



11217

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

20
2EJ

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL
MANUEL AVILA CAMACHO
HOSPITAL GENERAL REGIONAL DE PUEBLA No. 36

ALTERACIONES ENDOCRINO OVARIAS EN LA ESTERILIDAD

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
P R E S E N T A :
DRA. ROSA MARIA BOLAÑOS CANDELAS

ASESOR

DR. GUILLERMO MADRID CASAS



PUEBLA, PUE.

1994

1995



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).

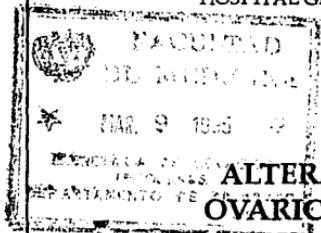
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



11217

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL
MANUEL AVILA CAMACHO
HOSPITAL GENERAL REGIONAL DE PUEBLA No. 36



T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:

GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

P R E S E N T A :

DRA. ROSA MARIA BOLAÑOS CANDELAS

ASESOR

DR. GUILLERMO MADRID CASAS



PUEBLA, PUE.

1994

1995

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL
MANUEL AVILA CAMACHO
HOSPITAL GENERAL REGIONAL DE PUEBLA #36.

ALTERACIONES ENDOCRINO OVARIAS
EN LA
ESTERILIDAD

TESIS
para obtener el Grado de Especialista en
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
presenta
DRA. ROSA MARIA BOLAÑOS CANDELAS

Asesor: DR GUILLERMO MADRID CASAS.

puebla, Pue.

1994.

A MIS PADRES

HERMANOS

Y

ESPOSO

POR SU APOYO

INDICE

Introducción.....	1
Eje hipotalamo hipofisiario gonadal en la mujer.....	2
Emбриología y diferenciación del ovario.....	5
Ciclos reproductores femeninos.....	7
Hormonas sexuales.....	12
Factor neuroendocrino en la esterilidad.....	23
Diagnóstico.....	40
Tratamiento.....	52
Estudio realizado en la unidad HGR#36 Puebla.....	60
Bibliografía.....	69

INTRODUCCION

La esterilidad puede ser considerada como un problema médico que afecta aproximadamente al 15% del total de las parejas. El factor neuroendocrino ocupa entre el 15 a 41% con causa de esterilidad conyugal, según diferentes autores, y puede ser encontrado como causa única de esterilidad, o bien asociado a otros factores.

La vidareproductiva de la mujer está regida por el eje hipotálamo -hipofiso-gonadal y por las hormonas sexuales.

Al sistema reproductor endocrino de la mujer, le caben esencialmente dos funciones:

1) la liberación de un óvulo maduro apto para la fecundación, y 2) la inducción de aquellos cambios necesarios para la implantación del huevo, y su ulterior mantenimiento. Este sistema está integrado por diferentes estructuras, situadas en distintos niveles anatómicos entre las que está incluido el aparto genital -pelviano.

La comunicación e integración de estos niveles está asegurada por hormonas segregadas por las diferentes estructuras, las cuales además de actuar específicamente sobre sus efectores naturales, tienen la capacidad de influir más altos o superiores al de suproducción, de modo regular así su propia secreción e integrar el sistema.

Para que la ovulación se presente es necesario una integridad -cortico-hipotálamo-hipofisis-ovárica, tanto anatómica como funcional, por lo que pueden suscitarse alteraciones, en éste intrincado sistema hormonal con suma facilidad.

Se debe tomar en cuenta la integridad de otras glándulas endocrinas, principalmente suprarrenales, y tiroides que tienen interrelación con la gónada.

EJE HIPOTALAMO HIPOFISIARIO GONADAL EN LA MUJER

Por definición, el hipotálamo está ubicado por debajo del tálamo óptico y recubre la pared lateral y borde inferior del tercer ventrículo, como un manto multineuronal multisínáptico, que en algunos puntos se condensa constituyendo, los denominados, núcleos. Según el tamaño celular se describe un sistema magnocelular, con neuronas de gran desarrollo, e irrigación, productoras de vasopresina y antidiurética, y otro parvocelular con elementos más pequeños distribuidos en el área medio basal. El límite anterior se relaciona con el quiasma óptico y el posterior con los tubérculos mamílares. En la parte inferior, el piso del tercer ventrículo, recubierto por tejido nervioso da origen a una formación central y prominente, llamada eminencia media, donde parece tomar origen el tallo pituitario. Lateralmente se encuentra relacionado con la porción más inferior del tálamo óptico, la cápsula interna, el globo pálido del cuerpo estriado, el asa lenticular y la vía óptica..

Esta pequeña zona del diencéfalo de aproximadamente 10 grs, y con una superficie no mayor de 1cm^2 presenta una inmensa especialización anatómica y funcional y representa una encrucijada para los impulsos hormonales y nerviosos constituyendo la base de la neuroendocrinología.

Núcleos hipotalámicos; La porción más lateral, comprende agrupaciones neuronales (núcleo hipotálmico lateral) que actúan como relevo de fibras nerviosas del hipotálamo medial.

En la región anterior se encuentran los núcleos paraventricular (antidiurética) y supraóptico (oxitocina) y supraquiasmático (Ritmos circadianos).

La porción intermedia o tuberal presenta en su parte inferior o ventral numerosos núcleos decélulas más pequeñas (sistema poro celular) estrechamente vinculados con las funciones de la neurohipófisis, entre estos se encuentra el núcleo arcuato o subarcuato como principal producto de Gn-Rh que promueve la síntesis de LH y FSH. Los axones provenientes del núcleo arcuato se proyectan hasta la neurohipófisis.

HIPOTALAMO

CONEXIONES NERVIOSAS: Se describen vías aferentes y eferentes, entre el hipotálamo y el paleocortex (hipocampo, amígdala septum y vía olfatoria).

CONEXIONES VASCULARES: Arterias provenientes del polígono de Willis, se resuelven en capilares sinusoidales en el punto de arranque del tallo pituitario, a nivel de una formación saliente y central, de la base del hipotálamo denominada eminencia media.

Desde esta zona los capilares se reúnen en arteriolas y descenden en distintos troncos por el tallo pituitario, para terminar otra vez en capilares, entre las células de la adenohipófisis. Constituye así un sistema portal arterial diencefalohipofisario. (1)

HIPOFISIS

La hipófisis o pituitaria, glándula esférica y de 1.25 cm de diámetro. Cuelga por su tallo del tuber cinereum en el suelo del tercer ventrículo cerebral.

Está perfectamente protegida dentro de la fosa pituitaria del esfenoides, la que podría compararse a un diminutivo lecho de cuatro pilares, cubierto hacia arriba y a los lados por la dura madre. Sus venas desembocan en el seno cavernoso y la cortina lateral, los cuales se encuentran en relación con el nervio motor ocular común, patético, motor ocular externo, las ramas del trigémino oftálmico y maxilar superior. Inmediatamente por arriba de la tienda de la hipófisis se aprecia un círculo arterial el polígono de Willis, que envía ramas radiales que descenden sobre el tallo pituitario hacia la glándula. Una relación importantísima es el quiasmo óptico situado por arriba de la tienda en la cisterna basal, pues al aumentar la glándula de volumen lo comprime y puede ocasionar ceguera bitemporal.

La hipófisis se divide en dos lóbulos uno anetrior o adeno hipófisis rojizo y vascularizado que es una evaginación de la bolsa de Rathke, y el lóbulo posterior o neurohipófisis, más pequeño y pálido, proveniente de una evaginación del hipotálamo. El lóbulo anterior a su vez se divide en una parte anterior y una media.

Las hormonas del lóbulo anterior actúan de manera importantísima en otras glándulas endocrinas. Las hormonas de la parte posterior estimulan los músculos lisos del útero y los vasos sanguíneos y ayudan a regular el balance hídrico del cuerpo.

(2)

OVARIO

Los ovarios, órganos que producen las células germinativas femeninas u óvulos, de forma ovalada, de color blanco de 3.75 de longitud y 1.25 de grosor están situados uno de cada lado de la pelvis, relacionados en su cara anterior con el ligamento ancho, el polo inferior unido al ligamento utero ovarico, el polo superior o tubario unido al ligamento suspensorio.

El ovario está cubierto por una capa de epitelio germinativo, al corte presenta un tejido fibroareolar llamado estroma que se condensa algo debajo de la superficie formando la túnica albugínea, lo que le da la palidez a la gonada. Inmediatamente debajo de la superficie del ovario hay una capa gruesa de óvulos inmaduros situados en folículos ováricos que los protegen irrigado por la arteria ovárica, rama de la aorta..

(3)

EMBRIOLOGIA Y DIFERENCIACION
DEL OVARIO

Durante la vida fetal, el desarrollo del ovario humano puede ser estudiado en cuatro fases:

FASE GONADICA INDIFERENCIADA: En la quinta semana de vida intrauterina, las dos gónadas constituyen prominencias morfológicamente consolidadas por encima del mesonefros, formando la cresta genital. En esta fase la gonada se encuentra indiferenciada en ovario o testículo. La gónada está compuesta de células germinales primordiales entremezcladas con células del epitelio célico y un núcleo interno de tejido mesenquimatoso medular. Las células germinales son las precursoras directas de los espermatozoides y óvulos.

FASE DE SUPREMACIA Y DIFERENCIACION CORTICAL: Alrededor de la 4 a 6 semana se realiza la diferenciación en testículo, la ausencia de esta diferenciación implica la presencia de ovario primitivo el cual ha iniciado la síntesis de estradiol por la corteza la cual domina sobre la médula.

FASE DE MULTIPLICACION Y MADURACION DE LAS OVOGONIAS: Hacia la 6^a-8^a semana, empieza haber una rápida multiplicación de las oogonias mitóticamente que alcanzan de 6-7 millones hacia la semana 20^a. El proceso de eliminación de óvulos por atresia empieza aproximadamente hacia la 15^a semana de la gestación. Las oogonias se transforman en ovocitos a medida que sufren la primera división meiótica y se detienen en la profase.

FASE DE FORMACION DEL FOLICULO: Tan pronto como se aprecia la maduración nuclear en el interior de las células germinales, la gónada está compuesta por una capa densa y gruesa de oogonias y ovocitos en número considerable. A las 20 semanas, esta cortical sumamente celular es perforada gradualmente por conductos vasculares que se originan en zonas medulares más profundas. A medida que estas proyecciones vasculares penetran en la cortical, ésta adquiere el aspecto de cordones sexuales secundarios. Formando así el folículo primordial, o sea un ovocito detenido en la profase de la meiosis y rodeado por una simple capa de células pregranulosas y células externas pretecáles.

Una vez que el ovocito está rodeado por la roseta de células pregranulosas puede reemprender la meiosis y todo el folículo

sufre grados variables de maduración antes de llegar a la atresia. Estos acontecimientos son los siguientes: aumento de tamaño del citoplasma del ovocito, migración excéntrica del núcleo, y proliferación de varias capas de células granulosas por mitosis, el resultado es la formación de un folículo primario.

La iniciación de la maduración y la atresia del folículo ejercen un profundo efecto sobre la dotación de células germinales. Como resultado de la diferenciación folicular prenatal, el contenido cortical total de células germinales ha descendido de 1-2 millones en el momento del nacimiento esto ocurre en tan sólo 20 semanas, la pérdida de óvulos durante la vida intrauterina es su eliminación a través de la superficie del ovario al interior de la cavidad peritoneal.

Al comienzo de la pubertad, la masa de células germinales se ha reducido a 300,000 unidades, durante los siguientes 35 a 40 años de vida reproductora, estas unidades disminuirán progresivamente hasta la menopausia. En este periodo de tiempo se realiza el ciclo típico de la maduración del folículo, incluyendo la ovulación y la formación del cuerpo lúteo.

El número de folículos que maduran depende de la cantidad de FSH y de LH de que disponga la gónada y de la sensibilidad de los folículos a las gonadotropinas.

(4,5)

Los oocitos primarios permanecen inactivos en los ovarios hasta la pubertad. Al madurar el folículo, el oocito primario aumenta de tamaño y poco antes de la ovulación, completa la primera división meiótica formándose así el segundo oocito, al ocurrir la ovulación se inicia la segunda división meiótica expulsando el segundo cuerpo polar resultando así un óvulo maduro. (6)

CICLOS REPRODUCTORES FEMENINOS

Las mujeres experimentan mensualmente ciclos reproductores, que comienzan a partir de la pubertad y, por lo regular, continúan a través de los años reproductivos.

Estos ciclos abarcan actividades del hipotálamo, hipófisis, ovarios, útero, trompas de Falopio, vagina y glándulas mamarias.

Estos ciclos preparan al sistema reproductor para el embarazo.

(5)

CICLO OVÁRICO

Las gonadotropinas (FSH y LH) producen cambios cíclicos sobre los ovarios (desarrollo de los folículos, ovulación y formación del cuerpo amarillo) conocidos en conjunto como ciclo ovárico. Durante cada ciclo, la FSH promueve el crecimiento de 5 a 12 folículos primarios; sin embargo, sólo uno de ellos por lo regular llega a transformarse en un folículo maduro, rompiéndose a través de la superficie del ovario, y expeliendo a su ocito. Por lo tanto de 4 a 11 folículos que iniciaron su desarrollo degenerán y nunca madurarán. (5)

FASE FOLICULAR:

Durante la fase folicular, se desarrolla una sucesión ordenada de acontecimientos, que asegura que siempre esté dispuesto el número apropiado de folículos para la ovulación. Este proceso que tiene lugar en el espacio de 10 a 14 días, supone una serie de acciones hormonales sucesivas sobre el folículo, que conducen el folículo destinado a la ovulación a través de un período de crecimiento inicial a partir del folículo primordial, hasta las fases de folículo preantral, antral y preovulatorio.

FOLICULO PREANTRAL: Una vez iniciado el crecimiento, el folículo progresará a la fase preantral a medida que el ovocito aumenta de tamaño y se rodea de una membrana, la zona pelúcida. Las células de la granulosa proliferan debido a la acción de las gonadotropinas y se correlacionan con la producción aumentada de estrógenos.

Las celulas de la granulosa poseen la capacidad de sintetizar las tres clases de esteroideos, siendo más dominante la de estrógenos, por medio de aromatización los andrógenos se transforman en estrógenos. La aromatización es inducida por la acción de la FSH. Además esta aumenta la acción mitótica de las células de la granulosa, mismas que favorecen la conversión de la androstenediona en andrógenos de mayor potencia como la dihidrotestosterona y la androstanodiona.

A concentraciones bajas, los andrógenos favorecen su propia aromatización y contribuyen a la producción de estrógenos. A niveles más elevados, se sobre pasa la capacidad limitada de aromatización y el folículo se torna androgénico y, finalmente a trésico. Quizá los folículos progresarán en su desarrollo sólo si surgen cuando existen niveles elevados de FSH y bajos de LH.

FOLICULO ANTRAL: La influencia sinérgica de estrógenos y FSH produce un aumento en la producción de líquido folicular. La FSH se encuentra en el líquido folicular cuando las concentraciones de estrógenos exceden a los andrógenos. Por el contrario, en ausencia de FSH predominan los andrógenos. La LH no aparece normalmente en el líquido hasta después de la mitad del ciclo. Si aumentará antes de esto se reduciría las mitosis, degeneraría y aumentaría los andrógenos.

En forma normal la respuesta de la LH, el tejido tecal es estimulado a producir andrógenos, los cuales pueden entonces convertirse a través de la aromatización inducida por la FSH, en estrógenos en las células de la granulosa.

Mientras que los estrógenos ejercen una influencia positiva sobre la acción de la FSH dentro del folículo en maduración, su relación de retrocontrol negativo con la FSH a nivel hipotalamo hipofisiario sirve para eliminar el aporte de gonadotropina de los otros folículos menos desarrollados. El descenso de la FSH conduce a una reducción en la actividad aromatasa dependiente de la FSH, limitando así la producción de estrógenos en los folículos menos maduros.

El retrocontrol negativo de los estrógenos sobre la FSH, sirve para inhibir el desarrollo de todos los folículos.

Con objeto de responder a la descarga ovulatoria y llegar a convertirse en un cuerpo lúteo idóneo, las células de la granulosa deben adquirir receptores de LH. La FSH induce el desarrollo de receptores de LH en las células de la granulosa de los grandes folículos antrales.

FOLICULO PREOVULATORIO: las células de la granulosa aumentan y adquieren inclusiones de lípidos mientras la teca se vuelve vacuolada y ricamente vascular, el ovocito reanuda la meiosis.

Al acercarse a la madurez, el folículo preovulatorio produce cantidades crecientes de estrógenos, con el aumento de estrógenos, se produce una disminución de FSH a su valor más bajo. Por el contrario la LH aumenta de forma regular y después rápidamente en forma de descarga en la mitad del ciclo, acompañada de una elevación similar, pero menor de la FSH.

Al actuar a través de sus propios receptores, la LH favorece la luteinización de la granulosa, lo que conduce a la producción de progesterona, la cual facilita la respuesta de retrocontrol positiva, y en presencia de niveles de estradiol inferiores al umbral puede inducir una característica descarga de LH.

Cuando se administra antes del estímulo estrogénico o en dosis elevadas, la progesterona bloquea la descarga de FSH en la mitad del ciclo.

OVULACION

La ovulación ocurre aproximadamente 10-12 horas después del pico de LH y 24-36 hrs después del aumento máximo de los niveles de estradiol. El comienzo de la descarga de LH es el inicio de la ovulación, que ocurre 28-32 hrs antes de la ruptura del folículo. El aumento progresivo de la progesterona puede intervir para finalizar la descarga de LH, ya que ha concentraciones elevadas se ejerce un efecto de recontrol negativo, la progesterona puede incrementar la distensibilidad de la pared del folículo, el aumento rápido del volumen de líquido folicular.

El escape del óvulo se asocia con alteraciones degenerativas del colágeno en la pared folicular. La LH o la progesterona, o ambas, pueden favorecer la actividad de las enzimas proteolíticas, lo que conduce a la digestión del colágeno en la pared folicular con aumento de su distensibilidad.

Las prostaglandinas de las series E y F aumentan notoriamente en el líquido folicular preovulatorio, alcanzando una concentración máxima en el momento de la ovulación. La inhibición de la síntesis de las prostaglandinas bloque la ruptura del folículo sin afectar a los otros procesos de luteinización y de maduración del ovocito inducidos por la LH. Las prostaglandinas actúan como enzimas lisosómicas libres que digieren la pared folicular. En el ovario se han identificado células del músculo liso, y las prostaglandinas pueden actuar para contraer este tejido, ayudando así a la expulsión de la masa de células del conjunto ovocito-cúmulo.

FASE LUTEA

Después de la ruptura del folículo y de la liberación del óvulo, las células de la granulosa aumentan de tamaño y adoptan un característico aspecto vacuolado.

Los capilares penetran en la capa granulosa, alcanzan la cavidad central y, a menudo, la rellenan con sangre. Hacia el 8º o 9º día después de la ovulación se alcanza el punto máximo de la vascularización, coincidiendo con el nivel máximo de progesterona y estradiol en la sangre. Los niveles de progesterona aumentan bruscamente después de la ovulación y alcanzan el valor máximo aproximadamente ocho días después de la descarga de LH. La progesterona actúa tanto en forma local como central para suprimir un nuevo crecimiento folicular.

El cuerpo lúteo declina con rapidez 9-11 días después de la ovulación, pero se continua desconociendo el mecanismo de esta degeneración.

(5) (6)

CICLO MENSTRUAL

Las hormonas producidas por los folículos ováricos, y el cuerpo amarillo producen cambios en el endometrio uterino los cuales se dividen en fases:

FASE MENSTRUAL: el primer día de la menstruación se cuenta como el comienzo del ciclo menstrual; la capa funcional de la pared

uterina se descama y expulsa durante la menstruación durante cuatro o cinco días.

FASE PROLIFERATIVA:Tiene una duración de nueve días y coincide con el crecimiento de los folículos ováricos, siendo regulada - por los estrógenos secretados por la teca interna que rodea a los folículos. Hay aumento del doble al triple del grosor del endometrio durante esta etapa de reparación y proliferación. En una fase inicial, el epitelio continuo de superficie cubre al endometrio, aumenta el número y tamaño de las glándulas , y las arterias espirales se alargan.

FASE SECRETORIA:Tiene una duración de trece días y coincide con la formación ,función y crecimiento del cuerpo amarillo. La progesterona producida por éste estimula al apitelio glandular para que secrete un material rico en glucógeno. Las glándulas se tornan anchas,tortuosas y seculares, y el endometrio se engrosa gracias a la influencia de la progesterona y los estrógenos del cuerpo amarillo y en parte por aumento de líquido en el estroma. Las arterias espirales crecen hacia la capa compacta superficial y toman una forma cada vez más ensortijada o en tirabuzón.

FASE ISQUEMICA:La isquemia o deficiencia localizada de sangre, produce,produce en el endometrio un aspecto pálido y ocurre conforme las arterias espirales se contraen intermitentemente,resultado de la disminución de la secreción de hormonas por el cuerpo amarillo en degeneración, además de los cambios vasculares, la supresión hormonal produce suspensión de la secreción glandular,pérdida del líquido intersticial y contracción notable del endometrio,comienza a escapar sangre por las paredes rotas de las arterias espirales hacia el estroma adyacente.Pronto se forman pequeños lagos de sangre que atraviesan el endometrio,lo que origina hemorragia hacia el interior del útero y el comienzo de otra fase menstrual. (7)

HORMONAS SEXUALES

La vida reproductiva de la mujer está regida por las hormonas gonadales e hipotálamicas hipofisarias, siendo el ovario el efecto principal.

Las hormonas sexuales comprenden a los esteroides (estrógenos, gestágenos y andrógenos), que se producen principalmente en las gonadas y sistema corioplacentario, y a las gonadotrofinas de origen hipofisario y placentario. (8)

FACTORES LIBERADORES

El hipotálamo actúa sobre la función adenohipofisaria vertiendo en los vasos porta hormonas específicas que activan o inhiben la función pituitaria, una de ellas es la GnRH.

La GnRH es una neurohormona hipotálámica, que estimula la síntesis y liberación de LH y de FSH induciendo la ovulación. Es un decapéptido cuya identidad, estructura y síntesis fueron realizadas en 1971., la hormona es segregada en pulsos de corta duración y frecuencia variable se encuentran entre 60 y 120 min. Se sintetiza en dos áreas distintas: área arcuato-ventro-medial y supraquiasmática. También las encontramos en la eminencia media y base del tercer ventrículo.

'La variable biosíntesis de gonadotropinas hipofisarias, aun cuando los niveles de GnRH se mantengan constantes, se modifican por las concentraciones locales a nivel pituitario de hormonas esteroideas.

Se ha demostrado la existencia de receptores para GnRH en la membrana celular de los gonadotropos, células hipofisiarias especializadas en la secreción de FSH o LH. (9) En el control del metabolismo intervienen una serie de neurotransmisores. La dopamina ejerce funciones inhibitorias a nivel hipotalámico. No solo inhibe la GnRH, reduce la FSH y LH. La norepinefrina ejerce un efecto estimuladorio sobre la GnRH.

las beta-endorfinas actúan sobre las células que sintetizan GnRH frenando la producción gonadotrófica, probablemente por reducción a nivel hipotalámico de los pulsos de GnRH .

En el metabolismo y trasporte de GnRH adquieren valor los mediadores químicos, y probablemente la dopamina sea el trasmisor químico sináptico que facilita la liberación de GnRH. (9) La actividad del hipotálamo -hipófisis es regulada por los esteroides gonadales mediante los sistemas de retroalimentación, y su influencia sobre la secreción de GnRH se manifiesta por variación en sus niveles.

Una probable hipótesis asigna a la GnRH dos influencias sobre las gonadotrofinas hipofisarias :una de inducción de la síntesis de LH y una función liberadora que sería la responsable del pico de LH de mitad del ciclo. Estas acciones estarían reguladas por las concentraciones de estrógenos circulantes.

El mecanismo mediante el cual se induce el pico preovulatorio sería la hipersecreción de GnRH dentro de los vasos porta hipofisarios, Otra teoría sugiere que la hipersecreción de estrógenos producidos por el folículo maduro sensibiliza la hipófisis anterior a los efectos de la GnRH o bien que la hormona liberadora ejercería un efecto preparador sobre la adenohipófisis haciéndola más reactiva

(9)

GONADOTROPINAS

Las gonadotropinas incluyen dos grupos de hormonas:
a) las segregadas por la adenohipófisis, relacionadas con la esfera sexual y con la regulación de la función gonadal, tales - la hormona folículo estimulante y la luteinizante.
b) las de origen placentario:gonadotrofina coriónica humana. (10)
Las hormonas producidas en la hipófisis ejercen su acción prima ria en la gónada .La FSH estimula el desarrollo folicular del ovario y la gametogénesis en el testículo.La LH llamada a veces -

hormona estimulante de células intersticiales, fomenta primordialmente la luteinización del ovario y es la hormona que estimula la función de las células de Leydig del testículo.(10)

HORMONA FOLICULO ESTIMULANTE.

Es una glucoproteína de alto peso molecular (35.000 a 43.000) constituida por cadenas de aminoácidos y por dos subunidades alfa y beta. La fracción alfa es común a las otras glucoproteínas mientras que la actividad hormonal está localizada en la subunidad beta que es la específica de la FSH. Es producida a nivel de la hipófisis por las células gonadotropas, siendo la porción alfa segregada en exceso y la fracción beta regulada por mecanismos no determinados. La actividad de las gonadotropinas está ligada a la presencia de un receptor en la membrana celular del órgano efector.

HORMONA LUTEINIZANTE

Esta constituida por una glucoproteína compleja con un peso molecular elevado(40.000) y dos fracciones alfa y beta; la alfa común con las de FSH y TSH y la beta altamente específica, es producida por las células gonadotrópicas de la hipófisis. La LH al igual que la FSH se unen con aparente especificidad a diversas fracciones del ovario y estimulan la síntesis de AMP cíclico. La LH estimula la formación de delta-5-pregnenolona a partir del colesterol y aumenta la síntesis de éste a partir del acetato. Estimula una adenilciclasa a nivel de la membrana con un aumento de formación de AMP cíclico, citoplasmático que induce la síntesis de una proteína reguladora de la transformación de colesterol en delta-5-pregnenolona. Se considera demostrado el papel sobre la esteroido génesis y sobre la síntesis proteína, dependiendo el mecanismo de acción de la concentración enzimática celular del órgano efector.

Las gonadotropinas son segregadas por la hipófisis, regulada por un control hipotalámico de tipo cíclico. El metabolismo de las gonadotropinas hipofisarias está condicionado por el hipotálamo y sistema nervioso central mediante la secreción de factores liberadores. La eliminación púlsatil de LH detectada en sangre venosa en mujeres en edad reproductiva es demostrativa de una relación normal entre el hipotálamo y la hipófisis. Estas fluctuaciones de LH se inician por aumento de la concentración de GnRH en la circulación portal que constituye el medio de transporte de los mismo al lóbulo anterior de la hipófisis. Los esteroides sexuales también participan en la regulación de la secreción de gonadotropinas, por acción directa o por los sistemas de retroalimentación feedback.

Se considera al riñón como única vía de eliminación de las gonadotrofinas, ya que alrededor del 10% se elimina con la orina y el resto sigue un proceso de destrucción endógena, a nivel de los órganos efectores. Las proporciones diarias de producción de LH en mujeres normales durante la mayor parte del ciclo menstrual se encuentra aproximadamente, entre 500 y 1.100 UI/día, con concentraciones mucho más elevadas durante el período preovulatorio.

La FSH se detecta en niveles crecientes en fase folicular con pico máximo que precede en 18 hrs a la ovulación y luego desciende a valores mínimos, durante la fase lútea con un nuevo ascenso intermenstrual considerado de valor para la formación del folículo a desarrollar en el ciclo siguiente.

La LH alcanza su nivel máximo hacia el período ovulatorio precedido por un pico estrogénico que se presenta 41 horas antes de la ovulación. El intervalo de tiempo promedio entre el pico de LH y la ovulación es de 18 horas. Las acciones de LH a nivel folículo ovárico determinan el estímulo de las células de la teca interna y la secreción de 17B-estradiol y de 17-hidroxiprogesterona..

Producidos el estallido folicular y la formación del cuerpo lúteo por influencia de los niveles de LH, comienza la síntesis de progesterona a partir del C 14 acetato.

Durante la fase folicular la acción de la FSH origina el crecimiento de varios folículos ováricos, la maduración, formación del antró y acumulación del fluido folicular, además estimula las células de la granulosa. Induce la síntesis del DNA y RNA - facilitando el incremento celular al promover el aumento de - fijación del oxígeno con la mayor actividad mitótica y estimulación del anabolismo proteico. Las células de la teca poseen receptores para LH que responden produciendo AMPcíclico y activando enzimas biosintéticas, induciendo a la conversión de colesterol en androstenediona y testosterona.

La FSH actúa a nivel de los receptores para ella, en las células de la granulosa induciendo la transformación de andrógeno en es trogeno por medio de aromatización. La FSH junto con estrógenos desarrolla la formación de receptores para LH. La secreción continua de progesterona y estrógenos por el cuerpo lúteo, determina la caída de los niveles de gonadotrofinas circulantes.

(11)

HORMONAS ESTEROIDEAS

Los esteroides son derivados del ciclopentanoperhidrofenantreno y pueden clasificarse en tres grupos según su estructura y actividad. Los estrógenos derivan del estrano que tiene 18 átomos de carbono, y se califican de esteroides C 18. Los andrógenos provienen del androstano, que tiene 19 átomos de carbono, y se califican de esteroides C 19. Las progestinas derivan del pregnano que tiene 21 átomos de carbono y se califican de esteroides C-21. Cuando la testosterona se modifica insertando un grupo etinil en posición 17alfa y eliminando el grupo metilo angular C 19, se crea un esteroide con actividad progestacional. Estos son los que se denominan progestinas 19 Nor o progestinas C 19. Como derivan de la testos-

terona, tienen efectos secundarios más androgénicos que las progestinas C21.

Los corticosteroides tienen un grupo 11B hidroxilo en el núcleo de C 21 pregnano, cetosteroides Δ 5 o Δ 4.3 se refiere a los que tienen un doble enlace en el anillo A o B. Los esteroides 5 tienen un doble enlace entre átomos de carbono 5 y 6 y un grupo 3 beta hidroxilo en posición 3. Los cetosteroides Δ 4.3 tienen su doble entre los carbonos tercero y cuarto, y un grupo, cetónico en posición 3. 3 . (11)

Como vemos todas las hormonas esteroideas del organismo, estrógenos, andrógenos y progestágenos tienen un metabolismo y una biogénesis común. El sistema enzimático que los origina, y su expresión genética, son aproximadamente los mismos en el ovario, el testículo, la corteza adrenal, y la placenta

ESTROGENOS

Los estrógenos poseen 18 átomos de carbono y derivan del estrano.

El ovario es capaz de convertir el acetato, cuerpo con dos átomos de carbono, en colesterol y luego en otros esteroides. La esteroidogénesis parte del colesterol, y por la acción de una 20-hidroxilasa y una 20-22 desmolasa se transforma en pregnenolona. En el ciclo de la formación de estrógenos la androstenediona y la testosterona son precursores inmediatos. La actividad de la 17-beta -hidroxidehidrogenasa convierte a la androstenediona en testosterona, que es rápidamente demetilada en el carbono de la posición 19 y aromatizada a estradiol.

ESTRADIOL: Forma más activa de los estrógenos, tiene un núcleo bencénico en el anillo A, dos hidroxilos en posición tres y 17 y un metilo en posición 13, que es el carbono 18. Como el 3-OH es asimétrico, caben dos posiciones: una alfa y otra beta. La hormona se segregada por el ovario, y que se encuentra en el plasma, es el estradiol 17 beta.

ESTRONA: que fué el primer estrógeno descubierto, es una 17 cetona, es un derivado del estradiol que puede reconvertirse en este en determinados tejidos (hígado, endometrio) y es de cinco a diez veces menos activo.

ESTRIOL:es un triol 3,16,17.Se produce en gran cantidad en la placenta, y se elimina en alta concentración en la orina de la embarazada.Es el menos activo de los estrógenos,pero tiene gran interés cōmomarcador dela función fetoplacentaria en el embarazo. (12)

Otro mecanismo de formación de estrógenos proviene de la formación periférica de la testosterona a estrógenos,.La conversión de esteroides en los tejidos periféricos no es una forma de inactivación dado que los estrógenos libres pueden ejercer sus acciones a nivel de los efectores extragonadales.

Estros procesos ocurren afuera del ovario, modifican los niveles circulantes.Dado que la testosterona plásmatica existe en cantidades mínimas en la mujer normal y que su conversión en estradiol es baja(.15%)su valor como precursores de estrógenos no es significativo.Por el contrario, la androstenediona al circular en cantidades importantes y ser convertida en mayor proporción (1,3% omás) a estrona El representa una fuente efectiva de producción estrogénica.La estrona así derivada pasa a la circulación como fracción libre,o es metabolizada antes de entrar al torrente sanguíneo.Entre el 10 y el 15% de producción de estrona proviene de la androstenediona, el resto deriva de la secreción gonadal del estradiol, que es metabolizada periféricamente,vía estrona y contribuye a la tasa de producción. De los tres estrógenos el estradiol es el más importante se oxida fácilmente a estrona y a su vez puede hidratarse y pasar

a estriol. Los principales productores de estradiol son las células tecales del folículo en desarrollo, y las células granulosas del cuerpo lúteo. El primer paso para la producción de estradiol es la trasmisión a través de la membrana celular - del mensaje básico desde el agente estimulante(LH)el cual se fija a un receptor específico en la membrana celular activando a la adenilciclasa la que cataliza al ATP en AMP el cual inicia la esteroidogénesis .

La secreción deestradiol es en estado libre en un 20% y unido a una beta globulina o proteína trasportadora en un 80%.

Las acciones biológicas más importantes de los esteroides sexuales están determinadas por el segmento de hormona no ligado. Esta fracción es activa mientras que la ligada no ejerce efectos biológicos. La inactivación se lleva a cabo en el hígado. Se eliminan en la materia fecal y orina,saliva. (12)

Las acciones de los estrógenos son muy importantes en la biología dela reproducción. La podemos dividir en acciones sobre los órganos derivados del conducto de Müller :

VAGINAproliferación del epitelio y aumento del glucógeno intracelular y un acentuado aumento de las células cariopichónicas con mayor número de mitosis en el estrato basal.

VULVA Desarrollo de los labios mayores y menores y , en la mucosa aumento de la turgencia y el espesor.

CUELLO UTERINO: Aumento de la cantidad,fiancia y cristalización del moco cervical, el orificio externo sedilata y el contenido de glucógeno a nivel de lascriptas aumenta.

UTERO: sobre el miometrio hay hiperemia, los elementos musculares presentan mayor número demitosis ,hipertrofia e hiperplasia .

Endometrio ocasiona una proliferación de las estructurascelulares, aumenta la irrigación en el espesor de la mucosa, aumentan lasmitosis.

OVIDUCTOSAumenta la contractilidad, el epitelio prolifera, con diferenciación de células ciliadas.

ORGANOS NO MÜLLERIANOS:

actúan sobre la mama estimulan la proliferación de los conductos galactóforos .Actúan sobre el hipotálamo como en ciertas zonas dela corteza donde hay receptores estrógenicos,lo cual

hace suponer que estimulan las funciones nerviosas relacionadas con la sexualidad. También y a través de la acción sobre la se creción del ácalcitonina y sobre la paratiroides, intervienen en la regulación del metabolismo del calcio. Las proteínas plasmáticas se elevan por acción de estas hormonas sobre todo la que se liga a las mismas SHBG, y, al parecer, la glucemia tiende a elevarse bajo su acción, al administrarse en forma prolongada.

ACCION SOBRE LOS CARACTERES SEXUALES FEMENINOS.

El reparto del vello, la turgencia de la piel, la estructura del esqueleto, el reparto de la grasa, así como el tono de la voz están bajo la influencia de estas hormonas. (12)

PROGESTAGENOS

La progesterona es una hormona derivada del ciclopentanoperfenantreno. Por una serie de modificaciones químicas se forma el pregnano del que provienen también los mineralocorticoides y - glucocorticoides de origen suprarrenal.

Químicamente la progesterona es una delta 4-5 pregnano 3-20-diona, con una doble ligadura entre los carbonos 4 y 5 y dos grupos cetona en 3 y 20. Tiene una doble función como esteroide hormonal y como importante sustancia intermedia en la formación de corticoides, andrógenos y estrógenos.

El colesterol es el bloque básico de la esteroidogénesis el cual se convierte en pregnenolona la cual se convierte en progesterona por medio de dos vías enzimáticas:

1) reacción y formación de la delta 3 cetona que integra la 17 alfa hidroxiprogesterona.

2) conversión directa de la pregnenolona en el esteroide correspondiente (3 Beta hidroxi C 19 y formación de androstenediona.

La pregnenolona es el componente esteroide de la reacción enzimática adrenal. La biosíntesis de la progesterona en la suprarrenal se origina en reacciones que incluyen la transformación de colesterol a pregnenolona y suposterior conversión a progesterona por el sistema enzimático de la 3 beta ol dehidrogenasa.

La placenta también es productora de progesterona aún muerto el feto.

Al nivel óvarico la progesterona es producida por el cuerpo amarillo durante la segunda fase del ciclo menstrual. La secreción comienza antes de la ovulación desde el folículo destinado a liberar el óvulo, y su concentración es menor que la del cuerpo lúteo.

Para su transporte se une a la albúmina, se difunde por los tejidos y su distribución está determinada por su solubilidad por las grasas, se inactiva en el hígado y se elimina en la orina en forma de pregnadiol en un 60% y en un 10% en heces fecales también se encuentra en saliva. La capacidad de fijación a nivel del órgano efector se relaciona a la presencia de receptores específicos, y la mayor densidad de estos se relaciona con la acción previa de los estrógenos.

La producción de la progesterona durante la fase lútea alcanza niveles de 20 a 30 mg/día. Durante la primera fase del ciclo el pregnadiol se halla en concentraciones menores a 1 mg/día y luego que se ha formado el cuerpo amarillo alcanza de 3 a 6 mg/día.

La acción de la progesterona a nivel de endometrio provoca que las glándulas se vuelvan tortuosas, hay dilatación de la luz, mientras los núcleos se desplazan a una posición basal, con aparición del citoplasma de una zona clara, la vacuola subnuclear que constituye el primer signo de secreción. Aparece glucógeno a nivel del revestimiento glandular.

A nivel de miometrio disminuye el potasio intracelular e incrementa la de sodio bloquendo la contracción uterina.

CUELLO UTERINO: disminuye la cantidad, filancia y aumenta la consistencia del moco aumentando la densidad de los micelios de glucoproteínas cerrando la distancia entre los filamentos de 0.5 micras lo que impide el paso del zoospermio el cual tiene una cabeza de 3 micras.

VAGINA: disminución de las células eosinófilas y aumento de elementos intermedios cianófilos con sus bordes plegados que se presentan agrupados en placas con signos de vacuolización y citolisis.

OVIDUCTO: disminuye la velocidad del transporte ovular, modifica

el revestimiento ciliar del endosalpinx.

MAMAS: produce desarrollo de los ácinos mamarios.

Acción termogénica determina aumento de la temperatura basal a la mitad del ciclo, por influencia sobre los centros termorreguladores del hipotálamo.

Acción metabólica: tiene una acción anabólica en la síntesis de las proteínas. Participa el metabolismo del agua y de los electrolitos, como un efecto antialdosterona que se manifiesta por disminución en la eliminación de potasio, aumento en la excreción de sodio y menor retención de agua.

El poder anabólico se manifiesta por una producción temprana e importante de glucogéno y mucopolisacáridos ácidos en las glándulas. Sobre la estroma provoca aumento de los núcleos con edematización de las fibras colágenas y mayor concentración de glucógeno y lípidos.

HIPOFISIS: estimula la liberación de FSH mientras que en dosis elevadas inhibe la producción de gonadotrofinas anulando la ovulación.

CONTROL DE LAS HORMONAS OVARIAS

FEED BACK NEGATIVO: Principalmente los estrógenos regulan la secreción de las gonadotrofinas, al aumentar la FSH y LH y/o provocar una disminución de los estrógenos, como ocurre en la menopausia.

FEED BACK POSITIVO: en el cual al haber un aumento de estrógenos hay un aumento de LH llevando a la ovulación (10)

androgenos

Esta hormona deriva del ciclopentano-fenantreno, su producción tiene lugar a nivel de ovario, testículo y suprarrenales. La 17 alfa hidroxiprogesterona es el precursor inmediato de los andrógenos de cadena C 19 dehidroepiandrosterona y androsteno. Ambos por reducción se convierten en testosterona la cual por aromatización se transforma en estrógenos (estrona y estradiol). Los derivados de la testosterona tienen diferente actividad, de tal modo tenemos a los 5 beta que no ejercen su actividad

y los 5 alfa con acción androgénica. Los niveles de testosterona circulante son menores a 100ng/100ml de plasma, el transporte sanguíneo del 80% de los andrógenos se efectúa por unión de la proteína específica, el 1% se encuentra libre. El 25% de la testosterona es aportada por el ovario el 50% es androstenodiona, se forman a nivel del estroma, de la teca. Producido el cese de la menstruación persiste los tejidos de la estroma, la androstenodiona constituye el producto de secreción dominante de la gonada femenina. La corteza suprarrenal aporta esteroides sexuales como producto intermedio entre los glucocorticoides y mineralocorticoides y solo en fallas por un defecto enzimático o neoplasias sus niveles alcanzan valores significativos. La producción diaria de testosterona en la mujer normal oscila entre 0,2 y 0,3 mg/día 25% proviene del ovario, 25% de la suprarrenal y el 50% de la conversión periférica de la androstenodiona.

Sus acciones sobre el aparato genital femenino provocan masculinización.

Los andrógenos en aumento inhiben a las gonadotrofinas suprimiendo la ovulación y la acción de los estrógenos sobre el aparato genital femenino.

ENDOMETRIO: Produce atrofia.

VAGINA: anulan la acción proliferativa de los estrógenos desapareciendo la cornificación y el glucógeno celular.

GENITALES EXTERNOS: inhiben los caracteres femeninos, con atrofia de los labios y aumento de tamaño del clitorix.

MAMAS: disminuyen el volumen e inhiben la secreción láctea.

METABOLISMO: incrementan el anabolismo, con mayor síntesis de proteínas, hay retención de agua y electrólitos, produciendo edemas.

En el proceso de diferenciación sexual la testosterona desarrolla las estructuras wolffianas y la dehidrotestosterona, la masculinización del seno urogenital y de los genitales externos.

FACTOR NEUROENDOCRINO EN ESTERILIDAD

La esterilidad puede ser considerada como un problema médico que afecta aproximadamente al 15% de las parejas. El factor neuroendocrino ocupa entre el 15 al 41% como causa de esterilidad conyugal según diferentes autores y puede ser encontrado como causa única de esterilidad o bien asociado a otros factores.

Para que la ovulación se presente es necesario una integridad cortico-hipotálamo-hipófisis-ovárica, tanto anatómica como funcional, por lo que pueden suscitarse alteraciones en éste intrincado sistema hormonal con suma facilidad, originando: oligoovulación, fase lútea deficiente, hiperprolactinemia, síndrome del folículo no roto, anovulación y por ende esterilidad. Debe además tomarse en cuenta la integridad de otras glándulas endocrinas, - principalmente suprarrenales y tiroides que tienen interrelación con la gónada. (13)

En las pacientes en las cuales se llega al diagnóstico de esterilidad anovulatoria pueden ser clasificadas según el mecanismo - fisiopatológico como a continuación se muestra:

- 1.-Anovulación hipotalámica.
- 2.-Anovulación por o con hiperprolactinemia
- 3.-Ovarios poliquísticos.
- 4.-Insuficiencia ovárica
- 5.-Fase Lútea deficiente.
- 6.-Hipotiroidismo.
- 7.-S.Androgenital.

(13, 14)

ANOVULACION HIPOTALAMICA

En la cual se supone que el disturbio se origina u opera a nivel del hipotálamo. Según exista o no actividad folicular, este grupo puede subdividirse en dos grupos: anovulación normoestrogénica y anovulación hipoestrogénica.

A) Anovulación hipotalámica normoestrogénica(Anovulación simple, ciclo monofásico breve,disfunción hipotalámica)caracterizada - clínicamente por la asociación de esterilidad con amenorrea secundaria u oligomenorrea severa.Desde el punto de vista endocrino presenta:anovulación y desde allí ausencia de rasgos progestacionales en los efectores periféricos(temperatura basal monofásica, valores muy bajos de progesterona plasmática,ausencia de signos secretorios en la biopsia endometrial),b)valores normales de estrógenos plasmáticos,moco persistente estrogénico, endometrio proliferativo,c)FSH,LH y PRL normales en sus valores basales.

Este grupo incluye a la gran mayoría de las pacientes con anovulación, es de pronóstico bueno yfrecuentemente reversible en forma espontánea.

Se considera que hay una falla en la liberación de la GnRH necesaria para la correcta secreción pulsátil de las gonadotrofinas la que se acepta es indispensable para el adecuado desarrollo - del ciclo ovulatorio.Estos autores suponen que alteraciones en la frecuencia o amplitud de los pulsos de GnRH determinan secreción no pulsátil de LH o alteraciones en la normal relación entre FSH y LH.

La alteración de los pulsos de GnRH podría originarse a partir de la acción de impulsos nerviosos de origen encefálico o por variaciones del nivel hormonal periférico.

B)Anovulación hipotalámica hipoestrogénica (amenorrea grave secundaria hipogonadotrófica,insuficiencia hipotalámica) clínicamente se asocian esterilidad anovulatoria con amenorrea secundaria caracterizada endocrinológicamente por:a)niveles bajos de - estradiol,moco sin rasgos estrogénicos,endometrio atrófico;b)níveles muy bajos de FSH y LH ,normales de PRL;c)ausencia de alteraciones anatómicas a nivel hipotalamohipofisiario.

Existe interferencia con la liberación de GnRH es mucho mayor por lo que la secreción de ambas gonadotrofinas está disminuida asociándose la falla de ambos mecanismos de retroalimentación, el negativo y el positivo.Se acepta la participación del sistema opiáceo, el cual sería el responsable de la inhibición de la

secreción de la GnRH.L a presencia de las tres clases de EOP, y sus receptores en el núcleo arqueado y en el área preóptica medial (MPOA),que son ricas en cuerpos celulares de GnRH, sugiere que los EOP pueden intervenir en la secreción de gonadotropina inhibiendo la liberación de gonadotropinas.(alcaloides opíaceos morfina y heroína, y los peptidos opioides(como beta-endorfina o metencefalina) (15).

Los efectos de opioides sobre la liberación de GnRH probablemente sean indirectos.mediados por neuronas de monoaminas centrales y esteroideos gonadales.Los peptidos opioides disminuyen el recambio de noradrenalina y la liberación de monoaminas provocando una disminución en los niveles plasmáticos de LH.

Las posibles etiologías de estos cuadros hipotalámicos son sumamente variables.En la mayoría de los casos no se halla causa alguna ni se encuentra factor clínico asociado que pueda ser admitido como responsable.Con escasa frecuencia se reconocen diferentes circunstancias clínicas que se pueden considerar como eventuales responsables de la existencia de los síndromes descritos.Entre ellas es conveniente destacar:

1.Medicamentosas.Parecen especialmente vinculadas las drogas psicotrópicas y las antihipertensoras, las que pueden que pueden interferir con el nivel hipotalámico de los neurotransmisores y desde allí inducir anovulación.

2. Psicógenas .La causa más frecuente de alteración del proceso reproductivo de la mujer.En relación con las pacientes estériles parece racional aceptar las importantes implicaciones psicológicas que intervienen no sólo en la esterilidad sino también en el empleo de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos que ella determina, las que pueden influir sobre el funcionamiento del sistema reproductivo.Existen diferentes mecanismos: a) el neurógeno, por intermedio de aferentes nerviosos de origen diverso sobre el hipotálamo;b) alteración en el nivel local de los neurotransmisores:inhibición de la noradrenalina, interferencia con la dopamina, estimulación de la serotonina, las que pueden causar disminución de la secreción de la GnRH.

Se ha descripto además la participación de otras aminas en la

patología de la anovulación psicógena: la beta fmetil amina (PEA) hallada en pacientes esquizofrénicas y las endorfinas que son capaces de alterar el proceso endocrino a nivel hipotálamo. Hay evidencia de la participación de estas sustancias en el control del ciclo habiéndose comprobado que son importantes moduladores del ritmo pulsátil de la secreción de LH, particularmente durante la fase lútea, donde se ha comprobado que inhiben la secreción de GnRH para producir la característica liberación episódica de la LH. Se considera que las endorfinas actúan inhibiendo la secreción de dopamina y por ello en dichos cuadros coincide la elevación de prolactina.

3. Modificaciones abruptas del peso corporal. Se incluyen pacientes con modificaciones bruscas e importantes del peso corporal importando tanto la obesidad como el adelgazamiento voluntario exagerado, esto se debe posiblemente las variaciones porcentuales del tejido graso en relación con el peso total. Se acepta la participación del tejido graso en la aromatización de los andrógenos y en el metabolismo de los estrógenos. Si aumenta la proporción de tejido graso adquiere mayor importancia la eventual fuente extraovárica de estrógenos que participan en la homeostasis del sistema y la alteran. Si disminuye marcadamente el porcentual de tejido graso, el metabolismo de los estrógenos se altera, produciéndose una elevada cantidad de catecolestrógenos (estrógenos débiles de composición química similar a las catecolaminas) que pueden interferir con la dopamina y noradrenalina a nivel central y determinar un menor producción de Gonadotropinas. (14)

Se ha demostrado que el ejercicio aumenta las concentraciones plasmáticas de beta endorfina y este efecto es facilitado por el entrenamiento lo cual como hemos visto anteriormente afecta los pulsos de LH., además también se ha demostrado una elevación de corticotropina -ACTH-cortisol lo cual inhibe la liberación de GnRH. (15).

Se ha visto que la liberación de GnRH se presenta en respuesta de estímulos que llegan por neurotrasmisores, siendo las catecolaminas el principal de ellos. La norepinefrina desempeña un papel estimulante en el control de la secreción de gonadotrofinas, y su acción la realiza a nivel de los terminales de la e-

minenciamedia mediante la interacción con el receptor beta adrenérgico. La dopamina precursor inmediato de la norepinefrina en la síntesis de catecolaminas inhibe la liberación de ambas gonadotrofinas y prolactina. La serotonina y melatonina inhiben también a las gonadotrofinas.

Los peptidos opiáceos endógenos pueden inhibir directamente la actividad neuronal GnRH, obrando indirectamente mediante la supresión de neuronas adrenérgicas o modulando la liberación de GnRH a nivel de la eminenciamedia. Además, las endorfinas pueden alterar la secreción gonadotrófica por acción de las neuronas dopaminérgicas (16).

ANOVULACION POR O CON HIPERPROLACTINEMIA

Se acepta que unconsiderable número de pacientes el cuadro de anovulación está vinculado a la elevación de los valores plasmáticos de la prolactina, que puede deberse a tumores hipofisiarios alteración del metabolismo de la dopamina, medicamentos que actúan mediante variados mecanismos, y otros factores como hipotiroidismo, la insuficiencia renal, estimulación mamaria directa y situaciones de estrés. Se han informado también alteraciones a nivel de ovario en los cuales encontramos alteraciones del ciclo menstrual, anovulación y amenorrea (17).

Con gran frecuencia el único síntoma presente es la anovulación y la hiperprolactinemia es descubierta al consultar la paciente por esterilidad. Clínicamente puede haber o no galactorrea, - desde el punto de vista endocrino, la anovulación puede ser normoestrogénica o hipoestrogénica, los valores de gonadotrofinas FSHy LH están normales o bajos, pero en ambas circunstancias están marcadamente atenuados sus rasgos pulsátiles.

La anovulación hiperprolactinémica responde a una anormal secre-

ción endógena de GnRH que determina una alterada liberación de FSH y LH. Se acepta que la alteración ocurre a nivel central, por estímulo de la acción dopaminérgica en la zona de la eminencia media, e inhibición de la secreción de GnRH, quizás por efecto de una retroalimentación de asa corta de la prolactina. Lo evidente es que hay disminución de la frecuencia de los pulsos de GnRH y desde allí liberación anormal de las gonadotrofinas, se cree que la acción central está vinculada a la capacidad de la prolactina de bloquear los receptores estrógenicos en el hipotálamo. A nivel ovárico se ha encontrado que la prolactina tiene la capacidad de alterar el metabolismo del cuerpo amarillo y disminuir la producción local de progesterona. (14)

El efecto de la hiperprolactinemia sobre el ciclo menstrual varía desde la polimenorrea hasta la oligomenorrea y la amenorrea. Se ha demostrado una disminución de la producción de progesterona en presencia de valores altos de prolactina y una disminución de la fijación de hormona luteinizante al cuerpo amarillo.

Oligomenorrea y amenorrea se han contribuido a un aumento comensal de la dopamina hipotálámica en respuesta a la hiperprolactinemia, que a su vez impide la producción de GnRH lo cual también nos conduce a hipoestrógenismo. (18)

Recientemente se ha reportado una prolactina normal en mujeres que presentan amenorrea y galctorrea esto se puede deber a una exagerada elevación nocturna de prolactina, moléculas de prolactina de baja inmunorreactividad y de alta actividad biológica o por aumento en la sensibilidad de los receptores de prolactina. (17) (19).

También se ha reportado que la hiperprolactinemia en la mitad del ciclo podría alterar la fertilización e implantación ya que se encuentra también relacionada con la insuficiencia de la fase lútea. Existen reportes en los que demuestran que el folículo ovárico es muy sensible a los niveles elevados de prolactina la cual al parecer afecta el desarrollo folicular (19).

Esto es debido a la supresión de FSH durante la fase folicular, acusado por la hiperprolactinemia, así como también impide la luteinización de las células de la granulosa y la secreción de la progesterona. También se ha observado que durante la fase fe

licular la hiperprolactinemia provoca una oleada de LH causando con ello una fase lutea deficiente. (20).

OVARIO POLIQUISTICO

Clásicamente este síndrome fue definido por la asociación de anovulación persistente y agrandamiento bilateral de los ovarios causado por la presencia de ovarios poliquísticos grandes. En la actualidad la poliquistosis ovárica es definida por la existencia de un conjunto de hechos clínicos y modificaciones bioquímicas que exteriorizan dos rasgos característicos del cuadro: 1) excesiva producción de andrógenos por el ovario y 2) una propiada secreción de gonadotropinas, causa o efecto de lo anterior. (14)

En la descripción clásica de Ovario poliquístico, los ovarios estaban aumentados de tamaño bilateralmente, con una superficie lisa de aspecto perlino. La cápsula estaba engrosada y esclerótica y por debajo de la misma había quistes subcapsulares múltiples. Actualmente se han observado un ovario poliquístico unilateral o incluso ovarios de tamaño normal. Sin embargo, en mujeres aparentemente normales, con ovulación y ciclos menstruales regulares, se han identificado folículos quísticos múltiples en ambos ovarios. La capsula del ovario suele estar engrosada, con un espesor aproximado de 0.2 a 0.4mm, inmediatamente por abajo de la capa epitelial hay fibras de colágeno engrosadas que se extienden penetrando en el estroma cortical celular externo y se fusionan con él, los cambios escleróticos pueden ser simplemente resultado de hiperandrogenismo. Los folículos anormales se caracterizan por una ausencia relativa de células de granulosa, que disminuye el complemento total de receptores de superficie celular para FSH. Además en dichas células está disminuida la actividad mitótica. La capa de las células de la teca es más densa, y proporcionalmente más gruesa que la de células granulosas.

Un dato fundamental del metabolismo esteroide anormal en el OPS es el hiperandrogenismo. Específicamente, están aumentados los -valores séricos y los ritmos de producción de los principales andógenos, androstendiona y testosterona.

En el ovario poliquístico la secreción de estrógeno se ha caracterizado por los valores séricos de estrona mayores que los -que se observan en las fases temprana y mesofolicular del ciclo menstrual normal. Hay una inversión de la proporción entre hormona normal circulante y estradiol circulante. Esta situación -está creada por una por una producción excesiva de andrógenos ováricos, androstendiona y testosterona. Ambas hormonas sufren aromatización extraglandular a estrona y estradiol, respectivamente. Como la androstendiona es el andrógeno ovárico predominante, la conversión periférica en estrona es más intensa que la de la testosterona en estradiol.

La falta de producción ovárica de estradiol en el SOP inicialmente se pensó que dependía de deficiencia de enzima aromatasa. Sin embargo las células de la granulosa eran capaces de -convertir el sustrato de androstendiona en estradiol en cantidades importantes, pero solamente en presencia de FSH. Así pues, la secreción disminuida de FSH en el SOP no solo trastorna el crecimiento y el desarrollo de la célula granulosa también origina el fracaso en la inducción suficiente de enzima aromatasa. También se han demostrado que los niveles séricos 17 hidroxiprogesterona (17-OHP) están aumentados en el SOP. En cuanto a las gonadotropinas las concentraciones séricas de LH suelen estar aumentadas, mientras que la secreción de FSH suele estar disminuida. El tipo de aumento de liberación de LH se ha caracterizado por pulsos de gran magnitud y frecuencia rápida.

La ausencia de estimulación por FSH limita el crecimiento de la célula granulosa, impide la inducción de su propio receptor, e interrumpe la producción de la enzima aromatasa. La alteración de secreción de FSH probablemente esté mediada por el efecto de retroalimentación negativa de la secreción crónica de estrógeno. también se ha relacionado con la presencia de pequeños peptidos ováricos y de inhibina y compuestos relacionados..

Recientemente se ha demostrado en mujeres obesas y no obesas con SOP una correlación entre hiperinsulinemia e hiperandrogenismo. La insulina amplifica la producción de andrógeno, y puede influir en la secreción de gonadotropina, además también aumenta la respuesta andrógena del ovario a la estimulación de las gonadotropinas. La prolactina también se encuentra afectada en este síndrome ya que los estrógenos aumentan el número y el volumen de células lactotropas hipofisiarias, la secreción crónica de estrógeno puede ser causa de hiperprolactinemia. (21) (22). Esta entidad se caracteriza por desorden en la secreción de gonadotropinas, secreción acíclica de estrógenos e hiperandrogenismo, así como hallazgos de ultrasonido como los quistes ~~de~~ serbados en todos los casos de anovulación.

SE han reportado tres tipos de SOP. el tipo I clínicamente no hay manifestaciones de androgenismo ni bioquímicamente. solo se encuentra hipersecreción de LH. En el tipo II hay hiperandrogenismo reportado por laboratorio no se observa aun cambios en la clínica el tipo III, ya se muestra un hirsutismo este último es lo que se denomina síndrome de Stein Leventhal. el 69 al 89 de las pacientes que se encuentran con SOP se clasifican en este tipo. (23). Este síndrome debe ser diferenciado de la hiperplasia adrenal congénita ya que son muy similares, tanto clínicamente y la elevación de andrógenos se han demostrado en ambas una disminución en la capacidad de la globulina que se liga a las hormonas sexuales en este caso a los estrógenos (23). El síndrome de ovario poliquístico se ha encontrado en un 3.5 a 7.5 de las mujeres en edad reproductiva. La anormalidad probablemente inicia en la pubertad y como hemos visto anteriormente el tejido graso permite la conversión periférica de andrógenos en estrógenos así como un aumento en los niveles de LH. La definición de ovario poliquístico se basa en hallazgos histopatológicos ya mencionados: Fibrosis de la túnica albugínea, múltiples folículos quísticos predominando en la teca. Dentro del tratamiento se ha encontrado que la recesión en cuna tiene una respuesta temporal para la anovulación hasta en un 61%. (24) (25)

INSUFICIENCIA OVARICA

Grupo no muy numeroso pero muy interesante clínicamente se encuentra anovulación que está asociada con amenorrea secundaria hipoestrogénica(moco sin rasgos estrogénicos, endometrio atrófico).En el estudio endocrino se observa: 1)niveles bajos de estradiol plasmático;2)elevación sostenida del nivel plasmático basal de las gonadotrofinas hipofisiarias, especialmente de la FSH.Ambas gonadotrofinas conservan su rasgo púlsatil. En la gran mayoría de los casos se encuentra una insuficiencia ovárica prematura ,la cual se presenta en una edad más temprana que la fisiologica aceptada. Comúnmente se encuentra asociada con amnorrea primaria.Se observa una interrupción de la función ovárica debida agotamiento de la provisión de oocitos se ha reportado en mujeres menores de 20 años.

Dentro de la etiología de este padecimiento se ha encontrado implicados mecanismos inmunológicos y en algunas de estas mujeres se han encontrado anticuerpos que reaccionan con células del cuerpo lúteo y de la teca interna de folículos de De Graaf maduros,también se han encontrado anticuerpos que reaccionan con células productoras de hormonas esteroideas de las tres capas de la corteza adrenal humana,y en otras,con células intersticiales del testículo humano y con epitelio trofoblástico humano.

En algunas mujeres jóvenes la quimioterapia para la leucemia y los linfomas se ha asociado con amenorrea debida a la depleción prematura de oocitos. Además , la extensión de la depleción depende de las dosis recibidas y la duración del tratamiento,Recientemente el hábito de fumar también se ha encontrado relacionado a esta deficiencia.Se han encontrado los niveles de gonadotropinas aumentadas y una respuesta folicular ovárica disminuida o ausente lo que se denomina ovarios resistentes a la gonadotropinas.(10)

En la observación directa del ovario se le aprecia de menor tamaño y con su superficie rugosa o lisa.En el estudio histológico se observa una imagen estromal y vascular similar a la de la menopausia,con una muy marcada reducción o desaparición de los folículos primordiales.Es por supuesto un cuadro irreversible.

G.Seegar Jones y Moraes Ruehsen describieron en 1969 un cuadro de anovulación hipergonadotrófica vinculada a la incapacidad de las estructuras foliculares para responder a la normal o exagerada estimulación gonadotrofica intrínseca. Lo que se ha denominado sindrome de ovario refractario y puede expresarse por amenorrea primaria o secundaria, el origen de este cuadro está en la falta de receptores hormonales para las gonadotropinas - en las células de la granulosa, se acepta que es un proceso reversible. En el proceso autoinmune se ha encontrado histológicamente exudados linfocitarios y plasmacelulares en relación con los folículos en desarrollo, aparentemente este proceso afecta a las células tecales en el inicio y sólo más tarde a las de - la granulosa. (14) (26).

FASE LÚTEA DEFICIENTE.

La fase lútea inadecuada ha sido definida como una deficiencia en la producción de progesterona y, más recientemente como un deficiencia en la respuesta endometrial a la producción de progesterona (27).

Es un importante contribuyente para la esterilidad y el aborto habitual. Aunque la causa de la fase lútea deficiente (FLD) es probablemente multifactorial lo común es una inadecuada de secreción de progesterona en la fase lútea en el ciclo menstrual. Este déficit se traduce en una fase lútea corta (inferior a 10 días) o en una fase lútea inadecuada, de duración normal pero - con niveles bajos de progesterona plasmática (menor de 10ng/ml) según nuestro laboratorio. Amabas entidades clínicas suelen presentarse asociadas. (28)

Durante los últimos 10 años se ha puesto de manifiesto que el endometrio es un órgano metabólico que tiene diferentes funciones debido a dos componentes específicos, el estroma y las - glándulas. El endometrio no sólo segregá glucógeno sino también

sintetiza péptidos y metaboliza activamente estrógenos y proges-
terona. En 1974, Buirchell y Hahnel demostraron que el endome-
trio era capaz de metabolizar estradiol en sus formas conjugadas
hidrosolubles, sulfato de estrona y glucurónidos de estrona. La
conversión comienza en la fase folicular tardía y se incrementa
hasta llegar a un pico en la fase lútea media y tardía. La vía
metabólica más importante en el metabolismo de la progesterona
en el endometrio es vía 5 alfa reductasa y pregnanediol.
La posibilidad de una insensibilidad endometrial a la estimula-
ción con progesterona debe ser considerada, esto se debe pos-
iblemente a la ausencia o deficiencia de receptores de proges-
terona. (27)

La fase lútea inadecuada produce en el endometrio una insufi-
ciencia progestacional (IP) caracterizada por un deficit secre-
tor cuando hay mas de 2 días de diferencia entre el grado de
transformación secretora hallada y la esperada según el día
del ciclo en que se ha efectuado la biopsia. (28)

Moderadas elevaciones de prolactina han sido notadas en algunas
mujeres con FLD. En estas pacientes, la normalización de prolac-
tina con agonistas de la dopamina elevan el porcentaje de emba-
razos. (29)

Dentro de los mecanismos de producción de la fase lútea deficien-
te se ha encontrado una disfunción hipotalámico hipofisiaria
manifestada por insuficiencia de la FSH para la estimulación
del desarrollo folicular, una inadecuada secreción de LH o FSH.
Se encuentra atenuada la LH para apoyar al cuerpo lúteo para la
síntesis de progesterona. La FSH prefolicular juega un papel im-
portante en la inducción de receptores de LH en las células de
la granulosa para la producción de la progesterona en la fase
lútea, ya que la inadecuada bioactividad de la molécula de FSH
en la fase preovulatoria podría dar como resultado una respon-
ta pobre del cuerpo lúteo en respuesta a la secreción de LH en
la fase lútea, y con ello causar una deficiente producción de
progesterona por las células de la granulosa que se encuentran
luteinizadas. Adicionalmente los niveles bajos de la LH bioac-
tiva en la fase lútea provocan una baja producción de proges-
terona por células de la teca luteinizadas.
En otras mujeres se ha encontrado una incapacidad del endome-

trio a responder a niveles normales de progesterona por defec-
tos en los receptores a este nivel. (30)

También se ha visto que la hiperprolactinemia es causa de fase
lútea deficiente ya que actúa a nivel del desarrollo folicular
perjudicando su desarrollo y con ello impidiendo el ciclo pa-
ra producir progesterona. (14).

TIROIDES

Relaciones del ovario con la glándula tiroides. La observa-
ción clínica demostró que existen épocas en la vida de la mujer
en las cuales ocurren modificaciones de la función y el tamaño
de la glándula tiroides, con la adolescencia, los ciclos mens-
truales, el embarazo y el climaterio. Su efecto sobre la función
ovárica se ejercería mediante varios mecanismos como:

- a) Influyendo sobre el ovario y la hipófisis, por intermedio de -
procesos relacionados con su actividad metabólica, fenómeno ines-
pecífico que ejerce su acción sobre todas las estructuras del -
organismo.
- b) las modificaciones en los niveles de la hormona tiroidea per-
turbarían las respuestas de los efectores genitales a la acción
de los estrógenos y progestágenos por medio de alteraciones de
los sistemas enzimáticos celulares.
- c) Experimentalmente se probó que la hormona tiroidea actúa en
la biosíntesis de los estrógenos, a nivel de procesos de hidro-
xilación en C16, disminuyendo la producción de estriol y favore-
ciendo la formación de otros estrógenos, como la 2-hidroxiestro-
na y 2 metoxiestrona.

HIPOTIROIDISMO

Esta enfermedad ocasiona modificaciones importantes en la funci
ón ovárica, que se reflejan tanto en los ciclos sexuales como en
el estado del embarazo. Esto ocurre tanto el hipotiroidismo pri-
mario como secundario. Este afecta en forma considerable el ciclo
sexual ovulatorio en cerca del 75% de los casos, se producen ci-
clos monofásicos, aparece oligomenorrea, polimenorrea y metrorrag-
ias. En estas últimas, un factor coadyuvante sería la reducción
de contractilidad del miometrio, por infiltración mixedematoso.

El endometrio se puede encontrar en fase proliferativa o atrofico según el grado de hipotiroidismo.

HIPERTIROIDISMO

Las alteraciones del ciclo sexual se encuentran en un 50% de las mujeres hipertiroides en edad fértil; los ciclos anovulatorios son muy frecuentes, el trastorno se manifiesta por oligomenorrea y amenorrea, se menciona que el exceso de hormona tiroidea produce inhibición de las gonadotropinas. (31)

Se ha demostrado que hormonas como la insulina, cortisol y hormona del crecimiento afectan la fisiología del ovario actuando a nivel de las células de la granulosa, también a esto se ha sumado la tiroxina la cual junto con las anteriores actúa sinergicamente con las gonadotropinas aumentando la luteinización, secreción de la progesterona y el número de receptores de LH. Por lo que una disfunción en la tiroides puede causar alteraciones en el ciclo sexual. (32)

Al presentarse un aumento en las hormonas tiroideas se observa un pico subnormal de LH en la mitad del ciclo, las alteraciones del metabolismo de los esteroides gonadales, tanto en su aspecto cualitativo como cuantitativo se ven afectados. Se aumenta la concentración plasmática de la globulina transportadora de testosterona y estradiol, lo que aumenta las concentraciones de testosterona, dehidrotestosterona y estradiol aunque sus fracciones libres están disminuidas. La conversión de androstendiona a testosterona y de estrona a estradiol y testosterona a dihidrotestosterona están aumentadas. Ocurre lo contrario en el hipotiroidismo aunque en este la secreción de los andrógenos está disminuida, y favorece la conversión de estrógenos como la estrona y estradiol hacia la estrona, la actividad de la globulina está disminuida de tal forma que la testosterona y el estradiol están disminuidos en su forma ligada a la globulina y la forma libre está aumentada. (33)

SUPRARRENAL

Númerosas observaciones clínicas y fisiológicas, demuestran la existencia simultánea de perturbaciones en la función de las glándulas suprarrenales y los ovarios. Este hecho pueden explicarse por diversos motivos que enumeramos a continuación:

1) En primer término, debemos tener en cuenta que los mecanismos de biosíntesis de los esteroides son muy semejantes en la suprarrenal y el ovario, existiendo una fase común, se lleva desde el acetato hasta la progesterona y luego una fase individual que, por acción enzimática específica, produce las hormonas características de cada glándula.

En condiciones patológicas, los tejidos de la suprarrenal o el ovario pueden originar esteroides que no son específicos, sea por problemas embriológicos (ambas glándulas proceden de la cresta urogenital), errores de información genética o constitución enzimática. Al respecto se describieron, en la patología, sea tumores de ovario que elabora corticoides (con cuadros de hirsutismo, diabetes o hipertensión) o tumores de la suprarrenal que condicionan cuadros de feminización por excretar grandes cantidades de estrógenos.

2) Además, los mecanismos de regulación hipotalamohipofisaria del ovario y la suprarrenal son muy semejantes y existe la posibilidad de que, bajo ciertos estímulos o en condiciones patológicas, éstos se activen al mismo tiempo. Por ejemplo, variaciones del ambiente o factores psíquicos actúan sobre el hipotálamo y ocasionan trastornos en la suprarrenal y función ovárica.

3) también es factible que hormonas tróficas, sea gonadotrofinas o ACTH, actúen sobre glándulas no específicas. Obien, que determinados esteroides influyan sobre mecanismos tróficos inapropiados; se ha descrito que la cortisona incrementa la producción de gonadotrofinas y los estrógenos la de ACTH.

ENFERMEDAD DE ADDISON

En mujeres con actividad sexual, los ciclos sexuales se verán afectados de acuerdo con la repercusión de la enfermedad sobre el estado general. La evolución va desde la oligomenorrea hasta la amenorrea con ciclos monofásicos. Aunque en las que no presentan una forma grave de este padecimiento tiene ciclos bifásicos.

SINDROME DE CUSHING

Sea por hiperplasia, tumor benigno o maligno de la suprarrenal adenoma hipofisiario o iatrogenia, los trastornos menstruales constituyen un signo precoz. Comienzan con períodos de oligomenorrea e hipomenorrea y esterilidad, por ciclos monofásicos, y las metrorragias son usuales en esta etapa inicial. El embarazo es raro en esta enfermedad y si se presenta es frecuente la preeclampsia como complicación.

SINDROME ADRENOGENITAL

En la mujer previamente sana que desarrolla este síndrome la repercusión sobre la función ovárica es muy importante. Cuando el cuadro es provocado por un tumor, la amenorrea se instala en forma temprana, en cambio, en la hiperplasia suprarrenal, las enfermas al principio menstrúan regularmente pero, a medida que los fenómenos de virilización aumentan, la frecuencia de polimenorrea, oligomenorrea y amenorrea es mayor, se presentan ciclos monofásicos. (31)

HORMONA DEL CRECIMIENTO.

Diversos estudios han sugerido que la hormona del crecimiento juega un rol muy importante en la sensibilidad del ovario para responder al estímulo de la FSH posiblemente mediado por el factor de crecimiento ligado a la insulina por el cual se encuentran presentes receptores para la FSH en el tejido folicular. En pacientes con panhipopituitarismo la hormona del crecimiento potencializa la respuesta del folículo a las hormonas gonadotro-

pinas. Esta también es usada en aquellas mujeres que están bajo inducto conducción y en las cuales se presenta resistencia del ovario a responder a la estimulación por gonadotropinas. (34). Se ha encontrado además que durante el ciclo menstrual se incrementa la secreción de hormona del crecimiento en mujeres fertiles (35) (36)

DIAGNOSTICO

Se acepta que la ovulación sólo puede ser afirmada con certeza si ocurre embarazo en el ciclo analizado o se recupera el óvulo en la cavidad peritoneal. La presencia de cambios progestacionales en los efectores hormonales periféricos (temperatura basal, moco cervical o endometrio), la medida de la progesterona plasmática o sus metabolitos, así como la observación de imágenes sugestivas de ovulación en la ecografía o del cuerpo rojo durante la laparoscopia son considerados solamente como signos indirectos de ovulación que se aceptan poseen una limitada sensibilidad diagnóstica. (14)

A continuación describiré, como debemos estudiar la función ovulatoria y como interpretar cada uno de los procedimientos diagnósticos que nos ayudan en esta tarea.

I. HISTORIA CLINICA.

a) Antecedentes.- Aunque propiamente hablando los datos recabados en la historia clínica no son determinantes para dictaminar si una mujer ovula o no, si hay ciertos antecedentes que nos orientan al respecto. Entre estos tenemos los datos de la pubertad y sobre todo la edad de la menarca (y su relación con otros familiares); la presencia de alteraciones menstruales y la frecuencia y gravedad de las mismas; o si se trata de una mujer normorréica. Así mismo, es de utilidad cuando están presentes, la aparición de ciertos signos y síntomas relacionados con la ovulación como el dolor de la ovulación (mittelschmers) acompañado a veces de un pequeño sangrado (Kleineregel); la percepción de mucosidad en vagina; la tensión premenstrual; si hanotado galactorrea espontáneamente.

Igualmente son de importancia los antecedentes de fertilidad previa; los resultados de pruebas y de estudios anteriores relacionados con el diagnósticos de la ovulación; y sobre todo los tipos y resultados de tratamientos efectuados.

b) Datos clínicos.- Existen algunos que nos orientan no hacia el diagnóstico preciso de ovulación, pero si hacia el origen y po-

sible causa de los trastornos, como son la profesión o actividad (deportista, bailarina, etc); alimentación; si ha aumentado de peso corporal (que modifica almacenamiento y producción extraovárica de estrógenos, ya que altera la aromatización de éstos en el tejido graso); igualmente si ha habido una baja brusca de peso, que al disminuir el tejido graso, modifica el metabolismo de los esteroides; cambios ambientales, de residencia, de trabajo, etc.; estado de estrés o traumas emocionales; y presencia de datos clínicos como galactorrea, hirsutismo, acné, caída del cabello, resequedad de piel, etc. Por último si existe toma de medicamentos.

c) Examen físico.-Debe ser cuidadoso, e intencionado tratando de descubrir alguna alteración de indicio de deficiencia endocrina o de desarrollo corporal. Primeramente la talla si es normal o no; el peso (obesidad o bajo peso). Si la obesidad es alta (abdominal) o baja (glúteo, femoral). La presencia y característica de los caracteres sexuales secundarios. Presencia y distribución del vello. Características de las glándulas mamarias y la busquedad intencionada de galactorrea a la expresión. Búsqueda de signos parantes de hiperandrogenismo (acné, hirsutismo, etc) crecimiento de tiroides. Por último un examen genital completo.

(37)

II. PROCEDIMIENTOS CLINICOS.

Estos estudios y pruebas que son de fácil ejecución, relativamente baratos, y prácticamente no invasivos, durante muchos años han sido utilizados como pruebas de ovulación, aunque ahora sabemos que no lo son y que solo ayudan a demostrar por ejemplo las fallas de la fase progestacional. Sin embargo el clínico las sigue utilizando, por lo que daremos algunos datos de ellos.

a) TEMPERATURA BASAL.

Hacia 1905 van de Velde publica sus observaciones sobre las variaciones de la temperatura corporal durante el ciclo ovulatorio, con un aumento de $0,5^{\circ}\text{C}$ entre las fases folicular y lútea. El registro de la temperatura basal se emplea con frecuencia en la práctica.

la práctica diaria, como un método simple, económico y útil para determinar la ocurrencia de la ovulación y ubicarla en el ciclo menstrual. El diagnóstico en retrospectivo al comprobar una curva bifásica, pero no tiene valor para predecir la ovulación.

Se obtiene de la siguiente manera: Cada mañana al despertar y antes de levantarse o desarrollar cualquier actividad física, colocar el termómetro ya sea en recto, boca o axila por 5 minutos, anotarla para llevar una curva térmica, es necesario para lograr condiciones basales un descanso continuado de 6-8 horas antes de efectuar la lectura de la temperatura.

Es indispensable su tama diariamente y durante un período de tres meses como mínimo.

La curva térmica normalmente en los ciclos ovulatorios comienza su ascenso alrededor de la fecha de ovulación alcanzando un valor que supera en 0.5°C a la fase estrógenica, y que se mantiene en meseta hasta la aparición de la próxima menstruación (curva bifásica).

La curva monofásica es la que se dibuja en los ciclos anovulatorios (sin el ascenso de la segunda mitad del ciclo) y la curva trifásica es el la que persiste la amenorrea elevándose la temperatura en forma persistente lo que es probable que se trate de un embarazo.

La gráfica normal bifásica muestra temperaturas inferiores a 37°C durante la fase estrógenica (día 5 a 12), luego un descenso leve (nadir) día 13, y un ascenso por encima de 37°C durante los 14 días aproximadamente hasta el comienzo de la próxima menstruación, se ha observado que el ascenso comienza 48 horas después de haber ovulado y que también se encuentra ligada a la secreción de progesterona por el ovario.

Sin embargo se ha encontrado que un 20% de los ciclos monofásicos reportan ovulación, se desconoce el porqué no hay elevación de la temperatura en estas pacientes.

Las variaciones de duración de las fases (fase folicular prolongada o fase lutea corta) se pueden determinar por este procedimiento.

b) CITOLOGIA VAGINAL.

El fundamento de este metodo está dado por la observación de modificaciones de morfología y la afinidad tintorial del núcleo y citoplasma y por la alteraciones de las células epiteliales descamas en la vagina, según el momento del ciclo menstrual.

Los estrógenos determinan la maduración de las células superficiales, mientras que la progesterona actúa sobre células intermedias que tienden agruparse durante la fase lútea.

En ausencia de actividad ovárica predominan las parabasales.

Durante la fase proliferativa el extendido presenta células superficiales acidófilas con núcleo piconótico, y durante la etapa luteínica, células planas con bordes plegados y núcleos de mayor tamaño. Al disminuir la función gonadal aparecen las células parabasales.

Para tener la visión de la función ovárica son necesarias tomas citológicas seriadas durante el ciclo menstrual y del estudio de los extendidos se interfieren las alteraciones hormonales.

El epitelio vaginal es un buen efecto periférico reaccionando con sensibilidad frente a los estrógenos, lo que permite determinar con relativa fidelidad, las modificaciones hormonales de la paciente.

El diagnóstico de ovulación se hace por la observación de la curva medida en la piconosis o eosinofilia de las células, con un pico de valores máximo que coincide con la puesta ovular.

c) MOCO CERVICAL.

Siendo la producción de moco del endocervix uno de los mejores efectores de los estrógenos y la facilidad para obtenerse y edarse de dicho moco, hacen de esta prueba una de las más populares para evaluar indirectamente la actividad estrógenica por medio de la clínica y derivado de ello también se ha utilizado equivocadamente para determinar la probable ovulación.

La secreción del moco cervical es regulada por las hormonas ováricas. Los estrógenos estimulan la producción de cantidades importante de moco acelular, acuoso, alcalino, con cristalización y filancia máxima y buena receptividad espermática. La progeste-

rona inhibe la actividad secretoria del epitelio cervical y produce moco escaso, viscoso, con células, con poca filancia, ausencia de cristalización, impenetrable por el espermatozoide. Durante la fase folicular la producción de moco cervical aumenta, alcanzando su máximo hacia la ovulación.

Las modificaciones del moco cervical coinciden con los cambios de aspecto del cuello uterino, variaciones que constituyen parámetros de evaluación de la función ovárica y son:

FILANCIA: Capacidad del moco cervical de formar hilos, se comprueba estirando el moco entre dos postaobjetos o entre las ramas de una pinza. La longitud de la hebra se mide en cm (7 a 10 cm debido al estímulo de estrógenos).

CRISTALIZACION: Resulta de la formación de cristales verdaderos de cloruro de sodio y potasio alrededor de cantidades pequeñas de sustancia orgánica. Despues de la ovulación decrece hasta desaparecer completamente. Esta cristalización se relaciona con la producción de estrógenos. En la segunda mitad del ciclo al no formarse el cuerpo amarillo, la cristalización se mantiene hasta la aparición de la próxima menstruación. Se deben tomar muestras seriadas alrededor de 2 veces por semana.

VISCOSIDAD: Los cambios de viscosidad del moco cervical durante el ciclo menstrual han sido utilizados para detectar el momento de la ovulación. El nivel de menor viscosidad, medida con un rheómetro, coincide con el pico de LH.

CUENTA CERVICAL: A cada parámetro estudiado en el moco cervical se le asigna un valor de 0 a 3 puntos con excepción de la apariencia del orificio cervical externo que se estima en tres puntos (0-2 y 3). La suma de los parciales provee una cuenta cervical total de entre 10 y 12 hacia la fecha de la ovulación.

TEST CARAMELO: En esta prueba se extiende el moco cervical en un postaobjeto se deja secar, se calienta sobre una llama por un minuto y se observan los colores, del marrón oscuro al claro, son indicativos de falta de cristalización y denotan fase folicular inicial o fase lútea, mientras que un preparado transparente es indicio de cristalización preovulatoria.

III.DETERMINACIONES HORMONALES.

Entre las dosificaciones hormonales de más utilidad para el clínico para predecir y detectar la ovulación y las características de la misma y sobretodo para determinar el origen de la disfunción ovulatoria, tenemos las siguientes:

a)Progesterona(P). Si como hemos señalado, la ovulación y la correspondiente formación del cuerpo lúteo, tiene como resultante la producción de progesterona por éste último, bastaría con la identificación de esta hormona, para ver si hubo o no ovulación, ya que normalmente la producción de P va en aumento gradual desde la maduración folicular hasta la mitad de la segunda fase, en donde alcanza su climax(cuando no hay embrión), para descender después a sus niveles basales en la menstruación. Desgraciadamente ahora sabemos que esta determinación de P no nos garantiza que hubo ovulación, aunque aún algunos médicos la siguen considerando de certeza de ovulación, ya que su ausencia o muy baja producción nos confirmaría un ciclo anovulatorio, en lo que podemos estar de acuerdo pero no en lo contrario, ya que la presencia de P en cantidades apropiadas en la segunda fase no equivale a ovulación, porque no nos garantiza que hubo desprendimiento ovular, si no solamente que su producción fué buena.

Hacia la fase folicular los valores en plasma son menores de 1ng/ml luego del pico de LH las concentraciones de P comienzan a elevarse y alcanzan un pico mayor de 10ng/ml, los valores promedio en la fase lútea es de 5 y 25 ng/ml. Un nivel de progesterona mayor de 5 se considera índice de ovulación.

Se considera insuficiente una sola muestra y se recomienda la toma dedos o más muestras que pueden ser los días 20, 22 y 24 del ciclo. Más recientemente se están midiendo tanto P como estrógenos en líquido peritoneal, ya que la concentración de estas hormonas se eleva en la cavidad peritoneal, después de la ruptura folicular; llegándose a afirmar que cuando la concentración es mayor que en el plasma, la ruptura folicular se produjo y cuando son iguales o menores a la del plasma, no hubo ovulación. (39)

d) BIOPSIA DE ENDOMETRIO.

De todas las pruebas llamadas clínicas, la que más se ha utilizado y la que más valor se le ha dado para determinar la ovulación, es el estudio histológico del endometrio en la segunda mitad del ciclo; al grado que se le da la categoría de certeza, cuando están presentes los conocidos cambios secretores.

La biopsia debe tomarse entre un día 21 a 24 de un ciclo de 28 a 30 días, 5 a 7 días antes de la próxima menstruación.

En la interpretación de los hallazgos histológicos del endometrio, pueden presentarse algunas de las siguientes situaciones:

A) que el endometrio sea de tipo proliferativo (tomado en la fecha adecuada) en cuyo caso podemos deducir que se trata de un ciclo con disfunción ovulatoria por deficiencia en la producción de progesterona.

B) que el endometrio sea de tipo secretor normal de acuerdo a la fecha de la siguiente menstruación, en cuyo caso solo podemos afirmar que la cantidad de progesterona circulante fué adecuada para su transformación, pero no se puede hablar de un endometrio ovulatorio.

C) que el endometrio presente cambios secretores disociados entre el estroma y las glándulas o que su fechado no corresponda al día tomado, en especial en mujeres eumenorréicas, ya sea deficientemente transformados o con una maduración retardada, fenómenos que por cierto no es muy raro en ciclos por otra parte totalmente normales. En mujeres con ciclos irregulares, dicho fechado se debe relacionar al primer día de la siguiente menstruación, y sobre todo con el día pico de la LH.

Por otra parte se han encontrado casos en que el aspecto del endometrio no concuerda con los niveles esteroideos circulantes y en especial con la progesterona, esto se debe a la disminución a ausencia de receptores locales a los esteroideos y principalmente a la progesterona; deficiencia que puede ser de origen congénito o adquirido. (38)

También actualmente se ha estado midiendo en saliva esto ha hecho posible monitorizar los niveles diarios de progesterona facilitando con ello la verificación de la ovulación

b)HORMONA LUTEINIZANTE:(LH).Como es bien conocido la secreción de LH sufre un ascenso brusco unas 24 a 36 horas antes de la ruptura folicular, en lo que se ha determinado pico de LH (LH SURGE) alcanzando su acmé 10 a 14 horas antes de la ruptura folicular, por lo que la detección de ese pico o incremento tiene valor predictivo para determinar una posible ovulación.

Por otra parte, la determinación de LH para investigar ovulación en la mujer estéril, ya no tiene utilidad que le atribuimos, - puesto que se detecta su elevación preovulatoria,dicho ascenso no se correlaciona obligadamente con la ovulación.Quedaría solo una con sospecha del ovario poliquístico, en los que se busca el aumento de la relación LH_FSH tal y como acontece en ese síndrome.

c)PROLACTINA:(PRL).Conforme se ha ido confirmado la alta frecuencia de aumento en la secreción de PRL en las mujeres estériles,tal y como lo hemos demostrado en varias ocasiones, se trate de hiperprolactinemia(HPRL) permanente o transitoria y se acompaña o no de síntomas como trastornos menstruales amenorrea,galactorrea,hirsutismo,etc.La determinación de PRL obligatoria en aquellos casos, va siendo cada vez más rutinaria cuando no hay causa aparente de la disfunción ovulatoria o ésta no ha respondido a los tratamientos habituales, en los que hay que buscarla intencionalmente.Se hacen determinaciones por lo menos dos veces durante el ciclo ,cuando hay aumento en la producción de estradiol ya que es reconocida la correlación existente entre estas dos hormonas. Los valores normales varían entre 5 a 20ng/ml. Al haber retrasos menstruales o amenorrea se recomienda la determinación de PRL así como en la galactorrea.

d)HORMONA FOLICULO ESTIMULANTE:(FSH).La determinación de FSH raramente es necesaria en el estudio de la disfunción ovulatoria en la paciente estéril,por tratarse de mujeres jóvenes en plena vida reproductiva .

la excepción serían : 1) Cuando la paciente presenta concomitante ausencia de menstruación ,con prueba de progesterona negativa y prueba de estrógenos positiva.2)cuando exista una deficiente producción estrogénica determinada casi siempre por la mala respuesta de los efectores(citología,moco y endometrio),en la que se necesita determinar si la falla ovárica o central.3)cuando se sospeche menopausia precoz y 4)en los casos de ovario poliquístico,para determinar su relación con la LH,dato que es de utilidad en su manejo.

Por otra parte la determinación de FSH basal (alrededor del día 3 del ciclo) es obligada en aquellas mujeres que se sospecha una falla ovárica oculta,la cual en caso de estar elevada y confirmar esta entidad, nos modifica el pronóstico y sobretodo el manejo de una disfunción ovulatoria derivada de este problema.

Durante la fase folicular (día 1 al 14 del ciclo) 5 y 15mUI/ml para FSH Y PARA LH 5 a 20mUI/ml.en la ovulación FSH 10 y 30mUI/ml. LH 40 y 80 mUI/ml. En la fase lútea (15 a 28) FSH 2 a 10mUI/ml y LH 10 y 15 mUI/ml.

e). ESTRADIOOL.(E2).Aunque en las obras clásicas y en la literatura se aconseja la medición de E2 para el diagnóstico de la etiología patogenia de un trastorno ovulatorio, en la práctica no se emplea porque se puede determinar la presencia de estrógenos (E2) por la aparición de moco cervical abundante,un buen índice de maduración en la citología vaginal y la proliferación del endometrio.Claro está que la medición de sus niveles en plasma,sí es necesaria en casos de hiperestimulación ovárica, como en los programas de reproducción asistida.

Los niveles de estradiol durante la fase folicular son de 20 a 80 pg/ml/pico ovulatorio 200 a 500 pg/ml fase lútea de 50 a 200 pg/ml.

f) ANDROGENOS.El conocer los valores de las distintas hormonas androgénicas,testosterona (T)total y libre;androstenediona(A) dehidroepiandrosterona (DHEA) y su sulfato(DHEA S)nos es de utilidad en caso de alteraciones ovulatorias que se acompañen de signos andrógénicos,puesto que estas hormonas alteran la retroalimentación central con la consecuente liberación desordenada de FSH Y LH ,lo que ocasiona una deficiente función ovárica.

Los niveles plasmáticos de la testosterona en la mujer normal son menores de 1 ng/ml, con valores límites durante el ciclo menstrual que oscilan entre 0,20 y 0,90 ng/ml.

g) HORMONAS TIROIDEAS. Cuando ocasionalmente hay datos clínicos o antecedentes de alteraciones tiroideas, hipo o hipertiroidismo, que sabemos que alteran la ovulación, tenemos que hacer la medición de las principales hormonas desde la TSH hasta el Iodo proteico, pasando por t3 y t4 y el índice de T4 libre, puesto que en caso de encontrarse anormalidad, el primer tratamiento del trastorno ovulatorio debe ser el regular la función tiroidea.

h) HORMONA DEL CRECIMIENTO. Recientemente se ha demostrado la interacción de GH con las gonadotropinas, actuando sobre el desarrollo folicular y especialmente sobre las células de la grana y su función; de lo que se ha elucubrado sobre la posible relación entre las alteraciones de la GH y los trastornos del desarrollo folicular. Así mismo se ha empezado a utilizar dicha hormona en forma terapéutica en alguno de estos trastornos y sobre todo en la HEGC.

i) ESTEROIDES ADRENALES. Determinaciones basales de 17 hidrocorticoides, urinarios y plasmáticos los valores normales van de 3 a 9 mg/24 horas.

17 hidrocorticoides plasmáticos 10 a 16 microgramos/100ml.

cortisol libre 20 a 200 microgramos/24 hrs.

17 cetoesteroideos urinarios 3 y 10mg/24 horas.

IV. PRUEBAS HORMONALES DE

ESTIMULACION Y SUPRESION.

Se han descrito una gran cantidad de pruebas hormonales, unas de carácter estimulador, es decir que provocan un aumento en la secreción hormonal de las glándulas después de un estímulo y otras lo contrario, que por frenar la respuesta, en dicha producción se denominan de supresión. En el presente solo algunas se utilizan ocasionalmente como los siguientes: a) pruebas hipotálamo-hipofisiaria. Entre estas tenemos: el test de estimulación con LH-RH; la prueba de estimulación con clomifeno y la prueba de estradiol.

b) Pruebas funcionales para el galactotrofo, como el test de estimulación con T-RH y las ya casi no utilizadas de freno con L-Dopa, nomifensine o bromocriptina. c) Pruebas en caso de hiperandrogenismo, en especial la de la supresión con dexametasona, la supresión con hormonales combinados y muy raramente las de estimulación con ACTH o HCG, y d) Las pruebas terapéuticas con progesterona y con estrógenos, progesterona en casos de amenorrea.

V. ULTRASONIDO

En la actualidad la ecografía es una metodología indispensable, en el estudio y manejo de la pareja estéril, y en especial de la mujer con disfunción ovulatoria, por ser altamente útil y efectiva, inocua, indolora, no invasora, rápida y en general económica.

Mediante esta técnica en un ciclo normal desde los días postmenstruales, se puede iniciar a ver los folículos antrales reclutados como pequeñas estructuras esféricas claras (hipoecogénicas) que se diferencian fácilmente del parénquima ovárico. A partir de los días 9 a 11, ya se aprecia el crecimiento sostenido y rápido de dichos folículos dominantes hasta su máximo desarrollo y maduración, alcanzando un promedio entre 18 y 23mm. Un poco más adelante nos ayuda a detectar el evento de la ruptura folicular y el desarrollo y características de los cuerpos lúteos. Por último a través de todo el ciclo menstrual nos permite apreciar las características del endometrio y sus cambios. (39)

Una vez identificado el folículo dominante, se debe hacer la medición diaria de las características de él. Esta medición se efectúa hasta que se alcanzan su desarrollo preovulatorio alrededor de 21mm o algo más de 22mm cuando se usan inductores.

VI. LAPAROSCOPIA.

La apreciación por medio de la endoscopía del llamado estigma ovulatorio o ventana en un cuerpo lúteo de características normales, si exceptuamos los casos de óvulo retenido y ovulación atrapada es un procedimiento directo para detección de la ovulación. La observación del ovario informa sobre su aspecto, tamaño, presen-

cia de folículos en desarrollo, comprobación de cuerpo amarillo - reciente o antiguo y certificación del estroma ovárico como si gno cierto de ovulación. (38).

TRATAMIENTO
ESTIMULACION E INDUCCION A LA OVULACION.

Aquí incluire un estudio de los métodos más comúnmente usados para la inducción de la ovulación.

A fin de lograr buenos resultados es necesario hacer un diagnóstico etiológico cualquiera sea el procedimiento terapéutico a emplear. Ya que cada área tiene síntomas específicos y asociaciones, es posible, mediante una rápida y eficiente historia clínica, determinar la localización del problema y despés investigar el sitio del eje hipotalamo-hipofisis-ovárico.

Es evidente que algunas pacientes no deben ser sometidas a inducción de la ovulación. Aquellas pacientes con una enfermedad psiquiátrica grave tal como anorexia nerviosa, necesitan atención psiquiátrica. Las pacientes excesivamente obesas o delgadas debido a dietas o ejercicios inadecuados deben reducir o aumentar su peso; ni el clomifeno ni las gonadotropinas de mujeres menopáusicas dan resultados satisfactorios en pacientes con una nutrición anormal. Las pacientes con hiperprolactinemia responderán a un agonista de la dopamina. Las pacientes con trastornos suprarrenales y tiroideos necesitan una terapia específica.

CITRATO DE CLOMIFENO

El clomifeno es la primera terapéutica de elección para la inducción de la ovulación sólo en aquellas pacientes con amenorrea secundaria que tienen una función hipofisiaria normal y la función hipotalámica normal. Es de muy poca utilidad en pacientes con amenorrea secundaria. (40)

El citrato declomifeno es una mezcla 1/1 de sus isómeros "Cis" Y "trans". Químicamente es un estrógeno similar al dietilestilbestrol y al clorotrianiseno, pero se comporta como un antiestrógeno.

Actúa combatiendo con los estrógenos a nivel hipotalámico al bloquerar sus receptores. Esta hipoestrigenina determina mayor

producción de hormona liberadora de gonaotrofinas(GnRH) que a su vez estimula la producción de LH y FSH.

Durante su administración se produce el primer pico de gonadotrofinas y el segundo aparece entre los 5 y los 10 días de finalizado el tratamiento.

A su acción antiestrógenica sigue una fase estrogénica consecutiva a la maduración folicular que indujo, y que se completa con la ovulación y la formación del cuerpo lúteo.

Es poco útil en paciente hipoestrogénicas ya que en estos casos el bloqueo a los receptores estrogénicos no suele inducir la producción de GnRH y la maduración folicular no se inicia.

No tiene indicación en pacientes hipergonadotropas.

a)Esquema terapéutico

La dosis inicial es de 50mgs diarios durante 5 días. Es aconsejable comenzar precozmente, hacia el 3er día del ciclo, para obtener una respuesta positiva, la ovulación, entre el 13º y 15º día del ciclo. Si no hay ovulación debe duplicarse la dosis e incluso llegar a 150mgs diarios. La duración del tratamiento no debe ser mayor a 7 días.

El aumento de la dosis diaria actúa preferentemente sobre la respuesta de FSH mientras que la prolongación del tratamiento incrementa la respuesta de LH. Cuando fallan las pautas se aconseja la terapéutica escalonada 50mg/día durante 5 días, seguido de 100mg por día durante 3 días más; o iniciar con 50 mg el 1er día e incrementar en 50 mgs/día los días consecutivos hasta completar 5 días de tratamiento con lo que se llega a administrar 750mg por ciclo.

La repetición del tratamiento no debe superar los 6 ciclos si se consigue ovulación y tres si no se logra.

b)Monitores de la respuesta

La temperatura basal es el método más usado para detectar la ovulación, aunque debe recordarse que el clomifeno es ligeramente termogénico.

Hay que controlar la calidad del moco cervical, ya que no es raro detectar moco insuficiente y hostil consecutivo a la acción antiestrogénica del fármaco que obliga a asociar el clomifeno a estrógenos.

La insuficiencia luteína y la insuficiencia progestacional -

del endometrio pueden ser la causas entre la tasa de ovulación que se presenta y la taza de embarazos que hay, para las discrepancias existentes. Para ello se realiza biopsia de endometrio entre los 8 a 10 días del ascenso térmico, asociado a la determinación de progesterona en plasma los días 5°, 7° y 9° posovulatorios.

La conclusión es que el clomifeno por su acción antiestrogénica impide la formación de suficientes receptores endometriales de progesterona que sólo se producen bajo la influencia estrogénica. De esta forma, aunque el cuerpo lúteo mantenga un buen nivel de producción de progesterona, ésta no será capaz de desarrollar sobre el endometrio una fase de secreción normal.

c) ASOCIACION CON OTROS FARMACOS.

I) GONADOTROFINA CORIONICA (hCG).

La administración de 5,000 a 10,000UI de hCG a los 7 días de finalizar las dosis de clomifeno pretende potenciar el pico de LH y reducir así el riesgo de producir un ciclo ovulatorio pero con insuficiencia lútea. El riesgo es que no coincida el pico endógeno de LH con la administración de hCG, ya que la administración puede alterar la secreción hipofisiaria de LH. Resulta útil iniciar algunos ciclos sin hCG para constatar el lapso que media entre la última dosis de clomifeno y el ascenso térmico.

II) GONADOTROFINA MENOPAUSICA (hMG).

En 1967 Cox demostró la eficacia de la asociación de clomifeno con hMG en la esterilidad por ciclo anovulatorio. Con este tratamiento se disminuye la posibilidad de hiperestimulación y los embarazos múltiples. Esta asociación es muy utilizada en la estimulación para la fertilización en vitro.

Se inicia con clomifeno 50 mg a partir del 3° o 5° día del ciclo durante 5 días, a continuación se administra 1500(2 amp) de hGM diarias o en días alternos hasta que el beta estradiol alcance los 800 o 1200 pg/ml. A las 48 horas de la última dosis de hGM se inyectan 10 000UI de hCG. Las relaciones sexuales se inician 12 horas después.

García y col. describieron 3 grupos de respuesta a la estimulación con hMG mas hCG. Dicha clasificación está basada en los niveles séricos de E2 en el día de administración de hCG:

- a) respuesta estrogénica baja: E2 menor de 300 picogramos/ml.
- b) respuesta estrogénica normal: E2 de 301 a 600 pg/ml.
- c) respuesta estrogénica alta : E2 mayor de 601 pg/ml.

Esta clasificación tiene importancia pronóstica, ya que en la respuesta baja, el porcentaje de embarazo es inferior al 5%, en cambio en la normal o alta el porcentaje se incrementa hasta en un 25 a 35%. Cabe mencionar que es indiferente a lo mostrado anteriormente la respuesta que se puede presentar en cualquiera de los tres grupos.

Las alteraciones que se pueden presentar con la estimulación de hMG es fractura de la zona pelúcida y celulas de la granulosa se presenta en un 10% de las pacientes que se estimulan con esta hormonas. El segundo ,no es más que el resultado de una luteinización temprana pero que se asocia con frecuencia a la fragmentación de los embriones o a una disminución en el porcentaje tanto de fertilización como de embarazo. (41)

III)ESTROGENOS

La acción antiestrogénica del clomifeno sobre el moco cervical puede mejorarse asociando estrogenos en la fase preovulatoria. Es necesario elegir cuidadosamente el estrógeno y la dosis a emplear para evitar retrasar la ovulación.

La asociación con benzoato de estradiol,5mg a los 7 días de finalizar el tratamiento con clomifeno a determinado respuestas irregulares o paradojicas ya que si bien mejora el moco cervical, la ovulación se atras. Se prefiere etinilestradiol,0,02mg a 0,04mg/día durante 2 días preovulatorios, o estrogenos conjugados equinos,1,25-2,50mg/día durante el mismo período, a los preparados de estriol o estrona, ya que la mejoría del moco es más intensa. Es raro observar alteraciones en la ovulación a estas dosis con esta asociación.

IV)PROGESTERONA NATURAL O DEHIDROGESTERONA.

Para el tratamiento de la posible insuficiencia luteínica hemos empleado la administración de progesterona o progestageno no luteolíticos en la fase posovulatoria.

La progesterona natural se administra intramuscular(50-100)MG o por vía vaginal o rectal 50mg al día.

La dehidrogesteron se administra por vía oral en dosis de 20 mg diarios .Solo se utilizan si los controles de progesterona

en plasma son normales y en la biopsia de endometrio muestra una insuficiencia progestacional,

Si la progesterona en plasma esta por abajo de 10ng/ml se incrementa la dosis de clomifeno + hCG o se cambia a otra pauta de inducción.

V)DEXAMETASONA

La supresión adrenal con cortisona era el método empleado para inducir la ovulación, antes de la introducción del clomifeno.

Recientemente han aparecido algunos trabajos reconociendo un incremento en la tasa de embarazos al asociar, simultáneamente el clomifeno en el esquema habitual, a la dexametasona en dosis de 0,5mg/ dia.

Se aconseja utilizar esta asociación cuando falla la inducción con clomifeno, aparecen insuficiencias luteínicas o cuando el moco es hostil. En este último caso la asociación de la dexametasona permite reducir las dosis de clomifeno mejorando indirectamente la prueba postcoito (Sims Huner).

RESULTADOS

Se puede observar una tasa de ovulación en el 71.8% y la importancia que tiene la integridad del eje hipotálamohipofisario-ovárico para el éxito del clomifeno.

Efectos secundarios:

Son leves y poco frecuentes si no se sobrepasa las dosis recomendadas. El más frecuente es la hiperestimulación ovárica, otros como sofocos, náuseas, cefaleas, trastornos visuales, caída de cabello. son raros y ceden al suspender el tratamiento.

hMG + hCG

En 1964, Donini obtiene una mezcla de FSH y LH a partes iguales extraída de mujeres menopáusicas, de ahí el nombre de gonadotrofinas menopáusicas humanas (hMG).

La hMG contiene aproximadamente 75UI de FSH y 75UI de LH con variación de \pm 5UI que afectan no sólo al preparado comercial sino a distintos lotes de un mismo producto.

Recientemente se ha comercializado la FSH pura que contiene 75UI de FSH y menos de 1UI de LH, indicada para inducción de la

ovulación en casos de sindrome de ovario poliquistico en los que el nivel endógeno de LH está elevado, en las estimulaciones de la ovulación de FIV Y EN PACIENTES EN QUE LA hMG no ha lla respondido adecuadamente

Tanto la administración de FSH pura como de hMG debe ir segui da de una dosis de : hCG para provocar el pico de LH consiguien do con ello la ovulación.La dosis única de hCG varía entre 10, 000 y 5,000 UI y debe administrarse a las 50 horas de la últi ma dosis de hMG

En la inducción de la ovulación por anovulación crónica sólo deben emplearse gonadotrofinas luego de 3 o 6 ciclos con clomi feno y después de haber excluido una hiperprolactinemia cuyo tratamiento específico es la bromocriptina.

Uno de los problemas que se tiene con el uso de hMG es la rela ción 1:1 en la concentración de FSH y LH, la cual antifisioló gica. Está bien establecido que los niveles de FSH están más e levados que los de LH durante el comienzo de la fase folicular y aún durante los últimos días de la fase luteínica: de esta manera se lleva a cabo el efecto de reclutamiento folicular.

También existe una clasificación para valorar la respuesta a la estimulación con hMG

- a) respuesta estrogénica baja:E2 menos de 400pg/ml.
- b) respuesta estrogénica normal:E2 de 401 a 1000pg/ml.
- c) respuesta estrogénica alta de :E2 mayor de 1001pg/ml.

SE encuentra una respuesta de un 80% De las mujeres estimula das en esta forma. (41)

Se inicia el tratamiento con 2 ampollas diarias el 3 er día del ciclo, si al 9 día no hay evidencia de folículos antrales por ecografía y los estrógenos permanecen bajos se suspende el tratamiento reiniciandolo al siguiente con 3 ampollas, si con 4 no se obtiene respuesta se asocia FSH pura 150UI dia rias el 3º y 4º del ciclo, si se ha obtenido ovulación pero no embarazo se repite esta terapéutica pero en forma alterana pa para evitar hiperestimulación

El índice varía del 55 al 90% Y EL DE GESTACIONES DEL 25 AL 50%. (42)

GnRH

Las hormonas hipotalámicas liberadoras de gonadotrofinas (GnRH) se conocen también bajo las siglas LHRH(Hormona liberadora de hormona luteinizante),,y fueron sintetizadas por Schally y franchimont hacia 1971.

Actúan a nivel hipofisiario,estimulando la síntesis de gonadotrofinas,fundamentalmente LH, de una forma intermitente,lo que produce picos de FSH y LH.El hipotalámico envía descargas pulsátiles de GnRH,hecho fisiológico de gran importancia en su aplicación terapéutica.

Se han analizado análogos más activos,por su menor capacidad de degradación enzimática y por su afinidad a los receptores hipofisiarios.

Tanto la GnRH como sus análogos estimulan el eje hipofisogonadal si se administran en forma pulsátil,pero la inyección continua bloquea los receptores convirtiéndose en inhibidora de dicho eje.

Aunque está indicada en los hipogonadismos hipogonadotropos, síndrome de Kallmann , anorexia nerviosa y otras amenorreas de origen hipotalámico, también se emplea en la anovulación crónica cuando los pulsos de GnRH se encuentran alterados, cuando falla la terapéutica con clomifeno y/o hMG + hCG, o cuando se produce hiperstimulación con estos fármacos.

Las bombas de infusión están preparadas para dar pulsos de 1 a 3 minutos deduración cada 30,60,90 y 120 minutos.La solución de GnRH puede efectuarse con agua destilada, o en solución fisiológica en cantidad suficiente como para que la administración dure un mínimo de 15 días.Las dosis de GnRH oscilan entre 10 y 20 microgramos por pulso.Se monitoriza mediante la temperatura basal, estradiol, progesterona y ecografía.El ascenso térmico y la progesterona nos indicarán que la ovulación se ha producido. La vía endovenosa es más eficaz que la subcutánea,pero existe el riesgo de tromboflebitis, embolismo y sepsis.

Las concentraciones de FSH Y LH se comienzan a elevar a las 34 horas de aplicada la GNRH (43)

En mujeres con ovario poliquístico en un estudio se encontró que el 76% presentó ovulación y un 28% Embarazos . (44)

EPIMESTROL

El epimestrol (3 metilester 17 epiestriol), es un estrógeno débil, actúa como tal a diferencia del clomifeno provocando un feedback positivo sobre el sistema hipotálamo-hipofisario determinando la secreción de FSH y LH.

La secreción de LH es más intensa y precoz que la de FSH, produciendo además un incremento de la reserva hipofisaria de esta hormona.

El epimestrol aumenta los niveles basales de PRL por lo que no debe emplearse en los síndromes que cursan con hiperprolactinemia. Puede ser útil en la anovulación crónica, y en la insuficiencia luteíñica, no eleva la androstenediona y testosterona, como el clomifeno, por lo que podría ser útil en los hirsutismos de origen ovárico no sensibles al clomifeno.

La dosis media en la inducción a la ovulación es de 10 mg diarios durante los 10 días primeros del ciclo. NO parece útil elevar las dosis o la duración del tratamiento. Las tasas de embarazo son menores que con el clomifeno, se reserva su uso para pacientes hirsutas o presentan efectos secundarios al clomifeno. (42).

BROMOCRIPTINA

Es un péptido cíclico derivado del ácido lisérgico, alcaloide ergótico semisintético, con mínima acción ergótica pero, como agonista dopamínérgico, capaz de actuar sobre el hipotálamo y la hipófisis, reduciendo la producción de prolactina.

Se sabe que la TRH y la serotonina, entre otras producen un incremento en la PRL a nivel hipotalámico, existe un factor inhibidor de la PRL que es el PIF, que puede ser la propia dopamina o una sustancia afín, por ello la acción inhibidora de la bromocriptina sobre la PRL.

La bromocriptina está contraindicada en las coronariopatías, enfermedades vasculares periféricas y en la hipertensión arterial.

ALTERACIONES EN EL FACTOR ENDOCRINO COMO CAUSA DE ESTERILIDAD

La esterilidad es un problema común de salud, que se ha visto incrementado en los servicios de ginecología. El factor endocrino ovárico en la mujer ocupa un primer lugar - en los problemas de anovulación, sin embargo se desconoce la magnitud del mismo en nuestro servicio y los resultados del mismo con la metodología y tratamiento a nuestro alcance siendo necesario el análisis, que de base científica a nuestras actividades.

OBJETIVO GENERAL.

Conocer la epidemiología de la esterilidad de causa endocrina.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Reconocer la primera causa de esterilidad endocrina.

Conocer los resultados del tratamiento establecido.

HIPOTESIS

Las características de las parejas estériles que acuden a nuestro servicio son semejantes a las reportadas nacionalmente.

La esterilidad de causa endocrina ocupa el primer lugar en la etiología de la misma.

El tratamiento resuelve el 60% de los casos.

HIPOTESIS DE NULIDAD

Las parejas estériles que acuden a nuestra unidad tienen diferentes características a las reportadas nacionalmente.

La alteración del factor endocrino se presenta raramente en las parejas estériles de esta unida.

No hay ninguna respuesta favorable al tratamiento dado para estos casos.

METODOLOGIA

Se realizó un estudio observacional,transversal,retrospectivo y descriptivo que constó de los siguientes parámetros.

GRUPO DE ESTUDIO

Mujeres menores de 25 años con 2 años de exposición al embarazo sin uso de método anticonceptivo,mujeres de 25 a 30 años con un año de exposición al embarazo;y mujeres de 30 a 35 años con 6 - meses de exposición al embarazo, que se demostró en ellas alteraciones en el factor endocrino como causa de esterilidad.

El diagnóstico estuvo apoyado en el perfil hormonal principalmente, así como la curva termica , la biopsia de endometrio y características clínicas de la paciente.

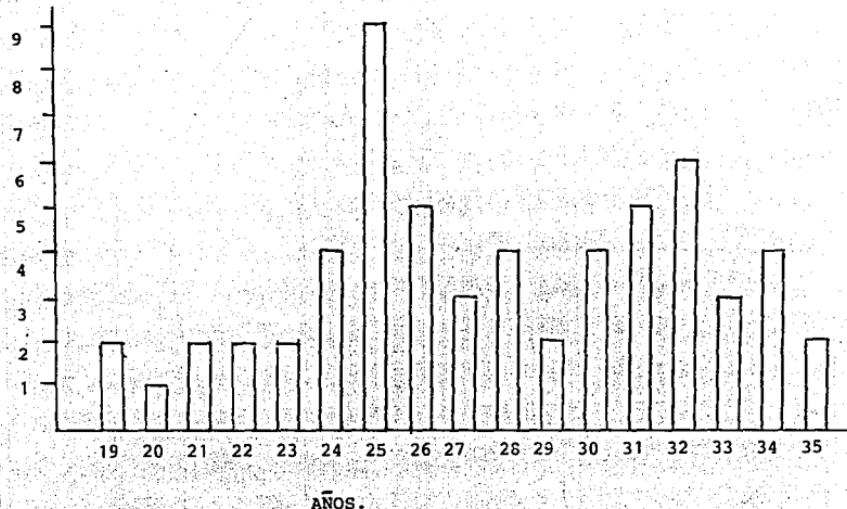
Se excluyeron aquellas que presentaron otro factor de esterilidad alterado, así como aquellas que no aceptaban los métodos diagnósticos.

RESULTADOS.

Se revisaron los expedientes de 60 pacientes las cuales cumplían con los requisitos mencionados en el grupo de estudio.

El promedio de edad fue de 26.6 años de edad.el 70% de la pacientes presentó una esterilidad de dos años previo al inicio del protocolo de estudio.

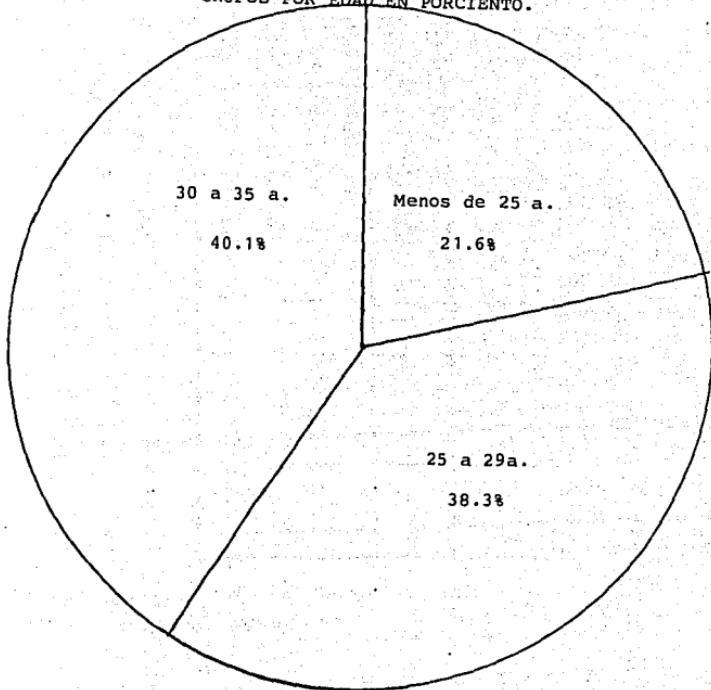
grupos por edad.



-62-

Archivo del Hospital Gral Regional Puebla No. 36
Servicio de ginecología.
consultorio # 28

GRUPOS POR EDAD EN PORCENTAJE.



Archivo del hospital Gral. Regional Puebla #36
servicio de ginecología.
consultorio # 28

En cuanto a las características físicas de estas pacientes encontramos que el 66% mostro un sobrepeso que va de los 10 kilos hasta los 25, un 20 % se encontró dentro de su peso ideal y un 13% estuvo abajo de supeso ideal en un promedio de 5 kilos.

PESO CORPORAL

Kg de +	PAC	%
10	10	16.68
15	10	16.68
20	12	20.08
25	8	13.38
TOTAL	40	66.58

Archivo del Hospital Gral Regional Puebla #36
servicio de ginecología.

Del total de las 60 pacientes 15 presentaron esterilidad secundaria (25%) entendiendo con ello que ya una vez presentaron gestación sin volver a embarazarse. Las otras 45 presentaron esterilidad primaria (75%).

En cuanto al trastorno endocrino ovarico más frecuentemente hallado en nuestras pacientes fué como se muestra a continuación.

TRASTORNO ENDOCRINO.

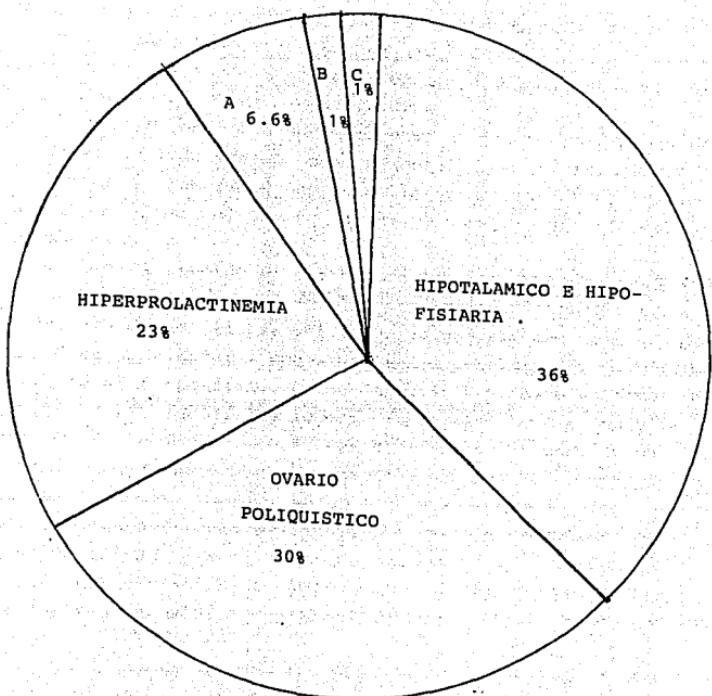
HIPOTALAMICO E HIPOFISARIO	22	36%
OVARIO POLIQUISTICO	18	30%
HIPERPROLACTINEMIA	14	23%
HIPOTIROIDISMO	4	6.6%
S.DE CUSHING	1	1.6%
INSUFICIENCIA OVARICA	1	1.6%
TOTAL	60	100%

TABLA 2

Expedientes clínicos del servicio de Ginecología.

consultorio 28

TRASTORNOS ENDOCRINOS



- A. HIPOTIROIDISMO
- B. INSUFICIENCIA OVARICA
- C. S. DE CUSHING.

ARCHIVO DEL HOSPITAL GRAL REGIONAL PUEBLA NO.36.
Servicio de ginecología.
consultorio #28

COMENTARIO

Como podemos observar el grupo de 30 a 35 años se ve afectado en un mayor porcentaje, seguido por el grupo de 25 años, esto parece deberse a que al incrementarse la edad, la preocupación por el embarazo empieza a tomar mayor interés.

También encontramos a la obesidad como un factor predisponente para la esterilidad, ya que como hemos visto el tejido graso juega un rol muy importante dentro de la aromatización de los andrógenos y en el metabolismo de los estrógenos, produciendo estrógenos débiles.

En cuanto al trastorno endocrino ovárico más frecuentemente alterado en estas pacientes fue el hipotalámico e hipofisiario, lo cual concuerda con la literatura en la que nos menciona que la gran mayoría de mujeres con anovulación, pertenecen a este grupo. En cuanto al tratamiento, pues la perdida de peso en estas pacientes sería lo ideal pero como se ha visto en la consulta externa en ocasiones se incrementa el peso, siendo imposible con ello tener una respuesta adecuada con los inductores de la ovulación.

De los inductores de la ovulación más usado en nuestra unidad es el clomifeno que de acuerdo a la literatura es el más utilizado. A continuación le siguen el uso de las gonadotropinas menopáusicas humanas y las gonadotropinas corionicas en combinación con el clomifeno.

Sin embargo no ha habido resultados óptimos, tal vez las pacientes no lleven el tratamiento en forma adecuada, o no se les explique en forma correcta la forma de aplicación. Así como en las obesas que se les debe explicar el porque deben perder peso.

Por lo tanto concluimos que :

Las mujeres mayores de 30 años se ven mayormente preocupadas por su esterilidad incrementando con ello su visita al ginecólogo para su tratamiento.

Las obesas tienden más a la esterilidad, que una mujer que está en su peso ideal.

La alteración a nivel hipotalamo e hipofisiario es la más frecuente en nuestra unidad como causa de esterilidad endocrino o váríca.

El tratamiento no es llevado como se preescribe o no es el adecuado para la paciente que no ha logrado el embarazo en 6 meses.

-69-
BIBLIOGRAFIA

- 1.Lockhart,R.;Hamilton,G.: Sistemas viscerales. En:Anatomia Humana.Ed 1 Interamericana,1981.398-400.
- 2.Testut,L.;Latarjet,A.:Glándulas de secreción interna o glándulas endocrinas.Ed 1 Salvat,1988.1076-1089.
- 3.Testut,L.;Latarjet,A.:Organos genitales de la mujer. En Anatomia humana.Ed 1 .Salvat,1988.1170-1188.
- 4.Scott,R.;Hodgen,P.:El folículo ovárico:ciclo vital de un reloj pélvico,.En actualización en la endocrinología de la reproducción.Ed 1 interamericana,1991.537-547.
- 5.Moore,K.:Inicio del desarrollo humano. En embriología clínica. Ed4a. interamericana,1988.19-39.
- 6.Speroff,L.:El ovario desde la concepción hasta la senectud. En Endocrinología ginecológica e infertilidad.Ed2. 99-141.
- 7.Lawrence,L.:Características y control del ciclo menstrual normal. En clínicas de ginecología y obstericia.Ed INteramericana 1990.263-287.
- 8.Comparato ,M.:Hormonas sexuales. En Terapeútica hormonal en ginecología.Ed 2a.El ateneo,1990.16-39.
- 9.Veldhuis,J.;Johannes,D.:El generador de pulsos hipotálmicos:el núcleo reproductor. En:Actualización en la endocrinología de la reproducción.Ed 1a. 1991.525-535.
- 10.Williams ,R.:Los ovarios y las mamas. En:tratado de endocrinología,.Ed 6a.Interamericana,1984.377-403.
- 11.Barry,R.:Hormonas esteroideas en la reproducción.Ed1 Interamericana,1991.549-573.
- 12.Comparato,M.:Hormonas sexuales. En:terapeútica hormonal en ginecología.Ed 2a.El ateneo,1990.16-39.
- 13Nava,M.:Conducta diagnóstica terapeútica y resultados del factor neuroendocrino en la esterilidad.Ginec Obstet Mex.59:75-80;+991
- 14.Asch,R.:Anovulación.EN avances de la reproducción humana.Ed 1a Panamericana 1988.156-163.
- 15.Casper,R.:Trastornos del generador de pulsos hipotálmicos. En actualización en la endocrinología de la reproducción,1991,592 602.

16. Comaparto,M.: Terapaeutica hormonal de las alteraciones del ciclo. En terapéutica hormonal en ginecología. Ed 2a. El ateneo 1990. 91-92.
17. Romero ,G.:Correlación entre hiperprolactinemia y galactorrea. Ginec Obstet MEX;57:294-297.1989.
18. Katz,M.:Trastornos hiperprolactinémicos. En actualización en la endocrinología de la reproducción. Ed 1a. Interamericana,1991. 605-621.
19. Asuki,A.:Occult hyperprolactinemia in infertile women. Fertil Steril;60(3).423-427,1993.
20. Huang,O.:Transient Hyperprolactinemia in Infertile women with Luteal phase deficiency. Obstet Gynecol.78(4):651-655,1991.
21. Cheung,A.: Síndrome de ovario poliquístico. En actualización en la endocrinología de la reproducción. Ed Interamericana,1991.637 647.
22. Buyalos,R.:No accute effect of physiological insulin increase on dehydroepiandrosterone sulfate in women with obesity and/or polycystic ovarian disease. Fertil Steril;56(6) 1179-82.1991.
23. Takai,I.:Three TTypes of polycystic ovarian syndrome in relation to androgene function. Fertil Steril.56(5):856-862,1991.
24. Levin,J,:Is the inappropriate gonadotropin secretion of patients with polycystic ovary syndrome similar to that of patients with a adult-onset congenital adrenal hyperplasia. Fertil Steril 56(4) 635-640 1992.
25. Dahlgren,E.:Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965:long term follow up focusing on natural history and circulating hormones. Fertil Steril 57(3) 505-513.1992.
26. Rosas,A.:Clasificación de la esterilidad Por problemas ovulatorios. Revista latinoamericana de esterilidad. 6(2) 48
27. Asch,R.:Fase L=utea inadecuada. En avances de la reproducción - humana. Ed 1a. Panamericana.1988. 199-203.
28. Suh,B,:Altered luteinizing hormone pulse frequency in early follicular phase of the menstrual with luteal phase defect patients in women. Fertil Steril.60(5) 800-805.1993.
29. Soules,R.:Prolactin secretion and corpus luteum function in wo

- men with luteal phase deficiency. *J clin endocrinol metab.* 72:645-647.
30. Sam, E.: Gonadotropin and ovarian hormone dynamics in luteal phase defects. *Am J. Obstet Gynecol.* 166(2) 652-657, 1992.
31. Lencioni.: *Tiroides, pancreas y suprarrenales en la relación con la fertilidad y esterilidad humana. En manejo de la esterilidad Interamericana.* Ed 1. 476-500. 1987.
32. Wakin, A.: Thyroid hormones in human follicular fluid and thyroid hormone receptors in human granulosa. *Fertil Steril.* 59(6) 1187-1190, 1993
33. Willians R.: *Tiroides. En tratado de endocrinología.* Ed6a. Interamericana, 1989, 700-720.
34. Shaker, A.: Absence of effect of adyuvant growth hormone therapy on follicular responses to exogenous gonadotropins in women: normal and poor responders. *Fertil Steril.* 58(5) 919-923. 1992.
35. Ovesen, P.: Growth hormone secretory capacity and serum insulin-like growth factor levels in primary infertile, anovulatory women with regular menses, *Fertil Steril.* 57(1) 97-101. 1992.
36. Bronte A.: Ovarian response to menopausal gonadotropins in groups of patients with differing basal growth hormone levels. *Fertil Steril.* 58(1). 32-6. 1992.
37. Mag, C.: *Análisis Panorámico del estudio de la Pareja estéril Revista latinoamericana de esterilidad.* 6(2). 47-48. 1992
38. Comaparato, M.: *Diagnóstico de las alteraciones hormonales. En terapéutica hormonal de la ginecología.* Ed2a. El ateneo, 1990. 39-56.
39. Ruiz, V.: *Nuevas Tecnologías en el estudio y control de la función ovulatoria.* RevLAT Esteril. 6(2). 49-61. 1992
40. Asch, R.: *Estimulación e Inducción a la ovulación. En avances en la reproducción humana.* Ed 1a. Panamericana 1988. 192-198.
41. Garcia, J.: *Novedades en la hiperestimulación de la ovulación.* Rev Iber. de fert. 7(1). 41-44. 1990.
42. Comaparto, M.: *Terapéutica hormonal en la esterilidad.* Ed2a. El ateneo 1990. 127-145.
43. Segal, S.: *Gonadotropin releasing hormone agonist versus human chorionic gonadotropin in for triggering follicular amduration in invitro fertilization.* *Fertil Steril.* 57(6) 1254-1258. 1992.

44. Filicori, M.: Endocrine response determines the clinical outcome of pulsatile gonadotropin releasing hormone ovulation induction in different ovulatory disorders. *J clin. Endocrinol.* Met/72.965 1991.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

MEMORANDUM INTERNO

Al DR. CELESTINO BERISTAIN MARTINEZ.
JEFE DIVISION GINECOLOGIA.
Presente:
Del DR. MANUEL GARZON LAZCANO.

Ref. 6061/106

Fecha 15 diciembre 1993

Asunto: PROTOCOLO DE INVESTIGACION.

Por éste medio le comunicamos que su protocolo de investigación titulado "ALTERACIONES ENDOCRINO OVARIAS EN LA ESTERILIDAD", en colaboración con la Dra. Rosa María Boleños Candelas Residente de Ginecología y Obstetricia fué revisado y aprobado para su realización por el Comité de Investigación de éste Hospital quedando registrado con el No. 411/93/98.

Atentamente
"SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL"

DR. MANUEL GARZON LAZCANO.
Jefe DIVISION DE EDUCACION MEDICA
HGR No. 36 PUEBLA.

CALM. "MANUEL AVILA CAMACHO"
HOSP. CLAL. REGIONAL No. 36
PUEBLA



I.M.S.S.

Jefatura de División de
Enseñanza e Investigación