



112707  
114  
UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
División de Estudios de Posgrado

ESTEROIDOGENESIS EN LA FALLA  
OVARICA PREMATURA

TRABAJO DE TESIS  
para obtener el grado de  
Especialista en Ginecología y Obstetricia  
presentado por:

MARIA CLAUDIA PEREZ BUENAVENTURA

Tutor: M. en C. Carlos Morán Villota

Sección de Ginecología Endocrina y Unidad  
de Investigación en Endocrinología,  
Hospital de Gineco-Obstetricia  
Luis Castelazo Ayala,  
Instituto Mexicano del Seguro Social

México, D. F.

FALLA DE ORIGEN

1990



## **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

	Pag.
Abreviaturas.....	i
Introducción.....	1
Objetivos.....	3
Hipótesis.....	4
Material y Métodos.....	5
Resultados.....	7
Discusión.....	8
Referencias.....	10

## ABREVIATURAS

1

FNW: Función Ovárica Normal

### Entidades Clínicas

FOP: Falla Ovárica Prematura

### Entidades Bioquímicas

Delta 5:

PS: Pregnenolona

17-OHPS: 17- hidroxipregnenolona

DHEA: Dehidroepiandrosterona

Delta 4:

P: Progesterona

17-OHP: 17-hidroxiprogesterona

A: Androsterona

T: Testosterona

DHT: Dehidrot testosterona

E2: Estradiol

DOC: Desoxicorticosterona

### Enzimas

21-OH: 21-hidroxilasa

3-HSD: 3 $\beta$ -ol-hidroxiesteroide-deshidrogenasa

11-OH: 11 $\beta$ -hidroxilasa

### Laboratorio

RIA: Radioinmunoanálisis

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

La FOP, se caracteriza por el cese de la función ovárica antes de los 35 años. En estas pacientes se observa un crecimiento normal durante la adolescencia y la mayor parte de ellas no tienen anomalías genéticas demostrables (1-3).

El cese de la función ovárica se asocia a la presencia de una baja concentración de estrógenos y niveles aumentados de gonadotropinas hipofisarias en suero (4). Los síntomas asociados son secundarios a la deficiencia de estrógenos, como los trastornos vasomotoros, la ansiedad, la inestabilidad emocional, la vaginitis atrófica y la osteoporosis (1-2).

En la mujer los ovarios y las glándulas suprarrenales secretan hormonas esteroides. Cuando existe FOP solamente la suprarrenal continúa con la secreción de estas hormonas (3-5).

El proceso de la síntesis de precursores esteroideos, andrógenos y estrógenos, conocido como "esteroidogénesis" se realiza en las glándulas suprarrenales y los ovarios, por medio de una serie de enzimas compartidas por estos órganos. Por consiguiente, algunos productos intermedios secretados por la suprarrenal se terminan de procesar en los ovarios y viceversa (1-2,6).

Las pacientes con FOP, obviamente no sintetizan esteroides a nivel ovárico o lo hacen en forma mínima (3,7-8). Se puede decir que los precursores esteroideos y los andrógenos en estas pacientes provienen casi exclusivamente de las suprarrenales.

Este hecho permite evaluar la esteroidogénesis suprarrenal y compararla cuando la función ovárica es normal. Además, evaluando

la síntesis hormonal esteroidea de este grupo testigo y sustrayendo la producción de esteroides del grupo con FOF, podemos inferir indirectamente la participación ovárica en la esteroidogénesis (3,9-14).

## OBJETIVOS

Establecer cuantitativamente la liberación de algunos precursores esteroides, andrógenos y cortisol en mujeres con actividad ovárica normal y en pacientes con FOP.

## H I P O T E S I S

La secreción de precursores esteroides y andrógenos, es menor en las pacientes con FOP que en las mujeres con función ovárica y suprarrenal normales.

Existen diferencias en las proporciones de los precursores esteroides y andrógenos entre las pacientes con FOP y las mujeres con función ovárica y suprarrenal normal.



## MATERIAL Y MÉTODOS

1. En este estudio se incluyeron siete pacientes con diagnóstico de PCP captadas en la Sección de Ginecología Endocrina del Hospital "Luis Castelazo Ayala" del Instituto Mexicano del Seguro Social, con los siguientes criterios de inclusión:
  - Pacientes con edades comprendidas entre 20 y 34 años.
  - Amenorrea secundaria con presencia de hipergonadotropismo.
  - Fenotipo y pubertad aparentemente normales.
  - Estudio genético normal en cariotipo con bandas.
  - Estudio laparoscópico pélvico sin alteraciones anatómicas en los órganos sexuales femeninos.
  - Biopsia de ovarios con ausencia de folículos primarios, con fibrosis intersticial, sin infiltrado linfocitario compatible con proceso autoinmune.
  - Estudio metabólico con niveles de calcio y fósforo en suero dentro de límites normales.
2. Se incluyeron ocho mujeres como grupo testigo, con los siguientes criterios de inclusión:
  - Mujeres con edades comprendidas entre 27 y 29 años.
  - En fase folicular temprana.
  - Con función ovárica y suprarrenal normales.
3. A las quince mujeres (pacientes y grupo testigo), se les practicó una prueba de estimulación con ACTH (Dortrosyn, Organon, Orange N.J.). El primer día se tomó una muestra de

5 ml de sangre para las determinaciones basales hormonales a las 8:00 h. Se administró 1 mg de dexametasona por vía oral a las 21:00 h con el objeto de suprimir la actividad suprarrenal (15). El segundo día, se tomó una muestra sanguínea a las 8:00 h y luego se aplicó 0.25mg de ACTH, tomando muestras de sangre a los 60', 120' y 180', para determinaciones hormonales en cada uno de los tiempos.

Se realizó un análisis cuantitativo de la secreción hormonal de la glándula suprarrenal en los diferentes tiempos previamente establecidos en los pacientes con FCP y los resultados se compararon con los obtenidos en las mujeres controles para poder establecer las diferencias entre estos grupos.

4. Se realizó el análisis cuantitativo de la función de la glándula suprarrenal y ovárica con base en el resultado de la testosterona, ya que esta hormona evalúa de una forma indirecta la mayor parte de los pasos de la esteroidogénesis.

## RESULTADOS

La determinación de testosterona basal, como los valores de la misma en respuesta a la estimulación con corticotropina, en las pacientes con FOP se indican en la Fig. 1, y los correspondientes a las mujeres con FON se indican en la Fig. 2.

La comparación de los promedios de la testosterona de ambos grupos de mujeres (pacientes y testigos) se representa en la Fig. 3. Al realizar el análisis estadístico por medio de la prueba U de Mann-Whitney se encontró que los valores de testosterona de las pacientes con FOP eran significativamente menores que los de las mujeres con FON ( $p < 0.048$ ).

Al sustraer los promedios de los valores de testosterona de las mujeres con FON de los valores obtenidos en las pacientes con FOP se obtiene indirectamente los valores correspondientes a la síntesis ovárica como se muestra en la Fig. 4. Llame la atención la aparente inhibición de la testosterona con la dexametasona y su estímulo posterior con la ACTH.

Estos resultados significan que aunque la corticotropina participa estimulando la esteroidogénesis a nivel suprarrenal, el ovario también tiene una acción activa en la producción de esteroides, probablemente sintetizados en forma inicial en la suprarrenal y cuya cantidad corresponde al área bajo la curva de la Fig. 4.

## D I S C U S I O N

La FOP es un padecimiento que se caracteriza por presentar amenorreas secundaria asociada a hipergonadotropismo hipoestrogénico, en mujeres con cariotipo 46 XX, antes de los 35 años de edad (8).

La corteza suprarrenal está formada por tres zonas de las cuales la zona interna o zona reticular es la encargada de la producción de esteroides predominantemente andrógenos.

Todos los esteroides adrenocorticales son sintetizados por células adrenales a partir del colesterol, siendo la pregnenolona el precursor común en la vía de síntesis.

La glándula suprarrenal contribuye con un 50% de la testosterona, la dehidrotestosterona y la androstendiona, y un 60% a un 90% de la dehidroepiandrosterona y su sulfato. Además, contribuye con el 100% del deoxicortisol, mientras que el ovario aporta el 100% del estradiol y la mayor parte de la progesterona y la 17-hidroxiprogesterona durante la fase luteínica (2,6-7).

El hallazgo de este trabajo de una aparente respuesta ovárica a la estimulación con ACTH, como se esquematiza en la Fig. 4 puede indicar que si bien la corticotropina estimula únicamente a la suprarrenal, los metabolitos sintetizados pueden pasar al ovario donde finalizan su proceso metabólico con la producción de otros precursores y andrógenos.

La otra posibilidad sería que el ovario también tenga receptores para corticotropina.

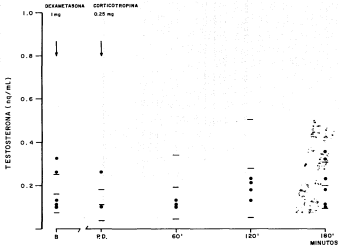
Aunque en este trabajo inicial solo se determinaron los valores para testosterona, es importante mencionar que esta hormona está midiendo indirectamente la síntesis de todos los precursores de la esteroidogénesis y por lo tanto estas conclusiones se pueden ampliar a toda la síntesis esteroidea.

Tabla 1. Resultados de testosterona en suero en siete pacientes con Falla Ovárica Prematura

	X	D.E.
Basal	0.16	0.09
Después de dexametazona	0.11	0.07
60 minutos	0.19	0.18
120 minutos	0.28	0.23
180 minutos	0.20	0.11

Tabla 2. Resultados de testosterona en suero en ocho pacientes con función ovárica y suprarrenal normales

	X	D.E.
Basal	0.31	0.2
Después de dexametasona	0.12	0.05
60 minutos	0.40	0.12
120 minutos	0.41	0.19
180 minutos	0.29	0.15





ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Figura 1. Resultados de la medición de testosterona en suero de siete pacientes con Falta Ovárica Prematura en forma basal, después de la inhibición con dexametasona y posterior al estímulo con corticotropina.

Se indica con líneas los promedios y la primera desviación estándar en cada una de las mediciones.

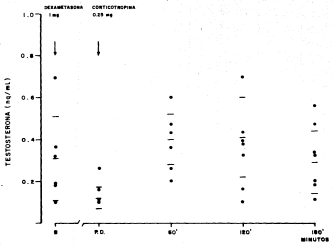


Figura 2. Resultados de la medición de testosterona en suero de ocho pacientes con Función Ovárica Normal en fase basal, después de la inhibición con dexametasona y posterior al estímulo con corticotropina.

Se indica con líneas los promedios y la primera desviación estándar en cada una de las mediciones.

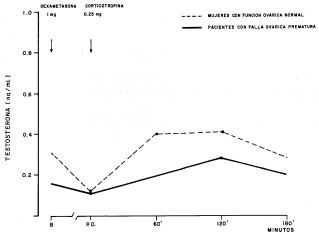


Figura 3. Comparación de los promedios de los valores de testosterona en suero de siete pacientes con Falla Ovárica Prematura ( --- ) y en ocho mujeres con Función Ovárica Normal ( \_ \_ \_ ). Se observa que las mujeres con Función Ovárica Normal presentaron mayores promedios de testosterona en cada uno de los tiempos evaluados.

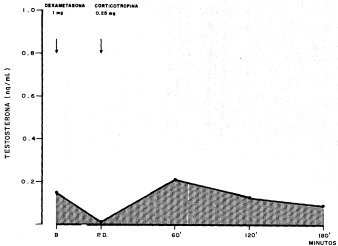


Figura 4. Diferencia de los niveles de testosterona en suero entre un grupo de ocho mujeres con Función Ovárica Normal y siete pacientes con Falta Ovárica Prematura, representando indirectamente la secreción ovárica de testosterona. Llame la atención la inhibición con dexametasona y el posterior estímulo con la corticotropina.

## BIBLIOGRAFIA

1. Shearson; Clinical Reproductive Endocrinology, Churchill Livingstone, Hong Kong, 1965. Ch 7-25.
2. Yen SSC, Jaffe RB: Reproductive Endocrinology, Saunders, Philadelphia 1966
3. Coulan C: Premature Gonadal Failure. Fertil Steril 36:643, 1982
4. DeMoraes-Buchanan M, Jones GS: Premature Ovarian Failure. Fertil Steril 18:440, 1967
5. Kinch RAN, Plunkett ER, Scott HS, Carr DH: Primary Ovarian Failure: a clinicopathological and cytogenetic study. Am J Obstet Gynecol 91:630, 1965
6. Guyton AC: Tratado de Fisiología Médica. Interamericana, México, 1977
7. Danforth, CH: Tratado de Obstetricia y Ginecología. Interamericana, México, 1967
8. Kinch RAN, Plunkett ER: Primary ovarian Failure. A J Obstet Gynecol 91: 597, 1969
9. Rodríguez E, Castorena LE, Ortiz García M, Rodríguez Jurado P: Síndrome de ovario refractario Inferor de tres casos. Ginecol Obstet ( Mex ) 50: 1127, 1981
10. Dewhurst JC, Koon daSe, Ferreira PH: The resistant ovary syndrome. Br J Obstet Gynaecol 82: 341, 1975
11. Koninckx PH, Brosens I: The gonadotropin resistant ovary syndrome as a cause of secondary amenorrhea and infertility. Fertil Steril 28:926, 1977
12. Xia ME: "Gonadotropin-resistant ovaries" syndrome in association with secondary amenorrhea. Am J Obstet Gynecol 120 : 227, 1974
13. Coulan C, Kopers SD, Randall RV: Premature ovarian failure: Evidence for the autoimmune mechanism. Fertil Steril 36:238, 1981



14. Zárate A, Casales ES, Soría J, León C, Garrido J, Fonseca S: Refractory postpartum ovarian response to gonadal stimulation in nonlactating women. *Obstet Gynecol* 44:819, 1974
15. Medina M, Herrera J, Flores M, Bermúdez JA, Zárate A: Normal ovarian function in a mild form of late-onset 3 $\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *Fertil Steril* 46:1021, 1986
16. Cravigno MC, Ulloa-Aguirre A, Bermúdez JA, Herrera J, Lisker R, Méndez JP, Pérez-Palacios G: A new inherited variant of the 3 $\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase-isomerase deficiency syndrome. Evidence for the existence of two isoenzymes. *J Clin Endocrinol Metabolism* 63:369, 1986
17. Siegel S: *Estadística no paramétrica*. Trillas, México, 1963 Cap 7
18. Downie MM, Heath RW: *Métodos estadísticos aplicados*. Harla, México, 1973 Cap 13