

11217
54
2 ej

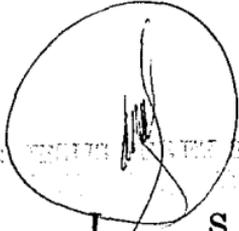


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

"INDUCCION DE OVULACION CON FSH PURA EN OVARIOS POLIQUISTICOS: EXPERIENCIA INSTITUCIONAL"

DR. SAMUEL KARCHMER
SERVICIO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
PROFESOR TITULAR



DR. VALENTIN IBARRA CHAVARRIA

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
P R E S E N T A :
DR. JOAQUIN GLORIA MONROY

TUTOR:
DR. VALENTIN IBARRA CHAVARRIA



MEXICO, D. F.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

1991



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

	Página
INTRODUCCION	1
ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS	8
MATERIAL Y METODOS	22
RESULTADOS	26
COMENTARIO	36
CONCLUSIONES	40
BIBLIOGRAFIA	41

INTRODUCCION

En la Ginecología moderna, corresponde a uno de los interesantes y más controvertidos capítulos el concerniente a la reproducción y por ende a la dificultad para la concepción.

Un gran número de parejas acuden día a día a consultar al Ginecólogo por problemas de esterilidad. Como consecuencia, en las últimas décadas se han desarrollado innumerables investigaciones clínicas con el propósito de ofrecer a estas parejas, nuevas posibilidades o mejores expectativas en la capacidad de la reproducción.

Este hecho ha permitido una serie de avances y logros extraordinarios en el conocimiento de la fisiología reproductiva, así como en el desarrollo de las técnicas y tratamientos apropiados.

Si bien es cierto que con las técnicas actuales, el médico cada vez es más apto para resolver problemas reproductivos, es un hecho que las pacientes cuya causa de esterilidad es exclusivamente anovulatoria, son el grupo que tiene más posibilidades de ver incre-

mentado su potencial de fertilidad, merced a un manejo terapéutico racional e individualizando.

En la literatura mundial no se ha establecido un criterio uniforme para definir los conceptos de esterilidad e infertilidad, incluso en algunos lugares, éstos términos son utilizados como sinónimos. Para establecer que existe esterilidad se considera que una pareja es incapaz de concebir después de un tiempo determinado (1 a 2 años) de relaciones sexuales sin control voluntario. Siempre se deberá tomar en cuenta la edad, tiempo de vida sexual activa y los antecedentes generales de la pareja. De esta forma, se permite clasificar a la esterilidad en:

PRIMARIA. Cuando la pareja no ha logrado un embarazo nunca.

SECUNDARIA: Cuando la pareja tiene el antecedente de uno o varios embarazos y después del último transcurre más de un año en exposición, sin concebir.

Del mismo modo, la justificación para su estudio dependerá de estos mismos índices, así se deberán estudiar aquellas parejas que teniendo menos de 25 años de edad, no han concebido en dos años de exposi-

ción. Aquellas parejas en las que la mujer tiene entre 25 y 30 años de edad y no concibe en un año de exposición y por último, las parejas cuya mujer tiene 30 años de edad con seis meses de exposición.

(1)

En muchos estudios de epidemiología de la esterilidad, cuya incidencia se estima desde un 10 a un 25% dentro de la población general, calculándose en los Estados Unidos que entre un 10 a 15% de las parejas no logran embarazo después de por lo menos un año de vida marital y sin utilizar métodos anticonceptivos, ésto representa nada más en éste país, un número aproximado de 2.8 millones de parejas. De estos, se estima a su vez que los factores atribuibles a la mujer, corresponde en un 40 a 50%; siendo de suma importancia los concernientes a la función endocrina ovárica, (anovulación crónica y disfunción ovulatoria) en 23 a 24% y por alteración tubaria de 20 a 30%, otros autores reportan hasta 40%. (5)

Dentro de estas principales causas de esterilidad dependientes del sexo femenino, se establecen a partir de los años cincuentas, significantes progresos en su entendimiento, la introducción de mecanismos hormo-

nales y farmacológicos de la ovulación. Si bien su frecuencia es variable, se estima sea responsable aproximadamente del 15 al 25% dentro de las causas generales de esterilidad. (4, 7)

La etiología de la anovulación implica diversos factores, lo cual confiere a esta anormalidad un complejo análisis. Al sistema reproductor endócrino de la mujer, le caben esencialmente dos funciones:

- 1) La liberación de un óvulo maduro apto para la fecundación, y
- 2) La inducción de aquellos cambios necesarios para la implantación del huevo y su ulterior mantenimiento.

Este sistema, integrado por diferentes estructuras, situadas a distintos niveles anatómicos, incluye el aparato genital. La comunicación de estos niveles y su integración, está asegurada por hormonas segregadas en las diferentes estructuras y éstas además de actuar específicamente sobre sus efectos naturales, tienen la capacidad de influir sobre los niveles más altos o superiores al de su producción a modo de regular así su propia secreción e integrar el sistema.

En términos generales, cualquiera que sea la causa que afecte al sistema reproductor, se puede producir un similar gradiente de progresiva insuficiencia, la cual se expresa desde el punto de vista patológico por: Acortamiento de la fase folicular, insuficiencia de la fase lútea, anovulación normoestrogénica (con mantenimiento de la maduración folicular), y finalmente por anovulación hipoestrogénica (con ausencia de maduración folicular).

Todos éstos cuadros se expresan sintomatológicamente por diversas alteraciones menstruales (opsomenorrea, oligomenorrea, amenorrea y sangrado genital anormal).

Es conocido que las pacientes con Síndrome de ovarios Poliquísticos, se asocian clínicamente a la presencia de: Opsomenorrea, anovulación y por lo tanto, esterilidad. Estas pacientes integran una disfunción hipotálamo hipofisaria, en la que se ha observado y reportado la presencia de niveles séricos de Hormona Luteinizante (LH), andrógenos y Estrona elevados; así como la presencia de niveles séricos normales de Estradiol y niveles bajos o normales de Hormona Folículoestimulante (FSH), con múltiple formación de folículos inmaduros. (2)

La inducción de ovulación se trata frecuentemente en éstas pacientes con Citrato de Clomifeno, medicamento útil e insustituible en casos seleccionados del que se han reportado tasas de ovulación del 50 al 83% y de embarazo del 11 al 56%.

Para este 20 al 50% de fallas terapéuticas se infiere, existe la alternativa del tratamiento a base de Gonadotropinas Menopáusicas Humanas, con éxito relativamente frecuente, sin embargo este manejo se ha asociado con una alta incidencia de hiperestimulación, ya que estos preparados contienen la misma cantidad tanto de LH como de FSH. (11, 15, 19)

Dado que las pacientes con Síndrome de Ovarios Poliquísticos tienen niveles endógenos elevados de LH, los suplementos de esta hormona, teóricamente no son necesarios para obtener la ovulación y por lo tanto la administración de dosis bajas de FSH pura pueden ser suficientes para cubrir la insuficiencia de la misma en este Síndrome y estimular así la ovulación.

El propósito de esta Tesis es presentar la experiencia institucional del manejo de pacientes con diagnóstico de Síndrome de Ovarios Poliquísticos --

en quienes se estimuló directamente al ovario con FSH para proporcionar el desarrollo folicular, la ovulación y consecuentemente el logro de un embarazo.

ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

El síndrome de Ovarios Poliquisticos es un estado de desequilibrio hormonal crónico.

La real incidencia de este síndrome es difícil de establecer, pudiendo ser aproximadamente de un 1% de la población femenina, aunque han sido reportados porcentajes tan altos como el 5% entre mujeres con problemas de esterilidad. Los últimos números pueden ser poco más bajos, sin embargo, debido a que del 10 al 20% de las mujeres con problemas de esterilidad tienen anomalías ovulatorias y el Síndrome de Ovarios Poliquisticos pertenece a una de estas variantes, éste puede estar asociado a la mitad de estos casos. Adams encontró Ovarios Poliquisticos en un 26% de 173 mujeres estudiadas en clínica de endocrinología ginecológica con problema de amenorrea y en 87% en pacientes con oligomenorrea.

Franks encontró que más del 50% de mujeres que presentaban problemas de ovulación tuvieron evidencias ultrasonográficas de Ovarios Poliquisticos. (7)

Clásicamente éste Síndrome se define por la asociación presente de anovulación persistente y un agrandamiento bilateral de los ovarios, causado por la

presencia de múltiples quistes. En un principio el cuadro fue definido por la presencia del hecho anatómico, factible de ser corregido quirúrgicamente.

En la actualidad el Síndrome de Ovarios Poliquísticos se define por la presencia de un conjunto de hechos clínicos y modificaciones bioquímicas con los dos siguientes rasgos característicos:

- 1) Excesiva producción de andrógenos por el ovario.
- 2) Inapropiada secreción de gonadotropinas.

Clínicamente las pacientes presentan anovulación normoestrogénica, moderado hirsutismo y frecuente obesidad, pudiendo haber o no agrandamiento bilateral de los ovarios. La triada clásicamente presentada, fue descrita por Stein y Leventhal y consiste en: Amenorrea, hirsutismo y esterilidad. (3, 6, 7)

Desde el punto de vista endocrino se observa:

- 1) Valores normales de estradiol plasmático y valores elevados de estrona, de modo que se altera la relación normal entre ambas.

- 2) Valores basales bajos de FSH y valores altos y mantenidos de LH, con una característica ausencia del pico ovulatorio, el cual posiblemente es el rasgo diagnóstico de mayor valor.

- 3) Valores normales o discretamente elevados de testosterona, androstenediona y muy ocasionalmente sulfato de dehidroepiandrosterona.

Anatómicamente los ovarios se caracterizan por la presencia conjunta de varios folículos en diferentes grados de madurez y atresia. Macroscópicamente el ovario puede tener hasta el doble del tamaño normal, un color gris perla y una corteza lisa y firme, sin rastros de formación de cuerpo amarillo y los quistes presentan un color azulado, la túnica puede estar tan engrosada y fibrosa que su resección muestra una cápsula gruesa. La túnica cortical engrosada y fibrótica contiene muchos folículos primordiales atrapados. Es frecuente la marcada hiperplasia de las células de la teca interna en las paredes de los folículos atrésicos. Se ha sugerido que éstas células son activamente androgénicas y pueden ser responsables de virilismo. (6)

El cuadro correspondiente al Síndrome de Ovarios Poliquísticos, establece un verdadero círculo vicioso, caracterizado por las siguientes alteraciones, sin que se pueda precisar cuál es la inicial o desencadenante:

- 1) El ovario produce mayor cantidad de andrógenos que normalmente, como consecuencia de una alteración en su esteroidogénesis, en la cual está bloqueada la normal aromatización de andrógenos a estrógenos. Ello produce en forma local una acción androgénica predominante y responsable de la atresia folicular, mayor desarrollo tecal y espesamiento de la cápsula.
- 2) A nivel periférico, hay elevada conversión de andrógenos a estrógenos (estradiol y estrona).
- 3) Como consecuencia del elevado y persistente nivel de andrógenos y estrógenos, se produce una inadecuada retroalimentación sobre el eje hipotálamo-hipófisis, aumenta la sensibilidad del lóbulo anterior de la hipófisis a la GnRh y en consecuencia resulta una liberación sostenida y elevada de LH.

A la disminuída liberación o secreción de FSH, contribuye además la inhibina de origen ovárico, la cual se observa aumentada en éstos cuadros. Hasta la fecha, no se ha encontrado alteración en el funcionamiento de los sistemas de retroalimentación positiva y negativa, los cuales aparentemente mantienen su actividad normal. (22)

El manejo de el Síndrome de Ovarios Poliquísticos está dirigido hacia los tres más comunes signos; la alteración menstrual, la esterilidad y el hirsutismo. En la mayoría de los pacientes el tratamiento es efectivo, redundando en la regulación de los ciclos menstruales, la disminución de la androgenemia y la inducción de la ovulación, al último aspecto existen considerados diferentes cuadros terapéuticos, los cuales se han desarrollado en base al conocimiento cada vez más profundo de la fisiopatología de esta entidad.

Es conocido que las pacientes con anovulación por diagnóstico de Ovarios Poliquísticos, responden en un 70 a 80% con ovulación al manejo terapéutico con Citrato de Clomifeno, estrógeno debil no esteroideo activo oralmente relacionado en forma distante con el Dietilestilbestrol que ha sido usado durante muchos

años como agente de primera línea para inducir la ovulación. El Clomífeno, con su estructura similar de estrógeno, actúa como un inhibidor competitivo de estradiol y se une a los receptores de estrógenos en el hipotálamo y la pituitaria anterior. Mediante la inhibición del efecto de retroalimentación negativo de los estrógenos endógenos, se elabora GnRh con la consecuente liberación de gonadotropinas en la hipófisis anterior. A continuación los niveles endógenos de FSH aumentan, siguiendo la maduración folicular. El aumento de los niveles de estradiol, producen un efecto de retroalimentación positivo en el hipotálamo y la hipófisis con una expresión de LH como resultante. La ovulación se presenta en aproximadamente 80% de los casos y de estos el 40 a 50% llegan a lograr embarazo. (21-23)

Asimismo, las gonadotropinas menopáusicas humanas, han sido usadas para inducir la ovulación en pacientes con Síndrome de Ovarios Poliquísticos con diversos resultados y una elevada incidencia de efectos colaterales. (15, 16)

Sin embargo, desde que se demostraron la presencia de los receptores para LH y FSH en el folículo

se sabe que la participación de ésta última para iniciar el crecimiento folicular y propiciar su maduración es el evento más importante para desencadenar el fenómeno de la ovulación. (13)

La Hormona Folículo Estimulante (FSH) como su nombre lo indica, es esencial para el crecimiento y desarrollo normal del folículo. Aunque en forma temprana fueron administrados exitosamente extractos de hipófisis, éstas eran sustancias impuras y tuvieron una aplicación limitada. El desarrollo de filtración en Gel originó cantidades limitadas de FSH purificada de hipófisis para ensayos clínicos.

Aproximadamente 70 mgs de LH y 20 mgs de FSH se pueden obtener de 1,000 glándulas humanas.

En 1965 Gemzell reportó ovulación inducida con FSH "pura" y hormona gonadotropina coriónica en una paciente con Síndrome de Ovarios Poliquisticos. Otro estudio también utilizó FSH pura (extraída de hipófisis humana) en 10 pacientes con Ovarios Poliquisticos que habían sido resistentes al Citrato de Clomifeno. (24)

La capacidad para obtener gonadotropinas de orina de postmenopáusicas, creó un abundante recurso de FSH. Para absorber las columnas en Gel de LH se utilizan anticuerpos antigonadotropina coriónica humana, aislandose una FSH altamente purificada. En noviembre de 1986 la FSH urinaria llegó a estar disponible para uso clínico en los Estados Unidos.

FARMACOLOGIA.

La hormona folículoestimulante es una glucoproteína ácida con un peso molecular aproximado de 33,000. Está compuesta por una subunidad alfa hormono inespecífica, y una subunidad beta hormono específica. La subunidad alfa contiene 89 aminoácidos con 2 carbohidratos ligados a aspargina en las posiciones 49 y 75. La cadena larga de la subunidad beta contiene entre 108 y 115 aminoácidos. Hay 2 carbohidratos residuales ligados a Aspargina en las posiciones 7 y 24. La total composición de la FSH humana es 27% de carbohidratos y 73% de proteínas aproximadamente.

El gen para la subunidad alfa ha sido aislado y asociado al brazo largo del cromosoma 6 (6q). El

gen para la subunidad beta ha sido aislado y asociado al cromosoma 11p. Los pacientes con deficiencia en el locus gel 11p13, no poseen subunidad beta de FSH. -- (22)

FISIOLOGIA

La foliculogénesis inicia tempranamente en el ciclo menstrual normal. Un grupo de folículos comienza su desarrollo, las células de la granulosa, se autodiferencian de escamosas a cuboides en su apariencia, es durante esta transición que aparecen los receptores para FSH. El número absoluto de receptores no se incrementa más allá de este momento. La fase folicular temprana de FSH es importante para el reclutamiento del folículo. Tal como el folículo se desarrolla, además adquiere receptores para estradiol, progesterona, testosterona y glucocorticoides. Así, FSH se requiere para el desarrollo de la fase secundaria tardía y el estadio terciario temprano. El folículo dominante continúa su desarrollo en presencia de niveles declinantes de FSH merced a su enriquecimiento en receptores específicos para dicha hormona. FSH cruza la lámina basal y se une a los receptores de FSH en la membrana de las células de la granulosa, activando la adenilciclase, con lo cual se sintetiza

el segundo mensajero intracelular adenosin 3', 5'-monofosfato cíclico (AMPC), el aumento en AMPC resulta de la fosforilación de las proteínas reguladoras. Los estrógenos incrementan la acción de FSH a través de su efecto positivo sobre FSH estimulada, AMPC, y AMPC dependiente de la proteinkinasa. Este mecanismo permite a las células de la granulosa responder con efecto máximo a los ya disminuídos niveles de FSH en el líquido folicular. Sin embargo, FSH sólo puede ser identificada en el líquido folicular cuando la relación de estrógenos/andrógenos exceden a 1. Por esta razón, condiciones tales como el Síndrome de Ovarios Poliquísticos, en la cual los niveles de andrógenos predominan, se exponen las células de la granulosa a sólo cantidades limitadas de FSH.

Al tiempo que el crecimiento folicular continúa, son secretados menores niveles de inhibina y estrógeno, éstos dos elementos inhiben además la secreción hipofisiaria de FSH. La secreción hipofisiaria de LH estimula el estroma ovárico para secretar andrógenos que serán usados como precursores para la producción de estrógenos. Todo esto se complementa a través de la acción de FSH; ésta estimula: La inducción de la enzima aromatasa y los receptores de LH. Los andrógenos causan también atresia folicular del grupo en desa-

rollo de folículos y son en parte responsables de la selección del folículo dominante. Una vez que se continúa el crecimiento folicular, resulta también un incremento en los niveles de estradiol, lo cual estimula a la hipófisis para secretar un pico de LH y en consecuencia sobreviene la ovulación. Los niveles en líquido folicular de FSH aumentan durante este tiempo, y se presume que esto es responsable de la expansión del cumulus. (4)

En pacientes con alteraciones de la ovulación, el ciclo menstrual se altera y los eventos ordenadamente interactivos que toman lugar en el eje hipotálamo-hipófisis-ovario, se ven trastornados. En pacientes con amenorrea hipotalámica existe una deficiencia mixta de LH y FSH. Las pacientes con Ovarios Poliquísticos, secretan un exceso relativo de LH, resultando en la producción de más andrógenos por el estroma, que pueden ser aromatizados a estradiol, como resultado de este exceso de andrógenos, también hay una conversión en el tejido adiposo y otros periféricos a el estrógeno debil estrona, con lo cual se inhibe además la secreción hipofisiaria de FSH, el resultado final es un estado sostenido de desbalance hormonal que origina obesidad, hirsutismo y anovulación. (22)

INDICACIONES.

Las pacientes con Ovarios Poliquisticos al tener una relativa deficiencia de FSH representan un grupo susceptible de esta posibilidad terapéutica para recuperar su ciclo de una manera fisiológica.

La FSH ha sido utilizada también con incremento en su frecuencia para estimular la sobreovulación asociada con la fertilización asistida. (10, 24)

La inducción de ovulación en pacientes con amenorrea hipotalámica ha tenido prácticamente nulo éxito, dado que en esta entidad existe deficiencia de ambas hormonas, LH Y FSH.

ESQUEMAS TERAPEUTICOS.

Debido a que el Síndrome de Ovarios Poliquisticos es una estado de desbalance hormonal con una deficiencia relativa de FSH un protocolo con dosis bajas, establece la posibilidad en un extenso período de tiempo de corregir este desbalance hormonal. Las dosis administradas en este esquema son entre 40 y 150 UI/día por intervalos arriba de 42 días. Cuando

son administrados por intervalos arriba de 42 días. Cuando son administrados unos adecuados niveles de FSH, los niveles de estradiol se elevan y resulta un pico endógeno de LH sin requerir hormona gonadotropina coriónica como apoyo. La tasa de embarazo es aceptable con desarrollo de únicamente un folículo preovulatorio, sin evidencia de sobre estimulación. Desafortunadamente dada la duración de la administración tan prolongada, éste régimen resulta impráctico.

Dosis altas: El éxito inicial y la seguridad del regimen de dosis bajas de FSH originó nuevos ensayos clínicos con dosis mayores con la finalidad de disminuir la duración del tratamiento. Así, la FSH fue administrada en dosis de 150 a 365 UI/día. El resultado fue nacimientos múltiples y sobre estimulación como secuela directa, por lo tanto dado el riesgo potencial de este esquema para la corrección de la anovulación, no es recomendado en pacientes con Síndrome de Ovarios Poliquísticos.

Dosis intermedias: En virtud de evitar las complicaciones potenciales de los esquemas de dosis altas y acortar la duración de tratamiento de los esquemas con dosis bajas, se establecieron investigaciones

con dosis intermedias. Las dosis de 75 a 225 UI/día, se esperaba que las dosis intermedias podrían originar un adecuado pico de LH y que no sería necesario administrar hormona gonadotropina coriónica para estimular la ovulación, sin embargo a pesar del adecuado desarrollo del tamaño del folículo preovulatorio y adecuados niveles de estradiol, el pico de LH espontáneo sólo ocurre en menos de la mitad de los ciclos y muchas de las pacientes con este esquema presentan fases lúteas cortas.

El deseo de desarrollar un protocolo adecuado para el tratamiento de las pacientes con Síndrome de Ovarios Poliquísticos que pueda ser seguro y efectivo, ha resultado en un régimen de dosis intermedias pudiendo utilizar hormona gonadotropina coriónica como un apoyo y usando un adecuado monitoreo con mediciones de estradiol y seguimiento ultrasonográfico. (8, 12, 14, 17)

MATERIAL Y METODOS

Se presenta el reporte de diez pacientes de la Clínica de Esterilidad, sometidas a tratamiento con FSH pura, para inducción de ovulación, en un período de 9 meses. Comprendido entre el 1º de marzo y el 15 de noviembre de 1990. Dentro del Instituto Nacional de Perinatología.

Las pacientes incluidas en el estudio, pertenecen al Grupo II de anovulación según la OMS y en ellas se había realizado estudio clínico completo, integrándose el diagnóstico de Síndrome de Ovarios Poliquísticos.

Todas las pacientes fueron consideradas sanas y no existía en ellas ninguna otra entidad patológica de orden endócrino.

El límite de edad para inclusión en el estudio fue de 37 años.

En todas las pacientes se excluyó cualquier otro factor de esterilidad (tuboperitoneal, cervicovaginal, uterino, masculino, etc.)

Todas las pacientes contaron con determinaciones hormonales basales de FSH, LH, Estrógenos, Prolactina, Testosterona y Progesterona.

En todas ellas se observaron niveles bajos o normales de FSH y niveles mayores o elevados de LH con una relación 3/1.

Como tratamiento de primera elección para inducir ovulación, éstas pacientes habían recibido por lo menos 6 ciclos de Citrado de Clomifeno, en dosis progresivamente incrementadas hasta 200 mgs y de acuerdo al esquema seguido por la Clínica de Esterilidad. Sin haber logrado ni por clínica ni por laboratorio, evidencia de ovulación.

Tentativamente el estudio se pretendía establecer sobre dos grupos de pacientes a uno de los cuales se administraría Hormona Gonadotropina Coriónica y un grupo sin la administración de ésta, y solo bajo tratamiento con FSH, dado que está descrito en la literatura que la estimulación realizada únicamente con ésta hormona, frecuentemente se asocia a fases luteas cortas y se intentaba analizar la posibilidad de esta respuesta.

ESQUEMA TERAPEUTICO.

Se administraron dos ampolletas de FSH pura, (cada ampolleta conteniendo 75 UI) a partir del primer día del ciclo menstrual espontáneo o inducido.

Se llevó a cabo un monitoreo seriado a partir del séptimo día del ciclo y posteriormente cada tercer día con determinaciones de estradiol plasmático por técnica de radioinmunoensayo. Seguimiento del crecimiento folicular por Ultrasonografía con gabinete marca TOSHIBA Salt 50 con transductor de 3.5 mgs lineal y sectorial.

Se efectuó toma de citología vaginal seriada para valoración de índice cariopictórico, utilizando fotomicroscopio de luz marca ZEISS FPKOMI-III. Así mismo se evaluó clínicamente la filantez del moco cervical y se realizó determinación sérica de progesterona siete días después de obtener los parámetros clínicos representativos de inminencia de ruptura folicular.

Por último se determinó la subunidad beta de Hormona Gonadotropina Coriónica dieciseis días des-

pués de obtener los datos sugestivos de ovulación y/o posterior a la administración de HGC con la finalidad de efectuar diagnóstico precoz de embarazo.

Los parámetros clínicos de inminencia de ruptura folicular se desglosan a continuación:

Estradiol plasmático entre 800 y 1,500 pgs/ml.

Hallazgo por ultrasonido de diámetro folicular igual o mayor a 18 mm.

Índice cariopictórico igual o mayor al 50%.

Aunque se ha reportado baja incidencia de hiperestimulación ovárica con FSH pura, si existe la posibilidad de esta complicación, cuando se administra en forma complementaria Hormona Gonadotropina Coriónica. Por lo cual se dió a conocer este riesgo a todas las pacientes, quienes dieron autorización escrita para llevar a cabo el procedimiento.

Se presenta análisis descriptivo por procedimientos manuales.

RESULTADOS

Se estudiaron en total diez pacientes, cuya edad promedio fue de 27.2 años; con una máxima de 36 y una mínima de 22.

Ocho de las pacientes presentaban esterilidad primaria de 3 a 7 años de evolución, con una media de 5.1 y las dos restantes esterilidad secundaria de 6 y 2 años respectivamente. (Tabla 1)

En todas ellas existía diagnóstico de anovulación basado clínicamente en; curva de temperatura basal monofásica, biopsia de endometrio y determinación de progesterona baja.

Las pacientes habían recibido como tratamiento de primera elección por lo menos 6 ciclos de Citrato de Clomifeno en dosis hasta de 200 mgs, con excepción de una paciente, quien sólo había recibido 3 ciclos del medicamento, en todas ellas se descartó respuesta ovulatoria en base a repetición de curva de temperatura basal y determinación de progesterona. (Tabla 1)

Se determinaron niveles hormonales basales que incluyeron; LH y FSH observandose una marcada elevación de Hormona Luteinizante sobre la Hormona Foliculoestimulante en una proporción hasta de 3/1.

Asi mismo, se determinó Estradiol, cuyos valores estuvieron dentro del rango de normalidad y progesterona, la cual en todas las pacientes se encontraba evidentemente baja. (Tabla 2)

Una vez establecido el protocolo de manejo, se completaron un número total de 12 ciclos en las diez pacientes, ya que sólo dos pacientes fueron sometidas a un manejo de repetición. La dosis total promedio fue de 1,265UI (8Ampolletas de FSH) para cada paciente y solo dos pacientes recibieron una dosis total de 675 UI (9 ampolletas), una de las cuales presentó embarazo. Todas las pacientes recibieron como tratamiento complementario una dosis única IM de 5,000 UI de Hormona Gonadotropina Coriónica, la cual fue administrada 24 horas después de haberse observado los datos clínicos de inminencia de ruptura folicular. (Tabla 3)

El seguimiento monitorizado de los niveles de

estradiol, mostró un elocuente incremento en sus determinaciones seriadas, con un promedio de respuesta de 800 pg/ml y una marcada diferencia en relación a los basales determinados en forma inicial a las pacientes. (Tabla No. 4) No se observó diferencia importante en los valores de una paciente a otra. Los hallazgos ultrasonográficos mostraron un total de 142 folículos desarrollados, 45 de los cuales presentaron un diámetro igual o mayor a 18 mm, correlacionándose éste fenómeno con el incremento del estradiol. Llamam la atención en este hecho, que las pacientes que lograron embarazo; 1 y 10 de la tabla 5, presentaron el número mayor de folículos en desarrollo y así mismo el número mayor de folículos con diámetro igual o mayor a 18 mm.

Tanto el índice cariopcnótico como la filantez del moco cervical mostraron cambios que señalan clínicamente una actividad estrogénica modificada y aumentada en todos los casos. (Tabla 5)

Del mismo modo, la determinación de la progesterona sérica en todas las pacientes, tomada 7 días después de la evidencia clínica de inminencia de ruptura folicular en todas las pacientes, sugiere con

estos resultados una respuesta ovulatoria adecuada.
(tabla 5)

Los resultados finales fueron; en un número total de diez pacientes, se completaron 12 ciclos administrados de FSH pura, con una respuesta del 100% para los parámetros clínicos que sugieren ovulación. La dosis promedio de FSH pura empleada fue de 150 UI/día por 9 días, más la aplicación intramuscular de 5,000 UI de Hormona Gonadotropina Coriónica.

Se lograron 2 embarazos, uno de los cuales resultó en una implantación ectópica (tubario derecho). A la paciente se le efectuó diagnóstico temprano y se le brindó manejo quirúrgico conservador.

La segunda paciente permanece en seguimiento clínico con embarazo intrauterino.

Hasta el momento no se ha presentado ningún caso de hiperestimulación ovarica, ni embarazos múltiples.

Tabla 1

CUADRO DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA

Número de Paciente	Edad (años)	ESTERILIDAD		TRATAMIENTOS PREVIOS Citrato de Clomifeno	
		Tiempo (años)	Tipo	# Ciclos	Máxima Dosis (mg)
1	23	5	P	6	150
2	22	6	P	6	200
3	30	4	P	3	150
4	27	7	P	8	150
5	31	4	P	6	200
6	27	5	P	6	150
7	29	6	S	6	150
8	27	2	P	6	150
9	36	2	S	6	150
10	30	3	P	6	150

P: Primaria S: Secundaria

Tabla 2

NIVELES HORMONALES BASALES

Número de Paciente	LN (mU/ml)	FSH (mU/ml)	E ₂ (pg/ml)	P ₄ (ng/ml)
1	36	6.0	66	0.42
2	23	3.3	90	4.4
3	15	9.0	98	4.0
4	16	8.2	46	0.30
5	13	6.4	130	1.3
6	14	2.4	58	1.3
7	14	6.0	64	0.36
8	14	9.0	65	3.2
9	36	6.0	90	0.14
10	23	6.0	90	0.42

Tabla 3

ESQUEMA DE TRATAMIENTO

Número de Paciente	Número de Ciclos	Número de Ampolletas FSH [*]	Tx Complementario (HGC) ^{**}
1	1	9	-
2	1	9	+
3	2	18	+
4	1	18	+
5	1	18	+
6	1	18	+
7	1	18	+
8	1	18	+
9	1	18	+
10	2	18	+

* Una ampula = 75 UI ** HGC: 5000 UI

Tabla 4

NIVELES DE ESTRADIOL

Número de Paciente	BASAL (pg/ml)	SEGUIMIENTO (pg/ml)		
		1	2	3
1	66	500	1200	2600
2	90	--	800	1500
3	38	400	700	--
4	46	500	500	--
5	130	150	200	500
6	58	--	400	1600
7	64	200	500	800
8	65	500	700	--
9	90	400	500	--
10	90	200	700	900

Tabla 5

SEGUIMIENTO CLINICO

Número de Paciente	Número de Folículos		Índice Cariopictográfico	Moco Cervical (filantes)	P ₄ (ng/ml)	Subunidad B
	< 18 mm	> 18 mm				
1	17	9	≥ 50 %	> 9 cm	45	+
2	13	6			40	-
3	8	1			26	-
4	5	2			46	-
5	9	5			30	-
6	8	4			27	-
7	6	4			45	-
8	10	5			30	-
9	9	2			40	-
10	12	7			40	+

TABLA No. 6

RESULTADOS FINALES

No. TOTAL DE PACIENTES	No. TOTAL DE CICLOS ADMI- NISTRADOS.	No. TOTAL DE CICLOS CON RESPUESTA	No. DE EMBARAZOS
10	12	12 (100%)	2

PACIENTE No. 1 : EMBARAZO ECTOPICO, DIAGNOSTICO TEMPRANO, SE LE DIO MANEJO QUIRURGICO CONSERVADOR.

PACIENTE No. 10: EN SEGUIMIENTO CLINICO.

COMENTARIO

El reducido número de pacientes tratadas en el presente estudio, no permite formular conclusiones significativas. Sin embargo los resultados obtenidos si confirman la eficacia del tratamiento con FSH pura para la inducción de la ovulación en pacientes con síndrome de Ovarios Poliquísticos.

Ya ha sido demostrado antes que el uso de FSH pura para pacientes con Síndrome de Ovarios Poliquísticos, puede dar resultados satisfactorios, dados los niveles altos presentes de Hormona Luteinizante en este tipo de condición.

En 1972, Berger reportó la eficacia de una preparación de FSH purificada para inducir ovulación en pacientes con éste síndrome.

En 1977 Raj y colaboradores lograron 77% de ovulaciones en 18 ciclos de tratamiento con FSH pura en diez pacientes con Síndrome de Ovarios Poliquísticos, reportando una incidencia de 27% de moderada hiperestimulación.

En 1982 Kamrava logró 2 embarazos en dos pacientes con síndrome de Ovarios Poliquisticos que fueron tratadas con FSH pura sin administración complementaria de Hormona Gonadotropina Coriónica. (20, 22)

Otros autores como Venturoli no reportan resultados tan optimistas, quien no consiguió ningún embarazo a término en cinco pacientes con Síndrome de Ovarios Poliquisticos tratadas con Pergonal y posteriormente con FSH pura. (18)

De acuerdo con la mayoría de los estudios en pacientes con Síndrome de Ovarios Poliquisticos, la administración de LH resulta innecesaria y la administración de FSH pura en estos casos es más adecuada para estimular el desarrollo folicular. Con gonadotropinas menopáusicas humanas, se reporta una mayor incidencia de hiperestimulación ovárica, situación no observada con el uso de FSH pura y confirmada en el presente estudio. (14-16)

Algunas otras observaciones sugieren que existe una respuesta más controlada de los ovarios cuando se utiliza FSH pura en este tipo de pacientes, los datos obtenidos del presente estudio, no pueden confir-

mar tal observación, sin embargo si es posible inferir de acuerdo con Maning, que el monitoreo adecuado de los niveles plasmáticos de Estradiol y su correlación con el volumen folicular seguido por Ultrasonografía, incrementa el porcentaje de seguridad y éxito buscados en cada ciclo de tratamiento. (17)

Otras más concuerdan en que el uso de FSH pura, si bien resulta en una alta respuesta de ovulación y embarazo, existe también una mayor incidencia de aborto, lo cual será motivo de estudio prospectivo y con una muestra mayor de pacientes, para observar esta posibilidad. (24)

Pese a las múltiples investigaciones no se ha establecido aún un esquema de manejo estandarizado de dosis para el uso de la FSH pura, aunque varios autores sugieren dosis bajas, argumentando que es más seguro y que induce en forma más fisiológica la respuesta ovárica, debido a que el 70% de los ciclos son monoovulatorios y permite monitorizar en forma más adecuada la evolución, evitando el fenómeno de hiperestimulación. En el presente estudio se utilizó un esquema de dosis intermedia, dado que resulta más práctico, observándose como primera diferencia que, comparado con los esquemas de dosis bajas, este no

excede nunca 14 días de tratamiento comparado con el primero que llega a requerir hasta 21 días. Basado en estudios previos, los protocolos de dosis intermedias permanecen en porcentajes muy similares de seguridad y efectividad y en la experiencia de algunos autores, más del 90% de los embarazos logrados, no requieren de más de dos ciclos de tratamiento. (22)

Finalmente los presentes resultados, confirman que el tratamiento con FSH pura en mujeres con Síndrome de Ovarios Poliquísticos, es capaz de inducir ovulación. Si bien no permanece claro si este tratamiento es capaz de salvar el riesgo inherente de hiperestimulación durante la inducción de la ovulación.

Será necesario continuar el estudio en forma prospectiva, con seguimiento de las pacientes que logran embarazo, con una muestra más amplia y con grupos comparativos, para evaluar respuestas y establecer esquemas óptimos de tratamiento.

CONCLUSIONES

- 1) El tratamiento con FSH pura en mujeres con Síndrome de Ovarios Poliquisticos, permanece como una alternativa en aquellas mujeres que no han respondido a los esquemas terapéuticos primarios.
- 2) Son necesarios estudios prospectivos con muestras amplias y grupos control para establecer las diversas posibilidades terapéuticas y dosis óptimas.
- 3) La experiencia institucional en el uso de este medicamento ampliará el arsenal terapéutico en el manejo de la pareja estéril.
- 4) Una limitante en el uso del medicamento y del desarrollo de este estudio, es su elevado costo, por lo que con frecuencia nuestros pacientes institucionales difieren el tratamiento.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Normas y Procedimientos de Ginecología. Instituto Nacional de Perinatología. 123. México 1989.
- 2.- Ash R., Acosta A.: Avances en Reproducción Humana. Arrighi A.: Anovulación; fisiopatología y diagnóstico. Ed. Med. Panamericana 157-163, Buenos Aires 1988.
- 3.- Temas Selectos en Reproducción Humana. Instituto Nacional de Perinatología. 15, México 1989.
- 4.- Speroff L., Glass R., Kase N.: Endocrinología Ginecológica e Infertilidad. 473 Baltimore 1986.
- 5.- Yen S., Jaff R.: Reproductive Endocrinology Physiology, Pathophysiology and Clinical Management. 441 Philadephia 1986.
- 6.- Novak E.: Patología Ginecológica y Obstétrica. Lesiones no Neoplásicas del Ovario. 390-398 Ed. Panamericana Buenos Aires 1982.
- 7.- Young R., Goldzieher J.: Clinical Manifestations of Polycystic Ovarian Disease. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 17: 4, 1988

- 8.- Loy R., Machel M.: Evaluation and Therapy of Polycystic Ovarian Syndrome Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 17: 4, 1988.
- 9.- Blankstein J., Quigley M.: Induction of Ovulation in the Patient with Polycystic Ovarian Disease. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 17: 4, 1988.
- 10.- Tanbo T., Olav P.: Ovulation with human menopausal gonadotropin versus follicle-stimulating hormone after Pituitary Suppression in Polycystic Ovarian Syndrome. Fertility and Sterility. Vol. 53 No. 5, 1990.
- 11.- Venturoli S., Orsini L., Paradisi R.: Human Urinary Follicle-Stimulating Hormone and Human Menopausal Gonadotropin in Induction of Multiple Follicle Growth Ovulation. Fertility and Sterility. Vol. 45 No. 1, 1986.
- 12.- Polan M., Daniele A., Russel J.: Ovulation Induction with Human Menopausal Gonadotropin Compared to Human Urinary Follicle-Stimulating Hormone Results in a Significant Shift in Follicular Fluid Androgen Levels Without Discernible Differences in Granulosa-Luteal Cell Function. Journal of Endocrinology and Metabolism. Vol. 63 No. 6, 1986.
- 13.- Vemesh M., Kletzky O.A.: Follicle-Stimulating Hormone is the Main Determinant of Follicular Recruitment and Develop-

- ment in ovulation induction with Human Menopausal Gonadotropin. Am J Obstet Gynecol. Vol. 157 No. 6, 1987.
- 14.- Scoccia B., Prins G., Wagner C.: Comparison of Urinary Human Follicle Stimulating Hormone and Human Menopausal Gonadotropins for Stimulation in a in Vitro Vertilization Program. Fertility and Sterility Vol. 48 No. 3, 1987.
 - 15.- Marthkainen H., Ronnberg L., Puistola J.: Comparison of the Effects of Follicle-Stimulating Hormone and Human Menopausal Gonadotropin on Perpheral Serum and Follicular Fluid Hormones During Ovarian Stimulation. Fertility and Sterility. Vol. 46 No. 2, 1986.
 - 16.- Ben-Rafael Z., Strauss J., Mastroiani L.: Differences in Ovarian Stimularion in Human Menopausal Gonadotropin Treated Women may be Related to Follicle-Stimulating Hormone Accumulation. Fertility and Sterility. Vol. 46 No. 4, 1986.
 - 17.- Haning R., Austin Ch., Kusma D.: Ultrasound Evaluation of Estrogen Monitoring for Induction of Ovulation with Menotropins. Fertility and Sterility. Vol. 37 No. 5, 1982.
 - 18.- Venturoli S., Paradise R., Faberi R.: Comparison Between Human Urinary Follicle-Stimulating Hormone and Human Menopausal Gonadotropin Treatment in Polycystic-Ovary. Obstetrics and Gynecology. Vol. 63 No. 1, 1984.

- 19.- Schoemaker J., Coiston A., Falog G.: Stimulation of follicular Growth with "PURE" FSH in Patients with Anovulation and Elevated LH Levels. *Obstetrics and Gynecology*. Vol. 51 No. 3, 1978.
- 20.- Kamravana M., Seibel M., Berger M., Reversal of Persistent Anovulation in Polysystic Ovarian Disease by Administration of Chronic Low-Dose Follicle Stimulating Hormone. *Fertility and Sterility*. Vol. 37 No. 4, 1982.
- 21.- Hoffman D., Lobo Ar., Campeau J.: Ovulation Induction in Clomiphene Resistent Anovulatory Women: Differential Follicular Response to Purified Urinary FSH and Luteizing Hormone. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. Vol. 60 No. 5, 1985.
- 22.- Richards Ch., Seibel M.: Ovulation Induction Using Purified Follicle-Stimulating Hormone. *Infertility and Reproductive Medicine Clinics of North America*. 1: 1, 1990.
- 23.- Jewelewicz R., Gindogg P.: Induction of Ovulation-Past, Present and Future *Gynecol Obstet Invest*. 26, 1988.
- 24.- Garcea M., Campo S.: Induction of Ovulation with Purified Urinary Follicle-Stimulating Hormone in Patients with Polycystic Ovarian Syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 151, 1985.
- 25.- Buvat J., Marcolin G.: Purified Follicle-Stimulating Hormone in Polycystic Ovary Syndrome: Slow Administration in Safer

and More Effective. Fertility and Sterility. Vol. 52 No.
4, 1989.