) Rasmussen DD, Liu JH, Wolf PL, Yen SSC. Endogenous opioid regulation of gonadotropin-releasing hormone release from the human fetal hypothalamus in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57 : 861-884.
- (6) Petraglia F, Bernasconi S, Iughetti L, Loche S, Romanini F, Facchinetti F, Marcellini C, Genazzani AR. Naloxone-induced luteinizing hormone secretion in normal, precocious and delayed puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 1112-1116.
- (7) Petraglia F, Larizza D, Maghine M, Facchinetti F, Volpe A, Bernasconi S, Genazzani AR, Severi F. Impairment of the opioidergic control of luteinizing hormone secretion in Turner's syndrome: lack of effect of the gonadal steroid therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 1024-1028.
- (8) Qulgley ME, Yen SSC. The role of endogenous opiates on luteinizing hormone secretion during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51: 179-181.

- (9) Wardlaw SL, Wehrenberg WB, Ferin M, Antunes JL, Frantz AG. Effect of sex steroids on  $\beta$ -endorphin in hypophyseal portal blood. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55: 877-881.
- (10) Reid RL, Quigley ME, Yen SSC. The disappearance of opioidergic regulation of gonadotropin secretion in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 1107-1110.
- (11) Petraglia F, Comitini G, D'Ambrogio G, Volpe A, Facchinetti F, Alessandrini G, Genazzani AR. Short-term effects of ovariectomy: the opioid control of LH secretion in fertile, climacteric and postmenopausal women. *J Endocr Invest* 1985; 8:325-329.
- (12) Melis GB, Cagnacci A, Gambacciani M, Paoletti AM, Caffi T, Fioretti P. Chronic bromocriptine administration restores luteinizing hormone response to naloxone in postmenopausal women. *Neuroendocrinology* 1988, 47: 159-163.
- (13) Casper RF, Alapin-Rubillovitz S. Progestins increase endogenous opioid peptide activity in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60 : 34-36.
- (14) D'Amico JF, Greendale GA, Lu JKH, Judd HL. Induction of hypothalamic opioid activity with transdermal estradiol administration in postmenopausal women. *Fertil Steril* 1991; 55 : 754-758.
- (15) Shoupe D, Montz FJ, Lobo RA. The effects of estrogen and progestin on endogenous opioid activity in oophorectomized women. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 178-183.
- (16) Wildt L, Sir-Petermann T, Leyendecker G, Waibel-Treber S, Rabenbauer B. Opiate antagonist treatment of ovarian failure. *Human Reprod* 1993; 8 (suppl 2): 168-174.
- (17) Szilágyi A, Hole R, Keckstein J, Rossmanith WG. Effects of ovarian surgery on the dopaminergic and opioidergic control of gonadotropin and prolactin secretion in women with polycystic ovarian disease. *Gynecol Endocrinol* 1993; 7: 159-166.

- (18) Petraglia F, D'Ambrogio G, Comitini G, Facchinetti F, Volpe A, Genazzani AR. Impairment of opioid control of luteinizing hormone secretion in menstrual disorders. *Fertil Steril* 1985; 43: 534-540.
- (19) Murburg MM, Wilkinson CW, Raskind MA, Veith RC, Dorsa DM. Evidence for two differentially regulated populations of peripheral  $\beta$ -endorphin releasing cells in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77 : 1033-1040.
- (20) Cetel NS, Quigley ME, Yen SSC. Naloxone induced prolactin secretion in women: evidence against a direct prolactin stimulatory effect of endogenous opioids. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 191-196.
- (21) Casper RF, Yen SSC. Simultaneous pulsatile release of prolactin and luteinizing hormone induced by luteinizing hormone-releasing factor agonist. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52: 934-938.
- (22) Reid RL, Hoff JD, Yen SSC, Li CH. Effects of exogenous  $\beta$ -endorphin on pituitary hormone secretion and its disappearance rate in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52 : 1170-1184.
- (23). Quigley ME, Sheehan KL, Casper RF, Yen SSC. Evidence for an increased opioid inhibition of luteinizing hormone secretion in hyperprolactinemic patients with pituitary microadenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50: 427-430.
- (24) Tay CCK, Glasier AF, McNelly AS. Effect of antagonists of dopamine and opiates on the basal and GnRH-induced secretion of luteinizing hormone, follicle stimulating hormone and prolactin during lactational amenorrhoea in breastfeeding women. *Human Reprod* 1993; 8 : 532-539.
- (25) Scocchia B, Schneider AB, Marut EL, Scommegna A. Pathological hyperprolactinemia suppresses hot flashes in menopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66 : 868-871.
- (26) Espinosa de los Monteros A, Comejo J, Parra A. Differential prolactin response to oral metoclopramide in multiparous versus parous women throughout the menstrual cycle. *Fertil Steril* 1991; 55 : 885-889.

(27) Quigley ME, Judd SJ, Gilliland GB, Yen SSC. Effects of dopamine antagonist on the release of gonadotropin and prolactin in normal women and women with hyperprolactinemic anovulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 49 : 718-720.

(28) Ortega E, Cuadros JL, González AR, Ruiz E. Effects of estrogen-progestin replacement therapy on plasma beta-endorphin levels in menopausal women. *Biochem Mol Biol Int* 1993; 29: 631-636.

(29) Foresta C, Marra S, Scaneli G, Scandellari C. Gonadal steroids and opioid control of gonadotropin secretion in man. *Fertil Steril* 1983; 40: 798-801.

(30) Melis GB, Paoletti AM, Gambacciani M, Mais V, Fiorelli P. Evidence that estrogens inhibit LH secretion through opioids in postmenopausal women using naloxone. *Neuroendocrinology* 1984; 39: 60-64.

(31) Grossman A, Moutt PJA, McIntyre H, Evans J, Silverstone T, Rees LH, Besser GM. Opiate mediation of amenorrhoea in hyperprolactinaemia and in weight-loss related amenorrhoea. *Clin Endocrinol* 1982; 17: 379-386.

(32) Lightman SL, Jacobs HS, Maguire AK, McGarrick G, Jeffcoate SL. Constancy of opioid control of luteinizing hormone in different pathophysiological states. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52: 1260-1263.

(33) Nohtomi A, Itoh M, Yufu N. Effects of sulpride treatment on the levels of immunoreactive beta-endorphin in rat hypothalamic nuclei. *Brain Res* 1984; 30: 152-155.

(34) Lox CD, Pau KY. Beta-endorphin levels in women with elevated prolactin and following bromocriptine therapy. *Gen Pharmacol* 1993; 24: 1231-1233.

(35) Patraglia F, Locatelli V, Penalva A, Cocchi D, Genazzani AR, Muller EE. Gonadal steroid modulation of naloxone-induced LH secretion in the rat. *J Endocrinol* 1984; 101: 33-39.

- (36) Maleo AR, Hijazi M, Hammer RP. Dynamic patterns of medial preoptic  $\mu$ -opioid receptor regulation by gonadal steroid hormones. *Neuroendocrinology* 1992; 55: 51-58.
- (37) Rasmussen DD. High postovariectomy LH levels are not due to decreased opioid inhibition of GnRH. *Brain Res Bull* 1991; 26: 663-666.
- (38) Wilkinson M, Brawer JR, Wilkinson DA. Gonadal steroid-induced modification of opioid binding sites in anterior hypothalamus of female rats. *Biol Reprod* 1985; 32: 501-508.
- (39) Weiland NG, Wise PM. Estrogen and progesterone regulate opioid receptor densities in multiple brain regions. *Endocrinology* 1990; 126: 804-808.
- (40) Verhelst J, Beckers A, Abs R. The effect of naloxone and metoclopramide on the secretion of luteinizing hormone in a hyperprolactinemic hypogonadotropic postmenopausal woman. *Fertil Steril* 1995; 64: 969-971.
- (41) Wagner EJ, Manzanares J, Moore KE, Lookingland KJ. Neurochemical evidence that estrogen-induced suppression of kappa-opioid-receptor-mediated regulation of tuberoinfundibular dopaminergic neurons is prolactin-independent. *Neuroendocrinology*, 1994; 59: 197-201.
- (42) Anjalbert A, Ruberg M, Arancibia S, Priam M, Kordon C. Endogenous opiates block dopamine inhibition of prolactin secretion in vitro. *Nature* 1979; 280: 595-598.
- (43) Yen SSC, Quigley ME, Reid RL, Roper JF, Cetel NS. Neuroendocrinology of opioid peptides and their role in the control of gonadotropin and prolactin secretion. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 485-493.
- (44) Cook CB, Nippoldt TB, Kletter GB, Kelch RP, Marshall JC. Naloxone increases the frequency of pulsatile luteinizing hormone secretion in women with hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 1099-1105.
- (45) Cetel NS, Quigley ME, Yen SSC. Naloxone-induced prolactin secretion in women: evidence against a direct prolactin stimulatory effect of endogenous opioids. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 191-198.

(46) Jaffe RB, Plosker S, Marshall L, Martin MC. Neuromodulatory regulation of gonadotropin-releasing hormone pulsatile discharge in women. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1727-1731.

(47) Matera C, Freda PU, Ferin M, Wardlaw SL. Effect of chronic opioid antagonism on the hypothalamic-pituitary-ovarian axis in hyperprolactinemic women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 540-545.

(48) de Wit W, Schoute E, Schoemaker J. Chronic naltrexone treatment induces desensitization of the luteinizing hormone pulse generator for opioid blockade in hyperprolactinemic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1739-1742.

(49) Calogero AE, Weber RFA, Ralli F, Burrello N, Moncada ML, Mongioi A, D'Agata R. Involvement of corticotropin-releasing hormone and endogenous opioid peptides in prolactin-suppressed gonadotropin-releasing hormone release in vitro. *Neuroendocrinology* 1994; 60: 291-296.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA