

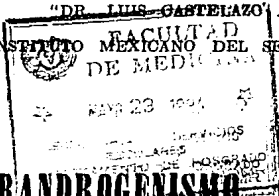
11217  
85  
26j



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No. 4

"DR. LUIS CASTELAZO AYALA"  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL



**HIPERANDROGENISMO GESTACIONAL**

**TESIS DE POSTGRADO**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
E S P E C I A L I S T A E N  
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

*Alfredo Manuel Hernández Avila*

P R E S E N T A:

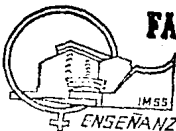
**DR. ALFREDO MANUEL HERNANDEZ AVILA**



México, D. F.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

1994



ENSEÑANZA  
HGO. "LUIS CASTELAZO AYALA"  
I. M. S. S.



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.

HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA N° 4  
" DR. LUIS CASTELAZO AYALA "  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO  
ESTUDIOS DE POSTGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA

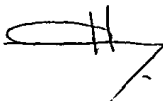
## **HIPERANDROGENISMO GESTACIONAL**

PRESENTA:

DR. ALFREDO MANUEL HERNANDEZ AVILA

ASESOR:

DR. GILBERTO TENA ALAVEZ



COLABORADORES:

DR. CARLOS MORAN VILLOTA

DR. JOSE ANTONIO BERMUDEZ

QMF. S. MURRIETA

QMF. CAROLINA SANDOVAL

## INTRODUCCION

El Hiperandrogenismo puede ser resultado de falla suprarrenal u ovárica. Clínicamente se manifiesta por diversos grados de virilización, como acné, hirsutismo, aumento de la masa muscular, clitoromegalia, etc. (1).

Dicho padecimiento, durante la gestación es poco frecuente con múltiples aspectos de relevancia clínica aún desconocidos. En estos casos el médico tiene la necesidad de corroborar bioquímicamente la entidad, esclarecer el diagnóstico etiológico y ofrecer medidas terapéuticas específicas, ya que existe la posibilidad de que un feto femenino pueda presentar virilización.

En años recientes se han publicado diversos artículos sobre la fisiología de los andrógenos durante el embarazo; en general los andrógenos se incrementan durante la gestación en el primer trimestre, la testosterona total (T), se incrementa notablemente, continuando su ascenso durante el embarazo. Este incremento es probablemente secundario a que la globulina fijadora de hormonas sexuales (GFHS) se eleva casi 5 veces, resultando un aumento en la síntesis hepática por una mayor estimulación estrogénica. Los niveles de (T) libre en plasma se encuentran normales o ligeramente bajos, durante los dos primeros trimestres del embarazo, aumentando significativamente en adelante (2 y 3).

La información sobre la producción y el aclaramiento plasmático de los andrógenos durante el embarazo es limitada y la forma de la eliminación de la (T) al final del embarazo sigue siendo incierta (4).

Así antes de las 28 semanas podemos asegurar que el incremento de la (T), se debe a un aumento de la capacidad de unión a la GFHS.

Aunque en el primer trimestre, la disminución en la tasa de aclaramiento plasmático de la (T) puede tomarse en cuenta. Su contribución en el incremento de (T), es marginal. Por otro lado, es concebible pensar que el aumento al final del embarazo, de los niveles circulantes de (T) libre,

represente en gran medida un aumento en la tasa de producción de la (T). Es decir, que la producción de (T) rebasa la capacidad de unión de la GFHS es decir, la (T) unida a proteína pasa de 99 % a 99.5 % del total de testosterona. En la no embarazada la (T) unida a proteínas es de 95.5 % (5). A pesar de que en la gestación el origen y la regulación de la (T) permanecen inciertos, algunas posibilidades ameritan consideración.

1° Es posible que la Hormona Gonadotropina Coriónica Placentaria (hCG), mas que la Hormona Luteinizante (hL), estimule la producción de andrógenos por las células de la teca ovárica materna. El Ovario puede responder a la estimulación gonadotropica durante el embarazo (6), la participación de hL hipofisaria en el embarazo es dudosa, considerando el hecho de que sus niveles son muy bajos durante la gestación y que la respuesta del gonadotropo a la estimulación con GnRh es mínima (7 y 8).

Aunque la participación de la hCG, en la regulación de la producción de andrógenos ováricos, constituye una posibilidad muy atractiva, tenemos que asumir que los niveles circulantes relativamente bajos, de esta hormona encontrados mas alla de los 120 días de gestación son suficientes para estimular la biosíntesis de andrógenos por el ovario.

2° Se debe tomar en cuenta la posibilidad de que al final del embarazo, el incremento de (T), al menos en parte, puede ser por reemergencia del cuerpo lúteo. Este fenómeno, observado en subhumanos, se ha asociado con incrementos marcados de P y 17 ohP. Finalmente no hay que descartar la contribución de las glándulas suprarrenales materna, al ambiente androgénico en la gestación.

Considerando otros andrógenos en el embarazo, la dehidroepiandrosterona (A) aumenta.

Es de interés hacer notar que los productos de la biodegradación de la dehidrotestosterona (DHT), el 3 alfa androstenediol, aumentan durante el embarazo. La DHT refleja el grado de disposición de andrógenos a nivel de piel. Probablemente por aumento del sustrato o una mayor acción de la enzima 5 alfa reductasa.

## LIQUIDO AMNIOTICO

Algunos autores sugieren que en el líquido amniótico, la testosterona es mayor cuando el feto es masculino. Sin embargo otros autores demostraron que los valores de (T) en este compartimento, se sobrepusieron de un 10 hasta un 15 % de los casos entre los fetos de diferente sexo (10).

## FETO

Hay evidencias de que durante la primera mitad del embarazo, el feto masculino tenga niveles de testosterona mayores que el femenino, con un pico máximo de las 14 a las 16 semanas de gestación. Este patrón de producción de (T) coincide con el período de formación de las células de Leyding que van de la semana 8 a la 18. En el sexo femenino los niveles de (T) son mucho mas bajos sin ningún patrón de producción específico durante la gestación. Después de las 24 semanas de embarazo, no hay virtualmente ninguna diferencia en los niveles circulantes de testosterona total entre ambos sexos, en el primer día de vida reaparece la diferencia en los niveles circulantes de testosterona total entre ambos sexos (femenino 8.4 ng/dl y masculino 94 ng/dl) (10).

Los niveles de andrógenos en cordón umbilical son menores que los del suero materno.

La información sobre la regulación de la testosterona fetal es incompleta y una vez mas parecería que la hCG placentaria mas que la LH fetal estuviera implicada. En la circulación fetal, los niveles de hCG presentan un pico entre los 60 y 90 días de la gestación, siguiendo el mismo patrón de producción que el compartimento materno pero con niveles mas bajos, para disminuir posteriormente a niveles casi indetectables. La curva de aparición de hCG en la circulación fetal, mantienen una relación estrecha con la curva de producción de (T) testicular fetal, sugiriendo que la secreción de hCG a la circulación fetal puede estimular la función de las células de Leyding, y por lo tanto la producción de testosterona (12).

## MECANISMOS DE PROTECCION CONTRA LA VIRILIZACION MATERNA Y FETAL

A pesar del evidente aumento de la (T) y (T) libre durante el embarazo, la mayoría de las mujeres y sus fetos no son afectados por este ambiente androgénico. Este fenómeno puede ser explicado por varios mecanismos que ameritan consideración:

- 1° Aumento de la capacidad de unión de los andrógenos a la GFHS.
- 2° Los progestágenos compiten para unirse al receptor de andrógenos  
Aunque los progestágenos tienen menos afinidad por el receptor androgénico; su alta producción durante el embarazo disminuye la disponibilidad de receptores libres para los andrógenos.  
Dado que la tasa de producción de progesterona (P), durante el embarazo puede aumentar hasta 10 veces, parecería razonable asumir que la (P) o sus productos relacionados, son capaces de competir por acción de masa por la disponibilidad de receptores androgénicos.
- 3° Competencia de los progestágenos por la disposición de andrógenos  
Parece adecuado pensar, que la masiva producción de (P) y sus progestágenos relacionados, competirán por la disposición de andrógenos a nivel de la enzima 5 alfa reductasa privando a los andrógenos de esta conversión.
- 4° Aromatización placentaria de los andrógenos: La placenta tiene la capacidad masiva de convertir los andrógenos a estrógenos y es posible que este mecanismo contribuya en gran medida a la protección de la madre y del feto femenino del impacto potencial de los andrógenos circulantes (12):

## JUSTIFICACION

La información sobre el metabolismo de los andrógenos durante el embarazo es escasa. Recientemente nos ha llamado la atención el hecho de que unas pacientes presenten datos de hiperandrogenismo durante el embarazo y otras no. Esto nos despertó el interés por estudiar los cambios que sufre el metabolismo de los andrógenos en determinadas circunstancias del embarazo, como lo es, en pacientes con antecedentes de poliquistosis ovárica con manifestaciones de hiperandrogenismo.

## OBJETIVO

El presente trabajo tiene como objeto el conocer la influencia de la hCG sobre el ambiente androgénico materno, en diferentes condiciones del embarazo. Asimismo, evaluar si la paciente con antecedentes de hiperandrogenismo modifica el patrón de producción de los andrógenos durante el embarazo.

## HIPOTESIS DE TRABAJO

Las pacientes embarazadas con antecedente de hiperandrogenismo modifican su patrón de producción de andrógenos durante la gestación.

Los niveles de la hCG influyen en la producción de andrógenos durante el embarazo.

## HIPOTESIS NULA

El antecedente de hiperandrogenismo no modifica el patrón de producción de andrógenos durante el embarazo.

Los niveles de la hCG no influyen en la producción andrógenos



## MATERIAL Y METODO

Se trató de un estudio Prospectivo; Descriptivo; Comparativo, Longitudinal y Controlado.

Las pacientes se captaron de la consulta externa del servicio de embarazo de alto riesgo y la sección de ginecología endócrina del Hospital de Gineco Obstetricia "Luis Castelazo Ayala" del 1º de enero de 1993 al 30 de junio de 1993.

Se formo un grupo problema de 10 pacientes y uno control de 10 pacientes. A cada una se le realizó historia clínica completa, exámenes básicos, ultrasonografía pélvica y determinación de las siguientes hormonas en los tres trimestres de la gestación: T (testosterona), DHEA-S (Sulfato de Dehidroepiandrostenediona) y A (Androstenediona).

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Grupo I ( Grupo Problema) pacientes que desarrollaron signos clínicos de Hiperandrogenismo durante el embarazo.
- Grupo II ( Grupo Control) Pacientes con embarazo único vivo, intrauterino de evolución normal; 5 de sexo femenino y 5 de sexo masculino.

Los resultados se analizaron estadísticamente por medio de la Prueba de t de Student

## RESULTADOS

Se formaron dos grupos de pacientes de acuerdo a los criterios de selección

En el primer grupo (control) se formo de 10 pacientes con embarazo unico vivo de evolución normal, y sin antecedentes de hiperandrogenismo. Con un rango de edad entre los 19 y 32 años y un promedio de 25 años

El segundo grupo (problema) constituido, también por 10 paciente con embarazo y producto único vivo, con datos clínicos de hiperandrogenismo "hirsutismo de moderado a severo" con un rango de edad de 19 a 28 años y un promedio de 24.3 años

A ambos grupos de les realizaron determinaciones séricas de androstenediona (A), testosterona (T) y dehidroepiandrosterona-sulfato (DHEA-S), en el primero, segundo y tercer trimestre del embarazo. Con los valores encontrados se calcularon el número (No.), la media (X), desviación estandar (D. E .), promedio (P) y si existía diferencia significativa de éstas (D. S.)

Los resultados encontrados en la determinación sérica de (T) fueron los siguientes:

Grupo control.

El promedio fue de 0.92 ng/ml. + - 0.41 ng/ml. en el 1er trimestre. de 1.1 ng/ml + - 0.4 ng/ml en el 2do trimestre y de 1.8 ng/ml. + 1.5 ng/ml. en el 3er trimestre

Grupo problema.

El promedio fue de 0.85 ng/ml. + - 0.41 ng/ml. en el 1er trimestre; de 0.95 ng/ml. + - 0.6 ng/ml. en el 2do trimestre y de 2.0 ng/ml + - 1.2 ng/ml. en el

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

Quando se analizaron las diferencias de las mediciones de ambos grupos en cada uno de los trimestres, éstas fueron; de 0.7 ng/ml, 0.13 ng/ml y de 0.20 ng/ml. respectivamente. El analisis estadístico se realizo por medio de la T de student, encontrando que estos valores no tienen significancia.

Los resultados encontrados en las determinaciones sericas de la (DHEA-S) fueron los siguientes:

Grupo control:

El promedio fue de 193.8 mg/dl. + - 130.7 mg/dl. en el 1er trimestre, de 180.3 mg/dl. + - 121.4 en el 2do trimestre y de 117.9 mg/dl. + - 61.2 en el tercer trimestre

Grupo problema:

El promedio fue de 128.7 mg/dl. + - 113.4 mg/dl. en el 1er trimestre, de 85.6 mg/dl. + - 78.7 mg/dl. en el 2do trimestre y de 168.0 mg/dl. + - 28.6 mg/dl. en el 3er trimestre

Quando se analizaron las diferencias de los valores de ambos grupos en cada uno de los tres trimestres del embarazo, se encontró, que ésta fue de 65 mg/dl., de 94.7 mg/dl y de 0.50 mg/dl respectivamente.

El análisis estadístico mostró, que sí se encontró una diferencia significativa en el 1er y 2do trimestre del embarazo, no así, en el 3er trimestre como era de esperarse.

Los resultados encontrados en las determinaciones séricas de ( A ) fueron las siguientes:

**Grupo control:**

El promedio fue de 2.26 ng/dl. + - 1.2 ng/ml. en el 1er trimestre; de 3.6 ng/ml. + - 1.5 ng/ml. en el 2do trimestre y de 6.8 ng/dl. + - 1.9 ng/ml. en el 3er trimestre.

Las diferencias de los valores encontradas entre ambos grupos en cada uno de los trimestres del embarazo fueron: .38 ng/dl., .95 ng/ml. y de 1.04 ng/ml. respectivamente. La T de student mostró que estos valores no tenían diferencias significativas.

## DISCUSION

El hiperandrogenismo durante la gestación es poco frecuente, sin embargo, sus manifestaciones clínicas en las pacientes que lo presentan repercute en su estado psíquico. Siendo esto una situación en la que el médico deberá intervenir tempranamente en el diagnóstico y tratamiento específico. En forma general, los androgenos se incrementan paulatinamente en el transcurso del embarazo sin repercutir en forma directa o indirecta sobre el desarrollo del producto.

En nuestro estudio lo que se pudo observar fue que los niveles séricos de testosterona, en ambos grupos, aumenta en forma progresiva durante los tres trimestres del embarazo.

Este aumento fue de aproximadamente el 100 % al finalizar el embarazo.

Por lo que podemos concluir, que en embarazos de evolución normal y con datos clínicos de hiperandrogenismo, la hormona gonadotrópica coriónica, no modifica los niveles séricos de testosterona.

Se observó también, un decremento en relación a los niveles séricos de DHEA-S, como está reportado en la literatura. Esta disminución fue paulatina acentuándose aun mas en el último trimestre del embarazo, en el grupo problema.

En la medición de DHEA-S, en el grupo de problema, hubo un incremento que no fue significativo, con un rango de variación alto de 286.1 por lo que éste no se considerara en los resultados.

Por tanto, suponemos que en pacientes con hirsutismo, los niveles séricos de DHEA-S se modifican disminuyendo, por el efecto que producen las gonadotropinas coriónicas.

Por último se comprobó que los niveles séricos de (A), se incrementan progresivamente durante el embarazo, tanto en pacientes de evolución normal como con datos clínicos de hiperandrogenismo.

En nuestro estudio se detectaron cifras bajas de esta hormona, sin embargo no tuvieron significancia estadística.

## CONCLUSIONES

- 1.- El embarazo aumenta las concentraciones séricas de testosterona en pacientes con embarazo normal y en aquellas con datos de hiperandrogenismo
2. El efecto hormonal (hGC) del embarazo, se hace evidente al aumentar las concentraciones sericas de DHEA-S, tanto en el embarazo normal como en las paciente hirsutas. Sin embargo estos niveles sericos disminuyen al inicio del embarazo.
3. El embarazo aumenta las concentraciones sericas de (A), en forma paulatina, en pacientes normales e hirsutas.

Asimismo se hace mención, de que este estudio preliminar deberá ser continuando con la culminación de todos los embarazos y aumentar la muestra estudiada para que los resultados sean aun mas fidedignos y así, servir de base a futuras investigaciones.

## TABLAS Y GRAFICAS:

Tabla I. Promedio de determinaciones séricas de testosterona en el grupo control

	1er Trimestre	2do Trimestre	3er Trimestre
Número	10	10	10
Promedio	0.92	1.1	1.8
Desviación estandar	0.4	0.4	1.15

Tabla II. Promedio de determinaciones séricas de testosterona en el grupo de estudio.

	1er Trimestre	2do Trimestre	3er Trimestre
Número	10	10	10
Promedio	0.85	0.97	2.0
Desviación estandar	0.41	0.6	1.2

Tabla III. Promedio por trimestre de las determinaciones de niveles séricos de sulfato de dehidroepiandrostenediona en el grupo control

	1er Trimestre	2do Trimestre	3er Trimestre
Número	10	10	10
Promedio	193.8	180.4	117.9
Desviación estandar	130.7	121.41	61.2

Tabla IV. Promedio por trimestre de las determinaciones de niveles séricos de sulfato de dehidroepiandrostenediona en el grupo de estudio

	1er Trimestre	2do Trimestre	3er Trimestre
Número	10	10	10
Promedio	128.7	85.6	168
Desviación estandar	113.4	78.7	286.1



Tabla V. Promedio de niveles séricos de androstenediona por trimestre en el grupo control

	1er Trimestre	2do Trimestre	3er Trimestre
Número	10	10	10
Promedio	2.26	3.6	6.8
Desviación estandar	1.2	1.5	1.9

Tabla VI. Promedio de niveles sericos de androstenediona por trimestre en el grupo de estudio.

	1er Trimestre	2do Trimestre	3er Trimestre
Número	10	10	10
Promedio	1.88	2.65	5.76
Desviación estandar	1.0	1.33	3.0

## BIBLIOGRAFIA:

1. Tena AG, Moran CV: Hiperplasia suprarrenal tardía. Tesis de Postgrado, UNAM, 1989.
2. Bamman BL, Coulan CB, Jiang NS: Total and free testosterone during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1980; 137:293.
3. Berger GN: Markedly elevated serum testosterone in pregnancy without fetal virilization. *Obstet Gynecol*, 1984; 63: 260-2.
4. Saez JM, Forest MG, Morera AM, Bertrand J: Metabolic clearance rate blood production rate of testosterone and dehydrotestosterone in normal subject, during pregnancy and in hyperthyroidis. *J Clin Invest*, 1972; 51: 1226.
5. Rivarola MA, Forest MG, Mogeon CJ: Testosterone, androstenedione and dehydroepiandrosterone in plasma during pregnancy and at delivery: concentration and protein binding. *J Clin Endocrinol Metab*, 1968; 28: 34.
6. Dizerega G, Hodgen GD: Pregnancy associated ovarian refractoriness to gonadotropin: a myth. *Am J Obstet Gynecol*, 1979; 134: 819.
7. Rubinstein ML, Parlow AF, Derzko C: Pituitary gonadotropin response to LH-RH in human pregnancy. *Obstet Gynecol*, 1977; 52: 172.
8. Braunstein GD, Horton R: Increased maternal serum 3 al 17 b-androstenediol glucuroide concentration during pregnancy. *Fertil Steril*, 1985; 44: 210.
9. Tulchinsky D, Ryan KJ: Maternal fetal endocrinology Philadelphia, WB Saunders Co., 1980.
10. Forest MG, Cathiand AM: Pattern of plasma and A-androstenedione with normal newborns: evidence for testicular activity at birth. *J Clin Endocrinol Metab*, 1975; 41: 977.
11. McClamrock HD, Adashi EY: Gestational hyperandrogenism. *Fertil Steril*, 1992; 57: 257.