


11217
141
2ej

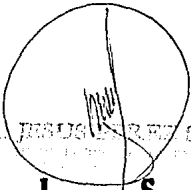


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

“ SINDROME DE ANOVULACION CRONICA RESISTENTE AL CITRATO DE CLOMIFENO ”


DR. SAMUEL KARCHMER K.
DIRECTOR GENERAL
PERINATOLOGIA


DR. JESUS ARELLANO SEGURA
DIRECTOR GENERAL
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
P R E S E N T A :
DRA. LUZ DEL CARMEN SANABRIA VILLEGAS

TUTOR :
DR. ANTONIO ESPINOSA DE LOS MONTEROS MENA



MEXICO, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1991



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

INTRODUCCION	5
PATRON HORMONAL DEL CICLO OVULATORIO	6
CORRELACION DE LOS NIVELES HORMONALES Y EFECTOS SECUNDARIOS EN EL CICLO	9
PREVALENCIA	10
ANOVULACION	12
ETIOLOGIA DE LOS DESORDENES OVULATORIOS	12
DETECCION DE OVULACION	22
TERAPIA	26
INDUCCION DE LA OVULACION DESPUES DE LA FASE LUTEA	35
HIPERPROLACTINEMIA	36
HIPERANDROGENISMO	43

DISTIROIDISMO	48
ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS	50
MATERIAL Y METODOS	55
RESULTADOS	58
GRAFICAS Y TABLAS	62
DISCUSION	78
CONCLUSION	80
BIBLIOGRAFIA	81

INTRODUCCION.

El ciclo ovárico es una consecuencia de la integración del complejo neuroendocrino primario (hipotálamo-hipófisis-ovario). Dentro de un sistema de control interactuante con elementos de retroalimentación endocrinos - negativos y positivos, así como influjos nerviosos del sistema neuroendocrino secundario por parte de los centros superiores del SNC.

Durante la fase de desarrollo folicular, la LH estimula la producción de andrógeno tecal y la FSH estimula la conversión granulosa de andrógeno tecal a estrógeno. El estrógeno retroalimenta las gonadotrofinas de la hipófisis para mantener la FSH y la LH en el nivel adecuadamente bajo, también actúa a nivel hipotalámico tratándose así de un sistema de retroalimentación negativa de circuito cerrado.

Durante la fase luteínica del ciclo, el cuerpo lúteo produce tanto estrógenos como progesterona bajo la estimulación de la LH, y estos dos esteroides mantienen las gonadotrofinas a niveles apropiados con su acción sobre la hipófisis y el hipotálamo.

A medida que el folículo destinado a ovular se desarro-

lla, segrega cantidades crecientes de estrógenos que mantienen una retroalimentación negativa, al alcanzar niveles séricos suficientemente elevados desata una producción de LH por acción directa sobre la hipófisis. El mecanismo alrededor del cual se suma una señal positiva "ciclica" sobre un efecto estrógeno negativo "tonico" aún no ha podido ser definido. Esta señal estrogénica de retroalimentación positiva surge del folículo preovulatorio predominantemente.

A lo largo del ciclo la prolactina se mantiene baja por medio de la dopamina hipotalámica que alcanza los lactotrofos hipofisarios. La FSH y LH sintetizadas por la hipófisis pueden moderar la liberación de GnRH alcanzando el hipotálamo a través del mismo circuito de retroalimentación corto por medio del transporte a través del sistema portahipofisario desde la hipófisis volviendo hacia el cerebro.

La clave para la síntesis y secreción de cantidades adecuadas de FSH y LH es la estimulación por parte de la GnRH hipotalámica que es liberada en cantidades rítmicas y en intervalos horarios hacia el sistema portahipofisario

Las neuronas peptidérgicas GnRH son reguladas a su vez por neuro - transmisores liberados por otras neuronas

a nivel de los pericarion o de las terminales axónicas. Los efectos de retroalimentación pueden ser negativos o positivos. Los estrógenos, las prostaglandinas y la prolactina regulan todos ellos la liberación de GnRH en forma indirecta a través de los efectos sobre las catecolaminas.

Retroalimentación a nivel del ovario. Los estrógenos sintetizados por el folículo pueden incrementar la sensibilidad de las células foliculares a las gonadotrofinas. Se ha postulado además, que sustancias (proteínas) producidas por el folículo dominante y el cuerpo lúteo, reducen la capacidad de otros folículos en ambos ovarios para desarrollarse y, por lo tanto mantener el suceso ovulatorio único en el ciclo.

Los agonistas GnRH también pueden causar luteólisis en el humano y en el mono rhesus, y este efecto puede ser superado por la gonadotrofina coriónica humana exógena. Se presume que el efecto se produce a través de la regulación inferior de los receptores sobre la hipófisis incrementando en consecuencia la eliminación de FSH y LH, ya que la hipofisectomía anula el efecto luteolítico. La prolactina a niveles séricos altos también puede inhibir la producción de esteroides por acción directa sobre el ovario humano.

Se considera que la acción de las gonadotropinas se desarrolla a través de receptores específicos de las membranas celulares de alta afinidad tradicional, que cuando se unen a un ligado inducen una segunda señal mensajera tal como la adenilciclase. Tales receptores han sido identificados para la GnRH en la hipófisis y para la LH y FSH en el ovario.

La acción de los esteroides se produce a través de receptores citosólicos específicos de alta afinidad que pueden trasladarse al núcleo celular cuando están unidos a esteroides e influir en la transcripción para la síntesis de una nueva proteína celular. Se han identificado los receptores para los estrógenos y las progesteronas en el cerebro, hipotálamo e hipófisis, así como en el tracto reproductivo y mama.

Un aspecto importante de la interacción hormonal con el receptor de membranas consiste en que un exceso de hormona puede producir desensibilización o subregulación que desacopla la activación de la adenilciclase.

Luego que el ligando (gonadotropina) se une a la superficie celular del receptor, el complejo es internalizado y procesado dentro de la célula. Se considera que el ligando es degradado y que el receptor es reciclado.

De haber un exceso de gonadotrofinas, se produce desensibilización y subregulación y la respuesta es dosis dependiente. La GHRH y sus agonistas inhiben más que estimulan la síntesis y liberación hipofisiaria de gonadotrofinas si estos agentes no son administrados a un ritmo y dosis correctos. Es posible que el patrón pulsátil constituya una parte integral de una acción estimuladora normal.

PATRON HORMONAL DEL CICLO OVULATORIO.

El patron obtenido de la GnRH a lo largo del ciclo es en reglas generales, de fluctuaciones horarias con un pico definido en el período periovulatorio. Esto sugiere que la actividad de la GnRH se incrementa alrededor del medio del ciclo y puede constituir un hecho normal.

GONADOTROFINAS: La LH se libera en líneas generales con pulsos de ritmo si bien el patrón parece cambiar a medida que progresa el ciclo. La frecuencia de pulso de la LH se incrementa desde la fase folicular temprana hacia la fase folicular tardía. Los niveles medios de la LH aumentan gradualmente en la fase folicular haciendo un pico en forma de elevación en respuesta al aumento de estradiol aproximadamente un día después del pico de estradiol folicular, y luego declinan en la fase luteínica hasta niveles que son inferiores a los hallados en la porción folicular del ciclo y en pulsos menores frecuentes. El nivel del pico en la mitad del ciclo es de 5 a 20 veces más alto que los niveles de LH en el resto del ciclo.

La FSH parece incrementarse hacia la fase luteínica y durante los primeros días del período folicular, luego declina, se incrementa concomitantemente con el pico de LH, y cae en la primera parte de la fase luteínica. Las fluctuaciones de FSH son normalmente inferiores que las

de LH dado que tanto sus niveles séricos medios son inferiores como su vida media biológica es más larga. En el pico de FSH en la mitad del ciclo es aproximadamente 2 a 10 veces más alto que en el resto del ciclo.

La amplitud y la frecuencia de los pulsos de LH depende de la retroalimentación esteroide.

Se ha sugerido que los estrógenos tienen su efecto negativo principal sobre la amplitud de la LH, mientras que la progesterona tiene efecto principal sobre la frecuencia de los pulsos de LH. Esto explicaría el cambio en la frecuencia del pulso durante el ciclo con una frecuencia menor a la fase luteínica.

ESTEROIDES: Los principales esteroides segregados durante la fase folicular por el folículo preovulatorio son el estradiol, la estrona y posiblemente la 17 alfa hidroxiprogesteronona. Ambos ovarios segregan menores cantidades de muchos otros esteroides posiblemente a partir de otros elementos presentes en los ovarios.

Los principales esteroides segregados durante la fase luteínica por el ovario que contiene el cuerpo lúteo, incluyen la progesterona, la 20 alfa-dihidroprogesterona,

la 17 alfa-hidroxiprogesterona, el estradiol y la estrona.

Los niveles de estradiol se incrementan progresivamente hasta un valor pico un día antes (o en el mismo día) del nivel pico de LH. La velocidad del incremento parece ser inversamente proporcional a la longitud del período folicular. Este estradiol proviene del folículo preovulatorio principal, ya que si este se destruye, los niveles de estradiol caen hasta niveles basales. El estradiol cae precipitadamente luego del incremento de LH previo a la rotura del folículo. Se observa un pico secundario más bajo y plano de estradiol en la fase luteínica, debido a la secreción desde el cuerpo lúteo activo. El pico folicular de estradiol sérico es de 3 a 9 veces más alto que los niveles en la primera parte del ciclo. El nivel pico de estradiol sérico lúteo es aproximadamente de un tercio del pico preovulatorio.

La progesterona se incrementa en suero un día después de la elevación de LH y luego aumenta constantemente debido a la secreción luteínica hasta un pico aproximadamente de 6 días después de la liberación de LH. El pico luteínico del nivel sérico de la progesterona es aproximadamente 20 veces los niveles de progesterona folicular.

CORRELACIONES DE LOS NIVELES HORMONALES Y EFECTOS
SECUNDARIOS EN EL CICLO.

El ciclo menstrual normal tiene una longitud media de 28 días con un rango de 24 a 35 días. La fase folicular (desde el primer día de la menstruación hasta e incluyendo el día de elevación de LH) puede alcanzar de 9 a 23 días con una media de 15.

La longitud de la fase folicular se correlaciona negativamente con los niveles de estradiol, sugiriendo que un incremento más rápido de la secreción de estradiol provoca una ovulación más temprana.

La fase luteínica (desde el día posterior al pico de LH hasta el día anterior de la iniciación de la menstruación) varía de 8 a 17 días con una media de 13. La proporción entre la longitud de la fase folicular y la luteínica es aproximadamente 1, pero puede alcanzar de 0.75 a 1.8. Los valores normales hormonales para cada ciclo ovárico son difíciles de establecer, cada laboratorio debe proveer un rango de normalidad según experiencia y la población.

PREVALENCIA.

Las estimaciones con respecto a la magnitud del problema de Esterilidad, depende en gran medida de la calidad de los datos demográficos y estadísticos de los servicios de Salud Pública de cada país. Es por eso que la información obtenida de centros específicos de referencia, resulta más confiable aunque algunas veces no representa una realidad global.

A pesar de la dificultad par saber la real proporción del problema la literatura mundial esta de acuerdo en reportar que entre un 10 a un 20 % de matrimonios en etapas reproductivas padecen esterildiad.

En Estados Unidos se ha calculado que 2.8 millones de parejas consultaron por esterildiad, representando del 10 al 15 % de todas las parejas estadounidenses.

En el Instituto Nacional de Perinatología, la Esterilidad representa el 9.93% dentro de la distribución porcentual de diagnosticos elaborados en la población adulta en 1988.

Se desconoce en forma exacta la frecuencia de los diversos factores causantes de esterilidad, sin embargo, se atri-

buye a la mujer de un 40 a 60 %, mientras que a la población masculina de un 30 a 40 %. Con respecto al factor endócrino como causa de esterilidad, existe diferencia entre diferentes autores: Muñoz y cols. mencionan que la anovulación crónica es en nuestro medio la principal causa de esterilidad, Verdusco atribuye un 20 % al factor ovárico, Davajan sólo un 10 %, Yen un 15 %, Rewland en un estudio de 2858 parejas esteriles encontró un 23.6 de esterilidad por anovulación crónica y disfunción ovulatoria: Katayama y cols. encuentran un porcentaje similar 23 %, en 459 parejas esteriles; Breckwold da un 30 a 40 %. Es de mencionar que de un 5 a 10 % el factor de esterilidad no es identificable.

La anovulación no es una enfermedad, pero es un síntoma de unavariada de desordenes de múltiples etiologías. Todas las mujeres probablemente cursen con ciclos anovulatorios en alguna ocasión, lo cual ocurre frecuentemente al inicio y final de la vida reproductiva y después del embarazo. Estos ciclos ováricos anormales se pueden o no asociar con alteraciones del ciclo menstrual. Dependiendo de su frecuencia, los ciclos anovulatorios tienen un pobre papel o no lo tienen en la infertilidad, pueden complicar otras formas de infertilidad o pueden ser la causa primaria de falla para llevar a cabo un embarazo. Algunas apreciaciones sugieren que la anovulación es el único factor en aproximadamente 20 % de parejas sometidas a evaluación por infertilidad. Sin embargo, la terapia para estimular la ovulación es un adjunto potencialmente útil para una variedad de indicaciones.

ORIGENES DE LOS DESORDENES OVULATORIOS.

La ovulación es la culminación de una sincronía precisa en el eje hipotálamo-hipófisis-ovario (HHO). Integro depende de un número adecuado de células germinales (ocitos) rodeadas por una capa de células foliculares respondiendo a señales autócrinas y apócrinas de ostros compartimientos foliculares, incluyendo al oocito, y a señales endocrinas a partir de los sistemas central y periférico.

La ovulación también depende de la integridad de la retroalimentación negativa y positiva con la glándula hipofisiaria, de la liberación tónica y fásica de las gonadotropinas y de la retroalimentación con el hipotálamo para la liberación episódica de los factores de liberación (fig. 1). Los desórdenes de la ovulación se presentan más frecuentemente a partir de una disfunción en la retroalimentación entre los componentes del eje HHO, manifestando en alteraciones de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y ésta, en las gonadotropinas. Mientras que la reproducción parece ser mediada neuronalmente, información relativamente reciente en términos evolucionarios, lo que es el pulso generador que se traduce en la secreción hormonal por la neurona liberadora, que es el centro en la reproducción mamífera. El hipotálamo produce señales a partir de su medio externo a través de la gran cantidad de tractos en el sistema nervioso central y de su ambiente interno a través de la vía endócrina por un patrón cíclico de liberación de GnRH. Mientras que varían etiológicamente, todos los desórdenes de ovulación se pueden manifestar en menos ciclicidad y pulsatilidad en la liberación de GnRH; muchas terapias son dirigidas a este defecto.

En la ovulación regular en una mujer, el GnRH es secretado episódicamente a partir de neuronas hipotalámicas al sis-

tema porta alrededor del tallo hipofisiario con una frecuencia que varía de acuerdo a la edad, estado reproductivo y fase del ciclo ovarico de la paciente. Conforme progresa la fase folicular, la frecuencia del pulso aumenta, preparando la glándula hipofisiaria para la liberación de la hormona luteinizante (LH) a la mitad del ciclo y, en menor grado, la hormona folículo estimulante (FSH). La ciclicidad de la liberación del GnRH depende de la liberación de estradiol, un indicador de la competencia folicular, contrariamente a la secreción de estradiol depende de la liberación de GnRH, actuando a través de la FSH. La oleada de LH al inicio de la meiosis media, la transición lútea y la ruptura folicular en la madurez del folículo preovulatorio; todos estos procesos requieren de un folículo tamaño antral competente. Una disfunción en algunos de estos procesos negará la oportunidad a un embarazo. De cualquier modo, si el huevo ovulado es perfecto puede provocar cambios cervicales favorables para la capacitación espermática y transporte y condiciones uterinas apropiadas. Esta preparación depende de la secreción de estradiol a partir del folículo preovulatorio. Ordinariamente nosotros somos capaces de disminuir la afección de la competencia folicular inherente; por lo tanto, el objetivo primario de la terapia de inducción de ovulación es de disponer del medio ambiente, de tal manera que una oleada

de LH pueda ocurrir.

Cualquier acontecimiento de disfunción en el patrón de liberación de GnRH en el ciclo normal, ya sea de origen central o periférico, bloquea la ovulación. La liberación aciclica de GnRh se manifiesta por dos componentes ováricos funcionalmente distintos el estado hipogonadal y el hipergonadal (fig. 2). Ambas condiciones se caracterizan por disminución en la ciclicidad pero se diferencian por el estado endócrino y funcional del ovario. En el estado hipergonadal hay un exceso de función esteroidea por el ovario. Por ejemplo, los niveles de estradiol pueden no ser tan altos como los niveles preovulatorios normales, pero exceden a los niveles basales esperados. En el hipogonadismo no se refieren las elevaciones en las hormonas gonadotropicas, las cuales pueden ser disminuidas o aumentadas normalmente, excepto en la cantidad total de producción esteroide. En el estado hipogonadal la producción total de esteroides ováricos está disminuida, con -- disminución de los mecanismos de retroalimentación con el que resulta la anovulación.

ETIOLOGIA DE LOS DESORDENES OVULATORIOS.

HIPOGONADISMO.

Causas ováricas. El estado hipogonadal es una situación en la cual la producción de estrógenos, especialmente el estradiol está disminuida. El hipogonadismo no es necesariamente una entidad patológica. En su curso natural, las células germinales están asociadas con el aparato foliular y por lo tanto, la capacidad para secretar estradiol está reducida. Con un eje HHO íntegro, los niveles de estradiol reducidos, producen una elevación de las gonadotropinas, quizás en un intento de compensación. Debido a los cambios en nuestra estructura socioeconómica, muchas mujeres son elegidas para poder embarazarse después de que el pico reproductivo potencial se ha perdido. Algunas mujeres arriba de los 35 años y posiblemente algunas jóvenes, tienen un mayor riesgo de anovulación, que puede ser causa directa o contribuyente a una causa de infertilidad. Prematuramente tienen la capacidad para producir esteroides si el grado de función menstrual no ha sido severamente dañado, pero esta es una masa esteroidogénica insuficiente para la coordinación en los esfuerzos necesarios para la ovulación.

Mientras que el porcentaje de células germinales pequeñas varía entre las mujeres, condiciones severas, causan una depleción prematura de células germinales. La ex-

plicación simplista es la remoción total o parcial del ovario. Aproximadamente 1 % de las mujeres experimentan falla ovárica prematura (FOP), o menopausia no quirúrgica, antes de los 40 años. Mientras que muchas FOP permanecen sin explicación, algunos casos resultan a partir de la destrucción inmunológica como secuela de una enfermedad autoinmune tal como la tiroiditis autoinmune (Enfer. de Hashimoto's). Las alteraciones en la fase folicular se han visto también en enfermedades hereditarias tales como el síndrome de Turner's y Down. Las quejas que frecuentemente presentan estas pacientes con hipogonadismo de causas genéticas es amenorrea, y en ellas se pueden observar mayores razones para la esterilidad. Sin embargo la expresión incompleta debido a mosaicismo se observa ocasionalmente. En algunos casos, especialmente en los que están asociados a hallazgos físicos, tales como ausencia de caracteres sexuales secundarios, si esta presente, una evaluación inicial más intensa se puede realizar. En los casos en los que se sospecha FOP, la cantidad de las gonadotropinas puede aproximarse a la producida en la edad menopáusica. Muchos casos de FOP permanecen sin explicación y en muchos casos son resistentes a la mayoría de la terapéutica agresiva.

Causas Hipotalámicas. Si el complejo de las células germinales está íntegro, el hipogonadismo se debe más frecuentemente a causas hipofisarias o hipotalámicas.

Ambas se reflejan por niveles bajos de gonadotropinas. Una forma común de hipogonadismo resulta de una reacción hipotalámica SNC al estrés físico o emocional. La mayoría de las formas severas de este tipo de hipogonadismo pueden ser por anorexia nerviosa, en la cual el patrón hipotalámico retorna a su estado prepuberal. Sin embargo, puede haber un gran número de formas leves y subclínicas de anovulación relacionada al stress. Mientras que la etiología se sospecha fácilmente por la historia clínica y el examen físico, en muchos casos al desorden ovulatorio es tratado relativamente fácil, esto es frecuentemente muy asociado al tratar la etiología fundamental del disturbio. Se refiere un grupo de etiologías en el que se debe a partir del menor peso corporal o grasa corporal insuficiente. En algunos ejemplos esto es referido junto con el stress, pero existe como una entidad separada en otros.

Causas Hipofisarias: Por mucho, la causa más común de hipogonadismo hipofisario en la hiperprolactinemia, una prolactina elevada puede deberse a partir de una sobreproducción de la hormona (como se puede observar en el adenoma hipofisario), hiperplasia lactotropa o disminución en la inhibición por el factor inhibidor de la prolactina (PIF) que es la dopamina. Esto último se observa con el uso de drogas antidopaminérgicas, tales como

las fenotiacinas, y en lesiones anatómicas del hipotálamo. La disminución de inhibición por PIF se puede observar en algunas situaciones funcional o físicamente severas del tallo hipofisario y estos alteran al feedback hipotálamo-hipofisis. Cualquiera que sea la causa, esta alteración se asocia con la disminución de las gonadotropinas, más notablemente de LH, y consecuentemente menores niveles de producción de estradiol y de desarrollo foliular. La prolactina también puede tener un efecto inhibitorio en las células lúteas, con una disminución en la secreción de progesterona. Mientras que una forma más seria de deficiencia hipofisaria no común debe ser excluida en las pacientes hiperprolactinémicas. El Síndrome de Sheehans es un caso especial de insuficiencia hipofisaria resultando de una esquemia hipofisaria que puede ser una complicación severa de una hemorragia externa, destrucción de las células de la hipófisis y defecto panhipofisarios. El hipotiroidismo está presente en 1-3% de paciente con galactorrea, y la función tiroidea normal se deberá establecer en todas las pacientes con galactorrea o aumento de los niveles de prolactina.

HIPERGONADISMO.

Igual que el hipogonadismo, el hipergonadismo puede resultar a partir de etiologías del SNC y periférico, pero

el componente ovárico es más complejo. La producción excesiva de hormonas puede deberse a partir de un aumento en el estroma ovárico. Si hay abundancia de estroma en ausencia de desarrollo folicular, la alteración es etiquetada apropiadamente como hipertricosis. Una causa más común de hipergonadismo es la proliferación excesiva de las estructuras foliculares asociado al estroma, usualmente diagnosticado como Síndrome de Ovarios Poliquísticos (SOP). Arriba del 50 % de mujeres con esterilidad por anovulación tienen ovarios poliquísticos. Característicamente el SOP es similar al Síndrome de Stein-Leventhal, presentando la tríada de obesidad, hirsutismo y amenorrea. Sin embargo, el espectro de SOP incluye mucho más que esta limitada definición que se quiere presentar. Algunos factores que pueden producir desarrollo folicular temprano, pero que bloquean la ovulación, pueden predisponer al ovario para el desarrollo de SOP. Frecuentemente un factor central en el SOP es la secreción acíclica de estrógenos asociados con la liberación tónica de las gonadotropinas. La estimulación constante de LH en los compartimientos estromales ováricos, deberá producir un aumento en la producción de andrógenos. El hiperandrogenismo tiene una posición compleja en la retroalimentación con el SOP. Puede ser asociado a un aumento en la grasa y disminución de la globulina unida a proteína, así como a alteraciones del metabolismo de carbohidratos e hiperadrenalismo.

Mientras que esto dificulta distinguir entre la causa y efecto de la anovulación SOP, es importante para excluir un tumor ovárico e hiperadrenalismo en pacientes con andrógenos elevados y especialmente en algún caso de virilización. El hiperandrogenismo se puede diagnosticar por un nivel de testosterona libre elevado ya que el ovario y la glándula adrenal contribuyen aproximadamente en igual cantidad de testosterona a la circulación, no se puede determinar la fuente de elevación de testosterona. Más del 90 % de la dehidroepiandrosterona de origen adrenal es sulfato (DHEAS), debido a que esta tiene vida media grande y falta de fluctuación circadiana por lo que es un determinante útil de hiperadrenalismo. Si la DHEAS es significativamente elevada o hay signos y síntomas clínicos de exceso de cortisol, se debe realizar una determinación de cortisol libre en orina de 24 hrs. y/o una prueba de supresión con dexametasona con 1 o 2 mg. en la noche. En casos de hiperandrogenismo se debe excluir una deficiencia de 21-hidroxilasa. Se realiza una medición de los niveles sanguíneos de 17-hidroxiprogesterona en la mañana y 30 y 60 min. después de la prueba de estimulación con ACTH sintética. Cuando se presentan anomalías de laboratorio significativas, la paciente debe ser referida para posterior evaluación endócrina. Si los valores de laboratorio son normales o ligeramente elevados, como es el caso de muchas pacientes con SOP, la inducción

de la evolución se puede llevar a cabo a través del tratamiento ilustrado posteriormente. Frecuentemente la determinación de una relación LH: FSH mayor de 3:1 es característica de SOP. un ultrasonido de alta resolución también puede mostrar los cambios escleroquísticos característicos. Sin embargo frecuentemente el diagnóstico permanece únicamente como sospecha clínica.

DETECCION DE OVULACION.

Esta no es una prueba diagnóstica, pero determina precisamente la ocurrencia de ovulación o si ésta es sincrónica. Aún si un ovulo es captado por la tuba uterina, no hay seguridad de su calidad o de un tracto reproductivo apropiadamente preparadò. Esto obliga al clínico a confiar en la historia de las pacientes y en una variedad de pruebas objetivas para llegar a una desición subjetiva acerca de la probabilidad de función ovárica "normal" y ovulación. La menstruación regular es altamente sugestiva pero no demuestra la ovulación regular. No obstante, la ovulación es un fenómeno estadístico y probablemente pocas mujeres ovulan el 100 % de sus ciclos. En la media de 1000 ciclos se determinó modo y duración media del ciclo, siendo de 28-29 días. Las alteraciones de la función ovárica se debe sospechar si la duración interciclo se repite menor de 26 días o mayor de 32 días.

Cuando esta historia se obtiene, el clínico esta obligado a establecer la evidencia de ciclos ovulatorios antes de proceder con una terapia invasiva. Las alteraciones ovulatorias pueden coexistir con enfermedad anatómica. Si existe, debe ser investigada antes de iniciar con procedimientos quirúrgicos correctivos más costosos.

El registro de la temperatura basal corporal (BBT) es un instrumento particularmente valuable en la investigación de la esterilidad. La frecuencia de curva de temperatura monofásica se ha reportado en el 2 % de mujeres regularmente menstruando en la edad reproductiva media. Sin embargo, los valores registrados de esta gran prueba se puede utilizar como patrón para seguir los eventos e intervenir en el ciclo y como un vehículo de discusión con la paciente. El registro de la BBT por más de 3 meses debe facilitar para delinear un periodo fértil, aún cuando el tiempo exacto de la ovulación no sea determinado. La monitorización rutinaria parece de poco valor en las pacientes que desarrollan series mensualmente repetidas.

El dolor a mitad del ciclo y la mucorra también pueden ser indicadores clínicos importantes de ovulación.

Vollman reportó que únicamente 1.2% de las pacientes con dolor a la mitad del ciclo tienen registros monofásicos (3560 ciclos) y que el 85 % de síntomas ocurrie-

ron dentro de 1 a 4 (media 2) días antes de la elevación de la BBT. La mucorrea parece ser menos común pero también es un signo efectivo de ovulación. Ocurre en un promedio de 3.7 días antes de la desviación de la BBT. En 22 de 27 mujeres la oleada de LH ocurrió dentro de las 24 hrs. antes de medir la BBT.

Una vez que la desviación de la BBT se ha determinado, una prueba postcoito (PCT) puede proporcionar información adicional de la estimulación estrogénica y la susceptibilidad cervical para el esperma. Uno de los peligros más comunes en la evaluación de la PCT es la interpretación de una pobre respuesta estrogénica como factor cervical de infertilidad cuando la causa es un inadecuado desarrollo folicular. Probablemente, el factor cervical, sin cambios o alteraciones postquirúrgicas en el transporte y sobrevida del esperma debido a incompatibilidad inmunológica es extremadamente infrecuente. Tradicionalmente la biopsia endometrial ha sido usado para detectar ovulación. Mientras que esta técnica puede tener un papel específico en la detección de la fase lútea discordante, el costo, la tolerancia de la paciente y la subjetividad en la muestra e interpretación se debería relegar a una indicación más específica en la detección de ovulación. Su valor en la detección de defectos en la fase lútea, también son controvertidos. Por su amplia disponibilidad del análisis hormonal, fácil y sensitivo, su

uso está altamente expandido. Si aparecen determinaciones sucesivas de la progesterona lútea, es un indicador confiable de ovulación. Una señal medible en la mitad de la fase lútea en varios ciclos deberá ser suficiente para la detección de ovulación y probablemente de la función lútea. El equipo "centro" para la determinación de LH es marcado ampliamente. No es claro si éste es más confiable que la vía de la BBT para determinar el rango de fertilidad. Debido a que estas técnicas parecen precisas mya un riesgo de sobreestimación en un solo punto. Con esto se puede tranquilizar a la paciente, pero es más importante para identificar un periodo fértil dentro del cual tiene 2 a 4 rangos intercurso de tiempo, en un intento para precisar el tiempo de ovulación e inseminación. Para precisar el tiempo de inseminación necesitamos conocer el tiempo de ovulación y capacitación y transporte del esperma, todo lo cual puede variar. Puesto que todos estos fenómenos estan sujetos a variación biológica, la atención cuidadosa para el tiempo preciso de la oleada de LH puede ser menos importante en la identificación del periodo fértil. Uno puede esperar ultrasonográficamente tener la capacidad para detectar la ovulación, primero por la presencia o ausencia de un folículo preovulatorio. Mientras que el ultrasonido es valuable para el estudio del crecimiento folicular, es menos sensitivo para la detección de ovulación. Frecuentemen-

te la luteinización y los cambios foliculares se observan antes de la ovulación y el cuerpo hemorrágico puede presentar la impresión falsa de un folículo rto.

TERAPIA.

Antes de inciar la terapia, al igual que en las formas moderadas de estimulación ovárica controlada e inducción dela ovulación, se debe hacer un diagnóstico provisional más detallado de esterilidad anovulatoria apoyado por datos objetivos. Las pacientes amenorréicas deben tener una prueba de embarazo sérica negativa y exige la administración de un progestágeno. La progesterona (100 mg de solución oleosa IM) se prefiere cuando existe alguna posibilidad de embarazo. La falta de sangrado indica la necesidad de una evaluación más intensa.

Citrato de Comifeno (CC).

El CC es un compuesto sintético que tiene la capacidad para competir unido al receptor estradiol. Mientras que el CC tiene acciones potenciales en todos los tejidos blanco que contienen recptores estrogénicos, su acción primaria es la de aumentar la secreción de FSH, por lo tanto la foliculogénesis. El porcentaje de embarazos reportados en pacientes tratadas con CC va del 30 al 90

%, dependiendo de la selección de pacientes. El porcentaje de embarazos después de la inducción de la ovulación con CC puede provocar ciclos ovulatorios espontáneos si todos los otros factores permanecen constantes.

En las pacientes anovulatorias, es difícil determinar si la falta para llevar a cabo un embarazo después del uso de CC es resultado del uso del CC, inherente a la calidad del oocito, o a otras causas de esterilidad. También se ha reportado que el CC puede producir una función lútea anormal, pero falta confirmar si el CC tiene un papel directo como fuente de fase lútea anormal, distintas mujeres con ciclos anormales. De hecho, el CC es usado frecuentemente en la terapia inicial del tratamiento de función lútea anormal. Mientras que falta la evaluación del uso empírico del CC en mujeres ciclicas aparentemente normales se observa que la triada terapéutica del CC se puede justificar antes de proceder a una terapia más agresiva. La incidencia de gestación múltiple fué cerca del 7.9 % (7.0 % gemelar, 0.5 % triates) en un grupo indicado. Los efectos adversos del uso del CC son generalmente leves y autolimitados, 5-15% de mujeres experimentan un aumento ovárico, distensión abdominal o inestabilidad vasomotora. El riesgo de hiperestimulación severa es rara, aunque la formación quística se observa frecuentemente. No hay evidencias para suge-

rir que la terapia con la cual la ovulación se ha establecido deba continuar por más de 12 meses en algunas situaciones; probablemente halla más oportunidad de ocurrir un embarazo en los primeros 6 ciclos ovulatorios, con mayor oportunidad de suceder en el primero. Ya que el CC es un antiestrogénico, se sabe que tiene efectos adversos en la calidad del oocito. Estos hallazgos no se han demostrado con la dosis comunmente usadas, y Kurachi no encontró porcentajes aumentados de malformaciones congénitas después del uso de CC. Los efectos antiestrogénicos como disminuir la calidad del moco cervical a la mitad del ciclo se observa frecuentemente, especialmente a dosis altas, y algunos sugieren que la sustitución estrogénica puede mejorar la cantidad de moco. Indistintamente, el CC permanece como terapia de primera línea para los desordenes ovulatorios cuando se ha excluido la hiperprolactinemia, enfermedad tiroidea y hiperadrenalismo

Es necesario un nivel basal de estimulación estrogénica, la paciente severamente hipogonadal es poco probable que responda a la terapia con CC.

El CC debe ser administrado a una dosis de 50 mg/d por 5 días. En pacientes con ciclos cortos (menos de 28 días) puede ser preferible administrar una terapia de

3 días, mientras que en pacientes con ciclos largos (mayor de 32 días), se sugiere una terapia de 5-9 días por ciclo. Excepto en las pacientes que muestran una pobre respuesta folicular, en las que se sugiere que la dosis no se incremente excepto e intervalos de 3 ciclos. La dosis debe ser aumentada en incrementos de 50 mg hasta alcanzar los 150 mg. Dosis mayores son usadas satisfactoriamente, pero con dosis altas los efectos antiestrogénicos deprimentes, pueden anular algunos efectos positivos. Ya que el CC es liposoluble, los niveles de dosis efectiva pueden variar de acuerdo al peso de la paciente. Ciclos repetidos con dosis altas se pueden dar a espacios de tiempo prolongados.

Corticosteroides.

Quando la producción esteroidea adrenal es evidente, por los aumentos en los niveles de DHEAS, la terapia con glucocorticoides puede ser beneficiosa. Esta se administra más comunmente con dexametasona, 0.5 mg cada noche. Los corticosteroides han demostrado ser efectivos en la reducción de la secreción adrenal de andrógenos sin los efectos adversos serios de la supresión adrenal. Esta terapia se puede usar conjuntamente o como una alternativa al CC.

Bromocriptina.

Una de las alteraciones ovulatorias tratada satisfactoriamente es la hiperprolactinemia. La bromocriptina es un antagonista dopaminérgico que disminuye la prolactina y el grado de inhibición de Lh. Esta debe ser la terapia de primera línea cuando se demuestra que la prolactina está elevada. La dosis es de 2-5 mg cada noche durante todo el ciclo. Frecuentemente las pacientes presentan náuseas y mareo durante los primeros días de la terapia. Estos efectos adversos se pueden prevenir alternando los días de administración hasta que disminuyen los efectos adversos. Una vez que la terapia se ha establecido, se han reportado pocos efectos adversos. Los niveles de prolactina se deben determinar después de 2 a 4 semanas de terapia, y si permanecen elevados se aumenta la dosis de bromocriptina 2.5 mg. por la mañana. Elevaciones persistentes ocasionalmente requieren 7.5 mg pero en todos los casos se debe usar la dosis efectiva mínima. Si se ha establecido el diagnóstico de hiperprolactinemia es usualmente prudente no discontinuar la bromocriptina antes de cambiar a una terapia más agresiva ya que la terapia combinada elegida incluye a la bromocriptina. UN mínimo de 3 meses de terapia se debe administrar antes de proceder a una terapia adicional. Mientras que en algún caso se puede hacer uso empírico del CC o gonadotropinas para aumentar el folículo, no hay evidencia

de que la bromocriptina empirica sea de valor terapéutico.

Gonadotropina.

Con la amplia disponibilidad de técnicas de monitorización se ha ampliado el uso de la terapia con gonadotropinas. Mientras que inicialmente se usó para la anovulación refractaria, ahora se ha usado cuando hay evidencias tubaria demostrada de que el embarazo no ha ocurrido despues de intentos prolongados y como un adjunto importante para varias técnicas in vitro. Si la monitorización es adecuada, el riesgo de síndrome de hiperestimulación usada más comunmente para la estimulación ovárica es la gonadotropina menopáusica humana urinaria (hMg), una combinación de 75 UI de LH y 75 UI de FSH por ampula, o FSH, 75 UI por ampula. El último puede tener una ventaja selectiva en pacientes que ya tienen niveles altos de LH circulante. Por su costo adicional, probablemente se deba reservarse para usarse después de un uso de hMG insatisfactorio. Frecuentemente la hMG es administrada a dosis de 2 ampulas/día intramuscularmente administrada en el segundo o tercer día del ciclo. El régimen se continúa hasta tener por lo menos un folículo y no más de 4 mayores de 18 mm de diametro y el estradiol no exceda los 1500 pg/ml. Si esto falla para aumentar la res-

puesta folicular, como es evidenciado por el aumento de los niveles de estradiol después de 5 días de terapia, la dosis debe aumentarse con una ampula cada tres días hasta que la respuesta es evidente. En los ciclos subsiguientes la dosis administrada debe ser la dosis pre- via a la respuesta. Mientras que el síndrome de hiperestimulación severa ocurre en menos del 2 %. El síndrome de hiperestimulación usualmente no se observa antes del quinto día después de la administración de la hCG y se presenta en la siguiente menstruación. Los síntomas pueden persistir por arriba de 8 semanas en los ciclos de concepción. La ovulación puede ser inducida satisfactoriamente en cerca del 90 % de los ciclos, con un rango en culminación del embarazo de aproximadamente 50 %, rango de abortos espontáneos del 25% y un rango de gestación múltiple de 10-30%. El porcentaje de ambos, síndromes de hiperestimulación y gestación múltiple se puede modificar con menos estimulación agresiva y vigilancia estrecha. Sin embargo, la hiperestimulación también se ha notado con niveles estrogénicos relativamente bajos.

Hormona gonadotropina humana (hCG).

La hCG, a dosis entre 2500 y 10 000 UI (1 ampula) se ha usado tradicionalmente en todos los casos de estimulación con hMG y en casos seleccionados de uso del CC.

La ovulación usualmente ocurre a las 40 - 48 horas después de la inyección de hCG. Cuando se presentan folículos múltiples, probablemente se ovulen a diferentes tiempos durante este periodo. En muchos casos los folículos no realizan la competencia para la ovulación. Los folículos remanentes tienen el potencial para cambios quísticos.

GnRH y análogos de GnRH.

El uso de GnRH y análogos sintéticos es un avance reciente y dramático en la terapia de inducción de la ovulación. Mientras que generalmente es reservado para casos más resistentes, su aparente seguridad y efectividad de estos agentes ofrece una promesa considerable de uso más generalizado. Dependiendo de la formulación de métodos de administración, el GnRH puede tener efectos de estimulación (mayor regulación) o supresión (menor regulación) es la liberación de gonadotropinas y función ovárica. Cuando se administra en una forma pulsátil, el GnRH puede estimular la secreción de FSH y la respuesta folicular. Este modo de administración es útil en casos severos de hipogonadismo de origen central. Dado en patrones continuos, el GnRH administrado como uno de los análogos, bloquea la secreción hipofisiaria y actúa como un hipofisectomía médica. Esta acción debe ser particularmente

útil en casos de SOP, en los cuales esta elevada la secreción basal de gonadoropinas. Cuando se usa para supresión, esta droga ofrece una ventaja adicional, que bloquea inoportunamente la oleada de LH y permite la manipulación más efectiva del ciclo.

El GnRH y sus análogos , no se administran oralmente por su degradación rápida en el tracto gastrointestinal. Para una mayor regulación en la liberación de gonadotropinas en los protocolos de estimulación de la ovulación, se administra GnRH en forma intravenosa o subcutánea con un cateter adecuado y una pequeña bomba portatil similar a la usada en la administración de insulina intermitente. La dosis para la vía subcutánea es de 10-20 microgramos, cerca del doble de la recomendada para la vía intravenosa. La vía subcutánea es considerablemente segura y fácil pero puede ser más errática y la terapia supresiva usando los análogos del GnRH se pueden usar intranasalmente o por inyección subcutánea diaria. Esto es realizado en implantes y la inyección tiene una liberación sostenida, el no descontinuar de estas preparaciones podrían ganar un uso más amplio. Sin embargo, su uso más importante puede ser para la supresión a largo tiempo, como se indica en el tratamiento de la endometriosis.

INDUCCION DE LA OVULACION DESPUES DE LA FASE LUTEA.

Hay gran controversia acerca de los efectos de los regímenes de estimulación ovárica en la función lutea. Hay mas debates en la cuestión del apoyo hormonal exógeno en la fase lútea. Los resultados de estos datos son opacados por la pérdida de uniformidad en los protocolos de estimulación y los diferentes criterios de que constituye un defecto lúteo. Los determinantes más importantes de la función lútea son relacionados no con la fase lútea pero si con la fase folicular. La fase lutea anormal puede ser consecuencia de una fase folicular anormal y la infertilidad por anovulación puede ser un indicador de mecanismo folicular defectuoso. También es evidente de que niveles alto de estradiol que se pueden establecer en ciclos estimulados, pueden ser luteolíticos. En muchos casos la sustitución de la fase lutea se basa en una sospecha clínica más que en una indicación definida.

En virtud de la importancia que recientemente se le ha dado a algunas patologías como causantes de síndrome de anovulación crónica a continuación se revisan la : Hiperprolactinemia el Distirioidismo, el hiperandrogenismo y la hiperinsulinemia, factores que fueron investigados en el material clínico que se presenta posteriormente.

La Hiperprolactinemia es un trastorno hipotálamo-hipofisiario frecuente en la práctica clínica. Este padecimiento es más frecuente en la mujer y es causa de alteraciones menstruales, amenorrea, esterilidad, galactorrea y osteoporosis por hipoestrogenismo persistente.

La PRL humana es de naturaleza polipeptídica con un peso molecular de 23.500 daltones, aislada e identificada en 1970. Al igual que la hormona de crecimiento (GH), la prolactina difiere de otras hormonas de la hipófisis anterior, como la Corticotropina (ACTH), la tirotropina (TSH) y las gonadotropinas (LH y FSH), por que carecen de un órgano blanco periférico específico .

A nivel hipotalámico se reconocen dos factores reguladores de la secreción de PRL: un factor liberador de prolactina (PRF) y uno inhibidor (PIF). La TRH o factor liberador de tirotropina es un potente estímulo para la liberación de PRL. Por lo contrario, una gran cantidad de evidencias experimentales apoyan el concepto de que la Dopamina (DA) es un PIF, y tal vez el de mayor importancia fisiológica. La DA es secretada por las neuronas tuberoinfundibulares del núcleo arcuado del hipotálamo, cuyas terminaciones en la eminencia media conforman el tracto tuberoinfundibular dopaminérgico (TIDA). En esta región neurohemática (o Neurohemal así escrita en inglés), la DA es secretada hacia los capilares del sistema porta hipo-

hipofisiario y transportada hacia los lactotrófos hipofisiarios donde inhibe en forma tónica la liberación de PRL. En base a esto resulta claro que una anomalía de la secreción de DA, su transporte e interacción como su receptor específico en los lactotrofos, pueden ocasionar una deficiencia en la inhibición de la PRL y por resultados producirse hiperprolactinemia.

Las causas de hiperprolactinemia pueden dividirse en cuatro anomalías básicas del control dopaminérgico de la secreción de PRL.

I.- Deficiencia hipotalámica de DA. Algunos padecimientos hipotalámicos tales como tumoración, malformaciones arteriovenosas y procesos inflamatorios, pueden ocasionar la disminución en la síntesis o liberación de DA. Igualmente se sabe que ciertas drogas como la Alfametildopa y la Reserpina, además de otros efectos, son capaces depletar los depósitos centrales de DA.

II.- Defectos de los mecanismos de transporte de DA.- Se ha demostrado que la secreción del tallo hipofisiario se acompaña de un transporte defectuoso de DA al lactotrófo

Se especula también que los tumores hipofisiarios (macro o micro adenomas) pueden alterar la circulación normal de la hipófisis y de esta manera repercutir en los lactotrofos situados dentro y fuera del tumor.

III.- Inestabilidad del lactotrofo a la DA. - se ha demostrado la presencia de receptores dopaminérgicos específicos en la células de algunos adenomas hipofisiarios humanos, no hay certeza de que estos receptores se encuentran intactos desde el punto de vista funcional . Thorner propone que la sensibilidad del receptor a la DA puede estar disminuída, y explicar en esta forma la falta de respuesta ante un estímulo dopaminérgico endógeno aumentado; sin embargo el mismo autor menciona que esta posibilidad, relativamente es poco probable si se toma en cuenta la obvia respuesta a los lactotrofos a la administración de agentes agonistas dopaminérgicos. Algunas drogas neuroactivas como son las fenotiazinas (Cloropromazina), y las butiferas (Haloperidol), la Metadona y el Sulpiride actúan como agentes bloqueantes de los receptores dopaminérgicos. Estas drogas bloquean los efectos de la DA endógena y por lo tanto liberan al lactotrofo de su inhibición hipotalámica; esto resulta en Hiperprolactinemia.

IV.- Estimulación de los lactotrofos. El Hipotiroidismo

puede en algunos casos, asociarse a la hiperprolactinemia de manera que se propone que si el hipotiroidismo se acompaña de un aumento de la producción de TRH, este tripeptido actuando como PRF, pudiera ser la responsable de la hiperprolactinemia. Los estrógenos también actúan directamente estimulando los lactotopos y aumentando en esta forma la secreción de prolactina.

Mecanismos del hipogonadismo en la paciente hiperprolactinémica; la hiperprolactinemia se asocia a anovulación, provocando además un hipogonadismo persistente y aunque no se ha aclarado la fisiopatogénesis de este fenómeno, se han propuesto varias teorías que explican la supresión de la función gonadal en la hiperprolactinemia. Estas incluyen a) Inhibición de la secreción de gonadotropinas.
b) Inhibición del mecanismo de retroalimentación positiva de los estrógenos sobre la secreción de LH en la mujer.
c) Incremento en la producción de andrógenos suprarrenales
d) Bloqueo de los efectos de las gonadotropinas en las gonadas.

a) Inhibición de la secreción de gonadotropinas.

Los niveles basales de LH y FSH en mujeres hiperprolactinémicas son similares a aquellos observados en la fase foli-

cular temprana del ciclo menstrual. Las respuestas a dosis supramáxima de GnRh exogena, son normales o exageradas comparadas con las observadas en mujeres normales durante la fase folicular del ciclo. Yen propuso la hipótesis de que la hiperprolactinemia puede estar asociada a la deficiencia de GnRh inducida por DA endógena. Para apoyar ésta hipótesis el autor demostró que la infusión de DA causa disminución de los niveles de LH en mujeres normales, y que el antagonista dopaminérgico metrolopramida eleva los niveles de LH en mujeres hiperprolactinemicas. Se tiene evidencia indirecta de este concepto, de hay que el agonista dopaminérgico Bromocriptina no modifica los niveles de LH en las pacientes hiperprolactinemicas. La hipótesis supone que la GnRH se encuentra en tal grado suprimida por la DA que se impide una mayor inhibición con la bromocriptina.

b) Inhibición de los mecanismos de retroalimentación positiva de los estrógenos sobre la secreción de LH.

En mujeres normales la administración de los estrógenos suprime los niveles de LH y este efecto es seguido por una elevación de la hormona dentro de las siguientes 48 a 72 horas. Glass y cols. demostraron que este efecto de retroalimeentación negativa no se altera en mujeres hiperprolactinemicas, mientras que el efecto de retroalimientación positiva se encuentra suprimido. Cuando los

niveles de PRL se normalizan se establece la función gonadal, reapareciendo el efecto de retroalimentación positiva en forma normal.

c) Incremento en la secreción de andrógenos suprarrenales. Varios grupos de investigadores han escrito la observación clínica reportada inicialmente por Forbes en 1954, acerca de la presencia de hirsutismo, sobrepeso y piel seboreíca en algunas pacientes con Hiperprolactinemia y tumor hipofisiario. El Sulfato de Dehidroepiandrosterona (DHEAS se encuentra elevado en pacientes con hiperprolactinemia, ya que la PRL altera la vía delta-5 en el nivel suprarrenal condicionando la sobreproducción de este andrógeno.

d) Bloqueo de los efectos de gonadotropinas en la gonada. La secreción de progesterona INVITRO por células humanas de la granulosa estimuladas con LH Y FSH dependen de la presencia de concentraciones normales de PRL. La secreción de progesterona se inhibe siguiendo una relación dosis respuesta a partir de una concentración de 20 ng/ml de PRL y este efecto de la PRL no desaparece al incrementar la concentración de gonadotropinas en el medio.

Como un apoyo más a esta teoría está el hecho de que en mujeres normoprolactinémicas cuyos niveles de PRL se elevaron por la administración de Sulpiride (antagonista

dopaminérgico), se observó un desarrollo folucular normal pero la ausencia de elevación la progesterona en la fase lútea del ciclo, probablemente sea la causante de que algunas pacientes con hiperprolactinemia presenten fase lútea defectuosa.

HIPERANDROGENISMO.

El hallazgo de hiperandrógenismo en las mujeres estériles es común, se ha comprobado que los andrógenos inhiben el eje Hipotálamo-Hipofisis-ovario, produciendo anovulación. Se ha podido demostrar el restablecimiento de ciclos ovulatorios al disminuir los niveles de andrógenos.

Los C-19 esteroides son los responsables de la androgenización de la mujer y son . DHEA, DHEAS, Androstendiona y la testosterona. Estas hormonas tienen una actividad inherente androgénica y sirven también de precursores de productos más potentes.

El 90% de DHEAS es producido por la glándula suprarrenal la mayor parte de la DHEA es derivada del metabolismo de su ester sulfato y la restante es producida por la glándula adrenal y el ovario. Estos compuestos tienen una pequeña actividad androgénica, sin embargo su conversión periférica da por resultado Testosterona y Androestendiona que tiene una potencia androgénica mayor. La Androstendiona se produce principalmente en región glandular. la mitad por el ovario y la otra mitad por la corteza adrenal. En la mujer la conversión periférica de testosterona en androstendiona no contribuye significativamente a los niveles de Androestendiona circulantes. La Testos-

terona es producida en el ovario y las glándulas Suprarrenales, en el 50 %, el restante es el resultado de la conversión periférica de la androstendiona.

La Testosterona se encuentra en la sangre en varias formas; libres, unida a una Globulina Fijadora de Hormona Sexual (GFHS) y conjugada en forma de glucoronido o de sulfato. Solamente la forma libre es biologicamente activa y en la la mujer normal el 95.5% la Testosterona circulante se encuentra unida a la GFHS, siendo esta señal primaria de la modulación androgena. En el Hígado, del 40 al 50% de testosterona es metabolizada a Androstendiona y Etioclonalona. Estos metabolitos son excretados por la orina como 17-cetosteroides (17 CS), contribuyendo en pobre cantidad alfa reductasa importantemente, que se correlaciona con los niveles séricos de 3-alfa-diolG (glucoronido) y las manifestaciones de exceso de androgeno en la piel.

No se sabe con precisión como el andrógeno inhibe el hipotálamo o a la hipófisis. Lobo encontró variaciones de la frecuencia de pulsos de LH y respuestas a GnRH, en una paciente con ovulación normal, sometida infusión de DHT por venoclisis.

Esta comprobado que el exeso de androgenos puede ocasionar un aumento de descarga de la LH (observada en el SOP).

A nivel ovarico se ha sugerido que los foliculos atrésicos pueden tener valores más altos de andrógenos, sobretodo de DHT, lo que hablaria de un aumento de la afa5-reductasa Sin embargo, puede ser que los altos de androgenos sean el resultado del proceso atrésico más que su causa.

En conclusión, se sabe que el Androgeno puede tener efectos sobre el eje hipotalamo-hipofisis-ovario, interviniendo en la ovulación por mecanismos no conocidos aún en forma exacta.

Las causas de Hiperandrogenismo son: 1.- constitucional ((idiopático familiar), 2.- Hirsurtismo fisiológico: (pu- bertad, embarazo, postmenopausia) 3.- Causas ovaricas: SOP, Hipertecosis ovárica, tumor. 4.- Suprarrenal: hiper- plasia suprarrenal congenita, tumor. 5.- Síndrome de Cushing 6.- Iatrogenico. 7.- Genetico: Disgenecia gonadal, Femini- zación testicular en su forma incompleta. 8.- Otras causas: Acromegalia y Porfiria.

En el SOP y el Hirsurtismo idiopático son los transtornos clínicos más comunes y es la causa más frecuente de hiper- androgenismo de origen ovárico.

En 1935 Stein y Lyenthal identificaron y asociaron la fre- cuencia de amenorrea, hirsurtismo, obesidad y ovarios que

presentaban gran cantidad de quistes. Actualmente se concidera que el SOP comprende un espectro de datos anatómicos, bioquímicos y clínicos. Se reporta una incidencia de 1.4 % , algunos otros autores reportan una incidencia de 0.6 al 4.3 % de las mujeres esteriles. Su etiología aún es incierta. El síndrome de Cushing, que suele ser sugerido por estos datos clínicos puede confirmarse midiendo el nivel de cortisol libre en orina o por prueba de supresión de dexametasona. La aparición súbita de hirsutismo o masculinización generalmente sugiere tumor productor de androgenos en ovario o en capsula suprarrenal. La virilización ocurre cuando los niveles de testosterona serica se aproximan a los niveles en el varon, si se encuentran valores de testosterona superiores a 200 mg/dl o de DHEAS superiores de 700 microgramos/dl hay que buscar tumoración por medio de TAC.

La Hipertricosis algunos autores concideran la forma más extrema de SOP, sin embargo en estos casos no se encuentran elevaciones tónicas de LH y los niveles de FSH Y LH son bajos.

El distiroidismo puede dar una alteración en el metabolismo de los androgenos y disminución de los niveles de globulina fijadora de hormona sexual.

El hirsurtismo simple en mujeres con menstruación normal, pueden presentar un espectro ligero de hiperandrogenismo, la fertilidad en estas pacientes es normal, solo se requiere tratamiento para el hirsurtismo.

DISTIROIDISMO.

El Hipotiroidismo y el Hipertiroidismo se asocian con una variedad de alteraciones clínicas en la función menstrual. Las anormalidades más comunes son oligomenorrea, amenorreanorrea y anovulación.

Las hormonas tiroideas tienen efectos principales sobre los tejidos de la reproducción y sus correspondientes procesos en hombres y mujeres. Las hormonas tiroideas aumentan la concentración plasmática de la globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG) varias veces llegando a mayores concentraciones en plasma de las hormonas esteroideas sexuales, con mayores cambios en los niveles libres, o no unidos, y en un menor índice de depuración metabólica para estas hormonas.

La depuración de estrógenos cae menos que la testosterona contribuyendo a una alteración en el balance estrógeno/testosterona. La conversión enzimática de andrógenos, principalmente androstendiona, a estrógenos está aumentada por las hormonas tiroideas, al igual que la 2-hidroxilación de los estrogénos.

El efecto neto es una elevación del estradiol y estrona plasmáticos. Los niveles de L.H. también están elevados

en los estados de hipertiroidismo pero no está claro si esto es el resultado de un efecto directo de la hormona tiroidea sobre el eje hipotalámico-pituitario o una consecuencia de los cambios en la SHBG, las hormonas esteroideas y sus metabolitos. No se cuenta con datos confiables sobre la frecuencia precisa y el grado de problemas de fertilidad en las mujeres con hipertiroidismo.

ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS :

HIPERINSULINEMIA E HIPERANDROGENISMO OVARICO

Hiperandrogenismo es una de las más comunes endocrinopatías en mujeres de edad reproductiva. La naturaleza multifactorial multiorgánica de esta endocrinopatía hace difícil el señalar una sola causa etiológica:

La hipótesis básica en nuestro trabajo es que una marcada hiperinsulinemia estimula al estroma ovárico para que se produzca testosterona, androstendriona en las mujeres con ovarios poliquísticos.

Hiperinsulinemia múltiples causas:

Hiperinsulinemia es la presencia en cantidades excesivas de insulina en la sangre. Tres factores contribuyen a este mecanismo que son: 1) Resistencia periférica a la insulina. 2) Disminución hepática del aclaramiento de la insulina y 3) Aumento de la sensibilidad pancreática a los secretagogos.

La relación causa-efecto entre hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, es un complejo controversial; la mayor parte de los investigadores creen que la resistencia a la insulina es la causa de una hiperinsulinemia compensatoria. Esto es comprensible cuando existe una sobrenutrición crónica y produce un estado de hiperinsulinemia crónica, la cual causa una resistencia periférica a la insulina.

La resistencia a la insulina está causada por una variedad de mecanismos que interfieren con estimulación de insulina del sistema reproductor de insulina.

Las causas de resistencia a la insulina molecular son:
1) Disminución de receptores de insulina. 2) Disminución de la afinidad del receptor para la insulina 3) Falla del complejo receptor de insulina-insulina para estimular el proceso normal postreceptor (la causa más común).

Estudios clínicos comunmente asociados a la resistencia a la insulina incluyen: obesidad. Tipo A y B de diabetes de Kahn. Excesivo glucocorticoides. Exceso de hormona de crecimiento, Diabeste tipo atrófica, Uremia.

En las mujeres hiperandrógenicas la resistencia a la insulina es el factor más importante que contribuye.

Peris y col. han demostrado que el hiperandrogenismo independientemente de grande obseidad, se correlaciona un tanto con la disminución al aclaramiento hepático como la resistencia periférica a la insulina.

Usando la técnica para medir la insulina que se retiene en el hígado Peris sugirió que uno de los más importantes

avances de hiperinsulinemia se deben a mujeres con hiperandrogenismo y disminución hepática en la extracción a la insulina.

Las mujeres lipoprotéicas pueden tener un aumento en la sensibilidad del páncreas a una variedad secretagogos (glucosa, arginina isoproterenol)

Así mismo, estudios recientes sugieren que la obesidad puede ser asociada con secreción anormal de insulina en respuesta a la hiperglucemia mínima.

Por lo tanto se piensa que en mujeres con ovarios poliústicos, tienen un aumento en la sensibilidad del páncreas a la estimulación de la glucosa para la secreción de insulina, en comparación con controles no obesos.

HIPERINSULINEMIA-HIPERANDROGENISMO: Causa-Efecto:

Muchas observaciones clínicas han sugerido que existe una fuerte asociación entre hiperinsulinemia e hiperandrogenismo, aunque algunos de los primeros trabajos no demuestran esta evidencia, laboratorialmente Burghen y cols. fueron los primeros en demostrar la relación estadística entre estas entidades, y aunque muchos de los estudios fueron hechos en mujeres con obesidad más ovarios poliústicos, esto hizo en un principio suponer que la obsidad

per se causa esta alternativa, recientemente ha sido demostrado en otros trabajos que la resistencia a la insulina con hiperinsulinemia, es independiente de la obesidad.

Tres hipótesis se han manejado para explicar esta alteración:

- 1) Hipereandrogenismo causa hiperinsulinemia.
- 2) Hiperinsulinemia causa hiperandrogenismo.
- 3) Un tercer factor no identificado causa ambas alteraciones

Existe gran controversia en eventos de esta teoría y de que por una parte hay estudios que demuestran que al encontrar el hiperandrogenismo en mujeres con ovarios poliquísticos, no se logra disminuir el grado de hiperinsulinismo, ni la resistencia a la insulina; por otro lado existen estudios que demuestran que la administración de anabólicos de andrógenos en mujeres se puede asociar a la inducción de un grado moderado de hiperinsulinemia. Esto sugiere que aunque por sí solo, el hiperandrogenismo no induce el grado de hiperinsulinemia observando en mujeres con ovarios poliquísticos, sí contribuye a ésto; por lo tanto en los estudios hechos por Peris y cols. se sugiere que el hiperandrogenismo puede contribuir a esta alteración a través de la disminución en la extracción hepática de la insulina y al incremento de la resistencia a la insulina

Para sustentar esta segunda hipótesis, se mencionan los siguientes mecanismos:

a) Administración aguda de insulina para mujeres con ovarios poliquísticos causa aumento en la androstendiona circulante.

b) La administración de glucosa en mujeres hiperinsulinemia e hiperandrogenismo, resulta un aumento en la insulina circulante y andrógena.

c) En mujeres con ayuno, disminución de peso o dietas hipercalóricas, se ha visto disminución de los andrógenos circulantes.

d) En estudios in vitro se ha visto que la insulina estimula el estroma ovárico humano para la producción de andrógenos, principalmente por intersección de la vía del receptor ovárico IGF/1

e) Diversas patologías que cursan con hiperinsulinemia severa (Diabetes de Kahn tipos A y B, Leprechamismo y Diabetes tipo Atrófica), son generalmente asociados con hiperandrogenismo.

MATERIAL Y METODOS.

En el Instituto Nacional de Perinatología (INPer) dependiente de la Secretaría de Salud (SSA), se realizó un estudio prospectivo con la colaboración de los servicios de la Consulta Externa de Ginecología y el Servicio de Endocrinología.

Se estudiaron 10 pacientes con diagnóstico de esterilidad por factor endocrino ovarico (descartando hipeprolactinemia así como los distiroidismos) resistentes al citrato de clomifeno y 8 pacientes control sanas eumenorreicas para tener un patrón comparativo de las determinaciones hormonales en el ciclo ovulatorio.

CRITERIOS DE INCLUSION:

1. Pacientes del Instituto Nacional de Perinatología, con esterilidad por factor endocrino ovarico, descartando la hiperprolactinamia así como el distiroidismo.
2. Resistentes al Citrato de Clomifeno como primera terapéutica a dosis máximas de 150 a 200 mgs por 6 ciclos.
3. En las pacientes control como único requisito fué eumenorreica sin ingesta de hormonales ni medicamentos.

METODO.

Se realizó una evaluación en todas las pacientes incluídas en el protocolo que consistió en lo siguiente:

- Esterilidad por factor endócrino ovárico.
- Resistentes al Citrato de Clomifeno.
- Haber llegado a dosis máximas de dichos medicamentos de 200 mgs.
- Se les realizó la toma de las muestras para determinar hormonas del día 18 al 22 del ciclo.
- El mismo día de la toma de muestra se les administró a las 23 horas un miligramo de dexametasona y al día siguiente a las 8 horas se les tomó una muestra de sangre para valorar la inhibición con dicho medicamento.

MATERIAL.

Se utilizaron para la determinación de hormonas: LH, FSH, E2, P4, Prolactina, Perfil tiroideo, cortisol, Insulina, DHEA/S, Androstendiona y testosterona libre, métodos de radioinmunoensayo. C.T.G. por técnica de glucosa oxidasa.

El análisis estadístico de las diferencias inter-grupo de las hormonas y la glucosa se realizó por el método estadístico de Mann Whitney U test.

Y para el análisis de las diferencias intragrupo de las variables: glucosa, insulina, cortisol, DHEA/S, Androstendiona y Testosterona se realizó por la prueba pareada por rangos de Wilcoxon.

Para el promedio de índice de masa corporal se realizó con la tabla del artículo Adolphe Quetelet, Pioneer Anthopometristis, donde se señala que el IMC que está por abajo de 22.4 se encuentra dentro del peso ideal; y por arriba de 22.4 tienen un sobrepeso del 20 % y por arriba de 31.4 con un 40 % de sobrepeso.

RESULTADOS.

En relación a los resultados de las hormonas LH,FSH, estrógenos, prolactina seriada y TSH del grupo control y el grupo de pacientes fueron semejantes.

La dosificación sérica de progesterona en el grupo de pacientes fué menor a la del grupo control.: (P=0.016).

En la T3 del grupo control los datos obtenidos fueron significativamente menores que en el grupo de pacierntes (P=0.020), pero en éste último grupo, la dosificación de T4 resultó menor que en el primero (P=0.011). Los resultados estuvieron dentro de límites normales.

Los datos concernientes a la curva de la tolerancia a la glucosa en los diferentes tiempos en las mujeres del grupo control hubo diferencias significativas, de la basal con los 30 a los 120 minutos (P=0.012); sólo en la muestra por postdexametasona no hubo diferencias significativas. En el grupo de pacientes hubo en todos los tiempos una diferencia significativa contra la basal: a los 30 minutos (P=0.005); a los 60 minutos (P=0.013); a los 90 minutos (P=0.005) y a los 120 minutos (P=0.005) y postdexametasona (P=0.022).

Las determinaciones de insulina en los diferentes tiempos

de la curva de tolerancia a la glucosa el grupo control fueron estadísticamente diferentes de la basal de los 30 a los 120 minutos. ($P=0.012$); solamente la muestra postdexametasona no fué significativa. En el grupo de pacientes todas mostraron diferencias significativa con la basal de los 30 a los 120 minutos ($P=0.005$) y postdexametasona ($P=0.025$).

El cortisol en el grupo control en los diferentes tiempos de la curva de tolerancia a la glucosa, mostraron diferencias significativas solo la basal con la postdexametasona ($P=0.012$). Para el grupo de pacientes en todos los tiempos los datos obtenidos fueron distintos en forma estadísticamente significativa comparados con la basal, excepto a los 30 minutos; a los 60', 90', 120' y postdexametasona ($P=0.005$)

La testosterona en los diferentes tiempos de la curva de tolerancia a la glucosa en el grupo control y en el grupo de pacientes fueron todas las diferencias significativas comparadas con la basal; a los 30' ($P=0.017$) a los 60 minutos ($P=0.012$). A los 90' ($P=0.012$); a los 120' ($P=0.018$) y en la postdexametasona ($P=0.012$). Para el grupo de pacientes a los 30' ($P=0.044$) a los 60 minutos ($P=0.009$); a los 50 minutos ($P=0.007$); a los 120' ($P=0.008$) y en la postdexametasona ($P=0.013$).

La DHAS en los diferentes tiempos de la curva de la tolerancia a la glucosa tanto del grupo control así como del grupo de pacientes sólo mostraron diferencias significativas con la basal en la postdexametasona. Para el grupo control postdexametasona ($P=0.012$) y en el grupo de pacientes en la postdexametasona ($P=0.007$).

En la Androstendiona en los diferentes tiempos de la Curva de la Tolerancia a la glucosa tanto en el grupo I y II mostraron sólo significancia estadística con la basal en la postdexametasona: Grupo I, postdexametasona ($P=0.018$); Grupo II, postexametasona ($P=0.025$).

Los resultados de glucemia obtenidos en la Curva de Tolerancia a la glucosa en los diferentes tiempos al comparar el grupo I con el grupo II no mostraron diferencias significativas.

Con respecto a la insulina el grupo II mostró niveles mayores estadísticamente significativos, excepto a los 30 y 60 minutos; en la basal ($P=0.003$) a los 90 minutos ($P=0.056$) y a los 120 minutos y postdexametasona ($P=0.022$).

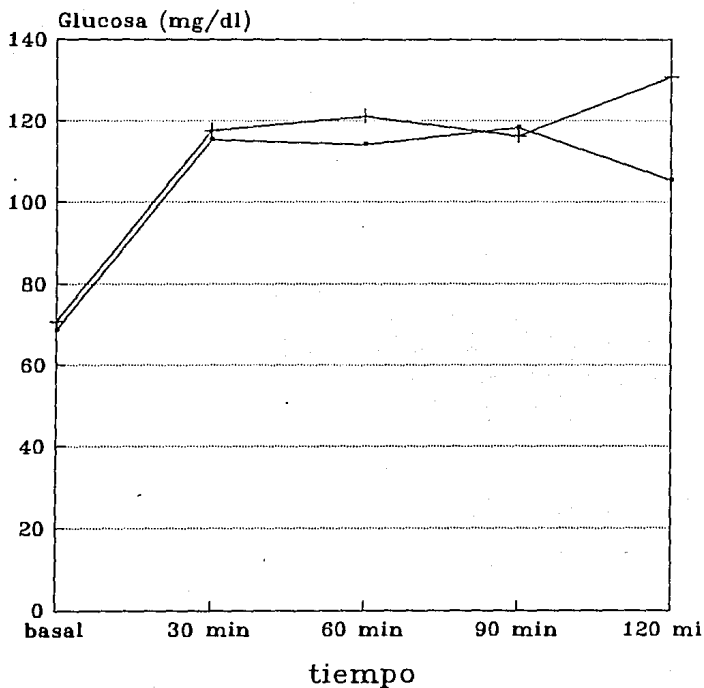
En relación a la testosterona las dosificaciones obtenidas fueron mayores para el grupo II con diferencias significativas en toda la curva; basal ($P=0.0001$); a los

30 minutos ($P=0.001$); a los 60 minutos ($P=0.013$); a los 120 minutos ($P=0.0001$) y en la postdexametasona ($P=0.002$).

Los resultados del grupo I en relación al grupo II para la DHAS y Androstendiona no mostraron diferencia significativas.

Los resultados durante la CTG, tanto de la glucemia como de la insulina, cortisol, testosterona libre DHEA-S y androstendiona, tanto del grupo control como de las pacientes con S.O.P. resistentes al C.C aparecen en las figuras de la 1 a la 6 así como en las tablas de la 1 a la 10.

GLUCOSA EN SUERO DE CONTROLES Y SOP
DURANTE CTG.



—●— CONTROLES —+— PACIENTES

FIGURA 1

INSULINA EN SUERO DE CONTROLES Y SOP
DURANTE CTG

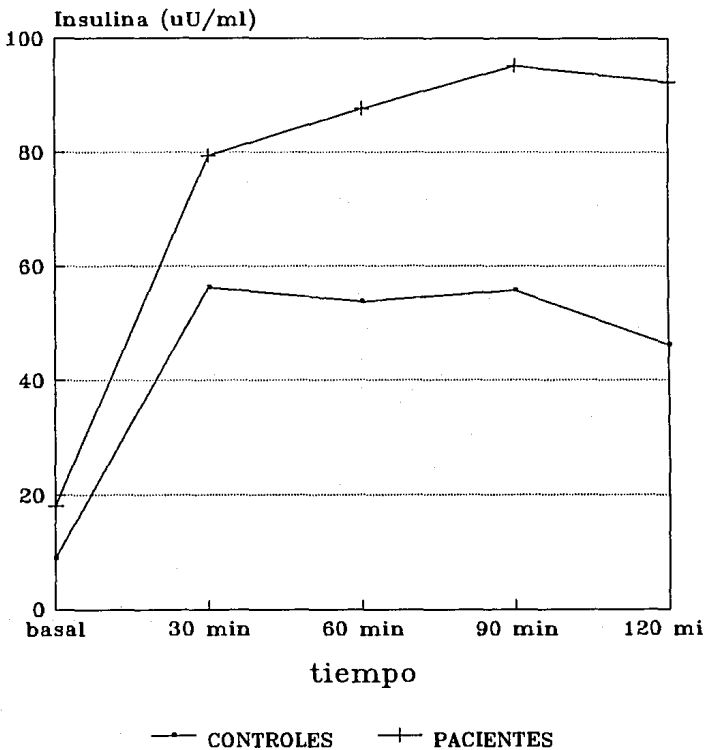


FIGURA 2

CORTISOL EN SUERO DE CONTROLES Y SOP
DURANTE CTG

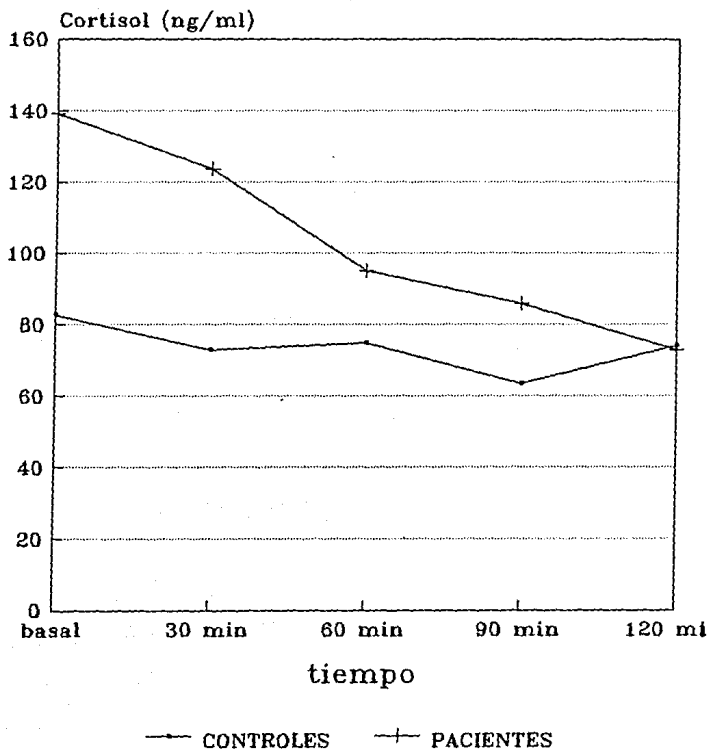


FIGURA 3

TESTOSTERONA EN SUERO DE MUJERES
CONTROL Y CON SOP DURANTE CTG

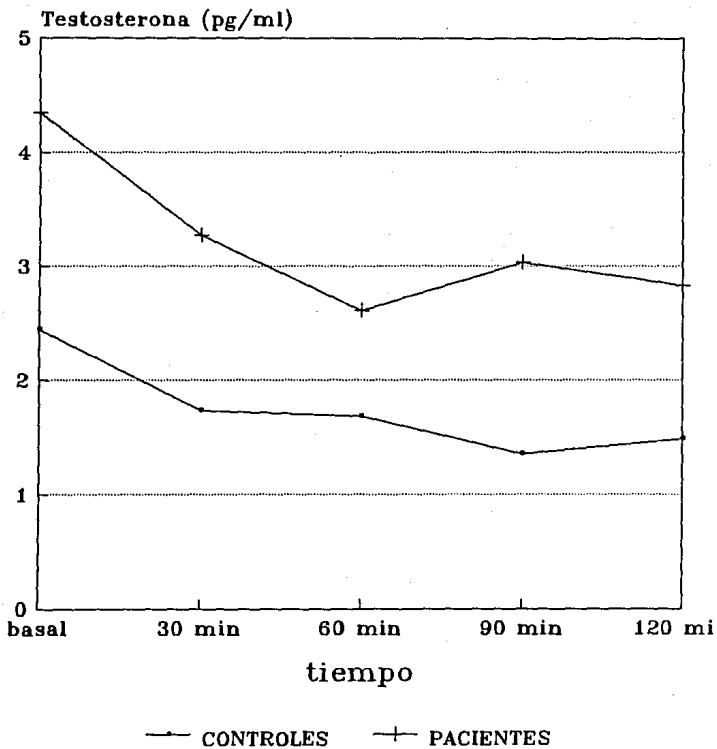
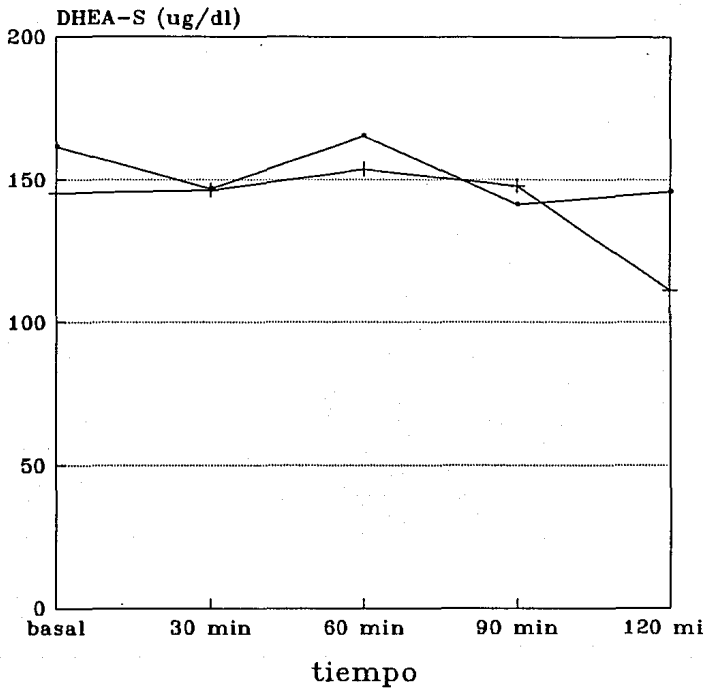


FIGURA 4

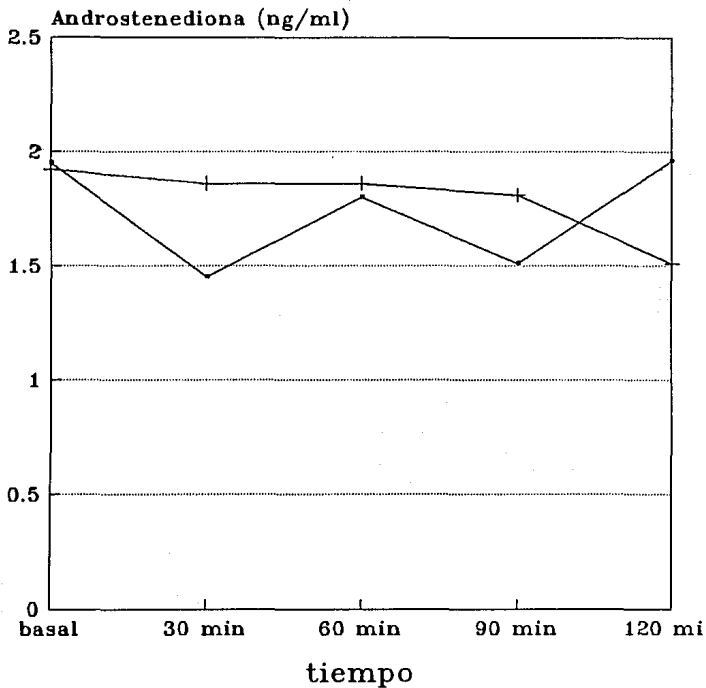
DHEA-S EN SUERO DE CONTROLES Y SOP
DURANTE CTG



—•— CONTROLES —+— PACIENTES

FIGURA 5

ANDROSTENEDIONA EN SUERO DE CONTROLES Y
SOP DURANTE CTG



—•— CONTROLES —+— PACIENTES

FIGURA 6

T A B L A I

DATOS CLINICOS DE MUJERES CONTROLES

PACIENTE	EDAD AÑOS	PESO KG.	TALLA CM.	IMC *	ESTADO CIVIL	ANTECEDENTES G. O.
1	26	65	1.78	21	CASADA	M:12 a. R: 30X3
2	27	60	1.56	24	SOLTERA	M:11 a. R: 30X4
3	27	43	1.48	20	SOLTERA	M:13 a: R: 30X4
4	27	50	1.60	19	SOLTERA	M:13 a. R: 30X3
5	31	56	1.59	22	SOLTERA	M:11 a. R: 30X3
6	26	46	1.56	19	SOLTERA	M:14 a. R: 30X4
7	29	56	1.60	22	SOLTERA	M:13 a. R: 30X3
8	27	70	1.55	29	SOLTERA	M:13 a. R: 28X3

* INDICE DE MASA CORPORAL

T A B L A II

DATOS CLINICOS DE PACIENTES CON SOP RESISTENTES AL CITRATO DE CLONIFEN

PACIENTE	EDAD AÑOS	PESO KG.	TALLA CM.	IMC *	ESTADO CIVIL	ANTECEDENTES G.O.
1	30	79.5	1.65	29	CASADA	M:14a. R:60-150X5 IVSA 16a. E.1a: 13a.
2	22	52.0	1.55	22	CASADA	M:11a. R.30X5 IVSA:18a. E.1a. 4a.
3	32	67.0	1.53	29	CASADA	M:11a. R:35-60X3 IVSA 24a. E.1a. 3a.
4	29	70.8	1.57	29	CASADA	M:12a. R:30-60X4 G2 A.2 IVSA: 16a. E. 2a. 7a.
5	28	61.4	1.53	26	CASADA	M:12a. R:60-90X4 IVSA 15a.E.1a. 4a.
6	27	68	1.50	30	CASADA	M:13a. R:30X60X5 IVSA 23a. E.1a. 5a.
7	22	48.8	1.40	25	CASADA	M:13a. R:60X6 IVSA 17a. E.1a. 4a.
8	34	65.0	1.60	40	CASADA	M:13a. R:35-60X4 IVSA: 28a. E.1a.4a.

PACIENTE	EDAD AÑOS	PESO KG.	TALLA CM.	IMC *	ESTADO CIVIL	ANTECEDENTES G.O.
9	31	93.7	15.2	40	CASADA	M:12a R:90-120X8 IVSA 25a. E:1a. 4a.
10	34	78.3	1.41	39	CASADA	M:15a R:90X5 IVSA:18a. G4 A4 E.2a. 5a.

* INDICE DE MASA CORPIRAL

M: M E N A R C A

IVSA INICIA VIDA SEXUAL ACTIVA

G: G E S T A

R: R I T M O

E1a. ESTERILIDAD PRIMARIA

A: A B O R T O S

E2a. ESTERILIDAD SECUNDARIA

T A B L A III

NIVELES SERICOS BASALES DE FSH, LH, E2, P4, T3T, T4L, TSH, PROLACTINA 0', 30' 60'
DE MUJERES DE GRUPO CONTROL

PACIENTES	FSH mU/ml	LH mU/ml	E2 pg/ml	P4 ng/ml	T3T ng/dl	T4L pmol/L	TSH nU/ml	PROL 0'	30'	60'
1	5.6	3.8	38	5.8	95	19.5	2.2	5	5	5
2	4.6	5.4	140	18	95	21.5	1.6	5	5	5.4
3	3.3	8.0	125	20	87	24	2.1	13	8.7	9.5
4	4.6	7.0	88	2.6	105	24	1.6	6.4	5.4	7.5
5	5.6	7.2	48	0.1	48	16	0.95	5	5	5
6	10.5	11.5	36	0.46	87	18	1.6	5.8	5	5
7	4.6	6.2	130	5	110	25	1.8	5	5	5
8	4.8	2.3	95	14	95	23	1.6	7.5	6.4	5
-										
X	5.45	6.42	86.87	8.24	90,25	21.37	1.68	6.58	5.68	5.92
DE	2.16	2.78	43.26	7.94	18.82	3.23	0.38	2.74	1.31	1.68
EPP	0.76	0.98	15.29	2.80	6.65	1.14	0.13	0.96	0.46	0.59

T A B L A I V
 NIVELES SERICOS BASALES DE FSH, LH, E2, P4, T3T, T4L, TSH, PROLACTINA 0', 30' 60'
 DE PACIENTES CON S.O.P. RESISTENTES AL C.C.

PACIENTES	FSH	LH	E2	P4	T3T	T4L	TSH	PROL 0'	30'	60'
1	7.5	18	22	0.6	82	14	0.8	5	5	5
2	5.9	12	69	0.6	72	19	2	5	5	5
3	2.4	39	43	0.1	120	22.5	2.9	5	5	5
4	5.2	8.5	60	0.8	150	12	1.1	5	5	5
5	6.2	17	43	0.4	125	19	2.7	34	21	21
6	11.0	7.2	130	0.4	179	16	3.4	18.5	15.5	11.5
7	4.0	1.7	118	0.46	150	17	2.2	18	14.5	6.5
8	5.9	12.5	38	0.4	112	16.2	2.9	5	5	5
9	7.5	6.2	36	0.28	120	14.8	2.8	5	5	5
10	6.1	6.8	19	0.4	130	17	1.5	5	5	5
\bar{X}	6.19	12.89	57.8	0.44	124.0	16.35	2.23	10.55	8.6	7.4
DE	2.26	10.45	38.1	0.19	31.72	3.28	0.86	9.91	6.02	5.19
EPP	0.71	3.30	12.0	0.06	10.03	1.03	0.27	3.13	1.90	1.64

T A B L A V

NIVELES SERICOS DE GLUCOSA (mg/dl) E INSULINA (uU/ml) EN MUJERES SANAS
DEL GRUPO DURANTE C.T.G.

PTES.	GLUCOSA	30'	60'	90'	120'	POST-DEXA	INSUL	30'	60'	90'	120'	POST-DEXA
1	51	91	65	94	73	69	9.6	68	27	78	35	11
2	62	98	104	81	100	62	4.2	28	39	33	39	11
3	65	170	135	125	112	138	7.2	72	62	62	51	6.2
4	53	133	121	112	76	84	8	58	62	39	50	14.8
5	67	110	119	113	104	60	9	35	40	54	46	7.6
6	93	113	151	170	131	71	10	58	68	72	44	14
7	52	90	89	67	67	67	10	46	54	36	50	12.6
8	106	118	129	184	179	89	14	85	78	72	54	13.7
x	68.62	115.3	114.1	118	105.25	80.0	9.0	56.25	53.7	55.7	46.12	11.36
DE	20.29	26.3	27.3	40	36.90	25.5	2.79	19.17	17.1	17.9	6.49	3.09
EEP	7.17	9.3	9.6	14	13.04	9.01	0.98	6.77	6.0	6.3	2.29	1.09

T A B L A VI

NIVELES SERICOS DE GLUCOSA (mg/dl) E INSULINA (uU/ml) EN PACIENTES
CON S.O.P. RESISTENTES AL C.C. DURANTE C.T.G.

PTES.	GLUCOSA BASAL	30'	60'	90'	120'	POST-DEXA	INSUL BASAL	30'	60'	90'	120'	POST-DEXA
1	69	85	65	90	90	58	8.6	60	50	53	60	11.2
2	72	120	142	131	127	96	12	42	46	46	60	28
3	89	169	175	94	92	96	14	42	100	65	100	20
4	60	78	36	87	87	75	15	90	15	76	65	26.5
5	82	129	135	119	113	79	22	82	65	56	56	16
6	65	113	99	79	72	102	29	150	86	78	76	42
7	64	106	119	124	107	89	14.3	64	74	120	90	19
8	54	105	112	123	126	72	16	110	120	157	157	19.5
9	54	144	136	137	98	92	20	80	100	120	138	23
10	80	126	192	177	127	90	30	74	220	180	120	42
X	70.7	117.5	121	116	103.9	84.9	18.0	79	87	95.1	92.2	24.7
DE	10.6	26.8	46	29	19.2	13.5	7.0	32	55	46.6	35.7	10.3
EEP	3.3	8.4	14	9.3	6.0	4.28	2.2	10	17.6	14.7	11.3	3.2

T A B L A VII

NIVELES SERICOS DE CORTISOL (ng/ml) Y DHA-S (mcg/dl) EN MUJERES DE GRUPO CONTROL DURANTE C.T.G.

PTES.	CORT. BASAL	30'	60'	90'	120'	POSTDEXA	DHA-S BASAL	30'	60'	90'	120'	POSTDEXA
1	52	100	95	76	65	2.6	48	34	32	37	32	21
2	100	66	90	66	54	4.6	185	215	215	160	170	100
3	120	100	100	90	180	9.5	140	200	170	170	200	85
4	48	70	70	85	72	5	225	150	240	215	215	105
5	150	100	90	80	95	4	94	80	75	38	38	70
6	70	32	65	42	44	11	210	115	170	140	150	130
7	62	72	56	39	46	3.5	230	230	270	210	210	210
8	58	42	32	28	35	4.4	160	150	150	160	150	38
\bar{X}	82.5	72.7	74.7	63.2	73.8	5.57	161.5	146.7	165.2	141.2	145.6	94.87
DE	36.96	26.4	23.3	23.6	46.8	3.00	64.95	68.2	80.3	68.8	72.7	58.58
EEP	13.06	9.34	8.2	8.36	16.56	1.06	22.96	24.1	28.4	24.3	25.7	20.7

T A B L A VIII

NIVELES SERICOS DE CORTISOL (ng/ml) y DHA-S (mcg/dl) EN PACIENTES CON S.O.P.
RESISTENTES AL C.C DURANTE C.T.G.

PTES.	CORT. BASAL	30'	60'	90'	120'	POSTDEXA	DHA-S BASAL	30'	60'	90'	120'	POSTDEXA
1	200	180	180	165	104	3.8	180	190	260	190	170	105
2	131	115	80	64	56	4.6	190	190	200	200	190	105
3	245	215	165	150	98	9	220	200	180	180	140	105
4	115	85	72	85	98	6.8	78	59	119	78	78	62
5	150	100	70	65	58	6	165	160	175	160	140	110
6	98	72	48	40	68	3.1	75	90	90	90	85	40
7	120	160	87	75	72	3.1	100	190	130	160	130	110
8	72	68	62	48	36	2.7	68	58	56	50	58	32
9	120	100	87	75	50	3.5	290	240	240	280	240	135
10	140	240	98	90	87	3.1	85	85	85	90	96	40
X	139.1	123	95	85.7	72.7	4.57	145.1	146.2	153	143	111.1	89.4
DE	50.1	48.9	43.3	40.9	23.1	2.66	75.4	66.6	68	70	51.7	46.7
EEP	15.8	15.4	13.7	12.9	7.3	0.65	23.8	21.0	21	22	16.3	14.7

T A B L A IX

NIVELES SERICOS DE TESTOSTERONA LIBRE ($\mu\text{g/ml}$) y ANDROSTENDIONA (ng/ml)
EN MUJERES DEL GRUPO CONTROL DURANTE C.T.G.

PTES.	TEST.L. BASAL						POSTDEXA	AND BASAL					
		30'	60'	90'	120'	30'			60'	90'	120'	POSTDEXA	
1	1.9	2	1.5	1.3	1.2	0.8	2.2	1.8	2.3	1.5	1.4	1	
2	3.4	2.2	2.6	1.3	1.5	1.7	0.9	0.1	0.8	0.5	0.4	0.6	
3	2.8	1.8	2	1.7	2	1	3.7	1.6	2.1	2	3.7	1.2	
4	2.4	1.7	1.8	1.5	1.8	1.5	1.8	2.2	2.8	1.8	3	1.5	
5	2.6	1.8	1.3	1.2	1.2	1.2	1.5	1.4	1.4	1.4	2	1.2	
6	2.4	1	1.2	0.6	0.6	1.9	1.5	1.6	2	1.6	1.4	1.5	
7	2.2	2	1.8	1.8	2.2	1.8	2.8	2.1	2	1.8	2.7	1.2	
8	1.9	1.4	1.3	1.4	1.4	1.4	1.2	0.8	0.9	1.5	1.1	1	
X	2.45	1.7	1.6	1.3	1.4	1.4	1.9	1.4	1.8	1.5	1.9	1.1	
DE	0.49	0.3	0.4	0.3	0.5	0.3	0.9	0.6	0.5	0.4	1.9	0.2	
EEP	0.17	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	0.2	0.2	0.1	0.2	0.1	

T A B L A X
 NIVELES SERICOS DE ANDROSTENDIONA (ng/ml) Y TESTOSTERONA LIBRE (pg/ml) en
 PACIENTES CON S.O.P. RESISTENTES AL C.C. DURANTE C.T.G.

PTES.	ANDROS. BASAL	30'	60'	90'	120'	POSTDEXA	TEST BASAL	30'	60'	90'	120'	POSTDEXA
1	1.7	2.9	2.4	1.45	1.45	1.2	2.9	2.7	3.4	3.2	2.5	3.7
2	2	1.9	1,5	2.2	1.55	1.3	5.9	4	2.7	5.2	4	2.3
3	1.6	2.05	1.5	1.75	0.42	0.7	3.7	5.6	3.4	2.9	2.7	1.8
4	2.5	0.82	0.77	1.35	1.05	1.04	5.6	2.9	2.5	4.8	4	4.2
5	1.85	1.55	1.45	3	1.75	1.6	5.2	5.2	2.1	2.5	2.5	2.9
6	0.28	0.66	0.85	1.4	0.5	0.96	5.0	2.6	1.7	1.5	3.2	1.5
7	3.2	2.8	3.2	1.05	2.2	1.3	3.7	2.5	2.5	2.1	2.1	2.5
8	1.95	2	2.85	1.7	2.2	2.2	4.6	2.7	3.2	3.4	2.5	4
9	1.95	2.85	2.55	2.2	2.55	1.15	4.2	2.7	3.2	2.9	2.1	2.5
10	2.2	1.15	1.55	2	1.45	1.25	2.7	1.8	1.4	1.8	2.7	2.1
X	1.92	1.86	1.86	1.81	1.51	1.27	4.35	3.27	2.61	3.03	2.83	2.75
DE	0.73	0.82	0.83	0.56	0.70	0.40	1.09	1.24	0.70	1.20	0.69	0.93
EEP	0.23	0.26	0.26	0.17	0.22	0.12	0.34	0.39	0.22	0.38	0.21	0.29

DISCUSION :

La anovulación y esterilidad tienen causa multifactorial los trastornos endocrinológicos observados en pacientes con síndrome de anovulación crónica son el hiperandrogenismo el cual lo encontramos en nuestras 10 pacientes estudiadas, asociado a éste, se encuentra el aumento en la grasa y disminución de los esteroides ligado a las glubulinas, así como las alteraciones del metabolismo de los carbohidratos. Tratcher y Lobo, encontraron correlación positiva entre la obesidad y la anovulación; en nuestras pacientes encontramos en 6 de ellas un sobrepeso del 20% y en 2, del 40% lo cual podría ser el factor responsable de la anovulación.

Con la determinación de la curva de tolerancia a la glucosa se descartó patología diabética. No obstante, se encontró hiperinsulinemia importante comparadas con las mujeres del grupo control.

El cortisol y la DHAS se encontró dentro de límites normales y respondiendo adecuadamente a la inhibición con dexametasona.

No encontramos patología de causa hipofisiaria como es la hiperprolactinemia, la cual es la causa más común de

hipogonadismo hipofisiario, ni patología distiroidea como causa de anovulación.

En tres de nuestras mujeres del grupo control se encontró estrógenos bajos, pero con una sola determinación no podríamos clasificarlas como hipoestrogenismo. En 6 pacientes encontramos también estradiol bajo lo cual concuerda con lo reportado en la literatura, no observandose elevación de las gonadotropinas.

LH en las pacientes con S.O.P. tradicionalmente se refiere elevada en nuestro grupo de pacientes los promedios fueron mayores que en el grupo control pero sin lograr una diferencia estadísticamente significativa la cual pudiera explicarse por el número de pacientes estudiadas a más de que el 15 al 20 % de pacientes con S.O.P. no exhiben cifras altas de LH.

En dos de las mujeres del grupo control, se observó un ciclo anovulatorio ya que sus niveles de progesterona fueron bajos y en todas las pacientes con S.O.P. encontramos anovulación.

CONCLUSION.

Anovulación crónica es de origen multifactorial.

En nuestras pacientes estudiadas observamos que presentarán un hipeinsulinismo así como un hiperandrogenismo y una obesidad los cuales son factores responsables de la anovulación.

Idealmente las pacientes con anovulación crónica requieren de determinaciones de estrona, 17 alfa-hidroxiprogesterona y otros metabolitos suprarrenales y pruebas de estimulación con ACTH que no se realizaron en el presente grupo y que deberá incluirse en estudios subsecuentes.

Idealmente se debe corroborar la anovulación: esterilidad con historia de alteraciones del ciclo menstrual, CTB, biopsia de endometrio, progesterona y en caso de ser indicativas incluir FSH, LH, E2, PRL perfil tiroideo y testosterona para tratar de encontrar las causas más comunes. De existir obesidad debe tratarse vigorosamente. De encontrar una causa para la anovulación debe incluirse su inducción con los métodos obtenidos habituales y solamente en caso de existir respuesta a ellos, deberán conducirse estudios más sofisticados tratando de descubrir su origen: CTG, Insulina, 17 alfa-hidroxiprogesterona, estimulación con ACTH etc.

BIBLIOGRAFIA.

1. Adashi, Eli y, MD*
Hypothalamic-Pituitary Dysfunction in polycystic ovarian Disease.
Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, 17:4,1988.
2. Barbieri, R.L. and Mark D. Harnste's. MD.
Hyperinsulinemia and ovarian Hyperandrogenism. cause and effect.
Endocrinology and Metabolism Clinics of North America: 17;4,1988.
3. Blake, R. y Cols.
Dexamethasone suppress-sex-hormone binding globulin.
Fertility and Sterility 49:66,1988
4. Bunner D.L. E.F. Vonder Laun W.P.
Prolactin levels in nursing mothers.
American Journal Obstet. Gynecol 131:250,1978.
5. Carter, J. T. y Son, J.
Adrenocortical function in hyperprolactinemic women.
J. Clin. Endocrinol Metab. 42:132-143,1983.
6. Claman P, M. D, Machele. M. Seibel, M. D. y cols.
Comparison of intermediate-dose purified urinary follicle-stimulating hormone with and without human chorionic gonadotropin for ovulation induction in polycystic ovarian disease*
Fertility and Sterility 42:3.1986
7. Edman C. D. M. D. P. C. Mac Donald , M. D.
Effect of obesity of conversion of plasma androstenedione to estrone in ovulatory and anovulatory young women.
American Journal Obstet, Gynecol, 130,456,1978.
8. Enrmann D. A, and Robert. L. Roserfield.
Clinical Review 10 an. Endocrinologic Approach. to the patient with hirsutismo.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 71:1-1990.
9. Endocrinology and Metabolism Clinics, of North America: 17, 1988.

10. Frack, S. y Cols.
Prevalence and presentation of hiperprolactinemia in patient with pituitary tumors.
Lancet 1: 778, 1978.
11. Hatch Richard, M. D. Robert. L. Roserfield y cols.
Hirsutism: Implications, etiology, and management
Obstet, Gynecol. 140:815,1981.
12. Insler, V. Lunenfeld, B.
Infertilidad en el hombre y la mujer.
Ed. Panamericana Buenos Aires 1988.
13. Johnston Desmond, G., Ph D. MrR. C.P. y cols.
Hiperprolactinemia Long-Term effects of bromocriptine
The American Journal of Medicine 75:1983.
14. Komindr Surit, Bryan R. Kurtz y Cols.
Relative Sensitivity and Responsability of serum
cortisol and two adrenal androgens to a l f a -
adrenocorticotropic (1-24) in normal and obese
norihirsute, Eumenorrheic women*
J. Clin Endocrinol. Metab. 63:360,1986.
15. Lobo. R. A, M. D. Morthias Gysler M.D. y cols.
Clinica and laboratory predictors of clomphene response
Fertility and Sterility 37:2,1982.
16. March. C. M. M. D. y cols.
Loagitudinal evaluation of patients with untreated
prolactin secreting pituitary adenomas.
AM. J. Obstet, Gynecol. 139:835, 1981.
17. Medl Berverly L. M. D. Shahla Nader M. D. y cols.
Acne and hyperandrogenism.
J. A. M. Acad. dermatol 10:223,1984.
18. Polson D. W., M.R. C.O.. G y cols.
Induction of ovulation with clomiphene citrate in
women with polyeystic ovary syndrome: The difference
between responders and noresponder.
Fertility and Sterility. 51:1-,1989.
19. Reid. R.L. M. D. Dean A. VanVugc Ph. D.
Weinght-related changes in resproductive fuction.
Fertility and Sterility 48:6, 1987.

20. Rosemberg E, M. D. Raphael Jowelewicz, M. D.
Further demonstration of induction anovulation with
a hybrid human chorionic gonadotropin compaund (A
B1 ER-CR-2XY)
Fertility and Sterility 46:365, 1986.
21. Rosen G. F., and Rogerio A. Lobo Further Evidence
Against Dopamine Deficiency as the cause of
inappropriate, gonadotropin secretion in patients
with poly cystic ovary syndrome.
J. Clin. Endocrinol Metab. 65:891,1987.
22. Serfret Weigley by Examina, Ph. D. R. D.
Adolphe Quetelet, Proneer Anthropome trist.
Nutrition Today March/Abril 1989.
23. Speroff-Leon, Robert H. Glass Natham G. Kose.
Endocrinología ginecologica e infertilidad.
Ed. Toray, S. A. Barcelona 3a. Edición 1986.
24. Temas Actuales en Ginecología y Obstetricia. "La mujer
infertil" Ed. Interamericana 4: 1987.
25. Thatcher S.S, M. D. Ph. D. Anovulatory Infertility
causas and cures.
Tre Journal of Reproductive Medicine, Inc. 34:1,1989.
26. Thorner M. "Prolactin" Clin. Endocrinol Metab. 6:201,
1980.
27. Vergersky R. Mellan I.
Treatment of hirsute with Cimetidine"
Nengl J. Med: 303, 1024,1980
28. Vermuellen A, Suy E. y Ruben R.
Effects of prolactin on plasma DHES levels.
J.C. Clin. Endocrinol Metab, 44:112,1977.
29. Vermesh M, Paul D. Silva y Cols.
Effect of androgen on adrenal steroldogenesis in
normol women.
J. Clin. Endocrinol Metab. 66:128,1988.
30. Waldstreicher Joanne Nanette F. San-tono y cols.
Hyperfuntion of the Hypothalamic- Pituitary Axis in
women with polycystic ovarion disease: Idirect Evidence
for partial gonadotroph desensitization.
J. Clin. Endocrinoll Metab. 66:165,1988.

31. Wajehenberg B.L., M.D. y cols.
Free testosterone levels during the menstrual cycle
in obese versus normal women.
Fertility and Sterility 51:3,1989.
32. Yen, S. S.
Endocrinology,1982.