

1  
EJR

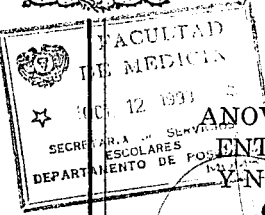
11204



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

## FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POST-GRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA



**ANOVULACION CRONICA: DIFERENCIA  
ENTRE PACIENTES QUE RESPONDEN  
Y NO RESPONDEN AL TRATAMIENTO  
CON CITRATO DE CLOMIFENO.**

**DR. JESUS PEREZ SEGURA**  
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA Y  
EDUCACION PROFESIONAL

**DR. ALBERTO ALVARADO DURAN**  
PROFESOR TITULAR

**T E S I S**  
PARA OBTENER EL TITULO DE:  
**ESPECIALISTA EN BIOLOGIA DE  
LA REPRODUCCION HUMANA**  
**P R E S E N T A :**  
**DR. JAIME AYALA BARRAGAN**

**A S E S O R**

**DR. ANTONIO ESPINOZA DE LOS MONTEROS MENA**



**INPer**

**MEXICO, D. F.**

**1993**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



## **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.

## INDICE

---

INTRODUCCION.....	1
DEFINICION.....	10
FISIOPATOLOGIA.....	11
CUADRO CLINICO Y DIAGNOSTICO.....	14
TRATAMIENTO.....	16
OBJETIVO.....	18
MATERIAL Y METODOS.....	19
RESULTADOS.....	21
DISCUSION.....	23
CONCLUSIONES.....	25
ANEXOS.....	26
BIBLIOGRAFIA.....	37

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

El crecimiento folicular es un proceso que se lleva en forma continua, ya que hasta que su número se agota, los folículos crecen en todas las circunstancias de la vida, no interrumpiéndose por el embarazo o por periodos de anovulación, continuando en todas las edades, incluidas la infancia y la menopausia (24).

Por virtud de los cambios morfológicos, bioquímicos y funcionales del ciclo reproductivo femenino, se puede considerar a éste como un sistema dinámico con un ritmo a largo plazo (mensual) y otro de fluctuaciones a corto plazo (minuto a minuto). Cuando se pierde el dinamismo de este sistema ocurre la anovulación, que es uno de los patrones fisiopatológicos más importantes en pacientes con trastornos menstruales (28,6). Es en base a todo esto que tiene relevancia primordial el papel que desempeña en el desarrollo folicular el eje hipotálamo-hipófisis-ovario y su relación con el sistema nervioso central (SNC), para el conocimiento de la fisiopatología ovárica.

EJE HIPOTALAMO-HIPOFISIS-OVARIO:

La existencia de un sistema neuroendócrino permite, mediante los mecanismos endócrinos, la secreción glandular de hormonas en la circulación, las cuáles van a tener una función de regulación celular en diversos tejidos del organismo; mediante el sistema nervioso, la función se realiza debido a la interacción de unidades funcionales individuales (neuronas) que pueden transmitir información rápida y eficientemente a grandes distancias por su propiedad de excitabilidad bioeléctrica, teniendo además un sistema de comunicación interneuronal por medio de neurotransmisores conocido como sinapsis. Es en base a la interacción de este sistema neuroendócrino, que neuronas hipotalámicas regulan la actividad secretora de las células de la adenohipófisis y por tanto del sistema endócrino en general.

El hipotálamo es un componente filogenético del SNC que ha tenido características propias de la evolución de los mamíferos, -

y que tiene un peso menor de 10 g; se localiza en la porción ventral del tálamo, formando parte de la pared lateral y ventral del 3er ventrículo. Las neuronas hipotalámicas se forman de la porción ventral del diencéfalo. El hipotálamo está dividido en 3 regiones (anterior, media y posterior) con 3 grupos de núcleos cada una, - teniendo conexiones interneurales tanto intra como extrahipotalámicas, siendo estas últimas de 2 tipos: a) Aferentes de tipo aminérgico (noradrenérgicas, serotoninérgicas, etc) y, b) Eferentes a la neurohipófisis de tipo peptidérgico (sistema neuroendócrino magnocelular y parvicelular).

Las neuronas hipotalámicas regulan un amplio espectro de funciones vitales que van desde la autopreservación del individuo a la propagación de la especie.

Dentro del estudio de la función hipotalámica, el sistema neuronal de la GnRH (hormona liberadora de gonadotropinas) ha sido ampliamente estudiado y mapeado por métodos inmunohistoquímicos y no es parte de un núcleo específico, sino que es parte de un sistema de integración anatómo-funcional que tiene diferencias de distribución incluso entre diferentes especies de mamíferos. En el humano, las neuronas de GnRH se encuentran localizadas principalmente en el núcleo arqueado del hipotálamo medio basal y en el área preóptica del hipotálamo anterior, teniendo sus axones proyecciones hacia algunos sitios del cerebro. Una de las mas distintivas proyecciones hipotalámicas es del área del hipotálamo medio basal a la eminencia media en donde terminan en un amplio plexo sobre los vasos portales primarios, sistema en el cuál se libera la GnRH hacia las células blancas del gonadotropo. Existen algunas proyecciones axónicas hacia el sistema límbico y hacia la neurohipófisis cuya función no es muy clara actualmente, pero que quizá participan en la exposición de las terminales neurales a hormonas y macromoléculas circulantes dentro del sistema de control de la liberación de GnRH, ya que estas neuronas están protegidas por la barrera hemato-encefálica.

Knobil y cols. establecieron que el sistema neural de la GnRH

presenta un comportamiento rítmico con actividad de descargas tanto cortas como prolongadas, lo que crea un pulso generador de GnRH. Estas descargas ocurren aproximadamente cada hora y tienen su origen en la vecindad del núcleo arqueado con el hipotálamo medio basal. Así, es muy estrecha la relación entre el pulso de liberación de GnRH en el sistema porta y la pulsatilidad de LH en la circulación. La periodicidad de los pulsos en el humano es de 60 minutos en el feto y de cada 60-100 minutos para el adulto. La vida media de la GnRH es de escasos minutos, por lo cual se requiere una liberación constante de la misma. La actividad del pulso generador de GnRH está sujeto también a neuromoduladores. Así, el bloqueo del sistema adrenérgico (fentolamina) y del dopaminérgico (metoclopramida) inhibe la frecuencia de generación de los pulsos o bloqueo del mismo, lo que sugiere la capacidad moduladora del sistema catecolaminérgico. La morfina, los opioides endógenos y la hormona liberadora de corticotropina (CRH) (por medio de los opioides) tienen un efecto inhibitorio sobre el sistema de la GnRH, el cual puede ser revertido rápidamente por la naloxona. La GnRH puede modular su propia secreción por un sistema de retroalimentación de asa corta.

El primer paso de la acción de la GnRH es el reconocimiento de receptores específicos localizados exclusivamente en las membranas plasmáticas del gonadotropo, los cuales presentan periodos de internalización y degradación lisosomal para posteriormente exteriorizarse, lo que es hipótesis de los fenómenos de desensibilización y cebamiento (down-regulation y up-regulation). Después de su unión al receptor la GnRH induce una respuesta celular compleja, culminando con la biosíntesis de las sub-unidades alfa y beta de LH y FSH y los procesos de glucosilación, que son dependientes de calcio. La regulación de la biosíntesis de LH y FSH requiere la influencia hormonal de los esteroides ováricos, de inhibina, activina y foliculostatina, pero siendo sin embargo su liberación pulsátil característica del estímulo por la GnRH.

Las funciones biológicas de las gonadotropinas son el estímulo

lar la maduración y función gonadal, con la consiguiente regulación de la esteroidogénesis y gametogénesis. La función básica de la FSH es sobre las células somáticas encargadas de la gametogénesis (células de la granulosa en ovario y células de Sertoli en testículo), que tienen en común tener receptores de membrana específicos asociado a un sistema de AMPc, que se activa por la interacción - FSH-receptor. En ovario la FSH estimula el crecimiento y maduración folicular más allá de la etapa antral, actuando sinérgicamente con estradiol y LH, siendo la función estrogénica el efecto proliferativo sobre las células de la granulosa, incrementando el número de receptores para FSH en el folículo. La aparición de receptores a LH en las células de la granulosa del folículo pre-ovulatorio, se acompaña de pérdida de receptores a FSH, iniciándose el proceso celular de luteinización, que en ocasiones ocurre espontáneamente en etapas muy tempranas (luteinización temprana del folículo). Se ha comprobado que la FSH aumenta la producción de ácido láctico, induce la aromatasas dependiente del citocromo P450, - complejo enzimático necesario para la conversión de andrógenos en estrógenos. Además, la FSH incrementa la acción del factor activador del plasminógeno, enzima que pudiera intervenir en la cascada proteolítica que conduce a la ovulación, función asociada a LH.

Las funciones biológicas de LH se realizan principalmente sobre receptores a la misma en las células de la teca, intersticiales y lúteas en diversos grados, y sobre células de la granulosa de acuerdo a la etapa de maduración folicular (pre-ovulatorio), - con efectos mediados también por AMPc, con amplia función en la esteroidogénesis. La LH estimula la producción androgénica en células de la teca durante todo el desarrollo folicular, estimulando la producción de estradiol (E2) y progesterona en células de la granulosa maduras diferenciadas pre-ovulatorias. la función - en la esteroidogénesis es diferente que de FSH, ya que la LH regula la disponibilidad de sustratos para las enzimas que actúan - en la esteroidogénesis, influyendo en la movilización, transporte y metabolismo del colesterol. En las células de la granulosa la

LH facilita el transporte de colesterol a la membrana de la mitocondria, en donde se asocia con el citocromo P450 perdiendo su cadena lateral. Además, la LH participa conservando la actividad de algunas enzimas en las células de la granulosa. Todo esto se lleva de acuerdo a la teoría de las dos células (teca y granulosa). Así mismo, los esteroides funcionarán como un sistema de retroalimentación tanto a nivel del SNC (sistemas opioide y aminérgico), así como en hipotálamo e hipófisis, siéndo básicamente un sistema de retroalimentación de tipo negativo, aunque a nivel hipofisiario, el estrógeno ejerce una retroalimentación positiva. También funcionan como mecanismo de retrocontrol algunos factores de crecimiento, inhibina y foliculostatina.

#### ESTEROIDOGENESIS:

El núcleo central de los esteroides es el ciclopentanoperhidrofenantreno. De acuerdo a su estructura y actividad los esteroides pueden clasificarse en 3 grupos. Los estrógenos derivan del grupo estrano calificándose como esteroides C-18, por tener 18 átomos de carbono. Los andrógenos provienen del androstano que tiene 19 átomos de carbono y se califican como C-19. Las progestinas derivan del pregnano que tiene 21 átomos de carbono y se califican como esteroides C-21. Cuando se modifica la testosterona insertando un grupo etinil en la porción 17-alfa y eliminando el grupo metilo angular C-19, se crea un esteroide con actividad progestacional que toma la denominación de progestina 19-nor o progestinas C-19, que tienen efectos secundarios más androgénicos que las progestinas C-21 por derivar de la testosterona. Ya se ha descrito la función dentro de la esteroidogénesis de las gonadotropinas (LH y FSH). Estas vías biosintéticas también seguirán otras 2 vías como serán la vía de los glucocorticoides y la de los mineralocorticoides. La estrecha relación y la sincronía en la función de estas implicará que cualquier falla en alguna de las enzimas y por consiguiente en alguna de las vías, causará falta de sustratos para continuar esta vía, pero con producción de otros sustratos -- que provocarán incremento anómalo de otros esteroides.



### FOLICULOGENESIS:

Las células germinativas primordiales se originan en la pared del saco vitelino en la 3a. semana del desarrollo, desplazándose hacia el surco gonadal a la 5a. semana para formar la gónada indiferenciada. Estas células pre-meióticas juegan un papel indispensable en la inducción del desarrollo gonadal y son conocidas como oogonias (5-7a. semana), encontrándose en este periodo aproximadamente 10,000. La ausencia de desarrollo testicular es indicativo de formación ovárica. Las oogonias pueden iniciar la meiosis, o sufrir atresia, aunque en esta etapa la mitosis es fundamental. A la semana 16 de gestación el primer folículo primordial puede ser visualizado. En la 8a. semana de gestación se encuentran 600 mil oogonias en los ovarios, y por el proceso mitótico a la semana 20 se tiene un pico máximo de 6-7 millones de células germinales, siendo 2/3 partes del total oocitos primarios en meiosis. A partir de la semana 20 la atresia folicular continua, pero ya sin haber mitosis, por lo cuál al nacimiento se tienen un total de 1 a 2 millones de células germinales. El decremento subsecuente continua, y en la pubertad se tendrán un total de 300,000, de las cuales, 400 o 500 pueden estar relacionados con los ciclos ovulatorios en el curso de la vida reproductiva.

La profase de la primera división meiótica puede iniciarse entre la semana 8-13 de gestación, lo que marca el cambio de oogonia a oocito primario, los que al rodearse de células de la granulosa forman los folículos primordiales. Al 7o. mes pueden encontrarse algunas oogonias, pero ya no deben encontrarse al nacimiento. El oocito primario persiste en la profase de la primera división meiótica (diploteno) hasta el momento de la ovulación (producción del Factor Inhibidor de la Meiosis por células de la granulosa) en que se reinicia la meiosis y es formado y expulsado el 1er cuerpo polar, formándose el oocito secundario, que junto con las células de la granulosa (cumulus) son expulsados del folículo (ovulación). La segunda división de maduración sólo ocurre si el oocito secundario es fertilizado, expulsándose el 2o. cuerpo polar

y formándose una célula haploide.

Desde que Regner de Graff lo describió por primera vez en el año de 1672, el folículo es considerado como la unidad funcional del ovario.

Los primeros cambios ocurren cuando los folículos primordiales abandonan su estado inactivo e inician el desarrollo, etapa que es independiente de la estimulación por gonadotropinas. Así, el oocito aumenta de volumen desde 15um hasta 80-100um, formándose la zona pelúcida (dato patognomónico del folículo primario pre-antral) con proliferación de células de la granulosa, las cuales forman 1-2 capas. Estos folículos aún no tienen antro y son considerados folículos primarios. Este proceso tiene lugar durante toda la etapa juvenil prepuberal y reproductiva, incluyendo etapas como el embarazo y el climaterio, periodos de anovulación e incluso ciclos en los cuáles se está recibiendo hormonales (anticonceptivos) ya que es un proceso independiente de gonadotropinas (demostrado incluso en pacientes con síndrome de Kallman o hipofisectomizadas). La falta de sensibilidad en esta etapa a factores endócrinos se traduce en incapacidad de manipular clínicamente esta etapa.

Al madurar los folículos primarios, comienza a formarse líquido alrededor de las células de la granulosa, que al fusionarse formarán una cavidad (antro). Al mismo tiempo, aparece una capa de células tecaes, que está separada de las células de la granulosa por una lámina basal vascular, cambios que marcan el desarrollo de folículos secundarios y el comienzo de la sensibilidad a las gonadotropinas.

De acuerdo a la clasificación de Gougeon del desarrollo foliular, subdivide este periodo en 8 etapas. La fase de crecimiento tónico (periantral) corresponde a la conversión de folículos clase 1 (pre-antral inactivo) en clase 4 (antral de diámetro mayor de 2 mm), a expensas del incremento del número de células de la granulosa y del antro foliular. Es la etapa conocida de reclutamiento y que es dependiente de gonadotropinas y que se conoce como de crecimiento tónico para diferenciarlo de la fase de crecimiento -

exponencial que es altamente dependiente de gonadotropinas, que son la cohorte de folículos reclutados (clase 5) que en cada una de las fases siguientes tardarán 5 días (clases 6-8). Durante este periodo la selección y dominancia son completados. La duración total desde folículo clase 1 hasta convertirse en clase 8 pre-ovulatorio se ha estimado en 85 días.

Durante el reclutamiento, hay muchos folículos que poseen la capacidad de llegar a la ovulación. Al progresar la foliculogénesis producen mayor cantidad de estrógeno, lo que causa en la fase folicular media una disminución de la FSH que no afecta adversamente a los folículos más maduros. En algún momento entre los días 5 a 7 del ciclo un sólo folículo está destinado a ovular, etapa conocida como de selección, que es la culminación de la etapa de reclutamiento, siendo la producción estrogénica por este folículo, y en mucho menor cantidad por los otros folículos, pero con una concentración mayor de andrógenos, lo que los convierte en folículos atresícos. El intervalo de crecimiento que precede a la ovulación, pero que sigue a la selección recibe el nombre de dominancia. El folículo dominante controla el medio endócrino preparándose para la ovulación, sugiriéndose incluso, que secreta sustancias proteicas para así, inhibir la capacidad aromatizante de los folículos que iniciaron su crecimiento. La producción estrogénica es primordial para que por retrocontrol positivo en adenohipófisis, ocurra la descarga de LH suficiente para la ovulación (se necesitan 200 pg/ml de estrógenos por un mínimo de 36 Hs. para que esto ocurra). La ovulación ocurre 34-36 horas del pico máximo de LH, involucrando diversos cambios en el folículo como son, la digestión proteolítica de la pared del mismo, mucificación del complejo oculto-cumulo y la contracción muscular de la pared del folículo; fenómenos que junto con la actuación de enzimas proteolíticas incluyen a las prostaglandinas (Inhibidores de prostaglandinas alteran la ovulación). En esta etapa comienza la producción elevada de progesterona, proceso denominado luteinización, que sin embargo no es independiente, ya que requiere sostén de LH por un pe-

ríodo de 5 días post-ovulación.

Es importante, que durante el desarrollo folicular no sólo - están involucrados esteroides ováricos (estrógenos, andrógenos y progestágenos), sino que intervienen dentro del proceso prostaglan- dinas, algunas proteínas (activina, inhibina, foliculostatina, - etc), el factor de crecimiento semejante a la insulina, factor de crecimiento epidérmico, factor de necrosis tumoral, interleucina- 1, que tienen una función autorreguladora y además mediadora de - la respuesta inmune del ovario.

## DEFINICION

Desde su descripción original en 1935, se ha definido al Síndrome de Ovarios Poliquisticos (SOP) como la asociación de ovarios aumentados de tamaño con múltiples quistes, hirsutismo, obesidad y trastornos menstruales. Se ha reconocido que lo anterior no constituye el cuadro característico del síndrome, sino que se han reportado múltiples anomalías endócrinas en la producción de gonadotropinas, estrógenos y andrógenos y por tanto ser causa de anovulación y esterilidad. Se reporta además alteración en la curva de tolerancia a la glucosa asociado a hiperinsulinemia.

Histopatologicamente el síndrome se caracteriza por ovarios aumentados de tamaño (bilateral), con superficie aperlada y lisa, con cápsula engrosada (0.2-0.4mm), esclerótica y avascular, con numerosos quistes foliculares subcapsulares, con un tamaño que varía entre cada uno de 4-7mm. Los quistes se caracterizan por estar formados por algunas capas de células de la granulosa, siendo característico una hiperplasia en las células de la teca-intersticial alrededor de los quistes foliculares. Se ha estimado que la prevalencia del SOP en mujeres en edad reproductiva se encuentra entre el 3.5 a 7.5% ( 8,9,13,19,28 ).

La causa del SOP no es conocida. Se han invocado alteraciones en la contribución de los ejes hipotálamo-hipófisis-ovario y suprarrenal, lo cuál es controvertido. Se ha sugerido también, que una secreción anormal de gonadotropinas durante la pubertad puede ser el comienzo del exceso de andrógeno, o bien puede tratarse de una adrenarca exagerada que se caracteriza por una producción muy aumentada de andrógenos suprarrenales, que creará una serie de procesos disfuncionales que pueden ser permanentes. Estas hipótesis han surgido ya que las características del síndrome aparecen desde la pubertad ( 5,8,9,19,28 ). Así mismo, el número reducido, y por tanto la hipoactividad de las células de la granulosa, con un incremento importante de las células teca-intersticiales, creará un ambiente hiperandrógeno con baja producción de estradiol, por estar abolida o disminuida la actividad esteroideogénica de la FSH por el número tan reducido de receptores a la misma en las células de la granulosa, secundario al decremento de las mismas células. La producción incrementada de androstendiona y testosterona, sea ovárico o suprarrenal, provoca conversión periférica a estrona y estradiol respectivamente. Este ambiente estrogénico, dado principalmente por estrona, que tiene una contribución suprarrenal mayor que la ovárica, es crónica y sin oposición por la progesterona (anovulación) y ejercerá un efecto significativo en la liberación hipofisiaria de gonadotropinas. Es claro que permanece intacto el efecto de retroalimentación positiva del estrógeno en la hipófisis, lo que causará la liberación anormalmente elevada de LH, que estimulará a las células de la teca produciendo cantidades anormales de andrógenos y la secreción inadecuada de FSH (por incremento de la estrona principalmente), por lo que faltará o se encontrará disminuida la actividad aromatizante en las células de la granulosa y por tanto, disminuida la producción de estradiol, creando un circulo vicioso ( 5,8,9,13,15,18,19,28 ).

En los últimos años ha sido controversial la contribución -

ovárica y suprarrenal de andrógenos. Así, Cedars y cols (5) en base a observaciones de que la supresión suprarrenal con dexametasona para inducción de la ovulación en estas pacientes no tiene efecto en un porcentaje importante de éstas y por tanto la contribución androgénica sea mayormente ovárica, estudio a un grupo de mujeres con SOP a las que administró análogos de la GnRH siguiendo a la administración de dexametasona, reportando un decremento de más de 60% de los niveles circulantes de testosterona y androstendiona al aplicar el agonista, con mínimos cambios en dehidroepiandrosterona (DHA) y su sulfato (DHAS), lo que sugiere una contribución ovárica, ya que la dexametasona causará decremento de cortisol, DHA y DHAS, resultados que también han sido reportados por Ehrmann y cols (13). Así mismo, pruebas de estimulación con ACTH han sugerido que el incremento en la producción de andrógenos suprarrenales en pacientes con SOP no es causado por la secreción anormal de ACTH, sino que puede deberse a respuesta anormal de la suprarrenal a otros factores más que a la ACTH (16). Hay muchos casos de hiperandrogenismo en los cuales al no identificarse causa específica se cataloga como SOP. Loughlin y Vermesh (18,25) --tratando de dilucidar el papel suprarrenal en la génesis del síndrome realiza una prueba de estimulación con metopirona (que induce secreción de ACTH y péptidos relacionados lo que incrementa los andrógenos circulantes) encontrando que hay una hiperrespuesta androgénica que se suprime con dexametasona y concluye que el incremento en los niveles de estrona ocurre como consecuencia del aporte anormal de andrógeno suprarrenal.

Recientemente se ha descrito el síndrome de HAIR-AN (hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis nigricans) en base a las observaciones de que cualquier causa de hiperinsulinemia grave y crónica se acompaña de hiperandrogenismo. En la mayor parte de los casos de este síndrome, la fuente androgénica es el ovario. Así, se ha sugerido una estrecha asociación entre hiperinsulinemia, hiperandrogenemia y la presencia del Síndrome de Ovarios Poliquísticos (8,3).

La obesidad suele presentarse en más del 50% de las pacientes con el síndrome, no teniendo algún tipo de distribución de la grasa. La obesidad es un signo de asociación con el hirsutismo, - ya que se acompaña con una disminución de la globulina fijadora de hormonas sexuales, lo que aumenta la fracción libre de testosterona. Así mismo, la obesidad contribuye a la estimulación estrogénica crónica por estar aumentada la conversión periférica de andrógenos ( 8,10,19 ).

Se ha reportado que la mujer con SOP, independientemente del grado de obesidad, muestra resistencia a la insulina en base a un incremento de los valores basales y a una mayor reacción de ésta a la prueba de tolerancia oral a la glucosa (CTOG), teniendo una correlación con los valores circulantes de androstendiona y testosterona. Sin embargo, estudios de Lanzone (16) reportan que los niveles de insulina son directamente proporcionales al índice de masa corporal (IMC). Dale y cols (10) sugiere que mujeres con SOP pueden ser subdivididos en 2 grupos: 1) Con obesidad, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia y niveles normales o discretamente elevados de LH, y 2) grupo con IMC normal, niveles elevados de LH y normoinsulinemia. Falcone y cols (14) en su estudio, reporta alteración en la CTOG y mayor resistencia a la insulina en mujeres con SOP comparado con mujeres normales, con características - similares a los diabéticos tipo II.

La insulina se fija al tejido ovárico, y, a pesar de la resistencia a la insulina periférica, en ovario puede estimular la producción androgénica. La supresión ovárica con GnRH no causará cambios en los niveles de insulina, por lo cuál ésta puede actuar como modulador de la producción androgénica del ovario (9,10,12).

Se ha reportado que cerca del 30% de pacientes con hiperprolactinemia pueden cursar con SOP. Así mismo puede haber niveles - elevados de PRL o una mayor respuesta de ésta a la metoclopramida lo que quizá dependa del efecto estrogénico estimulante sobre el lactotropo hipofisiario (29,1).



## CUADRO CLINICO Y DIAGNOSTICO

El aspecto clínico es fundamental en el diagnóstico del SOP. La definición describe algunas características comunes como son - la obesidad, hirsutismo y alteraciones menstruales, asociado con crecimiento de ambos ovarios. Esto se presenta sólo en un determinado número de pacientes.

La obesidad se presenta entre el 30-80% de las pacientes (8, 10, 16, 19) y desempeña un papel fundamental en la fisiopatología - del síndrome, guardando relación con los trastornos menstruales.

El hirsutismo puede ser progresivo y es importante como factor diagnóstico y pronóstico, ya que la velocidad del desarrollo de los signos de hiperandrogenismo y el tiempo de aparición si es reciente requiere que el diagnóstico sea a la brevedad para distinguir al SOP de entidades más graves como sería una neoplasia ovárica o suprarrenal. Junto con el hirsutismo otro datos de hiperandrogenismo lo constituye el acné que es menos común (5, 13, 19, 28).

Los trastornos menstruales pueden manifestarse desde opsomenorrea hasta amenorrea, con sangrados intermenstruales y polimenorrea, todo esto secundario a la estimulación aciclica prolongada de estrógenos. Esto tiene importancia por el hecho de que el riesgo - de hiperplasia y cáncer de endometrio es mucho mayor en estas pacientes, que en la población en general, por tener la estimulación continua por el estrógeno sin la protección por el progestágeno. Estos mismos factores y los trastornos endocrinológicos que la patología presenta hacen que se presente esterilidad entre el 50-75% de las pacientes (1, 4, 19, 21).

El crecimiento ovárico se presenta en el 85% de los casos. - El estudio ultrasonográfico muestra múltiples estructuras quísticas de menos de 10 mm (4-7mm en promedio) asociado a incremento del estroma ovárico, facilitándose el diagnóstico con la utilización de transductores vaginales (1, 13).

El diagnóstico puede establecerse en base al cuadro clínico presente, asociado a los cambios endocrinológicos presentes como lo es una relación LH/FSH y Estrona/Estradiol elevados, los cuáles

son patognomónicos del síndrome (teniendo en consideración que - estos cambios pueden presentarse en el síndrome de feminización - testicular).

El hiperandrogenismo está caracterizado por niveles elevados de testosterona, androstendiona, DHA y el DHAS. Los niveles elevados de 17-alfa-hidroxiprogesterona pueden encontrarse en el SOP, pero no deben de ser mayores de 3.0 ng/ml (contribución ovárica), ya que si se encuentran valores por arriba de los anteriormente citados debe de sospecharse contribución suprarrenal y por tanto deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa.

Ya se ha descrito la contribución que tiene la ultrasonografía vaginal para el diagnóstico del SOP, teniendo un papel importante la laparoscopia dentro del arsenal diagnóstico (8,28).

## T R A T A M I E N T O

El tratamiento del Síndrome de Ovarios Poliquísticos requiere valorar el motivo de consulta de la paciente, siendo las 3 principales causas el hirsutismo, los trastornos menstruales y la esterilidad.

El hirsutismo requiere tratamiento con medicamentos antiandrógenos (ciproterona, espironolactona, flutamida) que inhiben competitivamente los receptores intracelulares de dehidrotestosterona en el folículo piloso; así mismo se puede indicar la administración de anticonceptivos orales que inhiben la secreción de gonadotropinas y por tanto la esteroidogénesis ovárica, además de que el estrógeno incrementa los niveles de globulina fijadora de hormonas sexuales y por tanto disminuyen los niveles circulantes de testosterona libre. Se requiere además de medidas adicionales como es la depilación o electrolisis, ya que el pelo normal ya existente no se afecta por el antiandrógeno. No se deben de esperar resultados antes de 6 meses de iniciado el tratamiento (3,20).

Los trastornos menstruales deben de ser tratados con anticonceptivos orales o con un progestágeno, para contrarrestar el efecto de estimulación continua de los estrógenos endógenos que es característico de ésta patología y que ocasionan un incremento en el riesgo de hiperplasia y por tanto cáncer de endometrio.

La esterilidad suele estar asociada a la anovulación característica del ambiente hormonal anormal presente en estas pacientes. Se han utilizado diversos esquemas de inducción de la ovulación. Así mismo, el tratamiento inicialmente era quirúrgico realizándose cuña de ovarios en forma bilateral, que en la actualidad está contraindicada por tenerse un adecuado porcentaje de respuesta al tratamiento médico y por tener el quirúrgico secuelas a largo plazo como la formación de adherencias pélvicas (8,9). Abdel Gadir y cols (2) realizaron un estudio comparativo en pacientes con SOP, tratándolas con electrocirugía via laparoscópica y análogos de GnRH por via intranasal con estimulación posterior con menotropinas (hMG) no encontrando diferencias en el patrón de ovulación y tasa de ovulación en ambos grupos.

Desde hace 3 décadas el medicamento que más se ha utilizado como inductor de la ovulación es el citrato de clomifeno (CC) que es un derivado del trifeniletileno cuya actividad está dada por su isómero cis. Su mecanismo de acción es por bloqueo competitivo de receptores de estrógenos en hipotálamo, hipófisis, ovario y glándulas cervicales, teniendo un efecto antiestrógeno por lo tanto. A nivel hipotalámico provoca liberación de GnRH y por tanto de gonadotropinas, provocando incremento máximo de LH 7-10 días de la última dosis. Se requiere adecuada estrogenización para efecto del CC (11,26,9). La dosis es de 50mg hasta un máximo de 200 mg/día por 5 días. El 75% de las pacientes ovulan con 100 mg/día (22). La obesidad se ha correlacionado con la dosis requerida de CC para inducir la ovulación; si la ovulación ocurre, la obesidad no afecta la posibilidad de embarazo (17). Está contraindicado en presencia de quistes ováricos, embarazo, hepatopatías y alteraciones visuales. Se comunica disfunción lútea en 11%, reportando Batherman (4) pérdida subclínica del embarazo en 30% de las tratadas con CC contra 4.3% de los embarazos espontáneos, siendo otra de las causas el retraso en la meiosis que el CC causa (23), aunque el cuerpo lúteo es normal (27). Check (7) reporta una tasa de 18.2% embarazos por ciclo en tratamiento con CC comparado con 13.3% en las que reciben hMG. En embarazos reconocidos clínicamente la tasa de aborto es similar en ambos grupos. Polson y cols (22) reportan que en mujeres con SOP, la causa más frecuente de falla en la inducción de la ovulación es la ausencia de respuesta ovárica a niveles adecuados de FSH, lo cual también se ha asociado a un hiperandrogenismo de origen suprarrenal, a hiperprolactinemia o hipotiroidismo, los cuales tienen adecuada respuesta a dexametasona, bromocriptina o tratamiento sustitutivo con hormonas tiroideas (1,29).

**OBJETIVO**

---

Evaluar las características clínicas y la respuesta hormonal en pacientes con anovulación crónica que son resistentes al tratamiento con citrato de clomifeno, comparado con pacientes anovulatorias que sí responden al tratamiento y con pacientes ovulatorias normales.

## M A T E R I A L Y M E T O D O S

Se realizó un estudio prospectivo de 47 pacientes de la consulta externa de esterilidad del Instituto Nacional de Perinatología de la Secretaría de Salud, dividiéndose en 3 grupos:

GRUPO 1: 25 pacientes entre 23 y 34 años de edad, con anovulación crónica, resistentes al tratamiento con citrato de clomifeno a las dosis máximas de 200 mg/día/5 días, durante 4 ciclos.

GRUPO 2: 11 pacientes entre 21 y 36 años de edad, con anovulación crónica, con respuesta al tratamiento con citrato de clomifeno a dosis de 100 mg/día/5 días por ciclo.

GRUPO 3: 11 pacientes entre 26 y 31 años de edad, sanas y eumenorreicas, que no recibieron hormonales o algún otro medicamento por lo menos 4 meses antes del estudio (grupo control).

Se estudiaron las características clínicas en cuanto a edad, peso, talla, índice de masa corporal, edad de la menarca y anomalías de los ciclos menstruales.

Las pacientes fueron citadas entre un día 18-22 del ciclo menstrual a las 8:00 Hs. posterior a un ayuno nocturno de 10 Hs. Se cateterizó una vena periférica de uno de los antebrazos, manteniéndose permeable con solución salina al 0.9%. Se tomó una muestra sanguínea que se consideró como basal y, posteriormente las pacientes recibieron una carga de 100g de glucosa por vía oral, realizándose una curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG), tomándose muestras sanguíneas a los 30, 60, 90 y 120 minutos. El mismo día del estudio a las 23:00Hs. todas las pacientes recibieron 1 mg de dexametasona vía oral, presentándose al día siguiente a las 8:00 Hs para toma de una muestra sanguínea.

En las muestras basales se analizaron: Hormona Luteinizante (LH), Hormona Foliculoestimulante (FSH), Estradiol, Progesterona, 17-alfa-hidroxiprogesterona, prolactina (PRL), perfil tiroideo, glucosa, insulina, cortisol, androstendiona, testosterona libre y el sulfato de dehidroepiandrosterona (S-DHEA).

Durante la CTOG se analizaron las curvas de glucosa, insulina, cortisol, androstendiona, testosterona libre y el S-DHEA.

En las muestras tomadas posterior a la administración de la

dexametasona, se analizaron las hormonas estudiadas en la CTOG, además de la 17-alfa-hidroxiprogesterona.

Las determinaciones hormonales fueron por Radioinmunoanálisis (RIA) con estuches comerciales, y la determinación de glucosa fué por la técnica de glucosa oxidasa. La variación intra e interensayo para las hormonas fué de menos del 10%.

Se calculó el promedio  $\pm$  error estandar para todas las determinaciones hormonales y de glucosa. Se investigaron las siguientes correlaciones: Suma de insulina/suma de testosterona libre; suma de insulina/testosterona libre basal; insulina basal/testosterona libre basal. Se calculó r por medio del programa estadístico SPSS/PC+ version 3.0.

## R E S U L T A D O S

En la tabla 1 se reportan las características clínicas de cada uno de los 3 grupos estudiados. El promedio de edad, y la edad de la menarca fueron similares en los 3 grupos. El índice de masa corporal fué mayor en pacientes del grupo 1. El 90% de las pacientes de este grupo presentaban irregularidades menstruales o amenorrea, comparado con 36% de las del grupo 2.

En la tabla 2 se indican los niveles séricos basales de las diferentes hormonas estudiadas. Los niveles de LH se encuentran elevados en pacientes del grupo 1 que son normoinsulinémicas, comparado con normoinsulinémicas del grupo 2 y las del grupo 3. Los niveles de FSH se encuentran más elevados en pacientes del grupo 2 que en las del grupo 1 y 3. El estradiol el más bajo en las pacientes del grupo 1 que en los otros 2 grupos. La progesterona es más baja en el grupo 1 que en los otros 2 grupos. La prolactina - se encuentra en el rango normal en los 3 grupos, pero es más elevada en pacientes del grupo 2. La 17-alfa-hidroxi progesterona es más baja en las del grupo 1 que en los otros 2 grupos. El perfil tiroideo es normal y de características similares en los 3 grupos.

En la tabla 3 y figura 1 se observa que los niveles de glucosa son similares durante la CTOG para los 3 grupos. Los niveles de insulina son más elevados en el grupo 1 que en el 2 y 3. El cortisol basal se encuentra elevado en los dos grupos de anovulatorias en relación al grupo 3, y en la CTOG los dos grupos de anovulatorias disminuyen 42% los títulos comparado con 32% del control. La inhibición post-dexametasona es igual en los 3 grupos. En cuanto al S-DHEA no hay diferencias durante la curva en los 3 grupos.

En la tabla 3 y figura 2 se observa que los niveles basales de testosterona libre se encuentran más elevados en los dos grupos de pacientes anovulatorias, comparado con el grupo control, pero en la CTOG se inhiben porcentualmente menos las del grupo 1 (40%) que los otros 2 grupos (48%). No hubo diferencia para androstendiona en los 3 grupos durante la curva.

En la tabla 4 y figura 3, se observa que para los valores de



glucemia no hay diferencia entre los 3 grupos. En las curvas de insulina se observa que en los 2 grupos de anovulatorias hay un grupo de hiperinsulinémicas y otro de normoinsulinémicas. Las hiperinsulinémicas tanto del grupo 1 como del 2 tienen concentraciones similares de insulina. En cortisol no hay diferencias en los 3 grupos, bien sean normo o hiperinsulinémicas. El S-DHEA está más elevado en las normoinsulinémicas que en las hiperinsulinémicas del grupo 2.

En la tabla 4 y figura 4 se observa que la testosterona libre en pacientes del grupo 1, tanto normo como hiperinsulinémicas, es mayor que en los otros grupos, comportándose las hiperinsulinémicas del grupo 2 en forma semejante a los controles. Para androstendiona la respuesta es semejante en todos los grupos.

En la figura 5 se presentan los niveles basales y post-dexametasona de la testosterona libre y el S-DHEA para todos los grupos. El S-DHEA no se inhibe en las normoinsulinémicas del grupo 1, se inhiben 30% de las hiperinsulinémicas del propio grupo 1 y los otros 2 grupos se inhiben en un rango de 38-41%. En la testosterona libre basal y post-dexametasona se observa que las pacientes del grupo 1 normo o hiperinsulinémicas, se inhiben menos que las de los grupos 2 y 3.

En la figura 6 se observa que hay una correlación positiva entre las pacientes hiperinsulinémicas de los grupos 1 y 2 y los controles en la suma de insulina/suma de testosterona libre, para una  $r = 0.6180$  con una  $p < 0.001$  y una  $r^2$  de 38.19%.

## DISCUSION

Las pacientes anovulatorias crónicas presentan un patrón clínico y hormonal diferente comparado con pacientes ovulatorias normales.

Las pacientes del grupo 1 tienen un índice de masa corporal (IMC) mayor, así como un mayor porcentaje de irregularidades menstruales que los otros 2 grupos, no teniéndose diferencias entre los 3 grupos en cuanto a la edad de las pacientes y a la edad de la menarca.

Las pacientes del grupo 2 tienen niveles de Estradiol, Progesterona, LH y FSH en un rango cercano a lo normal comparado con las pacientes del grupo 1. La LH más elevada en pacientes del grupo 1 pudieran explicar la falta de respuesta al tratamiento con citrato de clomifeno. Así mismo, es importante en estudios futuros el analizar dentro de los estrógenos a la Estrona, ya que existen reportes en la literatura (18) de que es el estrógeno que se encuentra más elevado en pacientes anovulatorias.

Los niveles de insulina están más elevados en el grupo 1 que en los otros 2 grupos, pero presentándose una respuesta a la glucosa semejante en los 3 grupos, lo que indica resistencia a la insulina más clara en las pacientes del grupo 1, lo cuál se asocia a un IMC mayor, lo que se relaciona a lo reportado por Falcone (14) y Lnazone (16).

Las pacientes de los grupos 1 y 2 tienen niveles séricos de testosterona libre mayores que el grupo control, y con una menor supresión durante la CTOG, lo cuál puede indicar mayor contribución androgenica ovárica que suprarrenal, y la falta de respuesta al tratamiento puede deberse a los niveles permanentemente elevados de testosterona libre.

Durante la prueba de supresión con dexametasona se inhiben menos los niveles séricos de testosterona libre en el grupo 1, así sean normo o hiperinsulinémicas comparado con el grupo 2, y en este grupo menos que en el grupo 3, lo cuál pudiera formar parte de la historia natural de la anovulación crónica en pacientes que

inicialmente responden al tratamiento con citrato de clomifeno y que posteriormente por la mayor contribución androgénica del ovario se hagan resistentes al tratamiento con clomifeno, e incluso con una falta de respuesta al tratamiento con dexametasona, lo - cuál puede explicar la discrepancia en la literatura en cuanto a pacientes que responden o no a la supresión con dexametasona (5, 13, 18, 25), pudiendo ser que las pacientes que no responden al tra-  
tamiento con citrato de clomifeno, tengan una respuesta a la supre-  
sión ovárica con análogos de GnRH.

El S-DHEA se inhibe menos en las pacientes del grupo 1 hiper-  
insulinémicas que en los otros grupos, lo cuál puede indicar algún  
tipo de disfunción suprarrenal en este tipo de pacientes.

La correlación positiva entre la suma de insulina/suma de  
testosterona libre sérica para las pacientes hiperinsulinémicas de  
los grupos 1 y 2 y las pacientes del grupo 3, indican que en estas  
pacientes el 38.19% de los niveles séricos de testosterona libre  
son explicados por los niveles séricos de insulina.

Es importante el realizar estudios para valorar la confiabi-  
lidad de una prueba de supresión con dexametasona para testostero-  
na, como una prueba de escrutinio para conocer que pacientes res-  
ponderán o no al tratamiento con citrato de clomifeno y en su caso,  
valorar si las pacientes que no responden (25% aproximadamente se-  
gún reportes de la literatura (22)) pudieran beneficiarse con su-  
presión ovárica con análogos de GnRH.

---

C O N C L U S I O N E S

---

- Las pacientes con anovulación crónica que no responden al tratamiento con citrato de clomifeno tienen un IMC y un porcentaje mayor de trastornos menstruales que las pacientes que si responden.

- Las pacientes resistentes al citrato de clomifeno presentan niveles séricos de Estradiol, Progesterona, LH y FSH anormales - comparado con los otros 2 grupos.

- Las pacientes resistentes al citrato de clomifeno presentan una mayor resistencia a la insulina.

- Las pacientes anovulatorias crónicas presentan niveles más elevados de testosterona que las pacientes ovulatorias normales.

- Las pacientes resistentes al citrato de clomifeno responden menos a la supresión con dexametasona que las que si responden.

- Una tercera parte del incremento de testosterona libre puede explicarse por los niveles séricos de insulina.

## A N E X O S

T A B L A 1

CARACTERISTICAS CLINICAS DE LAS PACIENTES  
( PROMEDIO ± ERROR ESTANDAR )

GRUPO	EDAD	IMC	MENARCA	EUMENORREA %	OPSOMENORREA %	AMENORREA %
1	27.6±0.7	30.5±0.8	13.1±0.3	12	80	8
2	28.0±1.2	23.9±1.1	13.2±0.3	64	36	0
3	27.3±0.5	22.3±0.9	12.6±0.3	100	0	0

GRUPO 1: PACIENTES QUE NO RESPONDEN AL CITRATO DE CLOMIFENO.

GRUPO 2: PACIENTES QUE SI RESPONDEN AL CITRATO DE CLOMIFENO.

GRUPO 3: PACIENTES CONVIROLES.

IMC: INDICE DE MASA CORPORAL.

T A B L A 2

CONCENTRACIONES BASALES SERICAS DE LAS DIFERENTES  
HORMONAS ANALIZADAS (PROMEDIO ± ERROR ESTANDAR)

GRUPOS	GRUPO 3 (n=11)	GRUPO 1 (1)			GRUPO 2 (2)		
		N-INS(3) (n=9)	H-INS(4) (n=16)	TOTAL (n=25)	N-INS(3) (n=7)	H-INS(4) (n=4)	TOTAL (n=11)
LH (mUI/ml)	8.5±2.2	21.4±3.6	11.5±1.5	15.0±1.9	4.4±0.9	13.5±3.0	7.7±1.9
FSH (mUI/ml)	4.5±0.6	6.4±0.7	6.9±0.4	6.7±0.3	8.4±0.3	6.7±1.9	7.8±0.8
ESTRADIOL (pg/ml)	129.0±26.3	39.7±6.1	83.8±22.7	68.0±15.6	207.1±22.0	254.0±112.8	244.0±46.0
PROGESTERONA (ng/ml)	11.5±11.5	0.5±0.1	0.6±0.1	0.6±0.1	12.3±1.4	15.2±7.1	12.0±3.0
17-HIDROXI-PROGEST. BASAL (ng/ml)	3.3±0.6	0.8±0.1	1.2±0.2	1.1±0.1	4.7±0.3	5.2±1.9	4.9±0.7
POSTDEKAMETASONA	3.2±0.8	0.3±0.1	0.5±0.1	0.4±0.1	1.3±0.5	3.8±2.1	3.6±0.8
PROLACTINA (ng/ml)(5)	7.6±1.4	6.8±1.6	7.9±1.0	7.5±0.9	11.1±0.8	19.0±2.8	12.1±1.3
TRIODOTIRONINA (T3) (ng/dl)	102.0±7.8	132.1±11.7	154.0±6.9	144.1±6.3	142.0±11.5	141.2±7.5	141.8±8.2
TIROXINA LIBRE (T4) pmol/L)	19.5±1.3	15.5±1.2	15.3±0.5	15.0±0.6	17.7±0.8	14.0±0.7	16.3±0.8
HORMONA ESTIMULANTE DE TIROIDES (uU/ml)	1.6±0.1	1.9±0.2	2.9±0.4	2.6±0.3	1.3±0.2	1.8±0.5	1.5±0.2

- (1) PACIENTES QUE NO RESPONDEN AL CITRATO DE CLOMIFENO.
- (2) PACIENTES QUE SI RESPONDEN AL CITRATO DE CLOMIFENO.
- (3) NORMOINSULINEMICAS DURANTE LA CIOTG.
- (4) HIPERINSULINEMICAS DURANTE LA CIOTG.
- (5) PROMEDIO DE 3 MUESTRAS BASALES TOMADAS A INTERVALOS DE 30 MINUTOS.

T A B L A 3

CONCENTRACIONES SERICAS DE LAS HORMONAS DURANTE LA CTGO  
( PROMEDIO±ERROR ESTANDAR )

T I E M P O	0'	30'	60'	90'	120'	POST-DEXA.
GRUPO 1 (n=25)						
GLUCOSA (mg/dl)	70.5±2.1	118.5±4.1	125.8±7.1	112.6±6.5	100.5±4.9	84.2±3.4
INSULINA (mUI/ml)	19.3±1.6	107.6±10.5	115.6±12.9	113.0±13.6	104.9±10.3	26.5±2.4
CORTISOL (ng/ml)	141.9±8.8	123.5±10.5	97.6±7.0	99.6±8.6	78.8±6.8	10.4±2.4
S-DHEA (ug/dl)	230.9±30.5	202.9±23.2	195.4±20.8	200.3±24.3	200.9±24.6	185.6±39.0
TESTOSTERONA LIBRE (pg/ml)	4.0±0.3	2.7±0.3	2.6±0.2	2.8±0.3	2.4±0.2	2.5±0.2
ANDROSTENDIONA (ng/ml)	2.7±0.2	2.3±0.1	2.4±0.1	2.3±0.2	2.1±0.1	2.0±0.2
GRUPO 2 (n=11)						
GLUCOSA (mg/dl)	70.3±2.7	121.9±8.1	147.6±14.5	124.4±9.3	114.6±8.3	91.0±4.9
INSULINA (mUI/ml)	10.0±1.4	60.1±1.8	85.8±17.4	90.9±16.1	87.0±9.7	11.3±1.6
CORTISOL (ng/ml)	144.6±15.5	144.9±12.7	124.9±6.8	98.9±7.2	83.9±7.2	6.2±0.7
S-DHEA (ug/dl)	224.0±36.4	229.7±46.4	208.5±41.1	212.7±34.1	189.5±26.4	134.1±18.1
TESTOST. LIBRE (pg/ml)	3.4±0.4	2.6±0.3	2.0±0.3	1.8±0.3	2.1±0.3	1.7±0.2
ANDROSTENDIONA (ng/ml)	2.7±0.2	2.3±0.1	2.3±0.1	2.0±0.4	2.1±0.1	1.7±0.5
GRUPO 3 (n=11)						
GLUCOSA (mg/dl)	68.0±6.1	114.6±6.7	105.8±8.3	106.9±11.8	98.0±10.1	79.5±7.7
INSULINA (mUI/ml)	9.4±0.9	68.9±8.4	61.5±6.7	58.4±5.0	59.6±9.6	11.3±1.2
CORTISOL (ng/ml)	95.9±12.9	86.4±11.6	81.6±7.9	66.1±6.4	70.3±12.4	6.5±1.3
S-DHEA (ug/dl)	198.3±27.4	194.0±36.5	194.7±27.8	177.2±27.4	186.7±30.2	117.6±19.6
TESTOST. LIBRE (pg/ml)	2.3±0.1	1.5±0.2	1.5±0.1	1.2±0.1	1.3±0.2	1.3±0.1
ANDROSTENDIONA (ng/ml)	2.3±0.3	1.8±0.2	2.1±0.2	1.8±0.2	2.1±0.3	1.5±0.2

ESTO DEBE  
 SER DE LA  
 BIBLIOTECA



T A B L A 4

CONCENTRACIONES SERICAS DE LAS HORMONAS DURANTE LA CTG  
 (NORMOINSULINEMICAS E HIPERINSULINEMICAS)  
 (PROMEDIO $\pm$ ERROR ESTANDAR)

T I E M P O	0'	30'	60'	90'	120'	POST-DEXA.
GRUPO 1 (n=25)						
NORMOINSULINEMICAS (n=9)						
GLUCOSA	76.2 $\pm$ 4.0	76.2 $\pm$ 4.0	119.6 $\pm$ 14.3	109.8 $\pm$ 8.6	102.2 $\pm$ 6.2	88.5 $\pm$ 5.1
INSULINA	12.2 $\pm$ 1.7	57.4 $\pm$ 7.8	58.6 $\pm$ 8.5	57.1 $\pm$ 4.9	60.6 $\pm$ 8.3	17.4 $\pm$ 1.9
CORTISOL	146.7 $\pm$ 5.2	125.7 $\pm$ 15.9	103.4 $\pm$ 13.3	111.6 $\pm$ 16.4	80.5 $\pm$ 6.9	13.8 $\pm$ 5.9
S-DHEA	222.5 $\pm$ 35.5	192.1 $\pm$ 22.3	213.7 $\pm$ 28.1	217.5 $\pm$ 34.1	190.8 $\pm$ 23.6	223.0 $\pm$ 79.2
TESTOSTERONA LIBRE	4.0 $\pm$ 0.5	2.8 $\pm$ 0.5	2.7 $\pm$ 0.4	3.2 $\pm$ 0.5	2.7 $\pm$ 0.3	2.6 $\pm$ 0.3
ANDROSTENDIONA	2.5 $\pm$ 0.2	2.1 $\pm$ 0.2	2.0 $\pm$ 0.2	2.3 $\pm$ 0.2	1.8 $\pm$ 0.2	1.8 $\pm$ 0.3
HIPERINSULINEMICAS (n=16)						
GLUCOSA	67.3 $\pm$ 2.0	117.8 $\pm$ 3.7	129.3 $\pm$ 7.2	114.1 $\pm$ 8.7	99.6 $\pm$ 6.6	81.7 $\pm$ 4.5
INSULINA	23.3 $\pm$ 1.4	135.8 $\pm$ 10.8	147.7 $\pm$ 13.7	144.4 $\pm$ 15.4	129.8 $\pm$ 10.9	31.6 $\pm$ 2.8
CORTISOL	139.2 $\pm$ 10.4	122.3 $\pm$ 13.4	94.3 $\pm$ 7.9	92.8 $\pm$ 9.0	77.8 $\pm$ 9.6	8.4 $\pm$ 2.8
S-DHEA	235.0 $\pm$ 42.2	209.0 $\pm$ 33.1	184.6 $\pm$ 27.3	196.9 $\pm$ 30.7	206.6 $\pm$ 35.5	164.6 $\pm$ 38.1
TESTOSTERONA LIBRE	4.0 $\pm$ 0.4	2.6 $\pm$ 0.2	2.5 $\pm$ 0.3	2.5 $\pm$ 0.2	2.3 $\pm$ 0.2	2.5 $\pm$ 0.2
ANDROSTENDIONA	2.8 $\pm$ 0.3	2.4 $\pm$ 0.1	2.6 $\pm$ 0.1	2.3 $\pm$ 0.2	1.8 $\pm$ 0.2	1.8 $\pm$ 0.3
GRUPO 2 (n=11)						
NORMOINSULINEMICAS (n=7)						
GLUCOSA	73.0 $\pm$ 3.3	117.7 $\pm$ 10.8	144.8 $\pm$ 18.1	127.2 $\pm$ 13.1	118.2 $\pm$ 11.3	96.5 $\pm$ 5.3
INSULINA	8.8 $\pm$ 1.1	35.5 $\pm$ 3.6	47.7 $\pm$ 7.8	60.0 $\pm$ 10.4	71.7 $\pm$ 6.5	10.1 $\pm$ 1.6
CORTISOL	135.1 $\pm$ 11.4	148.8 $\pm$ 16.4	124.0 $\pm$ 8.0	105.2 $\pm$ 9.6	87.8 $\pm$ 6.1	7.2 $\pm$ 0.6
S-DHEA	260.2 $\pm$ 48.6	282.2 $\pm$ 63.6	255.1 $\pm$ 56.2	250.0 $\pm$ 45.9	218.2 $\pm$ 34.1	154.5 $\pm$ 21.1
TESTOSTERONA LIBRE	3.5 $\pm$ 0.5	2.8 $\pm$ 0.4	2.1 $\pm$ 0.3	2.0 $\pm$ 0.3	2.7 $\pm$ 0.3	1.7 $\pm$ 0.2
ANDROSTENDIONA	2.5 $\pm$ 0.3	2.3 $\pm$ 0.2	2.3 $\pm$ 0.2	2.0 $\pm$ 0.1	2.1 $\pm$ 0.1	1.6 $\pm$ 0.1

T A B L A 4  
( CONTINUACION )

T I E M P O	0'	30'	60'	90'	120'	POST-DEXA.
GRUPO 2 (n=11)						
HIPERINSULINEMICAS (n=4)						
GLUCOSA	65.7±3.0	129.2±8.7	152.5±13.2	119.5±7.8	108.7±7.9	81.2±6.7
INSULINA	12.0±3.0	103.2±13.8	152.5±12.0	145.0±17.5	113.7±15.6	13.5±2.9
CORTISOL	161.2±34.2	138.0±16.4	126.5±12.5	87.7±5.3	77.0±14.9	4.5±1.0
S-DHEA	160.5±34.6	137.7±23.9	127.0±22.7	147.5±26.2	139.2±26.8	98.5±24.6
TESTOSTERONA LIBRE	3.2±0.2	2.2±0.1	1.5±0.1	1.3±0.1	1.5±0.1	1.6±0.1
ANDROSTENDIONA	3.0±0.2	2.3±0.2	2.3±0.2	1.9±0.1	2.1±0.2	2.0±0.3
GRUPO 3 (n=11)						
GLUCOSA	68.0±6.1	114.6±6.7	105.8±8.3	106.9±11.8	98.0±10.1	79.5±7.7
INSULINA	9.4±0.9	68.9±8.4	61.5±6.7	58.4±5.0	59.6±9.6	11.3±1.2
CORTISOL	95.9±12.9	86.4±11.6	81.6±7.9	66.1±6.4	70.3±12.4	6.5±1.3
S-DHEA	198.3±27.4	194.0±36.5	194.7±27.8	177.2±27.4	186.7±30.2	117.6±19.6
TESTOSTERONA LIBRE	2.3±0.1	1.5±0.2	1.5±0.1	1.2±0.1	1.3±0.2	1.3±0.1
ANDROSTENDIONA	2.3±0.3	1.8±0.2	2.1±0.2	1.8±0.2	3.1±0.3	1.5±0.2

GLUCOSA: (mg/dl).

INSULINA: (mUI/ml).

CORTISOL: (ng/ml).

S-DHEA: (ug/dl).

TESTOSTERONA LIBRE: (pg/ml).

ANDROSTENDIONA: (ng/ml).

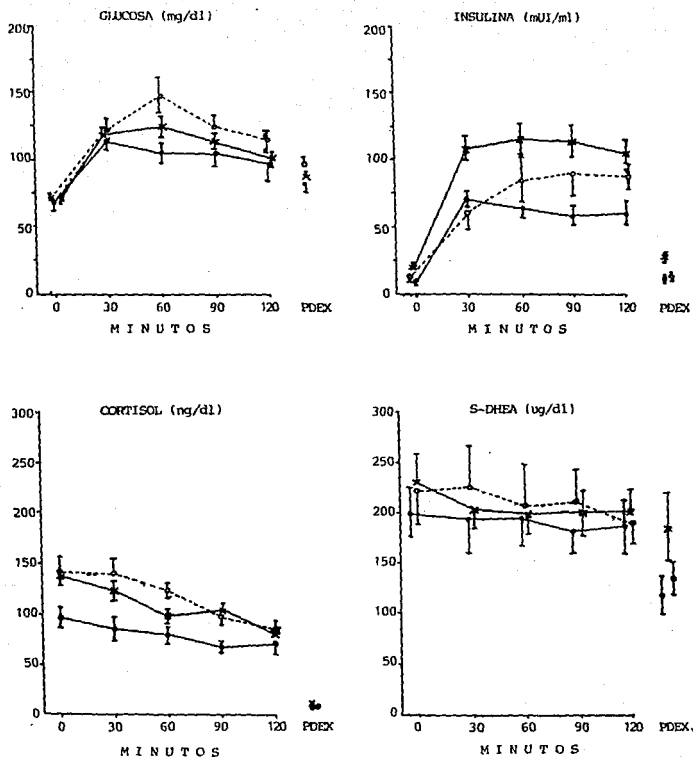


FIGURA 1: Niveles séricos de glucosa, insulina, cortisol y sulfato de dehidroepiandrosterona (S-DHEA) durante la curva de tolerancia oral a la glucosa (C10G) en mujeres normales (○) y en mujeres con ciclos anovulatorios que responden (●) y que no responden (×) al citrato de clomifeno. Los valores representan Promedio-Error estandar. PDEX = Día después de administrar dexametasona oral (1 mg a las 23:00 Hs.).

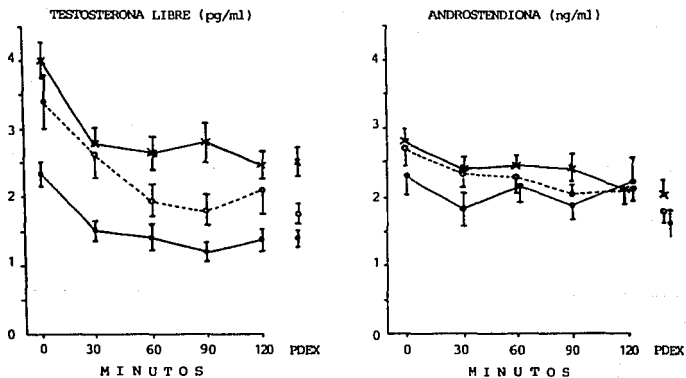


FIGURA 2: Niveles séricos de testosterona libre y de androstendiona durante la CIOTG en mujeres normales (●) y en mujeres con ciclos anovulatorios que responden (○) y que no responden al citrato de clomifeno. Promedio ± Error estándar.

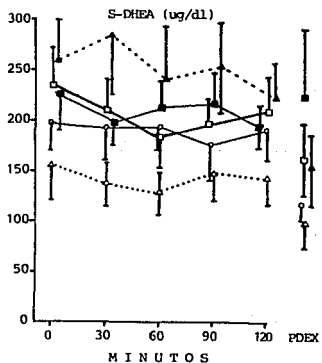
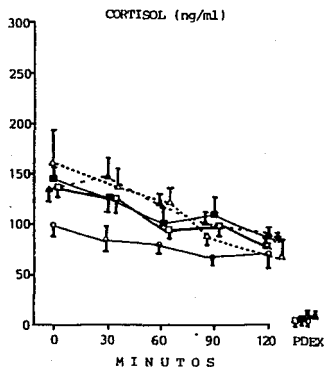
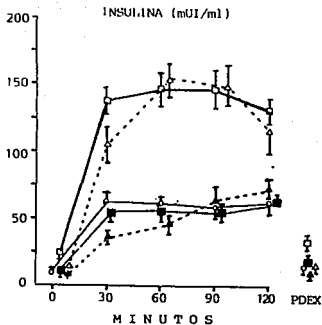
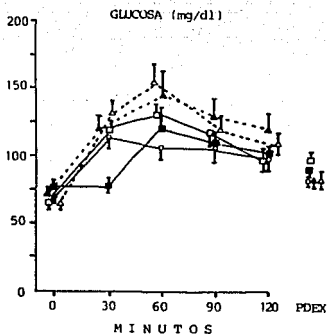


FIGURA 3: Niveles séricos de glucosa, insulina, cortisol y S-DHEA durante la CIUG. Para las pacientes anovulatorias se sub-dividió en pacientes del grupo 1 normoinsulinémicas (■) e hiperinsulinémicas y en grupo 2 normoinsulinémicas (▲) e hiperinsulinémicas (△). Se describe el grupo el grupo control (●). Promedio  $\pm$ EE.

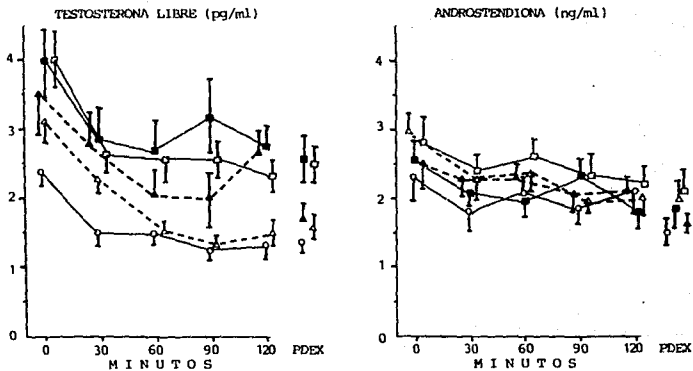
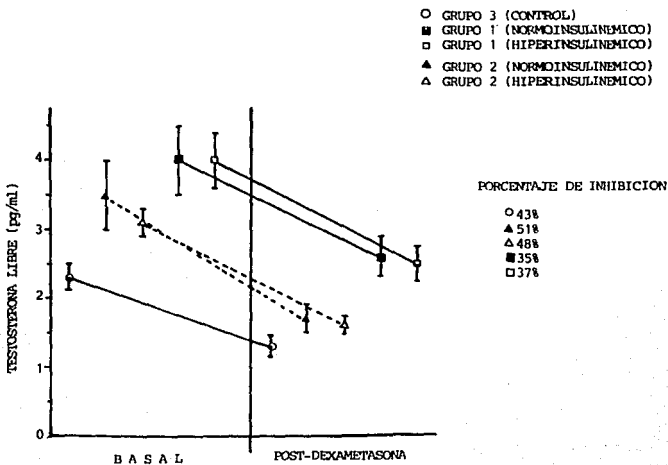
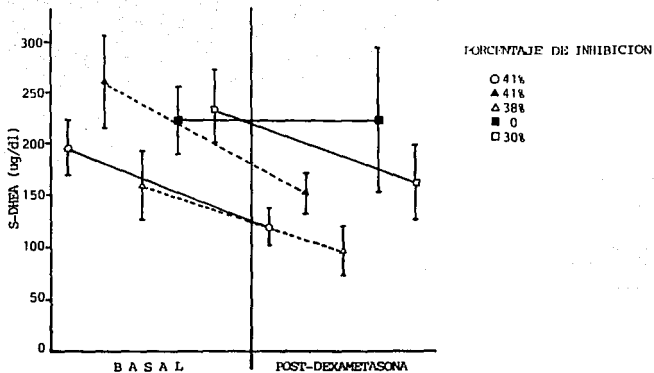


FIGURA 4: Niveles séricos de testosterona libre y androstendiona durante la CTGG. Pacientes del grupo 1 normoinsulinémicas (●) e hiperinsulinémicas (□). Pacientes del grupo 2 normoinsulinémicas (▲) e hiperinsulinémicas (△). Grupo 3 (●). Promedio<sup>±</sup>SEE.

F I G U R A 5



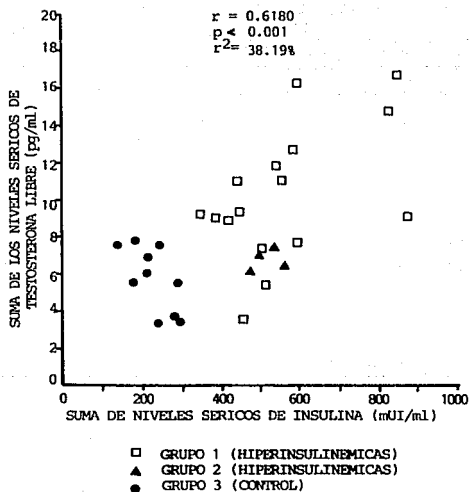


FIGURA 6: Correlación entre la suma de los niveles séricos de insulina y la suma de testosterona libre durante la CTOG en mujeres normales y en las pacientes hiperinsulinémicas de los grupos 1 y 2.



1. Abdel Gadir A, Khatim MS, Mowafi RS. Implications of ultrasonically diagnosed polycystic ovaries. II. Studies of dynamic and pulsatile hormonal patterns. *Hum Reprod* 1992;7:458-461.
2. Abdel Gadir, Alnaser, Mowafi RS, Shaw RW. The response of patients with polycystic ovarian disease to human menopausal gonadotropin therapy after ovarian electrocautery or luteinizing hormone-releasing hormone agonist. *Fertil Steril* 1992; 57:309-13.
3. Barbieri RL Transtornos hiperandrógenos. *Clinicas Obstétricas y Ginecológicas*. Ed. Interamericana 1990;3:623-636.
4. Baternan BG, Kolp LA, Nunley WE, Felder R, Burkett B. Subclinical pregnancy loss in clomiphene citrate-treated woman. *Fertil Steril* 1992;57:25-7.
5. Cedars M, Steingold KA. Long term administration of gonadotropin-releasing hormone agonist and dexamethasone: assessment of the adrenal role in ovarian dysfunction. *Fertil Steril* 1992; 57:495-500.
6. Chappel SC, Howles C. reevaluation of the roles of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in the ovulatory process. *Hum Reprod* 1991;6:1206-1212.
7. Check JH, adelson H, Davies E. A randomized prospective study comparing pregnancy rates following clomiphene citrate and human menopausal gonadotropin therapy. *Hum Reprod* 1992;7:801-5.
8. Cheung AP, Chang RJ. Síndrome de Ovarios Poliquísticos. *Clinicas Obstétricas y Ginecológicas*. Ed. interamericana 1990;3: 637-649.
9. Dahlgren E, Johansson S. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: A long term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. *fertil Steril* 1992;57:505-13.
10. Dale PO, tanbo T, Vaalers S. Bodt Weight, hyperinsulinemia, and gonadotropin levels in the polycystic ovarian syndrome: evidence of two distinct populations. *Fertil Steril* 1992;58:487-91.
11. De Moura MD, Feriani RA, De Sá MF. Effects of clomiphene citrate on pituitary luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone release in women before and after treatment with ethinyl estradiol. *Fertil Steril* 1992;58:504-7.
12. Di Carlo C, Shoham Z. Polycystic ovaries as a relative protective factor for bone mineral loss in young women with amenorrhea. *Fertil Steril* 1992;57:314-9.
13. Ehrmann DA, Rosenfield RL, Barnes RB. Detection of functional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess. *N Engl J Med* 1992;327:157-62.
14. Falcone T, Little AB, Morris O. Impaired glucose effectiveness in patients with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1992;7:922-5.
15. Hamori M, Török A. In vitro progesterone production of human granulosa-luteal cell: the impact of different stimulation protocols, poor ovarian response and polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 1992;7:592-6.

16. Lanzone A, Fulgheau AM, Guido M. Differential androgen response to adrenocorticotrophic hormone stimulation in polycystic ovarian syndrome: relationship with insulin secretion. *Fertil Steril* 1992;58:296-301.
17. Lobo RA, Gysler M. Clinical and laboratory predictors of clomiphene citrate response. *Fertil Steril* 1992;37:168-73.
18. Loughlin T, Cunningham S. Adrenal abnormalities in polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:142-47.
19. Kennedy JR, Adashi EY. Inducción de ovulación. temas actuales de Ginecología y Obstericia. Ed Interamericana 1987;4:739-72.
20. Marcondes JA, Minnani SL. Treatment of hirsutism in women with flutamide. *Fertil Steril* 1992;57:543-7.
21. Nader S, Berkowitz AJ. Use of the hormonal response to clomiphene citrate as an endocrinological indicator of ovarian ageing. *Hum reprod* 1991;6:931-3.
22. Polson DW, Kiddy P, Masson HD. Induction of ovulation with clomiphene citrate in women with polycystic ovary syndrome: the difference between responders and nonresponders. *fertil Steril* 1989;51:30-4.
23. Seibel M, Smith DM. The effect of clomiphene citrate on human preovulatory oocyte maturation in vivo. *Fertil Embryo Transfer* 1989;6:3-6.
24. Speroff L. Regulación del ciclo menstrual. *Endocrinología Ginecológica e infertilidad*. Ed Toray 1986;73-98.
25. Vermesh M, Silva PD. effect of androgen on adrenal steroidogenesis in normal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;66:128-30.
26. Yagel S, antebill E. The effect of ethinyl estradiol on endometrial thickness and uterine volume during ovulation induction by clomiphene citrate. *Fertil Steril* 1992;57:33-6.
27. Yeko TR, Nicosia SM. Histology of midluteal corpus luteum and endometrium from clomiphene citrate-induced cycles. *Fertil Steril* 1992;57:28:32.
28. Yen SSC. Chronic anovulation caused by peripheral endocrine disorders. *reproductive endocrinology*. Saunders ed. 1991;576-630.
29. Zolti M, Bider O, Seidman D. Cytokine levels in follicular fluid of polycystic ovaries in patients treated with dexamethasone. *Fertil Steril* 1992;57:501-4.