

870127 14
2ij

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE GUADALAJARA

Incorporada a la Universidad Nacional Autónoma de México

ESCUELA DE CIENCIAS QUIMICAS



VALORES SERICOS DE ANDROGENOS Y PROLACTINA
EN PACIENTES CON SINDROME DE OVARIOS
POLIQUISTICOS

TESIS PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

PRESENTA:

MARIA ROSARIO SALOME MANRIQUE GONZALEZ

ASESOR: Q.F.B. ROSA MA. MUÑOZ SAUCEDA

GUADALAJARA, JALISCO, 1989.

FALLA LE 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

| | |
|--|----|
| 1. INTRODUCCION..... | 2 |
| II. GENERALIDADES | |
| SINDROME DE OVARIOS POLIQUISTICOS | |
| 1. Definición..... | 5 |
| 2. Fisiopatología..... | 7 |
| a) Esteroides sexuales, gonadotropinas y -- prolactina. | |
| 3. Manifestaciones clínicas..... | 17 |
| 4. Métodos de diagnóstico..... | 19 |
| 5. Tratamiento..... | 22 |
| III. MATERIAL Y METODO..... | 25 |
| IV. RESULTADOS..... | 30 |
| V. CONCLUSIONES..... | 41 |
| VI. BIBLIOGRAFIA..... | 45 |

I N T R O D U C C I O N

I. INTRODUCCION

El síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) es el trastorno endocrinológico más común durante los años de vida reproductiva. Generalmente se asocia a hirsutismo u obesidad, como fue descrito en su forma original por Stein y Leventhal en 1935, aunque con frecuencia no ocurre así, por lo que se designa con el nombre de SOP.

No solo sus características clínicas son variables, sino también las alteraciones hormonales observadas en cada caso particular.

Aunque su etiología está lejos de ser establecida, casi siempre se encuentra elevación de uno o más andrógenos circulantes, en sus formas libres o unidas a proteínas transportadoras.

Mediante estudios de cateterización venosa selectiva ovárica y adrenal y de inhibición adrenal con dexametazona, se ha detectado que la producción excesiva de andrógenos puede ser de adrenal, ovárica o mixta. Más aún se sabe que el exceso de andrógenos es capaz de originar poliquistosis ovárica, administrándolos a mujeres, o en animales de experimentación. Asimismo, estos cambios ováricos aparecen en mujeres con hiperplasia adrenal congénita del adulto, con deficiencia parcial de la 21-hidroxilasa. Esta última sería una situación de exceso de andrógenos endógenos.

Es de interés el dato de que la hiperprolactinemia - aumenta la producción adrenal de andrógenos, determinada -- por la medición de sulfato de dehidroepiandrosterona - - - (DHEA-S) circulante, que como se sabe, es un andrógeno casi exclusivamente de origen adrenal. Los mecanismos involucrados para explicar este efecto, son un aumento en la actividad de la 17,20-desmolasa y sulfokinasa con una disminución en la actividad de la 3 beta-ol deshidrogenasa, delta 4-5 - isomerasa. Grados variables de hiperprolactinemia han sido detectados en el SOP., con frecuencia que va del 20 al 33%.

Dada la variación de presentación clínica del SOP y considerando que el denominador común es el hiperandrogenismo, se decidió analizar en el laboratorio la medición de -- hormonas androgénicas para su detección.

Esto, aunado a las otras alteraciones hormonales observadas en el SOP, como serían la elevación de la relación LH/FSH y la hiperprolactinemia, y con la integración de datos sonográficos y el cuadro clínico ayudaría al diagnóstico.

GENERALIDADES

II. GENERALIDADES

SINDROME DE OVARIOS POLIQUISTICOS

1. DEFINICION

En 1935, I.F. Stein y H.L. Leventhal describieron este síndrome.

Se define como una entidad clínica caracterizada por quistes ováricos, hiperandrogenismo e irregularidad en la función del eje hipotálamo-hipófisis-ovario. Basándose en estudios laparoscópicos, se piensa que su prevalencia en el grupo de mujeres en edad reproductiva varía entre un 3.5% y 7%, aunque no todas ellas requieren atención médica por lo moderado de sus síntomas o la ausencia de ellos.

En ocasiones se encuentra asociado a otras entidades patológicas que cursan con anovulación, como el hipotiroidismo, la acromegalia y estados hiperandrogénicos como el síndrome de Cushing, la hiperplasia adrenal en sus variedades congénita y de aparición tardía, y los tumores ováricos secretores de andrógenos.

En la gran mayoría de los casos no se define claramente el origen del hiperandrogenismo. Además de la participación ovárica, que es la más importante, la glándula adrenal y la formación periférica contribuyen en algunos casos. Recientemente se ha demostrado un estado hiperinsulínico que pudiera ser responsable o coadyuvar al hiperandro-

genismo. El exceso de andrógenos contribuye a la anomalía en la secreción de gonadotropinas.

Los ovarios pueden ser pequeños y escleróticos, de tamaño normal o alargados, pero los quistes foliculares subcapsulares están siempre presentes y no se correlaciona su tamaño con los niveles circulantes de LH.

Histológicamente, excepto por el engrosamiento de la cápsula, no hay un criterio diagnóstico definitivo que los distinga de los ovarios normales. El estroma es hiperplásico y se encuentran abundantes folículos de Graaf grandes, entre 4 y 100 mm de diámetro y típicamente no hay cuerpos lúteos o albicans.

La hiperandrogenia ovárica, una entidad hiperandrogénica con hiperplasia del estroma, ha sido considerada como una enfermedad diferente, pero tanto en los ovarios poliquísticos como en esta última, el cuadro histológico se confunde. Los niveles circulantes de andrógenos y de LH son similares; sin embargo, las pacientes con hiperandrogenia responden mal a la inducción de ovulación con clomifen.

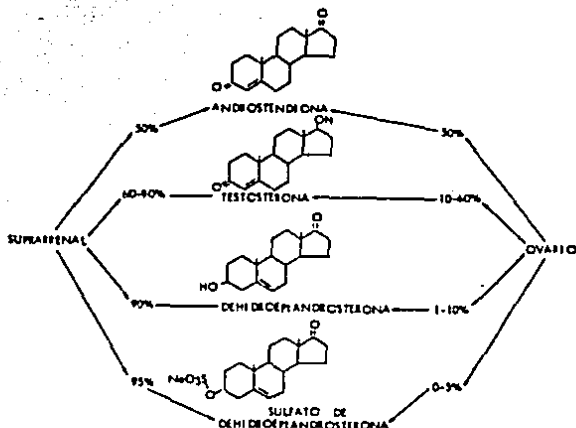
Se ha reportado que el 20% de mujeres que presentan carcinoma endometrial antes de los 40 años, tienen evidencia de SOP.

No se ha definido una relación hereditaria en el padecimiento, aunque algunos estudios sugieren una transmisión

sión autosómica en casos específicos.

2. FISIOPATOLOGIA

En la mayoría de mujeres con hiperandrogenismo -- funcional, el ovario es su fuente principal, aunque existe participación de las glándulas suprarrenales y tejidos periféricos.



Contribución relativa de la suprarrenal y el ovario a los andrógenos circulantes.

El exceso de LH y la disminución de FSH ocasionan un aumento en la producción de androstendiona y testosterona por la teca y el estroma y una disminución de la aromatización en las células de la granulosa. El resultado es un aumento en la producción total de andrógenos, una citodiferenciación anormal de las células de la granulosa, foliculogénesis anormal, degeneración del oocito y falta de desarrollo.

de un folículo de más de 10 mm de diámetro.

El hígado, la piel y la grasa, son tejidos que participan en forma importante en el metabolismo androgénico. En la mujer normal, la mayoría de estos esteroides se metabolizan en el hígado y en la piel. En la paciente hiperandrogénica, una proporción de la testosterona (T) y androstendiona (A) derivadas del ovario y adrenales, se convierten en 5 alfa-dihidrotestosterona (5-DHT) en la piel. A su vez, la alta concentración de andrógenos en este tejido, estimula la producción de 5-alfa reductasa y aumenta el número de receptores a 5-DHT, creándose un sistema de retroalimentación positiva que perpetua el estado hiperandrogénico y el hirsutismo.

Por otro lado el exceso de andrógenos inhibe la síntesis de SHBG, lo que propicia mayor cantidad de T libre, que entra al proceso descrito en el párrafo anterior, empeorando el estado metabólico.

El tejido adiposo convierte androstendiona a estrona (E1) y existen datos que sugieren que la producción del estrógeno es proporcional a la cantidad de tejido graso. Como se menciona anteriormente, una buena proporción de estas pacientes son obesas, lo que ocasionaría la mayor producción de E1, contribuyendo al mal funcionamiento hipotálamo-hipofisiario.

En mujeres con SOP, independientemente del grado de obesidad, existe un estado de hiperinsulinismo, secundario a resistencia a insulina, demostrado por los niveles basales elevados de la hormona y respuestas anormales en la curva de tolerancia a la glucosa. Los valores de la insulina correlacionan positivamente con los de A y T circulante. - La insulina tiene receptores específicos en las células ováricas y estimula la producción de andrógenos en este tejido. El efecto prevalece aunque haya resistencia a la insulina - en otros tejidos. Se ha observado también que si se emplean agonistas de LH-RH en forma crónica, se logra inhibir la producción de esteroides ováricos, pero no se modifica - la resistencia a la insulina. Estos datos sugieren una participación de la hiperinsulinemia modulando la función del ovario para que produzca mayor cantidad de andrógenos.

Es frecuente observar en este grupo de pacientes un aumento en la relación LH/FSH, hallazgo que se considera patognómico del síndrome, aunque no todas las enfermas lo tienen. Esta anomalía en las gonadotropinas se ha atribuido a varios mecanismos, incluyendo modificaciones en la amplitud y frecuencia de los pulsos de LH, en su modulación - por dopamina o un efecto directo de la dopamina en los gonadotropos. Se piensa en la actualidad que existe una deficiencia en la actividad dopaminérgica, que concuerda con el hecho de que una tercera parte de los casos cursa con hiperprolactinemia. Si este defecto es primario o secundario no

se ha aclarado.

La disminución de la secreción de FSH probablemente refleja una modulación hipofisiaria inadecuada por parte de los estrógenos periféricos. En estudios en animales se ha encontrado que los estrógenos disminuyen el RNAm para la -- síntesis de FSH; la misma dosis del esteroide puede ocasionar aumento de la secreción de LH. Otra posibilidad sería la existencia de un aumento de la inhibina ovárica, substancia que bloquea selectivamente la secreción de la FSH.

No existe evidencia de que la secreción de ACTH sea anormal en estas pacientes. Mujeres con el síndrome de Cushing cursan con irregularidades menstruales, pero no la mayoría, sus ovarios no son poliquísticos. Aunque al menos el 5% de pacientes con SOP tienen deficiencia parcial de la 21-hidroxilasa adrenal, aproximadamente el 30% suprimen sus niveles de andrógenos circulantes con dexametasona.

El cuadro clínico de la deficiencia enzimática parcial de la 21-hidroxilasa puede confundirse con el SOP, sobre todo por el hirsutismo. El diagnóstico diferencial se hace estimulando la glándula suprarrenal con ACTH. En los casos de deficiencia enzimática se obtienen una liberación exagerada de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) lo que no ocurre en el SOP.

a) Esteroides sexuales, gonadotropinas y prolactina.

11

TESTOSTERONA TOTAL

En el hombre, la testosterona es sintetizada en las células intersticiales de Leydig del testículo, y es regulada por la hormona estimuladora de las células intersticiales (ICSH), u hormona luteinizante (LH) de la pituitaria anterior.

La testosterona en la mujer viene de 3 fuentes: glándulas adrenales, ovarios y de la conversión periférica de precursores, sobre todo androstendiona. Las causas de incrementos de los valores de testosterona sérica en mujeres incluyen ovarios poliquísticos, tumores ováricos, tumores adrenales e hiperplasia adrenal. La virilización en mujeres se asocia con la administración de andrógenos y la sobreproducción endógena de testosterona. Parece haber una correlación entre valores de testosterona y el grado de virilización en la mujer.

TESTOSTERONA LIBRE

La testosterona circula en el plasma en una forma libre activa que corresponde al 1% y el restante 99% unida a proteínas. De ellas, la más importante por su afinidad con el esteroide es la globulina fijadora de estradiol y testosterona, usualmente conocida como SHBG o TeBG; en menor proporción se une también a la albúmina y a la globulina transportadora de cortisol (CBG).

La concentración de SHBG es un marcador sensible del

ambiente estrogénico y androgénico; así, en condiciones en que los estrógenos aumentan, como en el embarazo o administración de anticonceptivos, la globulina se incrementa, y lo contrario ocurre al elevarse la cantidad de andrógenos. Los niveles plasmáticos de testosterona libre aumentarán si la hormona se produce en mayor cantidad o si la SHBG disminuye.

La relación de testosterona total/SHBG, conocida como índice de testosterona libre, sirve como guía de la concentración de testosterona libre y se ha encontrado elevado en condiciones clínicas de hiperandrogenismo femenino, como el hirsutismo, acné, alopecia y en el síndrome de ovarios poliquísticos, en los cuales habitualmente la medición de testosterona total es normal.

La determinación de testosterona libre por métodos directos es superior al índice de testosterona libre.

SULFATO DE DEHIDROEPIANDROSTERONA

La dehidroepiandrosterona en su forma sulfatada (DHEA-S) es un esteroide adrenal cuya medición es de importancia en la investigación del hirsutismo, así como en la valoración de la adrenarquia y de la pubertad retrasada.

La DHEA-S circulante se origina casi por completo en las suprarrenales, aunque en una pequeña cantidad deriva también de los testículos, lo que en parte explica la dife-

rencia de ambos sexos a partir de los 15 años de edad.

Por otro lado, esta hormona no se produce en los ovarios, aún en condiciones patológicas. A diferencia del cortisol, la DHEA-S tiene una variación circadiana significativa, en contraste con la testosterona, no circula unida a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) y, por lo tanto, no está influenciada por alteraciones en los niveles de esta proteína. La abundancia de la hormona así como su estabilidad dentro de un mismo día o en días diferentes, la hacen un excelente indicador directo de la producción androgénica suprarrenal, superior sin duda a la medición de los 17-cetosteroides urinarios.

La DHEA-S se mide con frecuencia simultáneamente con la testosterona total y libre para la detección inicial de hiperandrogenismo en pacientes hirsutas. Se ha observado que una de las dos hormonas se encuentran elevadas en más del 80% de los casos.

Se han encontrado con frecuencia niveles elevados de DHEA-S en el síndrome de ovarios poliquísticos, demostrando que el hiperandrogenismo adrenal es una faceta común de esta entidad. Niveles mayores de 80% del valor normal son sugestivos de un tumor adrenal y en tumores ováricos pueden aparecer cifras normales.

HORMONA LUTEINIZANTE Y FOLICULO ESTIMULANTE

La LH y FSH humanas son hormonas glucoprotéicas de -

peso molecular aproximado de 30,000, y comprende dos subunidades asociadas. La subunidad alfa, que contiene 89 residuos de aminoácidos, tiene una secuencia idéntica a la subunidad alfa de la hormona folículo estimulante (FSH) y difiere de la subunidad alfa de la gonadotropina coriónica humana (hCG) por tener la alfa hCG tres residuos más. La subunidad alfa de la hormona estimulante de la tiroides humana es muy parecida a la subunidad alfa de la LH.

La secuencia de residuos aminoácidos de la subunidad beta de la LH es muy distinta a la de la beta-FSH. La LH y FSH también difieren en cuanto a la posición y composición de los residuos de carbohidratos; la FSH es más rica en ácido siálico. Las subunidades de la LH y hCG tienen una secuencia de aminoácido similar, y esto probablemente explica las similitudes observadas en las propiedades biológicas de la LH y hCG. No obstante, la subunidad beta de la hCG contiene unos 30 residuos más en el carbón terminal que no se hallan presentes en ninguna otra hormona glucoprotéica.

La determinación de la concentración de LH y FSH forma parte importante de la investigación de los trastornos del eje hipotalámico-hipofisiario-gonadal. Los niveles elevados de LH y FSH suelen indicar la ausencia de la acción de retroalimentación negativa debido a una disfunción gonadal, mientras que las concentraciones bajas o normales de LH y FSH en casos de infertilidad exigen pruebas dinámicas.

Es común determinar tanto la LH como la FSH en respuesta a la administración de la hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas (GnRh), para distinguir entre la disfunción hipotalámica y la hipofisiaria.

La fase reproductiva de la mujer termina en la menopausia, en la cual la función ovárica y la secreción de estradiol han disminuido o cesado. Las concentraciones circulantes de LH están entonces elevadas. La elevación postmenopáusica de LH es menor que la de la FSH. Las concentraciones circulantes de FSH están entonces elevadas debido a la falta de control de retroalimentación negativa sobre el hipotálamo. Las concentraciones de LH y FSH están elevadas de forma parecida en las mujeres jóvenes que padecen de insuficiencia ovárica, o cuyos ovarios no llegan a madurar durante la pubertad (disgenesia gonadal).

La disfunción hipofisiaria que resulta en hipopituitarismo tanto en el varón como en la mujer, a menudo provoca una concentración baja de LH y FSH que puede ocasionar infertilidad. La determinación del cambio de las concentraciones gonadotrópicas, especialmente las de LH, en respuesta a una inyección de GnRh intravenosa se ha encontrado útil para evaluar la función hipofisiaria. Se han empleado determinaciones similares tras la administración de estradiol (prueba de provocación de estrógenos) para pronosticar la respuesta de mujeres amenorréicas al clomifen.

Las comunicaciones sobre un ritmo circadiano de la LH y FSH no se han confirmado. No obstante, la secreción de LH por la hipófisis tiene dos componentes: una secreción basal uniforme con impulsos sobrepuestos. Estos impulsos son más prominentes para la LH que para la FSH. Durante el ciclo menstrual normal, los niveles séricos de LH oscilan durante todo el día, habiendo oscilaciones más frecuentes a mediados del ciclo. Esta liberación pulsátil (que tiene lugar cada una o dos horas) significa que los resultados de los análisis de muestras hemáticas únicas deben tomarse con cautela. Durante la pubertad, se da un aumento de la liberación pulsátil de LH, relacionado con el sueño que desaparece posteriormente.

PROLACTINA

La PRL es la hormona lactotrófica por excelencia; es un polipéptido secretado por la pituitaria anterior con peso molecular aproximado de 22,800. Juega un papel esencial en la secreción de leche e inhibe la función gonadal cuando está elevada.

La mujer tiene valores más altos que el hombre (esto debido a los estrógenos), y una disminución correspondiente con la menopausia.

Los estrógenos participan en la regulación de la secreción de PRL. Estimulan su síntesis y liberación, por un efecto directo en los lactotrofos y además ejercen una ac-

ción mitogénica aumentando el número de ellos. La mujer al recibir anticonceptivos o tratamiento con estrógenos pueden tener valores más altos que lo normal.

Dentro de los efectos biológicos, se ha visto que, -- por la detección de receptores específicos a la hormona, -- han podido localizarse numerosos tejidos potencialmente responsables a sus acciones, entre ellos la glándula mamaria, gónadas y órganos accesorios, corteza suprarrenal, riñón e hígado.

Se ha asociado la hiperprolactinemia con el síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) en aproximadamente 25% de -- los casos, algunos de ellos con prolactinomas demostrables; esto quizá es influenciado por el estrogenismo constante característico del SOP y por la disminución del tono dopami--nergico del SNC.

3. MANIFESTACIONES CLINICAS

El síndrome consiste en anovulación crónica, hirsutismo y obesidad, pero existe una gran variación en sus -- manifestaciones clínicas.

Datos Clínicos Asociados en Ovarios Poliquísticos (n=1079)

| | %o INCIDENCIA | |
|------------------------------------|---------------|-------|
| | Promedio | Rango |
| Infertilidad | 74 | 35-95 |
| Hirsucismo | 69 | 17-85 |
| Amenorrea | 51 | 15-77 |
| Obesidad | 41 | 16-49 |
| Sangrado funcional | 29 | 6-65 |
| Dismenorrea | 23 | |
| Cuerpo lúteo (hallazgo quirúrgico) | 22 | 0-71 |
| Virilización | 21 | 0-28 |
| Temperatura basal bifásica | 15 | 12-40 |
| Menstruaciones cíclicas | 12 | 7-28 |

Las pacientes con SOP acuden a consulta con o sin -- signos de androgenismo e infertilidad.

La menarquia ocurre a la edad habitual y generalmente las irregularidades menstruales se inician desde esta -- etapa. Es extremadamente raro que haya amenorrea primaria y lo más frecuente es que cursen con opsomenorrea o que haya amenorrea secundaria; también puede haber embarazos. Con -- la aparición de la pubertad se inicia el hirsutismo y la -- obesidad.

La importancia del hirsutismo va en relación con la -- producción de andrógenos, así como el número de receptores-

androgénicos periféricos en la piel y en los folículos pilosos. El crecimiento del vello está en relación con el origen étnico de la paciente, se observa que las mujeres asiáticas tienen poco o nulo hirsutismo o acné, mientras que -- las mediterráneas tienen un aumento en el vello facial, brazos y piernas; esto es debido al número de receptores androgénicos periféricos y a la actividad de la enzima 5-alfa reductasa. En general el crecimiento del vello en las extremidades no depende directamente de la secreción de esteroides sexuales y lo contrario es cierto en el vello facial, - en áreas periareolares, línea alba, pubis y parte interna - de los muslos. El hirsutismo es una característica que ocurre hasta en el 80% de los casos.

Aunque se piensa que la mayoría de las pacientes --- afectadas son obesas, en realidad menos de la mitad de -- ellas tienen un sobrepeso significativo. Mujeres con obesidad superior al 50% de su peso ideal pueden tener serias alteraciones menstruales e hirsutismo, relacionado directamente a su peso. Con la disminución substancial de éste, ambas manifestaciones clínicas mejoran notablemente se asocian o no a ovarios poliquísticos.

4. METODOS DE DIAGNOSTICO.

Los niveles circulantes de gonadotropinas son variables. Clásicamente se han descrito valores de LH elevados en relación a FSH en una proporción de 3:1 o mayor en -

el 50 a 75% de los casos; sin embargo, no es difícil encontrar cifras de LH en el rango normal o aún disminuidas. Los valores promedio de LH biológicamente activa (bio-LH) son superiores a los de mujeres normales y la relación entre ésta y la LH inmunoreactiva (iLH), que representa los valores obtenidos por métodos de medición inmunológicos, está incrementada a expensas de la primera. Además de la secreción basal, la amplitud de los pulsos de iLH está aumentada, así como la frecuencia de los mismos.

Aunque la iLH y la bio-LH estén altas, las concentraciones de FSH y bio-FSH son normales o bajas. Algunas investigaciones sugieren que los estrógenos circulantes son responsables de un aumento en la sensibilidad del gonadotropo a LH-RH produciendo más LH y disminuyendo FSH. Un exceso en la producción de inhibina ovárica podría contribuir a la alteración.

Los mecanismos responsables de la secreción anormal se desconocen, pero el hecho de que en la mayoría de estas mujeres se encuentre elevación de la beta-endorfina y en algunas de prolactina, sugiere que la alteración no se limita únicamente a la relación de LH-RH y los gonadotropos.

La administración de una dosis de LH-RH, ocasiona una liberación exagerada de LH, similar a la que se observa durante el pico ovulatorio en mujeres normales. Esta respuesta correlaciona positivamente con el nivel estrogénico-

circulante.

La medición de andrógenos potentes 17-beta hidroxilados, como la testosterona total (T T) y libre (T L) y dihidrotestosterona (DHT) y andrógenos débiles 17-cetogénicos como dehidroepiandrosterona (DHEA), dehidroepiandrosterona-sulfato (DHEA-S) y androstendiona (A), confirman el estado hiperandrogénico del síndrome, aunque no todos están elevados simultáneamente o en alguna medición estén dentro del rango normal. La elevación de DHEA-S sugiere una contribución de andrógenos adrenales. La globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) está disminuida en el 29% de las pacientes.

En cuanto a los estrógenos, se han encontrado valores bajos de estradiol (E2), semejantes a los de una fase folicular temprana y altos de estrona (E1), como en pico -- preovulatorio, es decir la relación E2/E1 está invertida y puesto que no hay ovulación, los niveles varían poco.

La determinación de prolactina (PRL) sérica es importante, puesto que aproximadamente en el 25% de los casos es ta hormona se eleva moderadamente; esto es independiente de los casos que se asocian con prolactinomas.

Ultrasonográficamente los ovarios son grandes, pero muchas pacientes tienen ovarios de tamaño normal que contienen quistes de 1 a 2 mm de diámetro. Algunas no tienen - -

quistes demostrables por este método, aunque haya un patrón hipocogénico. En general el examen ultrasonográfico ofrece una amplia variación en sus resultados, aunque la histología ovárica sea anormal; no obstante, es de aplicación para apoyar el diagnóstico clínico o de laboratorio.

La laparoscopia abdominal, aunque evidentemente produce un diagnóstico de certeza, no tiene desde el punto - - práctico muchas ventajas sobre los medios mencionados. Debe emplearse en aquellos casos de diagnóstico incierto o -- con una ultrasonografía normal y niveles excesivos de andrógenos, en los que se sospecha un tumor ovárico.

5. TRATAMIENTO

Muchas pacientes con este síndrome pueden no requerir tratamiento por la benignidad de sus síntomas. - - Otras, a pesar de menstruar regularmente, tienen un hirsutismo importante o infertilidad.

El hirsutismo se controla con electrolisis o con el anti-andrógeno acetato de ciproterona acompañado de un estrógeno sintético o natural. De tal manera que también puede actuar como anovulatorio y obtener sangrados regulares.

Para las irregularidades menstruales únicas o acompañadas de sangrado abundante o prolongado, se indica acetato de medroxiprogesterona o clormadinoma.

Ninguno de los tratamientos mencionados es curativo,

así que es de esperarse reinstalación de los signos una vez descontinuada la medicación.

Cuando se desea fertilidad, el tratamiento está encaminado a la inducción de ovulación. El medicamento más empleado es el clomifen. Cuando no se consigue embarazo, es recomendable el empleo de terapia con gonadotropinas hipofisiarias. Se usa bromoergocriptina para regularizar los ciclos ovulatorios y en pacientes con hiperprolactinemia.

Tanto el compuesto anterior como la prednisona o dexametasona dan mejores resultados para lograr ovulación combinados con clomifen.

La resección en cuña de los ovarios, se usa excepcionalmente, y sólo cuando han fallado los tratamientos conservadores.

MATERIAL Y METODO

III. MATERIAL Y METODO

MUESTRAS.

Se estudió un grupo de 63 mujeres con diagnóstico de SOP, cuyas edades variaron entre los 14 y 37 años. Ninguna había recibido tratamiento durante los 6 meses previos al estudio.

Además se introdujo un grupo control de 20 mujeres entre los 14 y 42 años de edad, eumenorréicas, sin hirsutismo u obesidad, con ciclos menstruales ovulatorios, de acuerdo a los valores de progesterona en la fase lútea.

Las muestras de sangre se obtuvieron en el lapso comprendido de las 8:00 a las 10:00 horas y en el grupo control entre los días 5 y 8 del ciclo menstrual.

REACTIVOS.

Se practicaron las siguientes determinaciones hormonales séricas por radioinmunoanálisis.

Estuche para medición de LH (Diagnostic Products Co. USA), por método de 2o. anticuerpo.

Estuche para medición de FSH (Diagnostic Products Co. USA), por método de 2o. anticuerpo.

Estuche para medición de PRL (Diagnostic Products Co. USA), por método de 2o. anticuerpo.

Estuche para medición de Testosterona Total (Diagnostic Products Co. USA), por fase sólida.

Estuche para medición de Testosterona Libre (Diagnostic Products Co. USA), por fase sólida.

Estuche para medición de DHEA-S (Diagnostic Products Co. USA), por fase sólida.

EQUIPO EMPLEADO

- Pipeteadoras manuales de pistón.
- Puntas desechables con capacidad de 10 a 500 microlitros.
- Pipetas de vidrio de 1 a 10 ml.
- Tubos de ensayo de 12 X 75 mm.
- Incubador a 37°C de temperatura.
- Vortex (agitador).
- Contador automático de emisiones gamma.
- Gradilla magnética.
- Centrífuga.

M E T O D O

LH

100 Microlitros de estándares y muestras.

25 microlitros de anticuerpo.

25 microlitros de LH radioactiva.

Incubar toda la noche a temperatura ambiente.

200 Microlitros de segundo anticuerpo.

Incubar 30 minutos a temperatura ambiente.

Centrifugar 30 minutos a 3000 RPM a 10°C

Aspirar y contar cada tubo por un minuto en el contador de emisiones gamma.

FSH

100 microlitros de estándares y muestras.

25 microlitros de anticuerpo.

25 microlitros de FSH radioactiva.

Incubar toda la noche a temperatura ambiente.

200 Microlitros de segundo anticuerpo.

Incubar 30 minutos a temperatura ambiente.

Centrifugar 30 minutos a 3000 RPM a 10°C

Aspirar y contar cada tubo por un minuto en el contador de emisiones gamma.

PRL

50 Microlitros de estándares y muestras.

25 Microlitros de anticuerpo.

25 Microlitros de PRL radioactiva.

Incubar toda la noche a temperatura ambiente.

100 Microlitros de solución de Kaolin al 5%.

Centrifugar 30 minutos a 3000 RPM a 10°C

Aspirar y contar cada tubo por un minuto en el contador de emisiones gamma.

T T

25 Microlitros de estándares y muestras.

200 Microlitros de T.T. radioactiva.

800 Microlitros de solución salina fisiológica.

Incubar 3 horas a 37°C.

Aspirar y contar cada tubo por un minuto en el contador de emisiones gamma.

T L

25 Microlitros de estándares y muestras.

200 Microlitros de T.L. radioactiva.

800 Microlitros de solución salina fisiológica.

Incubar 4 horas a 37°C.

Aspirar y contar cada tubo por un minuto en el contador de emisiones gamma.

DHEA-SO₄

50 Microlitros de estándares y muestras.

200 Microlitros de DHEA-SO₄ radioactiva.

800 Microlitros de solución salina fisiológica.

Incubar 1 hora a 37°C.

Aspirar y contar cada tubo por un minuto en el contador de emisiones gamma.

RESULTADOS

IV. RESULTADOS

En el grupo de SOP, el 95% de los casos presentó irregularidades menstruales con inicio desde la menarquia, el 82% hirsutismo, el 53% obesidad (peso corporal 20% o más por -- arriba del ideal) y el 35% seborrea y/o acné.

En la tabla No. 1 aparecen los datos clínicos principales de las 63 pacientes con SOP así como los resultados - de las mediciones hormonales de este grupo y del grupo control.

La TT se encontró elevada en 52 de los pacientes - - (82%) ($p < 0.01$) la TL en 38 (60%) ($p < 0.05$), y la DHEA-S en 36 (57%) ($p < 0.05$). La PRL fue mayor a lo normal en 25 casos (39%) y la relación LH/FSH fue mayor o igual a 2.0 en - 30 pacientes (47%), ($p < 0.01$). En las figuras 1,2,3,4 y 5 - aparecen los datos respectivos comparados en forma estadística con el grupo control (promedio +/- 2 desviaciones estándar) En la figura 6, se presenta en forma comparativa - el porcentaje de casos en los que los valores de TT, TL, -- DHEA-S y PRL, estuvieron por arriba del rango normal obtenido en el grupo control. En 62 de las 63 pacientes estuvieron elevados uno o más de estos parámetros.

Se separó a los pacientes con SOP en dos subgrupos, - de acuerdo a si los valores de PRL eran normales o elevados (fig. 7). Las elevaciones de andrógenos, expresadas como - porcentaje del total de pacientes en los subgrupos normopro

lactinémico e hiperprolactinémico, respectivamente, fueron:
TT 89.5% y 72%, TL 60% y 60%, y DHEA-S 52.6% y 64%.

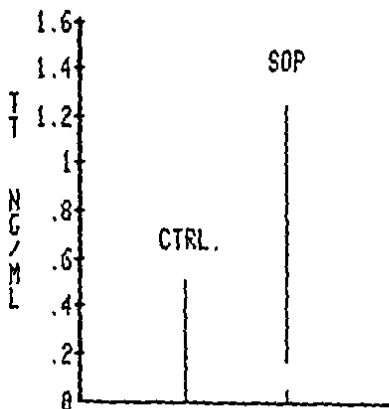
TABLE 1. DATOS CLINICOS Y MEDICIONES HORMONALES EN EL SUP (n=20) Y EN EL GRUPO CONTROL (n=20).

| Paciente | Edad | Obesidad | Hirsutismo | Irr. aest | DHEA-S ug/dl | TT ng/ml | TL pg/ml | PKL ng/ml | LH mU/ml | FSH mU/ml |
|----------|------|----------|------------|-----------|-----------------|-------------|-------------|--------------|-------------|--------------|
| SUP | | | | | | | | | | |
| 1 | 24 | NO | SI | SI | 200 | 0.7 | 4.0 | 15 | 26 | 16 |
| 2 | 21 | NO | SI | SI | 380 | 1.0 | 5.2 | 42 | 20 | 11 |
| 3 | 16 | SI | SI | SI | 350 | 1.0 | 3.0 | 16 | 8 | 9.5 |
| 4 | 26 | NO | SI | NO | 290 | 0.85 | 4.0 | 20 | 4.7 | 6 |
| 5 | 26 | SI | SI | SI | 600 | 0.36 | 3.0 | 60 | 20 | 9.5 |
| 6 | 18 | SI | SI | SI | 710 | 0.48 | 7.5 | 24 | 17 | 11 |
| 7 | 15 | SI | SI | SI | 290 | 0.38 | 2.4 | 26 | 3.8 | 19 |
| 8 | 21 | SI | SI | SI | 590 | 0.8 | 7.0 | 32 | 28 | 6 |
| 9 | 28 | SI | SI | SI | 340 | 0.65 | 2.6 | 16 | 16 | 19.5 |
| 10 | 26 | SI | SI | SI | 128 | 0.5 | 1.5 | 17.5 | 29 | 8.2 |
| 11 | 34 | NO | NO | SI | 360 | 0.45 | 2.2 | 10 | 6 | 11.5 |
| 12 | 18 | SI | SI | SI | 350 | 1.1 | 6.8 | 9.4 | 4.5 | 8.2 |
| 13 | 26 | NO | SI | SI | 133 | 0.78 | 1.4 | 100 | 52 | 17 |
| 14 | 21 | SI | SI | SI | 160 | 0.78 | 2.9 | 9.5 | 23 | 2.5 |
| 15 | 27 | NO | SI | SI | 210 | 1.2 | 8.5 | 18 | 13.5 | 6.5 |
| 16 | 16 | SI | NO | SI | 560 | 0.7 | 3.1 | 28 | 7 | 5.2 |
| 17 | 19 | NO | SI | SI | 560 | 0.58 | 4.4 | 15 | 7 | 7.5 |
| 18 | 21 | NO | SI | SI | 600 | 0.8 | 6.3 | 53 | 18 | 4.8 |
| 19 | 19 | SI | SI | SI | 290 | 0.38 | 6.5 | 30 | 1.6 | 2.7 |
| 20 | 21 | NO | NO | SI | 700 | 1.5 | 4.2 | 28 | 13.5 | 15 |
| 21 | 18 | NO | NO | SI | 500 | 0.52 | 3.1 | 13 | 4.5 | 9.5 |
| 22 | 14 | NO | NO | SI | 90 | 0.74 | 2.3 | 14 | 19 | 7.8 |
| 23 | 23 | SI | SI | NO | 380 | 0.6 | 4.2 | 14 | 8 | 16 |
| 24 | 22 | SI | SI | NO | 500 | 0.58 | 4.2 | 15 | 42 | 7.5 |
| 25 | 19 | NO | NO | SI | 310 | 0.9 | 2.8 | 95 | 7 | 5.1 |
| 26 | 19 | NO | SI | SI | 716 | 1.6 | 28 | 28 | 48 | 9 |
| 27 | 17 | SI | SI | SI | 130 | 0.65 | 2.0 | 12.5 | 6.8 | 12 |
| 28 | 19 | SI | SI | SI | 320 | 0.9 | 1.9 | 20 | 20 | 10 |
| 29 | 21 | NO | SI | SI | 700 | 0.9 | 1.3 | 40 | 38 | 10 |
| 30 | 26 | NO | NO | SI | 170 | 0.53 | 3.3 | 12 | 21.5 | 16 |
| 31 | 19 | NO | SI | SI | 640 | 0.33 | 7.4 | 62 | 46 | 18.5 |
| 32 | 18 | SI | SI | SI | 600 | 0.78 | 3.0 | 13 | 21 | 5.7 |
| 33 | 19 | NO | SI | SI | 450 | 0.8 | 4.8 | 20 | 11 | 9.5 |
| 34 | 34 | SI | SI | SI | 440 | 0.38 | 3.3 | 8 | 17 | 17 |
| 35 | 27 | NO | SI | SI | 480 | 0.28 | 2.1 | 26 | 21 | 15 |
| 36 | 19 | SI | SI | SI | 290 | 0.61 | 11.5 | 10.5 | 5 | 4.2 |
| 37 | 36 | SI | SI | SI | 290 | 0.64 | 6.3 | 23 | 24 | 14 |
| 38 | 23 | SI | SI | SI | 680 | 0.34 | 4.6 | 16 | 14 | 9.3 |
| 39 | 23 | SI | SI | SI | 290 | 0.9 | 2.8 | 17 | 15 | 9 |
| 40 | 20 | SI | SI | SI | 340 | 0.97 | 4.8 | 11 | 62 | 8 |
| 41 | 22 | SI | SI | SI | 420 | 0.23 | 3.6 | 44 | 40 | 13 |
| 42 | 22 | NO | SI | SI | 300 | 0.73 | 2.8 | 7 | 25 | 11 |
| 43 | 27 | SI | SI | SI | 140 | 0.85 | 3.3 | 4.5 | 27 | 11 |
| 44 | 23 | SI | SI | SI | 490 | 0.41 | 3.6 | 15 | 27 | 8 |
| 45 | 14 | NO | SI | SI | 110 | 0.7 | 3.0 | 27 | 25 | 10 |
| 46 | 14 | SI | SI | SI | 320 | 0.41 | 6.0 | 17 | 37 | 9.5 |
| 47 | 19 | NO | SI | SI | 200 | 0.9 | 1.8 | 10 | 14 | 13.5 |
| 48 | 23 | SI | SI | SI | 420 | 0.58 | 3.4 | 19 | 20 | 12 |
| 49 | 21 | SI | NO | SI | 600 | 0.9 | 5.0 | 16 | 37 | 8.2 |
| 50 | 21 | SI | NO | SI | 300 | 0.5 | 1.8 | 18 | 21 | 10 |
| 51 | 37 | SI | SI | SI | 310 | 1.0 | 5.5 | 18 | 6.2 | 2 |
| 52 | 19 | SI | SI | SI | 290 | 0.38 | 6.5 | 30 | 1.6 | 2 |
| 53 | 17 | SI | SI | SI | 290 | 0.6 | 2.6 | 11 | 75 | 10 |
| 54 | 19 | SI | SI | SI | 800 | 0.6 | 5.8 | 10 | 12 | 7 |
| 55 | 27 | SI | NO | SI | 310 | 0.65 | 1.6 | 28 | 19.5 | 6.5 |
| 56 | 26 | SI | SI | SI | 265 | 0.58 | 2.6 | 38 | 4.2 | 2.6 |
| 57 | 21 | NO | SI | SI | 340 | 0.74 | 6.2 | 53 | 13 | 5.2 |
| 58 | 30 | NO | SI | SI | 260 | 0.66 | 3.4 | 23 | 5.4 | 12 |
| 59 | 34 | SI | SI | SI | 340 | 0.75 | 2.1 | 44 | 6.8 | 3.4 |
| 60 | 19 | SI | SI | SI | 650 | 0.6 | 2.5 | 16 | 2.3 | 3.8 |
| 61 | 21 | NO | SI | SI | 450 | 0.64 | 9.8 | 110 | 7.3 | 5.2 |
| 62 | 23 | SI | SI | SI | 420 | 0.71 | 6.2 | 27 | 18.5 | 8 |
| 63 | NO | SI | SI | NO | 590 | 1.4 | 11.5 | 21 | 45 | 13 |
| T | 22.4 | 36 | 52 | 60 | 388 | 0.71 | 4.29 | 26.2 | 24.2 | 9.6 |

CONTROL (n=20) 25.6

RANGO 1 189 0.18 1.55 11.48 8.19 8.76
 (1 +/- 2 D.S.) 46-332 0-0.5 0.21-2.89 1.6-21.36 0-17.4 0-18.6

TESTOSTERONA TOTAL EN EL SOP



CONTROL: 0.18 ± 0.32 (2 D.S.)

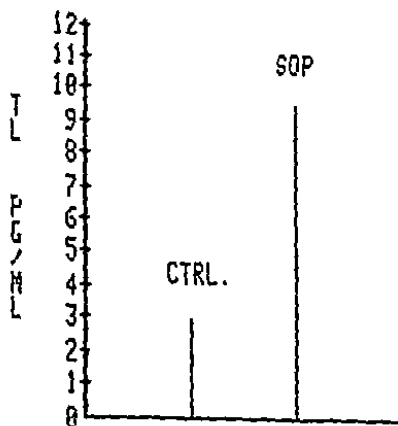
SOP: 0.71 ± 0.54 (2 D.S.)

CONTROL: N=20

SOP: N=63

Fig. 1

TESTOSTERONA LIBRE EN EL SOP

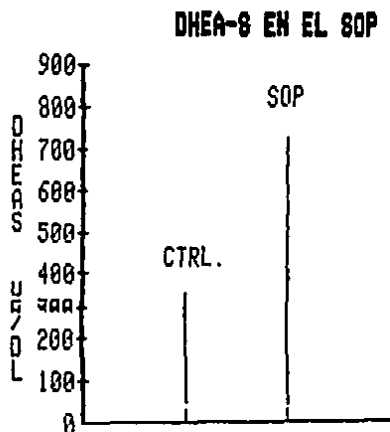


CONTROL: 1.55 \pm 1.34 (2 D.S.)

SOP: 4.29 \pm 4.76 (2 D.S.)

CONTROL: N=28 SOP: N=63

Fig. 2



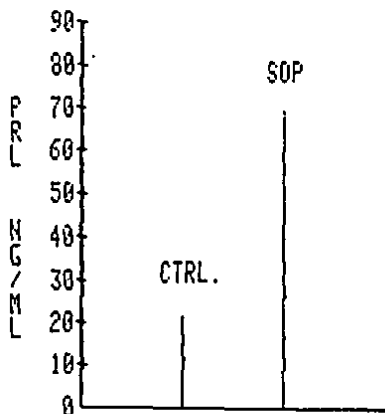
CONTROL: 189 \pm 143 (2 D.S.)

SOP: 388 \pm 345 (2 D.S.)

CONTROL: N=20 SOP: N=63

Fig. 3

PROLACTINA EN EL SOP

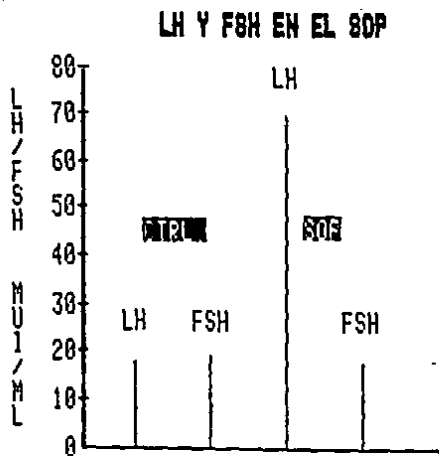


CONTROL: 11.48 \pm 9.88 (2 D.S.)

SOP: 26.22 \pm 43.32 (2 D.S.)

CONTROL: N=20 SOP: N=63

Fig. 4



CTRL: LH 8.19+/-9.28, FSH 8.7+/-9.9
 SOP: LH 24.28+/-45, FSH 9.6+/-8.26
 CONTROL: N=20 SOP: N=63

Fig. 5

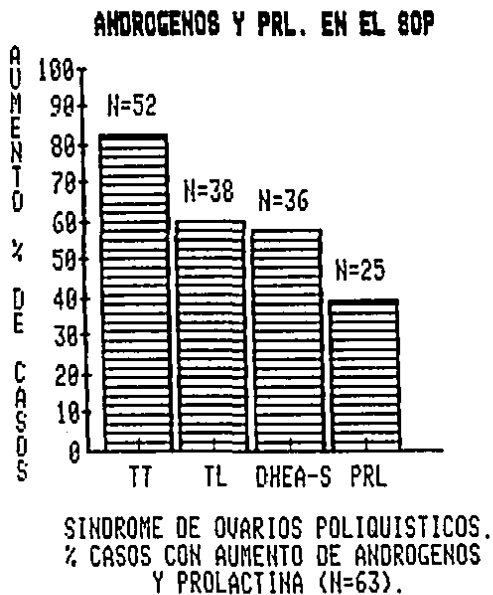


Fig. 6

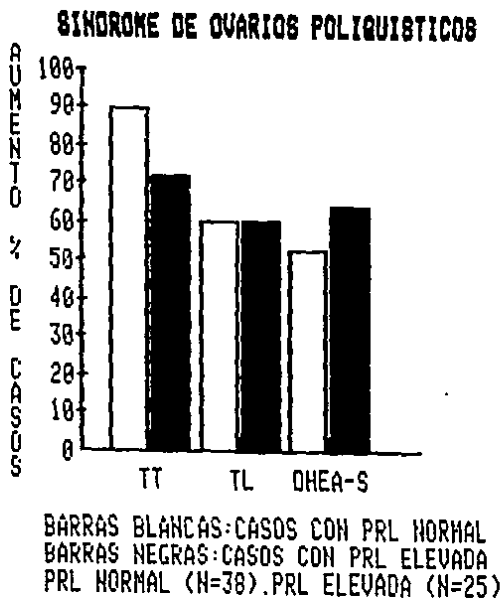


Fig. 7

CONCLUSIONES

V. CONCLUSIONES

La frecuencia de datos clínicos de hiperandrogenismo, -- presentes en la gran mayoría de las pacientes, fueron de -- grado moderado, lo cual está de acuerdo con lo comunicado -- en la literatura. Lo mismo puede decirse de la obesidad y -- de las alteraciones menstruales, incluyendo su inicio desde -- la menarquia.

En lo que se refiere a los parámetros hormonales para conocer el exceso de andrógenos circulantes, la medición de TT, TL y DHEA-S permitió detectar el hiperandrogenismo -- en el 98.4% de las pacientes (62 de 63 casos). La medición aislada de mayor utilidad para este propósito fue la TT, -- con un aumento en el 82%, seguida por la TL con 60%. No -- obstante, esta última determinación no puede considerarse -- como representativa del total de la testosterona circulante disponible a nivel tisular, puesto que existe normalmente -- una fracción de la TT no unida a SHBG, sino a otras proteínas séricas, que se comporta fisiológicamente como hormona -- libre, debido a su rápido tiempo medio de disociación (menor de 1 segundo).

En base a que la DHEA-S es secretada casi en su totalidad por las glándulas suprarrenales, podría inferirse que hubo una contribución importante de éstas al exceso de hormonas androgénicas, en el 57% de los casos en esta serie.

Como se mencionó, la PRL ejerce influencia sobre la-

esteroidogenesis adrenal, aumentando la secreción de DHEA-S. Como se observa en la fig. 7 fue mayor el porcentaje de casos en los que se elevó la TT en el grupo normoprolactinémico, sin haber diferencia en ambos grupos en cuanto a la TL. En cambio, la DHEA-S se encontró elevada con mayor frecuencia en el grupo hiperprolactinémico. Aunque estos hallazgos son congruentes con lo que se esperaba, las diferencias no fueron estadísticamente significativas. ($p < 0.5$).

En conclusión, aunque la medición aislada de TT serviría para diagnosticar un estado de exceso de andrógenos - en la gran mayoría de las pacientes con SOP, la determinación adicional de TL y DHEA-S, no solo cubriría casi el 100% de las mismas, sino que además proporcionaría una orientación en lo referente a la contribución de las glándulas suprarrenales en cada caso en particular.

La medición de PRL tendría dos propósitos: el primero sería en el diagnóstico diferencial de prolactinomas y SOP, y el segundo, determinar la conducta terapéutica a seguir si se confirma el diagnóstico de SOP. Al respecto, se ha logrado ovulación y fertilidad en pacientes con SOP, aún con valores de PRL dentro de lo normal, que han sido tratadas con agonistas dopaminérgicos (alfa-2-bromocriptina), -- inhibidores de la secreción de PRL.

Finalmente, una tendencia que ha recobrado actualidad, es la de tratar a las pacientes de SOP inhibiendo la -

función suprarrenal con glucocorticoides, usando dexametasona o prednisona a dosis bajas, con buenos resultados en cuanto a regularización de los ciclos menstruales, ovulación, fertilidad y disminución del hirsutismo.

BIBLIOGRAFIA

VI. BIBLIOGRAFIA"

1. Steini, Leventhal M C: Amenorrhea associated with polycystic ovaries. Am J Obstet Gynecol 29: 181, 1935.
2. Kirschner M A, Jacobs J B: Combined ovarian and adrenal-vein catheterization to determinate the site(s) of and - androgen overproduction in the hirsute women. J Clin Endocrinol Metab 33: 199, 1971.
3. Andrzej Milewicz et alif. Obstet Gynecol. 62: 601, 1983
4. Gillian C.L. Lachelin et alif. Adrenal function in normal women and women with polycystic ovary syndrome. J -- Clin Endocrinol Metab 49: 892, 1979.
5. Futterweit W, Deligdish L: Histopathological effects of exogenously administered testosterone in 19 female male-transsexuals. J Clin Endocrinol Metab 62: 16, 1986.
6. Greenblatt R B, Mahesh V. B.: The androgenic polycystic-ovary. Am J Obstet Gynecol 125: 712, 1976.
7. Kutten F et alif: Late onset adrenal hyperplasia in hirsutism. New Engl J. Med. 313: 224, 1985.
8. Schiebinger R J et alif: The effects of serum prolactin on plasma adrenal androgens and the production and metabolic clearance rate of dehydroepiandrosterone sulfate in normal and hyperprolactinemic subjects. J Clin Endocrinol Metab 62: 202, 1986.

9. Coney Pnjola: Polycystic ovarian disease. Fertil Steril-42: 667, 1984.
10. Lobo R A et alif: Psychological stress and increase in urinary norepinephrine metabolite platelet serotonin, -- and adrenal androgens in women with polycystic ovaries - syndrome. Am J Obstet Gynecol 145: 496, 1983.
11. Luciano A. et alif: Hyperprolactinemia in polycystic - ovary syndrome. Fertil Steril 41: 729, 1984.
12. Futterweit W.: Pituitary tumors and polycystic ovarian-disease. Obstet Gynecol 62: 745, 1983.
13. McKenna T J. et alif.: Prolactin in hirsute women. Acta Endocrinológica 106: 15, 1984.
14. Golzheiter J W. Axelrod L R.: Clinical and biochemical - features of polycystic ovarian disease. Fertil Steril - 14: 631, 1963.
15. Lachelin G. et alif.: Adrenal function in normal women- and women with the polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 49: 892, 1979.
16. Vermeulen A. et alif.: Effect of prolactin on plasma -- DHEA-S levels. J Clin Endocrinol Metab 44: 1221, 1977.
17. Mathur R S. et alif.: Relative value of prolactin and - gonadotropin determinations in the evaluation of hype-- randrogonic women. Fertil Steril 41, 2: 886, 1984.

18. Lobo R Kletzky et alif.: Prolactin modulation of dehydroepiandrosterone sulfate secretion. Am J Obstet Gynecol 138: 632, 1980.
19. Vermeulen A. et alif.: Prolactinomas testosterone binding globulin and endrogen metabolism. J Clin Endocrinol Metab 54: 409, 1982.
20. Seibel M. et alif.: Bromocriptine response in normoprolactinemic patients with polycystic ovary disease. Obstet Gynecol. 64: 213, 1984.
21. Lobo R. Kletzky E.: Normalization of androgen and sex-hormone binding glubulin levels after treatment of hyperprolactinemia. J Clin Endocrinol Metab 56: 562, 1983.
22. Rodriguez R L: et alif.: Effect of prednisone on plasma testosterone levels and on duration of phases of the menstrual cycle in hyperandrogenized women. Fertil Steril- 32: 408, 1979.
23. Spruce B. et alif.: Effect of bromocriptine in polycystic ovary syndrome. Clinical Endocrinology 20: 481. -- 1984.