



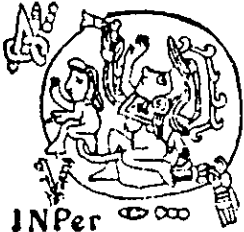
11204
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO 7

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

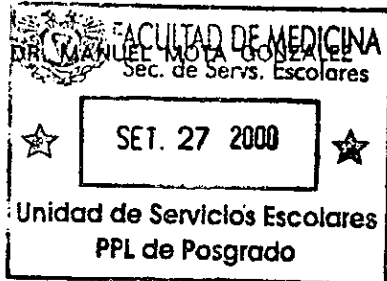
GLANDULA SUPRARRENAL Y GLANDULA
TIROIDES EN LA REPRODUCCION HUMANA EN UN
GRUPO DE PACIENTES DE LA CLINICA DE
ESTERILIDAD DEL INSTITUTO NACIONAL DE
PERINATOLOGIA

T E S I S
PARA OBTENER EL TITULO DE:
E S P E C I A L I S T A E N :
B I O L O G I A D E L A R E P R O D U C C I O N
H U M A N A
P R E S E N T A :
DR. ELIAS MARIANO GARRIDO HADAD

283467



TUTOR:



MEXICO, D. F.

2000



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

AGRADECIMIENTOS

A mi madre por todo su apoyo, confianza y amor, y sin quien hubiera sido imposible lograr esta meta.

A mis abuelos que por su gran entusiasmo y sabios consejos logre esta meta.

A mis hermanos por su apoyo y cariño.

A mis maestros ya que sin sus enseñanzas esto no hubiese sido posible.

A mi asesor por su ayuda en la realización de esta tesis.

Y en especial a mi esposa, Luisa, por su apoyo y su comprensión así como darme su amor y acompañarme en todo momento. Gracias.

Agradezco a todo el Instituto Nacional de Perinatología su atención para conmigo durante la especialidad, en especial al departamento de Andrología, Endocrinología, Esterilidad y Reproducción asistida.

INDICE

I INTRODUCCION

II MARCO TEORICO

III JUSTIFICACION

IV OBJETIVOS

V HIPOTESIS

VI MATERIAL Y METODOS

VII RESULTADOS

VIII DISCUSION

IX CONCLUSIONES

X BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCION

Actualmente se considera que la incidencia de esterilidad en las parejas de nuestro medio es del 15% y su tendencia va en aumento debido a la coexistencia de múltiples factores como son enfermedades endocrinas, enfermedades de transmisión sexual, primer embarazo a edades tardías, uso indiscriminado de anticonceptivos entre otras.

Cuando la esterilidad se investiga por factores se observa que él mas afectado es el tuboperitoneal que puede ir desde una 15 a 55 porciento según las series estudiadas, y en segundo termino se encuentra el factor endocrinológico, que según la opinión de muchos biólogos podría ser uno de los más fáciles de corregir.

Entre las patologías más comunes que afectan en factor endocrinológico se encuentran el llamado Síndrome de Ovarios Poliquísticos (SOP) como el principal elemento a corrección. Sin embargo posterior a este se encuentra la Hiperprolactinemia y posteriormente las patologías de la Glándula Tiroides y por ultimo el de la Glándula Suprarrenal.

Hay series reportadas en la patología endocrinológica que indican que las enfermedades de la Glándula Tiroides pueden estar prevalente en la población abierta hasta en un 7 % y de la Glándula Suprarrenal hasta de un 3%, estas alteraciones se presentan comúnmente en mujeres en edad reproductiva.

MARCO TEORICO

GLÁNDULAS SUPRARRENALES

Las suprarrenales son dos glándulas triangulares situadas sobre los riñones y pesan alrededor de 5 gramos cada una. Se dividen en dos zonas: exterior o corteza (representa las cuatro quintas partes de la glándula) e interior o medula. La corteza se subdivide en 3 partes: glomerular, fascicular y reticular; se origina del mesodermo y secreta 4 grupos principales de hormonas: 1) Glucocorticoides, 2) Mineralocorticoides, 3) Andrógenos y, 4) Estrógenos. La medula suprarrenal se origina del tejido ectodérmico y secreta catecolaminas, en particular adrenalina y noradrenalina.

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

El síndrome conocido como hiperplasia suprarrenal congénita es debido a un defecto de las enzimas participantes en la síntesis del cortisol.

La mayoría de las enzimas esteroidogénicas son miembros del grupo de oxidases del citocromo p450 las cuales contienen cerca de 500 aminoácidos y reciben su nombre por la capacidad de absorber la luz a 450 nanómetros. Cuatro enzimas del grupo del citocromo p450 participan en la síntesis de esteroides suprarrenales: 1) citocromo p450_{sc} (antes 20,22 desmolasa) se encuentra en las mitocondrias y media el desdoblamiento de la cadena lateral del colesterol; 2) la citocromo p450_{c11} también está en las mitocondrias y cataliza la 11 hidroxilasa, 18 hidroxilasa y la 18 metiloxidasa; 3) la citocromo p450_{c17} se halla en el retículo endoplásmico y media las actividades de la 17 alfa hidroxilasa y la 17,20 liasa; 4) la citocromo p450_{c21} controla la hidroxilación en posición de los glucocorticoides y los mineralocorticoides.

En el retículo endoplásmico de las células gonadales la p450aro media la aromatización de los andrógenos que se convierten en estrógenos. Dos enzimas no pertenecientes al grupo del citocromo p450 también participan en la síntesis de esteroides suprarrenales; ambas se encuentran en el retículo endoplásmico y son: la deshidrogenasa de la 3 beta hidroxisteroides y la deshidrogenasa de la 17 beta hidroxisteroides. La primera cataliza la conversión de los esteroides de la 4 delta en esteroides delta 5 y la segunda convierte la androstendiona en testosterona. (1).

FISIOPATOLOGIA

El bloqueo de la síntesis del cortisol ocasiona disminución de la concentración del cortisol circulatorio, estimulando la secreción de ACTH hipofisario y la aparición de hiperplasia suprarrenal. (1)

La situación normal permite que con cierta independencia funcione adecuadamente el “eje hipotalamo-hipofisis-corteza suprarrenal”, cada cual regulado por retroalimentación de las hormonas de sus respectivas glándulas “meta” (principalmente estrógenos en el caso del ovario y cortisol en el caso de la suprarrenal). Cuando por un defecto de la transcripción genética la corteza suprarrenal no tiene capacidad de elaborar en forma adecuada cualesquiera de las enzimas señaladas, no es posible producir suficiente cortisol para las demandas orgánicas, lo cual induce una hipersecreción de hormona adrenocorticotropica (ACTH) por parte del sistema hipotálamo hipófisis. Este exceso de ACTH estimula inadecuadamente la zona reticular de la corteza, induciendo un exceso de producción androgénica (2)

La hormona adrecorticotrofica ejerce su principal acción en el paso entre el colesterol y la pregnenolona estimulando la esteroidogenesis suprarrenal, La producción de ACTH esta regulada por la cantidad de cortisol. (3)

Se han sugerido algunos factores que pueden estar involucrados en el crecimiento suprarrenal fetal y por lo tanto en la hiperplasia suprarrenal. Se ha demostrado la presencia de dos factores de crecimiento, el factor de crecimiento símil de insulina II (IGF-II) y el factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF), en la glándula suprarrenales fetales humanas, y la expresión de IGF-II y bFGF es incrementado por la ACTH. (4) Han postulado que la IGF-II es la responsable del crecimiento de la hiperplasia suprarrenal a consecuencia de la mayor producción de ACTH. (5)

El aumento de andrógenos produce dos efectos patológicos: por retroalimentación inhibe la secreción de gonadotropinas, interfiriendo así con la estructura cortical y la función ovárica y, por otra parte, en los tejidos sensibles, a ellos induce una diferenciación masculina en grado variable de los genitales, que se manifiesta en forma descendente desde los conductos de Muller y Wolf hasta los derivados del seno urogenital y de la cloaca, todo los cuales concurre a una morfología ambigua que constituye el llamado " intersexo femenino ", antiguamente " pseudohermafroditismo femenino ". Cuando el bloqueo aparece tardíamente, da lugar a una virilización en una paciente que previamente tenía una morfología absolutamente femenina, si bien puede ser un poco infantil. (6-7-8-9).

Las pacientes con Pseudohermafroditismo femenino, tienen gónadas y un cariotipo femenino (ovarios y cariotipo XX) y grados variables de virilización genital externa. Debe reconocerse que no hay ninguna anomalía cariotípica, ninguna anomalía de los ovarios o de su capacidad funcional y ninguna anomalía del desarrollo genital interno en este trastorno. Por lo tanto el útero, las trompas y los ovarios son normales y, a menudo es posible la función reproductora una vez instituido el tratamiento apropiado. El hermafroditismo femenino en general es resultado de anomalías enzimáticas involucradas en la biosíntesis de los esteroides suprarrenales, lo que provoca Hiperplasia Suprarrenal Congénita. (3)

Se han descrito deficiencias enzimáticas en cada paso de la vía de biosíntesis:

DEFICIENCIA DE LA COLESTEROL 20,22- DESMOLASA o
DEFICIENCIA DE LA 20-HIDROXILASA.

Se ha descrito un grupo de lactantes con severa insuficiencia suprarrenal, marcada acumulación de lípidos en las glándulas suprarrenales y los testículos, en los varones, genitales externos femeninos y un sistema ductal masculino. Debido a la alteración en la formación de la testosterona puede observarse alteración en la masculinización de los genitales externos y del seno urogenital. No hay 17 cetoesteroides en la orina (las mujeres con este problema no presentan anomalías en los genitales). Se dice en general que este trastorno no es compatible con la vida. También se le conoce con Hiperplasia Suprarrenal Lipóide Congénita.

En pacientes que ha sobrevivido a la lactancia se observa una severa insuficiencia suprarrenal con un desequilibrio electrolítico de tipo Addisoniano. Debido al bloqueo temprano de la biosíntesis de los esteroides no hay cortisol en la circulación ni cantidades apreciables de aldosterona o testosterona. Su falla radica en la conversión del colesterol en pregnenolona ya que necesita la hidroxilación del colesterol en las posiciones 20 y 22 y la presencia de la enzima citocromo p450. (3)

El trastorno es transmitido de manera autosómica recesiva. El tratamiento de los pacientes que sobreviven incluye administración de mineralocorticoides, glucocorticoides y, en la época de la pubertad, andrógenos.

DEFICIENCIA DE LA 17 ALFA-HIDROXILASA.

Cuando hay ausencia de la 17 alfa-hidroxilasa hay deficiencia de los esteroides C21 derivados de la pregnenolona y la progesterona y de los esteroides C19 derivados de la 17 alfa-hidroxipregnenolona y la 17 alfa-hidroxiprogesteroa.

Los hombres con este trastorno tendrían pseudohermafroditismo con deficiencia del desarrollo de las características sexuales secundarias, que varían desde genitales externos femeninos con un aspecto normal y vagina en fondo de saco hasta hipospadias con un pene pequeño. El grado de la anomalía refleja la severidad del bloqueo enzimático.

En el caso de la mujer están aumentadas las tasas secretoras de los precursores de los 17-hidroxilados, estos incluyen la progesterona, la 11-desoxicorticosterona y la corticosterona. Si bien estos permiten la supervivencia de la paciente, tiene secuelas de hipertensión y alcalosis hipopotasémica. Como es de esperar hay una insignificante producción de estrógenos lo que trae un infantilismo sexual. El pronóstico reproductivo es malo en estas pacientes. (3)

DEFICIENCIA DE LA 17,20-DESMOLASA o LIASA.

La deficiencia de la 17,20-desmolasa o liasa solo afecta la síntesis de los andrógenos (y los estrógenos consiguientes).

Esta entidad causa alteración principalmente en el hombre donde tiene su mayor aparición ocasionando grados variables de afectación genital que van desde genitales ambiguos, con testículos inguinales o intrabdominales, hasta penes pequeños con hipospadias y en ocasiones con presencia de vagina en fondo de saco. En la mujer generalmente ocasiona infantilismo sexual teniendo como repercusión una mala respuesta reproductiva.

En pacientes hombres se ha demostrado mejoría en cuanto al crecimiento del pene y desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, con la administración de andrógenos externos cuando el diagnostico se ha hecho en forma temprana.

Esta alteración tiene una transmisión sexual autosómica dominante o recesiva ligada al cromosoma X. (3)

DEFICIENCIA DE LA 11 BETA-HIDROXILASA.

La 11-hidroxilación representa el paso final de la biosíntesis de cortisol y corticosterona. En el ser humano la enzima 11 beta-hidroxilasa es exclusiva de la corteza suprarrenal. Dado que la deficiencia de la 11 beta-hidroxilasa lleva a una menor secreción de cortisol, se produce un aumento compensador en la secreción de ACTH, lo que da como resultado en una aumento en la biosíntesis y la secreción de 11-desoxiesteroides.

A consecuencia de esto puede producirse las siguientes aberraciones:

- 1) niveles disminuidos de cortisol en plasma, de tetrahydrocortisona en la orina.
- 2) niveles plasmáticos aumentados del 11-desoxicortisol y la 11-desoxicorticosterona y excreción urinaria aumentada de los derivados tetrahydro de estos esteroides.
- 3) Excreción aumentada de los 11-desoxi-17-cetosteroides (estas sustancias derivan sobre todo de la dehidroepiandroterona y etiocolanolona).
- 4) niveles plasmáticos aumentados de ACTH y de la subunidad beta de la hormona estimulante de los melanocitos y actividad de renina en el plasma y tasas de secreción de aldosterona disminuidas.

En la clínica la deficiencia de la 11 beta-hidroxilasa en el hombre causa hipertensión y pubertad precoz y en la mujer ocasiona además de esto virilización. La virilización se debe a la producción excesiva de andrógenos suprarrenales y puede manifestarse como un rápido crecimiento somático inicial con cierre temprano de las epifisis, agrandamiento del pene, aparición prematura de vello púbico y axilar, hipoplasia mamaria y amenorrea. La hipertensión es resultado de la superproducción de desoxicorticosterona.

El tratamiento de la deficiencia de la 11 beta-hidroxilasa consiste en la administración de cantidades suficientes de glucocorticoides exógenos como para inhibir la producción de ACTH, para suprimir así la secreción de andrógenos y desoxicorticosterona suprarrenal. Como en otras formas de hiperplasia suprarrenal congénita, la administración excesiva de glucocorticoides puede inhibir el crecimiento lineal. Además, si bien la producción de aldosterona esta disminuida, la producción de desoxicorticosterona la compensa. En consecuencia, la reposición de mineralocorticoides no es necesaria en esta forma de hiperplasia suprarrenal.

El pronostico reproductivo es bueno ya que un porcentaje de estas pacientes pueden lograr el embarazo. (3)

DEFICIENCIA DE LA 21-HIDROXILASA.

Este él es tipo más común de Hiperplasia suprarrenal congénita, representa el 95% (1) de todos los enfermos, la severidad puede ser variable, desde la ausencia parcial hasta la ausencia casi total del sistema enzimatico.

La hidroxilación del carbono 21 es un paso clave en la formación de los glucocorticoides y los mineralocorticoides. (3) La enzima 21-hidroxilasa es esencial para la síntesis de cortisol y aldosterona, pero no para la formación de andrógenos y estrógenos; por lo tanto, la deficiencia de esta produce biosíntesis defectuosa del cortisol, aldosterona y mayor producción de testosterona. Al no formar adecuadamente cortisol hay un aumento en la producción de ACTH lo que lleva a la hiperplasia suprarrenal; llevando al aumento en la producción de la 17-hidroxiprogesterona plasmática y a su metabolito urinario pregnanetriol. Así mismo este aumento en la producción de ACTH trae como consecuencia una elevación del androgeno suprarrenal dehidroepiandrosterona y de androstenediona y

testosterona ya que esta vía no está alterada. En casos en que el daño es severo también hay una disminución en la producción de aldosterona.

La deficiencia se transmite como rasgo autosómico recesivo, la pérdida de sal es consistente dentro de una misma familia; se ha estimado que incidencia de la deficiencia es de 1 por 10000 nacidos vivos. (1)

En las formas más leves del trastorno las manifestaciones primarias son las de producción excesiva de andrógenos. El exceso de andrógenos se expresa primero in útero (Hiperplasia Clásica) lo que da como resultado grados variables de masculinización de los genitales externos, esto va a depender de la etapa intrauterina en que se produzca el exceso de andrógenos y a la severidad de la deficiencia. Lo más frecuente es que al momento del nacimiento hay agrandamiento del pene, mayor tamaño de clítoris en las mujeres. En lugar de orificios externos separados para la uretra y la vagina hay un seno urogenital en el cual desembocan la vejiga y el útero. Con frecuencia la vagina está cubierta por la fusión de los pliegues labioescrotales. (10) Si el trastorno no se detecta o no se reconoce la mayor concentración de andrógenos provocará el crecimiento excesivo de los huesos largos y precocidad heterosexual. Lo que dará como resultado que durante la infancia la persona pueda ser más alta que sus contemporáneos, con desarrollo del vello púbico y axilar e hipertrofia del pene (11,12) o clítoris, y al seguir produciendo exceso de andrógenos causará el cierre prematuro de las epífisis lo que dará una disminución de la altura en su edad adulta, así mismo tendrá un hábito masculino. El exceso de andrógenos suprimirá a las gonadotropinas hipofisarias, lo que se expresará en ausencia de estímulo ovárico y por ende en falta de desarrollo sexual secundario y ausencia de menstruaciones.

Se ha reconocido y caracterizado una forma de hiperplasia suprarrenal congénita que se manifiesta en el periodo peripuberal que se asocia con hirsutismo y en ocasiones se confunde con ovarios poliquísticos (Hiperplasia no Clásica o Tardía).

En las formas más severas del defecto enzimático hay una deficiencia manifiesta de desoxicorticosterona y de aldosterona debido a la 21 hidroxilación deficiente de la progesterona, esto lleva consigo a la pérdida de mineralocorticosteroides (Forma Perdedora de sales) lo que ocasiona severa hiponatremia, hiperpotasemia y marcada deshidratación. Si esta forma no se reconoce a tiempo y no se trata puede ser letal.

El diagnóstico correcto lo sugieren las elevaciones de la 17 alfa hidroxiprogesterona y la testosterona en el plasma y el pregnanetriol en la orina. (1)

GENÉTICA.

Los genes de la hiperplasia suprarrenal congénita están situados en el brazo corto del cromosoma 6, en medio del grupo de antígenos de histocompatibilidad (HLA). Existen dos genes, conocidos como CYP-ZIB y CYP-ZIA, pero solo el primero es activo. La enfermedad está ligada a los marcadores de HLA, en especial el B, C, y D. El conocimiento del tipo de HLA de los padres y de un hijo con la enfermedad ayuda a identificar a los portadores y los fetos afectados por la misma. Ciertas características de los marcadores de HLA están asociados a formas clínicas de la enfermedad por ejemplo, 40% de los cromosomas portadores de las mutaciones que producen la forma no clásica también portan el HLA-B14, y la mayoría de los cromosomas portadores del HLA-Bw17 también portan anomalías las cuales conducen al desarrollo de la deficiencia de 21-hidroxilasa.

La hiperplasia suprarrenal puede ser producida por 3 tipos de cambios: mutaciones de puntos, deleciones del gen y conversiones del gen. Las mutaciones afectan una base sencilla y son causantes del 75% de los casos. Las deleciones producen un gen híbrido sencillo no funcional y en la conversión del un gen, un gen adquiere la secuencia del otro.

La enfermedad se transmite con carácter autosómico recesivo lo cual indica que ambos padres deben portar el gen anormal. La intensidad de los datos clínicos y de laboratorio dependen de la intensidad de la anomalía del gen. (1,24)

DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO PRENATAL E INVESTIGACIÓN NEONATAL.

El diagnóstico prenatal de deficiencia de 21-hidroxilasa se puede hacer al demostrar elevación de 17-cetosteroides, pregnantriol, 17 alfa-hidroxiprogesterona o delta-4-androstendiona en el líquido amniótico o las vellosidades coriónicas de los fetos afectados. Se ha demostrado que la determinación del genotipo HLA del líquido amniótico para predecir la existencia de un feto homocigoto o heterocigoto. Cuando el genotipo HLA del feto es idéntico al de un hermano dañado, cabra señalar que también el feto lo está.

Las mutaciones del gen CYP-ZIB pueden detectarse por medio de la reacción polimerasa en cadena.

Las mediciones del 11-desoxicortisol y el tetrahydrocortisol en líquido amniótico han sido de utilidad para el diagnóstico prenatal de la deficiencia de la 11 beta-hidroxilasa, la identificación del HLA no es útil ya que esta deficiencia no está relacionado con la misma.

El tratamiento prenatal de la madre con dexametasona por vía bucal (1.0 a 1.5 mg/día) suprime la hipofisis fetal y disminuye la producción de esteroides. (13)

Un procedimiento sensible para identificar a los portadores de hiperplasia suprarrenal congénita es la inyección única de 0.5 de unidad de ACTH, con medición de los esteroides en la sangre, que se obtiene cada 15 minutos durante una hora. (1)

NEOPLASIAS RELACIONADAS.

En los pacientes con hiperplasia suprarrenal, al parecer ocurren con una mayor frecuencia tumores de origen mesodérmico, se ha informado la aparición de sarcoma osteogénico y tumores óseos de células gigantes, leiomiomas múltiples del útero, liposarcoma pulmonar, hemangioendoteliomas y tumores intracraneales. (1)

En el varón se ha relacionado con tumores testiculares. (14)

TRATAMIENTO.

El tratamiento básico es con la administración de un glucocorticoide. La finalidad es suprimir la secreción de ACTH para detener el aumento de producción de esteroides que causan las manifestaciones clínicas y las anomalías de laboratorio de la enfermedad. Son eficaces diversos glucocorticoides, sin embargo la hidrocortisona es la más fisiológica e inicialmente debe administrarse por vía parenteral en dosis diaria de 12.5 mg/m² la cual representa la tasa normal de producción de cortisol. La dosis de sostén se administra a razón de 25 mg/m²/día. Las dosis equivalentes de cortisona, prednisona y dexametasona son de 40, 6 y 0.6 mg/m²/día, respectivamente. Para obtener mejor supresión de la ACTH, la dosis del esteroide debe dividirse, administrando la mitad o las dos terceras partes durante la noche.

El mineralocorticoide de elección es el acetato de fludrocortisona a dosis de 1 a 2 mcg/kg./día.

Es necesario pensar, antes de ajustar la dosis de glucocorticoides y mineralocorticoides, en la valoración clínica del crecimiento y del estado puberal y en la medición de las concentraciones de 17 alfa-hidroxiprogesterona y andrógenos, y de la actividad de renina. En mujeres con deficiencia de 17-hidroxilasa, esta indicado el reemplazo de estrógenos. Ocurre esterilidad en la hiperplasia cuando hay algún defecto en la síntesis de testosterona o de estrógeno. La cirugía reconstructiva de genitales ambiguos se lleva a cabo una vez que se ha decidido el sexo del enfermo. En las mujeres virilizadas puede estar indicada la resección del clítoris y la reparación de la vagina. (15,16,17,10)

Son de gran importancia el diagnóstico y tratamiento temprano pues los estudios de control a largo plazo han revelado desarrollo normal en el percentil 25 cuando se inicia el tratamiento antes de los 6 años de edad; La menarquia y el desarrollo de la pubertad ocurren a edad normal, y en mujeres tratadas antes de los 20 años, 67 % tienen menstruaciones normales y han ocurrido embarazos en 60 % de ellas.

Hay problemas de pubertad precoz y virilización que requieren tratamiento con análogos de GnRH y antiandrógenos tales como la espironolactona, testolactona y acetato de ciproterona. (1)

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA Y EMBARAZO.

Estudios epidemiológicos muestran que la incidencia de hiperplasia suprarrenal congénita varía de acuerdo a la población estudiada. La deficiencia de 21 hidroxilasa tiene su más alta aparición en los esquimales, turcos y población hispana con una incidencia de 1 en 20 a 1 en 1000 en esas poblaciones. (18,19) Rangos de 1.2 a 6 % varían en la población de deficiencia de 21 hidroxilasa. Durante el embarazo, problemas maternos y fetales son confinados a mujeres que tienen deficiencia de 21 hidroxilasa, deficiencia de 11 hidroxilasa y deficiencia de 3 beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa, ya que las otras deficiencias enzimáticas no son compatibles con la fertilidad.

CAMBIOS EN EL EJE HIPOTALAMO-HIPOFISIS-SUPRARRENAL EN EL EMBARAZO NORMAL

Desde un punto de vista anatómico el peso promedio de la suprarrenal aumenta ligeramente durante el embarazo. Los mineralocorticoides son sintetizados en la parte externa de la zona glomerular y esa actividad no cambian con el embarazo. La síntesis de glucocorticoides en la porción media de la zona fasciculada, la cual aumenta en tamaño lo que sugestivamente aumenta su actividad secretora. En el interior de la zona reticular se sintetiza andrógenos y esta permanece sin cambios durante el embarazo.

La hormona liberadora de corticotropina (CRH) modula la actividad en ambos ejes hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (materno y fetal). Durante el embarazo la CRH no solo es producida a nivel de hipotálamo sino también a nivel placentario. La CRH placentaria estimula el eje hipofisis-suprarrenal fetal y esto es importante para la maduración del mismo órgano y sobre todo para el momento del parto. En el compartimento materno los glucocorticoides tiene un efecto de feedback negativo en el hipotálamo e hipófisis, pero incrementando los niveles de glucocorticoides causan un incremento en la producción de CRH placentaria.

La ACTH muestra pequeños cambios en el primer trimestre, pero conforme progresa el embarazo, estos aumentan, esto se debe principalmente a la producción placentaria. El ciclo circadiano materno de ACTH es mantenido durante todo el embarazo. La ACTH materna no cruza a través de la placenta hacia el lado fetal. La producción materna de ACTH placentaria no es suprimida por la administración de corticosteroides lo cual es importante desde el punto de vista diagnóstico. (20)

Los nivel de cortisol libre y total materno aumentan progresivamente durante el embarazo debido a los aumentos en las globulinas transportadoras. El aumento de cortisol es también causado por la síntesis de CRH y ACTH, los cuales estimulan el eje materno hipófisis-suprarrenal. El aumento de los niveles de cortisol libre puede deberse en parte por la preferencia de las proteínas transportadoras hacia la progesterona. Las porciones de cortisol libre urinaria son elevadas, pero la progesterona puede bloquear a los receptores de cortisol y prevenir alguna evidencia clínica de hipercortisolismo en una mujer embarazada normal. (21)

Durante el embarazo, los andrógenos juegan un papel en la síntesis de estrógenos placentarios. Estos principalmente comandan cambios en la producción y metabolismo de los andrógenos. La androstenediona plasmática (A) aumenta en el

embarazo porque hay un incremento en su producción. La dehidrepiandrosterona (DHEA) plasmática cae ligeramente en el embarazo por los cambios en la producción y en su metabolismo. Las concentraciones de Sulfato de dehidrepiandrosterona (S-DHEA) plasmática caen durante el embarazo porque es un mayor sustrato materno para la producción de estrógenos.

Los niveles plasmáticos de andrógenos juegan un papel importante para el monitoreo de la terapia de la hiperplasia suprarrenal congénita. La concentración plasmática de testosterona total se eleva en el embarazo porque hay un incremento en las proteínas transportadoras de hormonas sexuales. La fracción libre de testosterona permanece sin cambios o disminuye ligeramente. De este modo, desde un punto de vista clínico, los niveles de testosterona libre son una buena guía para la terapia materna con corticoesteroides durante el embarazo. La testosterona materna solo cruza la placenta durante el primer trimestre y la aromatización placentaria a estradiol ocurre durante el segundo y tercer trimestre. De este modo, las elevaciones de los niveles de testosterona materna, solo causan virilización fetal durante el primer trimestre.

Los esteroides 17 alfa hidroxiprogesterona (17-OHP) y la progesterona son acumulados en la deficiencia de la 21 hidroxilasa. En una situación sin embarazo, la 17-OHP es otro esteroide usado para evaluar la adecuada terapia materna con corticoesteroides. Sin embargo, en un embarazo normal, el 17-OHP es secretado por el cuerpo luteo, con niveles pico entre la 3 y 4 semana de gestación, luego declinan los niveles durante toda la fase lutea por 12 semanas. De este modo, la monitorización adecuada del tratamiento de la deficiencia de 21 hidroxilasa en etapas tempranas del embarazo no es posible por estos cambios. Los niveles de 17-OHP en líquido amniótico previamente utilizados para diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita con deficiencia de 21 hidroxilasa, con una concentración normal entre 18 y 270 ng/dl.

La deficiencia de 11 beta-hidroxilasa en la hiperplasia suprarrenal congénita, es caracterizada por una marcada acumulación de 11-deoxicortisol en plasma y tetrahydro-11-deoxicortison en orina. Durante el embarazo normal, el nivel plasmático materno de 11-deoxicortisol muestra un progresivo aumento, con un rango normal entre 1 y 9 ng/ml. En líquido amniótico las concentraciones de 11-deoxicortisol no muestran cambios durante la gestación y varía entre 0.5 y 4 ng/ml. En líquido amniótico las concentraciones de tetrahydro-11-deoxicortisol suben muy lentamente durante el embarazo con medias de 0.78 +/- 0.62 mol/L entre las semanas 13 y 27 de gestación, y 2.93 +/- entre las semanas 36 a término de la

gestación. Desde el punto de vista clínico, valores de todos los niveles de esteroides en plasma y líquido amniótico en embarazos normales pueden ser documentados entre las semanas 16 y 20 de gestación.

DEFICIENCIA DE 21-HIDROXILASA Y EMBARAZO

El resultado del embarazo es difícil de evaluar por la escasez de los reportes. Hay casos reportados de retardo en el crecimiento intrauterino, eclampsia postparto y una alta incidencia de cesárea por pelvis androide. Algunas mujeres pueden ser hipertensas y requieren tratamiento con antihipertensivos durante el embarazo.

El más común glucocorticoide utilizado para Hiperplasia suprarrenal congénito es el acetato de cortisona y la hidrocortisona, los cuales son glucocorticoides débiles. Dexametasona (0.25 a 0.75 mg diarios) ha mostrado ser mejor regulador de la menstruación.

La habilidad de un glucoorticoide para suprimir los niveles de andrógenos son diferentes, los glucocorticoides con más larga vida media tienden a ser más potentes para suprimir la actividad androgénica. En el estado no embarazo se usa la 17-OHP, Androstendiona y testosterona libre para monitoreo de la dosis de glucocorticoide. En el embarazo el ideal es la fracción libre de testosterona, por que no sufre cambios durante el embarazo. Muchas mujeres con glucocorticoides durante el embarazo no requieren de cambios en su dosis.

El mineralocorticoide mas utilizado es el 9 alfa-fluocortisol, este se monitorea de acuerdo a la reducción de los niveles de renina plasmática, y su dosis diaria oscila entre 50 y 300 mcg por día. Generalmente no se modifica la dosis durante el embarazo. Sin embargo durante el tercer trimestre, si la dosis es alta se retienen líquidos y puede aparecer hipertensión, lo cual se confunde con preeclampsia.

Hay que tener en cuenta que la dosis se puede modificar durante el trabajo de parto o durante algún evento quirúrgico, y esta puede ser administrada por vía intravenosa durante la realización del mismo. Si una mujer es homocigota o heterocigota para Hiperplasia suprarrenal congénita con deficiencia de 21 hidroxilasa, es importante la evaluación de la pareja por una probable afectación fetal. Para ello se realiza una prueba de ACTH y posteriormente una evaluación de 17-OHP a la pareja. (24)

Una vez establecido el diagnóstico de afectación en el feto, los pros y contras del tratamiento deben de ser discutidos. Hay que recordar que por si solo la producción adrenal de testostosterona en un feto femenino causa danos, sobre todo cuando ocurre entre las semanas 6 y 12 de gestación. En teoría la supresión de testosterona adrenal reduce la posibilidad de masculinización genital y del potencial de masculinización en el cerebro fetal. (22). Como la dexametasona es un glucocorticoide que atraviesa rápidamente la placenta es él mas utilizado y se presume que es capaz de prevenir alteraciones por la deficiencia de la 21-hidroxilasa. La sociedad Europea de Endocrinologos Pediatras la recomienda para su uso en etapas tempranas del embarazo. Hay una aceptación general de que la dosis de dexametasona podría ser de 20 mcg/kg. de peso prenatal en dos o 3 dosis al día. El tratamiento podría ser iniciado tempranamente en el embarazo, esencialmente, 2 semanas después del primer retraso menstrual y necesariamente antes de la semana 9 de gestación. La respuesta del feto a la dexametasona es variable, en algunos podría reducir la masculinizacion pero no es eliminada. (23)

DEFICIENCIA DE 11 BETA-HIDROXILASA Y EMBARAZO.

La deficiencia de la 11-beta-hiroxilasa es la segunda causa más común de Hiperplasia suprarrenal congénita y resulta en la forma hipertensiva de la enfermedad.

Embarazos espontaneo pueden ocurrir en mujeres no tratadas, con aparición de sintamos después de la gestación. Hay varias forma de deficiencia de 11-beta-hidroxilasa y que presentan una pobre respuesta a la terapia con glucocorticoides, han sido tratadas con adrenectomía con laparoscopia y posteriormente se da tratamiento substitutivo para luego lograr embarazos.

La incidencia de Hipertensión durante el embarazo no ha sido incrementada en esta población de pacientes que logran el embarazo.

El diagnostico se hace mediante la determinación en liquido amniótico de los niveles de 11-deoxicortisol o de tetrahydro-11-deoxicortisol. Al igual que la 21 hidroxilasa el tratamiento es a base de dexametasona, la que debe instalarse en etapas iniciales del embarazo. (24)

DEFICIENCIA DE 3 BETA-HIDROXIESTEROIDE Y EMBARAZO

Se han reportado múltiples embarazos posterior a la aplicación de tratamiento para corrección del problema, sobre todo en pacientes a las que se le realiza fertilización in vitro.

Hasta la fecha no hay forma de hacer diagnóstico prenatal ni tampoco se ha intentado ninguna terapia durante el embarazo. (24)

GLÁNDULA TIROIDES

Todas las formas de enfermedad tiroidea son 4 a cinco veces más comunes en las mujeres que en los hombres, hasta la fecha no se sabe aun porque se presenta en esta situación.

Las enfermedades tiroideas no solo son las más comunes en las mujeres sino que además intervienen en la fisiología de la reproducción. (3). Tanto el hipotiroidismo como el hipertiroidismo tienen efectos significativos sobre el metabolismo de los estrógenos.

GENERALIDADES

La tiroides es la primera glándula endocrina que aparece en el desarrollo embrionario. Inicia aproximadamente 24 días después de la fecundación a partir del endodermo de la línea media en el piso de la faringe primitiva, se origina en la cuarta y quinta bolsas branquiales, las cuales se fusionan en una sola estructura; aparece como órgano definido cerca de la de la duodécima semana de vida intrauterina. A las siete semanas suele alcanzar su ubicación definitiva en el cuello. (25)

La glándula tiroides esta situada en la cara anterior del cuello, a la altura de las vértebras C5 a C7, mas o menos a mitad de la distancia entre la escotadura supraesternal y la prominencia del cartilago tiroides, en la superficie anterior del cartilago cricoides y de los dos primeros anillos traquéales; las cubiertas inmediatas

de la glándula tiroidea son: 1) una capa fibrosa íntimamente adherida a la glándula y 2) una vaina (llamada falsa cápsula), derivada de la lamina pretraqueal de la fascia cervical profunda. La glándula vista por delante, tiene la forma de H o de una U. Esta constituida por dos lóbulos, derecho e izquierdo, conectados por el istmo; algunas veces se encuentra un lóbulo piramidal que se extiende hacia arriba desde el istmo; pesa alrededor de 20 a 30 gramos en condiciones normales. La glándula es un órgano muy vascularizado, que con facilidad presenta aumento de volumen, por ejemplo, durante la menstruación y el embarazo. Es irrigado por las tiroideas superiores e inferiores ramas de la carótida y de la subclavia respectivamente. (26)

Histologicamente la glándula tiene infinidad de folículos rodeados de tejido conjuntivo; las células foliculares recubren los bordes de los folículos, que contienen coloide; las células parafoliculares se localizan cerca de las células foliculares. (27)

SÍNTESIS Y METABOLISMO DE HORMONAS TIROIDEAS

Las hormonas tiroideas, tiroxina (T4) y la 3.5.3-triyodotironina (T3) son sintetizadas y secretadas por las células foliculares; su precursor es el yodo.

El yodo de la dieta se absorbe en el intestino delgado, al llegar a la tiroidea se realiza su captación e incorporación rápida a la monoyodotirosina (MIT) por reacción de oxidación que cataliza una peroxidasa, este proceso se conoce como unión del yodo orgánico; la MIT es yodada a diyodotirosina (DIT). El acoplamiento de dos moléculas de DIT conduce a la formación de T4; la T3 resulta del acoplamiento de la DIT con la MIT. Las yodotirosinas también son desyodadas en la tiroidea por las desyodinasas; el yodo libre se vuelve a utilizar para la síntesis de hormonas tiroideas, este proceso se conoce como ciclo intratiroideo del yodo, el cual se utiliza al máximo en la deficiencia de yodo; en este caso la síntesis de T3 aumenta de manera predominante. Las yodotirosinas y las tironinas se almacenan en la tiroidea unidas a una proteína, la tiroglobulina. La mayor parte de la tiroxina (99.97 %) circula unida a proteínas plasmáticas; el restante (0.03 %) esta libre; hay tres principales proteínas fijadoras de tiroxina: globulina fijadora de tiroxina (TGB), prealbúmina fijadora de tiroxina (TBPA) y albúmina; el porcentaje de fijación aproximado de cada una es de 70, 20 y 10 % respectivamente; se piensa que la tiroxina libre es la forma activa. La T3 se fija a la TGB y a la albúmina, pero no a la TBPA, y la afinidad de fijación es menor que la de T4. La tiroidea secreta toda la T4 circulante, pero solo el 20% de la T3 circulante; el resto de esta (80 %) resulta de la

monodesyodación de T4 sobre todo en hígado y riñón, pero también en corazón, músculo, fibroblastos, leucocitos y placenta.

La monodesyodación de T4 puede producir también T3 invertida, al parecer sin actividad metabólica, pero potente inhibidor de la conversión de T4 a T3.

Aunque la secreción de T4 supera a la de T3, esta es 3 a 4 veces más potente y se considera la hormona tiroidea intracelular activa. La tiroglobulina, proteína localizada en los folículos tiroideos, sirve de almacenamiento de las hormonas tiroideas; también se secreta en la circulación y su producción aumenta por TSH y disminuye por la T3 y T4. (1)

CONTROL DE LA FUNCIÓN TIROIDEA

La secreción de tiroxina y de triyodotironina la controlan el hipotálamo y la hipófisis; el hipotálamo secreta el tripeptido hormona liberadora de la tirotropina (TRH), la cual estimula la secreción de tirotropina (TSH) por la adenohipófisis. Los estrógenos incrementan la sensibilidad del tirotrópo a la TRH, en tanto dopamina, somatostatina y glucocorticoides, la inhiben. La TSH controla casi todas las etapas de la síntesis de hormonas tiroideas, incluso captación de yodo, fijación orgánica del mismo, acoplamiento de tirosinas y descarga de yodotirosinas (T3 y T4). (1)

El mecanismo de retroalimentación primario involucra a la hormona tiroidea, la hormona estimuladora de tiroides (TSH) y la hormona liberadora de tirotrófina (TRH). Sin embargo la somatostatina, la dopamina y los estrógenos también desempeñan un papel, como lo hacen las catecolaminas, y estos mecanismos de control secundarios tienen importancia clínica.

Las evidencias indican que la hipófisis tiene capacidad intrínseca de dar una respuesta de TSH apropiada a las concentraciones alteradas de hormonas tiroideas. Las pequeñas disminuciones de los niveles de hormonas tiroideas circulantes elevan los niveles de TSH circulante y viceversa. (28,29) La concentración plasmática de TSH esta en función curvilínea de la concentración de sérica de tiroxina. (30,31)

Los tirotrópos parecen responder a las dosis fisiológicas de L-tiroxina (T4) solo después de su conversión en triyodotironina (T3), lo que sucede principalmente en las células hipofisarias. Estos datos son compatibles con la hipótesis de que la unión de T3 con los receptores nucleares en los tirotrópos es importante en la supresión en el corto plazo de la liberación de TSH. Esto ofrece una explicación

acerca de porque la concentración sérica de T4 es un mejor reflejo de la supresión de TSH que la concentración sérica de T3. La disminución de la concentración sérica de T4 circulante da como resultado el aumento en la concentración sérica de TSH, lo cual aumenta la secreción de T3 por la glándula tiroidea y proporciona una fuente de hormona tiroidea para los tejidos periféricos.

Cuando la hipófisis se separa de la eminencia media del hipotálamo la secreción de TSH y la función tiroidea disminuyen. No esta claro si las hormonas tiroideas regulan la secreción de TSH por un efecto directo sobre el hipotálamo. La estimulación de las células hipofisarias por la TRH da como resultado un mayor flujo de calcio, muy probablemente debido a la redistribución. El pretratamiento con T3 inhibe de forma parcial este aumento del flujo de calcio. Se ha hallado que la parte media basal del hipotálamo es la región anatómica del hipotálamo que participa en la regulación de TSH. (3)

HORMONA LIBERADORA DE TIROTROFINA (TRH)

Este tripeptido fue la primera hormona hipotalámica químicamente identificada, sintetizada y administrada a seres humanos.

La administración de TRH por vía intravenosa es seguida por un rápido aumento de la concentración sérica de TSH, la cual llega a un pico en 15 a 45 minutos y luego disminuye a nivel normal en 1 a 4 horas. Se produce poco aumento de la respuesta de TSH si se administran mas de 100 a 200 mcg de TRH. Las respuestas son levemente mayores en las mujeres que en los hombres, en particulas en las mujeres durante la fase preovulatoria.(32). El cambio de TSH esta influido de manera significativa por la concentración de TSH basal y el índice de T4 libre.

Las dosis bajas de T3 o T4 ocasionan una disminución significativa de la respuesta de la TSH a la TRH, aun cuando las concentraciones séricas de las hormonas tiroideas permanecen dentro del espectro normal. Los glucocorticoides suprimen la secreción de TSH desde la hipófisis y reducen la respuesta de la TSH a la TRH. (33) Los dopaminergicos también desempeñan un papel inhibitor en el control de la secreción de TSH, con una respuesta disminuida de la TSH a la TRH. (34,35) Por otra parte, la administración de antagonistas de la dopamina, aumenta la

concentración sérica de TSH. (36,37) Los estrógenos inducen una mayor capacidad de respuesta a la TRH, lo que da como resultado el aumento de la secreción de TSH, que se acompaña de un aumento de la concentración de receptores de TRH en la hipófisis. (38) Por esto, hay un aumento en la fase preovulatoria y en aquellas mujeres que toman anticonceptivos orales de respuesta de la TSH a la TRH.

La acción de la TRH sobre la hipófisis no es específica para la TSH sino que de forma constante provoca la liberación de prolactina. (39) El aumento pico de la prolactina con un incremento de dos veces o más ocurre de 15 a 30 minutos después de la administración de TRH. El papel principal de la TRH no es regular la secreción de prolactina. (3)

TIROTROFINA (TSH)

La TSH es una glucoproteína de estructura dimérica alfa-beta con masa molecular aproximada de 30kDa. La TSH se une a receptores de la membrana plasmática y activa a la adenilciclasa. El aumento consecuente del cAMP es responsable de la acción de la TSH en la biosíntesis de la hormona tiroidea. (40)

La TSH secretada por la hipófisis es parte de un proceso complejo que asegura el aporte constante de yodotironinas. El yodo, las catecolaminas, las prostaglandinas y los factores de crecimiento similar insulina (IGF), desempeñan un papel de modulador. La TSH tiene varios efectos agudos sobre la función tiroidea. Estos se producen en minutos y comprenden un incremento de todas las fases de la biosíntesis de T3 y T4 que incluye la concentración del yoduro, organización, acoplamiento e hidrólisis de la tiroglobulina. (3)

EXPLORACIÓN DE LA TIROIDES

Al valorar a los pacientes que tienen una tiroidopatía, se obtiene información útil. Para realizarlo se coloca el dedo medio en la escotadura supraesternal y el índice en el cartilago tiroides; la tiroides se localiza a mitad de la distancia entre estos dos puntos; con los dedos se palpan los bordes superior, inferior y laterales de la glándula verificando tamaño, consistencia, hipersensibilidad y nodularidad; se pide al paciente deglutir mientras se conservan los dedos sobre la glándula, el desplazamiento hacia arriba garantiza que se está tocando la tiroides y es más fácil determinar así las características de la glándula.

También es útil inspeccionar la fosa supraesternal pues su obliteración es un signo de crecimiento de la tiroides. La búsqueda cuidadosa de linfadenopatía es el cuello forma parte de la exploración, particularmente en quienes tienen nódulos tiroideos. (1)

PRUEBAS DE LABORATORIO DE FUNCIÓN TIROIDEA

TIROXINA Y TRIYODOTIRONINA SÉRICAS

El método estándar para la estimación de las concentraciones séricas de T4 y T3 es el radioinmunoensayo. Con el empleo de anticuerpos específicos el análisis mide el nivel de T4 y la contaminación con yodo orgánico o inorgánico no interfiere. Sin embargo, si la concentración de TBG está aumentada, también aumenta la estimación del nivel sérico total de T4.

La concentración circulante de T3 es aproximadamente 1/100 de la de T4, porque la afinidad de las proteínas fijadoras en el suero humano es mucho menor para T3 que para T4. El transporte de T4 hacia los tejidos blanco es un proceso lento en contraste con la difusión de T3 que se realiza en un tercio del tiempo necesario para el de T4.

GLOBULINA FIJADORA DE LA TIROXINA SÉRICA

Hay dos métodos generales de evaluación de la TBG sérica: 1) medición directa por la determinación de la capacidad de fijación de T4 o por radioinmunoensayo de TBG y 2) la evaluación indirecta por pruebas de captación con resina. En la prueba de captación con resina disponible una muestra diluida del suero del paciente se incuba con T4 marcada y la hormona unida o no unida se separa por absorción de la fracción no unida a la resina. La cantidad de hormona marcada unida a las proteínas séricas es directamente proporcional a la concentración de los sitios de unión de TBG no ocupados.

TIROXINA LIBRE

La relación entre T4 sérica y RT3U puede definirse en un solo termino: el índice de T4 libre. La T4 libre o no unida se considera la fracción con actividad metabólica. A pesar de la concentración aumentada de TBG, la concentración de T4 libre en el individuo eutiroideo esta dentro del espectro normal. Con el uso de cantidades marcadoras de T4 radiactiva y la diálisis en equilibrio puede determinarse un porcentaje de T4 total que es dializable. (3)

HIPOTIROIDISMO

ETIOLOGÍA

La deficiencia de hormonas tiroideas conduce a una gran variedad de signos y síntomas que afectan en esencial a todos los sistemas de la economía. Las principales causas de hipotiroidismo son: 1) ausencia congénita de la tiroides; 2) defectos enzimáticos en la síntesis de hormona tiroidea; 3) Extirpación quirúrgica de la tiroides; 4) Terapéutica de la tirotoxicosis con yodo radiactivo; 5) Tiroiditis crónica; 6) Inhibición de la síntesis de hormonas tiroideas por medicamentos; 6) Radiación de la tiroides en tratamiento de tumores de cuello; 7) Atrofia idiopática de la tiroides; y, 8) Disminución de la secreción de TSH, secundaria a daño hipofisario o hipotalámico. Las consecuencias de la disminución de hormonas tiroideas en sangre y tejidos son iguales e independientes de la causa. (1)

CUADRO CLÍNICO

Los síntomas incluyen debilidad generalizada, cansancio y letargo, intolerancia al frío, piel seca, caída del cabello, alteración de la memoria, cambios de la voz, constipación, aumento de peso, disnea, anorexia, dolor de pecho y, edema facial y periférico; la sensación de hormigueo y el entumecimiento de las manos y los pies constituyen molestias frecuentes. El aumento de peso es leve (5 a 10 Kg) , nunca se observa obesidad extrema. Al inicio puede haber pérdida de peso y anorexia. Puede haber crecimiento de la tiroides. En los varones hay impotencia y disminución de la libido; (1) las mujeres en forma típica tienen menstruaciones abundantes y prolongadas o, cursar con largos periodos de amenorrea

(hipotiroidismo hipotalámico). Se ha reportado una elevada incidencia de anomalías tiroideas en mujeres con síndrome premenstrual y se dice que la administración de tiroxina proporciona un alivio completo a los síntomas premenstruales. (3)

El hipotiroidismo primario en los niños en los primeros 10 años de vida puede asociarse a pubertad precoz. (41)

Los datos físicos de hipotiroidismo son muy sutiles y el diagnóstico suele pasar inadvertido con facilidad; puede haber hipertensión diastólica, hay palidez facial y las arrugas de la frente son prominentes; se observa edema periorbitario, adelgazamiento del borde lateral de las cejas y aumento del tamaño de la lengua; la piel está pálida, gruesa, seca y fría; puede haber hipercarotenemia por bloqueo de la conversión hepática del caroteno a vitamina A; hiperqueratosis de codos y rodillas constituye datos común y característicos. Hay retardo en la fase de relajamiento de los reflejos tendinosos, denominado pseudomiotonía; puede haber bradicardia, cardiomegalia y derrames pleural y pericárdico; la demencia, depresión y psicosis pueden ser datos importantes. (1)

Además de los signos clínicos clásicos, se observa compromiso de los sistemas hematológicos, muscular y reumático. Las manifestaciones incluyen anemias, coagulopatías, miopatía y una variedad de molestias musculoesqueléticas que incluyen derrames sinoviales. En raras ocasiones la hiperprolactinemia que ocurre durante el hipotiroidismo puede ser diagnosticada de forma errónea como un prolactinoma. (3)

DIAGNOSTICO

Un diagnóstico adecuado incluye un adecuado interrogatorio sobre antecedentes de tiroidectomía, así como miembros familiares que tengan la enfermedad, ingestión de medicamentos, antecedentes de cirugía en cuello o, a la exposición de yodo radiactivo o agentes radioactivos son de gran utilidad para su diagnóstico.

A sí mismo se debe realizar una exploración física adecuada y una correcta exploración de la glándula, y correlacionarlo con la sintomatología que reporte el paciente para llegar a una sospecha de hipotiroidismo, y posteriormente, para corroborar con estudios de laboratorio o de gabinete.

La captación de T3 por resina es un procedimiento in vitro, se efectúa con suero y permite estimar la disponibilidad de sitios de fijación en las proteínas fijadoras de hormonas tiroideas; la prueba no mide la concentración de T3 en sangre. En pacientes con disyunción tiroidea la concentración de TBG es normal; en el hipertiroidismo, hay mas sitios ocupados a causa de la gran cantidad de T4 circulante; en el hipotiroidismo es menos, a causa de T4 circulante baja; por tanto, como se encuentra fija menos T3 marcada en el hipertiroidismo, la captación de esta por resina es elevada, y en el hipotiroidismo, como es mayor la cantidad de T3 marcada fija, la captación de la resina será baja. Por ello, en pacientes hipertiroides están incrementadas la T4 sérica y la captación de T3 por resina y, en los hipotiroideos, están disminuidos ambos índices.

Se puede calcular el índice de T4 libre mediante multiplicación de la T4 sérica por la captación de T3 por resina, con aplicación de un factor de correlación; cabe esperar valores bajos en el hipotiroidismo, elevados en el hipertiroidismo, y normales en pacientes con disminución o aumento de la capacidad de fijación en TBG, esta prueba es equivalente a la medición de la T4 libre. (1)

Una vez hecho el diagnostico de hipotiroidismo, es importante distinguir entre primario y secundario; para esto resulta útil el concepto de retroalimentación. El diagnostico de laboratorio del hipotiroidismo primario se hace por la determinación de un valor sérico bajo de T4 y un valor sérico elevado de TSH. Los títulos de anticuerpos antitiroideos también pueden ser útiles para establecer el diagnostico. En pacientes con hipotiroidismo y cifras bajas de TSH en suero, la alteración puede estar en hipófisis (Hipotiroidismo secundario). También se ha descrito hipotiroidismo hipotalámico o terciario cuando el nivel bajo aparente de TSH en el hipotiroidismo secundario responde a la estimulación de TRH. Para distinguirlos puede medirse la TSH, después de la administración intravenosa de TRH, la elevación de cifras sugiere disyunción hipotalámica, la ausencia de cambios, es compatible con daño a las células de la adenohipófisis. Este hipotiroidismo terciario es discutido. (3)

TRATAMIENTO

La meta primaria y la más importante en la terapéutica es identificar la causa y tratar de corregirla. La deficiencia hormonal se corrige mediante la administración de hormonas tiroideas; la L-tiroxina constituye el medicamento de elección, la dosis

común diaria de mantenimiento es de 0.1 a 0.2 mg para los varones y de 0.05 a 0.10 mg para la mujeres una vez al día; la L-tiroxina es convertida en triyodotironina en la periferia. Se recomienda iniciar la dosificación con 0.025 mg/día durante 1 a 2 semanas, luego se agrega de a 0.025 mg/día por 1 a 2 semanas, hasta alcanzar la dosis de mantenimiento.

También puede utilizarse triyodotironina, pero esta hormona es más costosa y las cifras plasmáticas oscilan mas que las de tiroxina por lo cual el paciente no puede ser controlado con las determinaciones de T4 en el suero, además como la T3 no se transforma en T4 el enfermo no recibe los beneficios de una concentración sanguínea normal de ambas hormonas.

Debe observarse mejoría sintomática en el transcurso de las dos semanas de iniciado el tratamiento con tiroxina; se observa una mejoría de la T4 libre en un espacio de 7 días y una normalización de TSH en un espacio de 6 a 8 semanas. (1)

HIPOTIROIDISMO Y REPRODUCCIÓN

Si bien la función tiroidea normal ha sido considerada necesaria para la fertilidad, pocos datos avalan esta afirmación. Los animales hipotiroideos no presentan una alteración marcada de la fertilidad. Sin embargo se ha reportado que mujeres mixedematosas tienen ciclos anovulatorios. En un estudio no controlado se considero que las hormonas tiroideas habían sido útiles en el tratamiento de la amenorrea o el flujo disfuncional en un grupo de mujeres eutiroideas. (3)

Se ha visto desde hace mucho tiempo, que el hipotiroidismo no tratado se asocia con galactorrea en 1 a 3 % de los casos. La hipófisis, esta frecuentemente aumentada, y hay un incremento en el volumen en la fosa hipofisaria la cual puede ser detectada radiologicamente. Perfiles hormonales de 24 horas demuestran niveles altos de TSH, PRL y LH en pacientes con severo hipotiroidismo primario y galactorrea. El incremento en la producción de TRH en estas circunstancias, podría realmente explicar la hipersecreción de TSH a PRL, sin embargo, un mecanismo alternativo que envuelve la disminución de dopamina hipotalamica podría explicar mejor las anomalías en TSH y PRL, así como también la sobreproducción de LH. (41) Contreras y cols (42) demostraron pérdida de la elevación de PRL,

posterior a la aplicación de antagonistas de dopamina en pacientes con hipotiroidismo primario de larga evolución.

La hiperprolactinemia resultante del hipotiroidismo primario de larga evolución, puede estar implicado en las disfunciones ovulatorias, y una inadecuada producción de progesterona por el cuerpo luteo. La galactorrea es reversible al iniciar tratamiento con hormonas tiroideas. En algunos casos, el retorno a niveles normales de PRL y la normalización de la función ovulatoria puede ser tardado. El hipotiroidismo sin hiperprolactinemia, puede intervenir con la función hipotálamo-hipófisis-ovario, resultando en una disyunción menstrual, caracterizada por menorragias; esto debido a la larga exposición a estrógenos por parte del endometrio. Solo en los casos que se acompañan de hiperprolactinemia se presenta la amenorrea. Así mismo se ha observado que el hipotiroidismo altera el metabolismo periférico de estrógenos; incrementando la 16-alfa-hidroxilación del estradiol a estriol; esta alteración en el metabolismo del estrógeno, puede resultar en una retroalimentación anormal en la hipófisis, con una anormal liberación de gonadotropinas, resultando en una anovulación crónica. La anovulación crónica esta asociada con un incremento en los andrógenos ováricos y estos ocasionar un desarrollo de hirsutismo lento y progresivo. (41)

El hipotiroidismo en la mujer puede tener varias alteraciones del sistema reproductor. Si bien las principales repercusiones que se han reportado son los cambios en el ciclo menstrual, algunos autores reportan que los niveles de gonadotropinas son normales. Tomasi y cols (43) realizaron mediciones de la liberación pulsátil en pacientes hipotiroideas y eutiroideas llegando a la conclusión de que en las mujeres hipotiroideas hay un incremento en los niveles basales con una pulsatilidad normal de la secreción de gonadotropinas; así como un nivel de estrógenos similares en ambos grupos, lo que podría sugerir que la actividad biológica de las gonadotropinas en las hipotiroideas es suave o varía de acuerdo a la resistencia.

Gerhard y cols. (44) realizaron un estudio en un grupo de mujeres infértiles en las que se dividieron en tres grupos de acuerdo a la función tiroidea (hipotiroideas, eutiroideas e hipertiroideas) en las que observaron que las pacientes hipotiroideas tienen una tasa más baja de embarazos a pesar de la substitución de levotiroxina; el estradiol en la fase lútea fue más bajo que en las pacientes hiper o eutiroideas. La estimulación de prolactina fue más alta en pacientes hipotiroideas y estuvo correlacionado con el aumento de TSH y la baja de las concentraciones de T4.

Estudios en úteros de ratas hipotiroideas han demostrado que el hipotiroidismo tiene afectación a nivel de las estructuras uterinas sobre todo a nivel de endometrio ya que en estos animales el diámetro y el área del mismo están disminuidos; y, la pared muscular se halla aumentada; esto podría en parte explicar los problemas de reproducción observados durante el hipotiroidismo. (45).

HIPOTIROIDISMO SUBCLINICO

La disyunción del hipotiroidismo subclínico es caracterizado por niveles normales de hormonas tiroideas pero valor anormal de tirotropina (TSH) en un individuo asintomático. El hipotiroidismo subclínico es un desorden común con una prevalencia aproximada de 7 a 8% en mujeres (sobre las de arriba de 50 años) y del 3% en hombres. El tratamiento del hipotiroidismo subclínico va a depender de los factores de riesgo que tengan los pacientes y de enfermedades concomitantes (enfermedad coronaria, depresión, infertilidad), así como la presencia de anticuerpos antitiroideos ya que estos pacientes tienen un índice mas alto de presentar hipotiroidismo (46, 47).

El hipotiroidismo subclínico se ha relacionado mucho con la presencia de hiperprolactinemia. Tolino et al (48) estudio 25 mujeres con diagnostico de hiperprolactinemia e infertilidad primaria, entre las cuales 7 (28%) mostraron un cuadro de hipotiroidismo subclínico al realizarles la prueba de TRH. En 8 mujeres (32%) los autores encontraron un incremento de la glándula tiroidea y 3 pacientes (12%) presentaron galactorrea. El crecimiento tiroideo fue constante en todas las pacientes. Concluyendo la gran correlación entre hipotiroidismo subclínico-hiperprolactinemia-esterilidad. Gerhard et al (49) estudiaron 834 mujeres infértiles, encontrando disfunción tiroidea en el 20% de ellas, se realizaron pruebas postcoito encontrando una diferencia significativa en mujeres con hipotiroidismo subclínico en comparación con mujeres eutiroideas, así mismo la presencia de embarazo espontaneo fue mas alto en mujeres eutiroideas que en las hipotiroideas, y por ultimo se logro determinar la presencia de mas hiperprolactinemia en pacientes con hipotiroidismo subclínico lo que podría jugar un papel importante en el rol de la infertilidad. Bispink et al (50) encontró aparte de la relación entre hipotiroidismo subclínico e hiperprolactinemia en pacientes que lograron embarazo una probable fase lutea deficiente, sugiriendo una correlación entre perdida fetal-hipotiroidismo subclínico.

TEST DE HIPOTIROIDISMO EN MUJERES INFERTILES

El hipotiroidismo ha sido asociado con desordenes en la función menstrual que van de menorragia hasta amenorrea. Reportes tempranos habían sugerido una cerrada relación entre infertilidad e hipotiroidismo (51,52). Muchos estudios han reportado una incidencia entre hipotiroidismo y mujeres infértiles que parece ser menor del 1 %, por lo que muchos clínicos se han preguntado la necesidad de realizar un screening tiroideo en la mujer infértil en forma rutinaria.

En 1996 los servicios preventivos de Estados Unidos recapitaron en su recomendación previa de la realización de pruebas de tiroides en adultos con probable enfermedad oculta, sus aseveraciones se basan por la baja frecuencia presentada por la enfermedad (53).

Estudios recientes se han cuestionado la necesidad de realizar el screen tiroideo. Strickland (54) reporto 8 de 210 (4%) pacientes infértiles se encontraron que tenían hipotiroidismo subclínico. Sin 7 de las 8 pacientes tenían evidencia de desordenes ovulatorios. Shalev (55) reviso 444 pacientes con infertilidad y solo encontró 3 con evidencia clínica o subclínica de hipotiroidismo. Lincoln (56) reporto en un estudio que solamente en 2.3 % de 704 pacientes presentaba alguna alteración en la prueba de tiroides, y la mayoría de esas pacientes (11 de 19, 69%) estaba relacionada con desordenes ovulatorios.

En la actualidad la mayoría de los autores están de acuerdo que solamente en la pacientes que presenten alguna disfunción ovulatoria esta indicado la realización de pruebas de tiroides para la valoración de elevados índices de TSH (hipotiroidismo). Ahora esta en investigación la relación entre perdida gestacional y bajas tasas de embarazo en fertilización in vitro e hipotiroidismo.

HIPERTIROIDISMO

Se llama así al síndrome clínico causado por producción excesiva de hormonas tiroideas. Los síndromes tiroideos se agrupan por la captación del yodo radiactivo y estas pueden ser (1):

a) Captación elevada de yodo radiactivo:

- 1.- Bocio tóxico difuso (Enfermedad de Graves)
- 2.- Bocio tóxico difuso multinodular (Enfermedad de Plummer)
- 3.- Bocio tóxico uninodular (adenoma tóxico)
- 4.- Tiroiditis linfocítica crónica (hashitoxicosis)
- 5.- Secreción inadecuada de TSH
- 6.- Tumores trofoblasticos (Mola hidatidiforme, Coriocarcinoma, Carcinoma embrionario de testículo)
- 7.- Carcinoma tiroideo primario

b) Captación baja de yodo radiactivo

- 1.- Tiroiditis subaguda
- 2.- Tiroiditis silenciosa
- 3.- Enfermedad de Graves con exceso de yodo
- 4.- Hipertiroidismo inducido por yoduro (de Jod-Basedow)
- 5.- Tirotoxicosis artificial
- 6.- Carcinoma tiroideo metastásico funcionante
- 7.- Estroma ovárico

ETIOLOGÍA

Las dos causas principales de la producción excesiva de hormonas tiroideas son el bocio tóxico difuso o Enfermedad de Graves y el bocio tóxico nodular o Enfermedad de Plummer. Dado que la Enfermedad de Plummer aparece en mujeres posmenopausicas su repercusión en la reproducción es mínima o prácticamente nula. Por lo que el síndrome más común de hipertiroidismo durante la vida reproductiva es la Enfermedad de Graves (3)

La enfermedad de graves se caracteriza por un aumento en la producción de hormonas tiroideas por una glándula tiroides hipertrofiada. De manera característica la Enfermedad de Graves se presenta en la mujer joven. Las pruebas actuales indican que es una anomalía del control inmunológico, en la que participan dos tipos de linfocitos (B y T) producidos por la medula ósea. Los linfocitos B se diferencian dentro la medula ósea y pasan enseguida al torrente circulatorio; los linfocitos T se producen en el timo y hay dos tipos: supresores y auxiliares; los supresores no participan en la formación de anticuerpos, pero modulan el efecto de los segundos sobre la producción de anticuerpos por los linfocitos B. Al parecer, el defecto de la Enfermedad de Graves es una deficiencia de los linfocitos T supresores específicos

de antígeno, la cual permite a los linfocitos T auxiliares inducir la producción de anticuerpos en las células plasmáticas que derivan de clonas de linfocitos B; el anticuerpo esta dirigido contra el receptor de TSH, pero en vez de bloquear los efectos de la TSH sobre la tiroides, el anticuerpo se comporta como la TSH, por tanto estimula todas las etapas de la síntesis de hormonas tiroideas. Los genes que corresponden al locus HLA-D del cromosoma seis regulan la reacción de los linfocitos T auxiliares o supresores. Se piensa que hay una posible defecto genético para la susceptibilidad a padecer hipertiroidismo ya que se ha visto en pacientes que tienen el síndrome presentan una alteración de este locus (57). La fisiopatología del exoftalmos aun permanece en duda se piensa que pueda deberse a la sobreproducción de las hormonas tiroideas o a una afectación inmunológica de los músculos extraoculares (58).

CUADRO CLINICO

Los signos y síntomas están relacionados con los efectos metabólicos de las hormonas tiroideas sobre los tejidos y con la mayor actividad simpática de este padecimiento. Puede haber bocio o signos oculares, pero hay que recordar que estos pueden estar presentes aun sin hipertiroidismo. Generalmente el paciente refiere perdida de peso, (apesar del buen apetito), nerviosismo, temblores, palpitaciones, intolerancia al calor, sudación y debilidad muscular. En hombres hay impotencia o disminución de la libido.

Los signos físicos incluyen taquicardia, temblor fino de la mano, piel húmeda, lisa y caliente, onicolisis e hiperreflexia y en los pacientes con Enfermedad de Graves presentan la triada clásica de crecimiento de la glándula, exoftalmos e hipertiroidismo. En estos pacientes es común los síntomas simpáticos probablemente por el papel que juegan las hormonas tiroideas al estimular receptores de catecolaminas. Un signo característico es el exoftalmos que se acompaña de diplopia al inicio y posteriormente con disminución de agudeza visual y perdida de la visión cromática. Algunas veces se pueden presentar alteraciones psiquiátricas como son la ansiedad y la depresión (59).

El hipertiroidismo en la mujer generalmente se asocia con alteraciones menstruales que van desde la oligomenorrea, amenorrea y reducción de la fertilidad. El intervalo menstrual puede estar acortado o prolongado. El flujo menstrual disminuye en un principio y finalmente desaparece. Esta función aparece con el regreso de la función eutiroidea. Se ha demostrado por biopsias de endometrio que hay pacientes que aun ovulan apesar de la amenorrea. Los niveles plasmáticos de

estrógenos pueden estar elevados 2 a 3 veces más, esto tal vez debido al aumento de las proteínas transportadoras de hormonas sexuales (SHBG). Los niveles de LH tanto en la fase proliferativa como lutea se encuentran dos a tres veces más altas. Se ha visto que aun en estas circunstancias se presenta el pico de LH lo que explicaría en parte la funcionalidad del eje hipotalámico en la paciente hipertiroidea y la presencia de ovulación aun en amenorrea. También se ha observado ligero aumento de los andrógenos probablemente por la baja depuración de la testosterona. La tasa de conversión de andostenediona a estrona está aumentada así como la de testosterona a estradiol (3).

DIAGNOSTICO

Una buena historia clínica y un excelente examen físico deben sospechar al clínico el diagnóstico de hipertiroidismo y el laboratorio lo confirmara.

El diagnóstico de hipertiroidismo se establece en forma fácil al demostrar aumento en la concentración de T4 total o libre circulantes y supresión de TSH. Para determinar si el hipertiroidismo es de baja o alta captación de yodo esto se realiza administrando una dosis bucal de 3 a 5 mCi de yodo 123 o yodo 131, se registra 24 horas después la cantidad de yodo captada por la tiroides; los valores se expresan como porcentajes de la dosis administrada; los límites normales varían entre 10 y 35 %. Se prefiere el yodo 123 por su semidesintegración biológica más breve. Algunos pacientes no presentan una elevación de la T4, para esto se solicita la T3 cuando la sospecha clínica es muy fuerte, esta se encuentra elevada. También se puede practicar la prueba de supresión con triyodotironina que consiste en realizar una prueba basal de captación de yodo radiactivo 123 el paciente recibe 75 mcg de T3 por vía oral durante 8 a 10 días, para repetir nuevamente la prueba de captación de yodo; normalmente se encuentra supresión del 50% o más de la captación basal, la del paciente hipertiroideo no disminuye. Esta prueba se ha substituido por la prueba de estimulación de TRH, en la cual se inyecta esta hormona a la dosis de 500 mcg y se obtiene sangre para medir TSH a los 0, 15, 30, 45 y 60 minutos; en sujetos normales las concentraciones séricas de TSH más elevadas se encuentran a los 15 minutos, con incremento a partir de la línea basal de 10 a 30 mcU/ml. Los pacientes hipertiroideos tienen cifras séricas bajas de TSH y no se incrementan con la TRH. Rara vez se necesitan estas pruebas para el diagnóstico de Hipertiroidismo (60).

TRATAMIENTO

Una vez hecho el diagnóstico es importante establecer la causa y sobre todo el tipo de hipertiroidismo ya que de eso dependerá el tratamiento a considerar. Un paciente que tiene una tiroiditis aguda no es candidato a cirugía, así como tampoco un paciente que ha estado ingiriendo hormonas tiroideas es candidato a la administración de yodo radiactivo; y si este hipertiroidismo es secundario a una nódulo hoidatiriforme el tratamiento va a ser la extirpación de la misma.

Existen tratamientos sintomáticos y definitivo para el paciente con hipertiroidismo. El primero consiste en la administración de un bloqueador beta adrenérgico para disminuir la hiperactividad simpática, estos pueden ser la reserpina, guanetidina, alfametildopa y el más usado propranolol (10 mg cada 8 o 6 hrs dosis mayor de 120). Algunos endocrinólogos recomiendan el atenolol por su efecto más prolongado y la facilidad de una dosis diaria (50 a 100 mg día) (61).

El tratamiento definitivo incluye cirugía, medicamentos antitiroideos y yodo radiactivo. La cirugía solo debe practicarse en aquellos pacientes que no respondan al manejo médico. Para obtener resultados se debe reseca por lo menos el 90% de la tiroides. Sin embargo este procedimiento tiene inconvenientes graves ya que durante el procedimiento puede researse las glándulas paratiroides y por ende presentar hipoparatiroidismo, así mismo se puede lesionar el nervio recurrente que inerva a las cuerdas vocales. El tratamiento a base de medicamentos antitiroideos se realiza con el propiltiuracilo (se inicia con 600 mg/día y posteriormente se reduce has dosis idónea), el metimazol (se iniciaron dosis bajas 5 mg hasta lograr dosis idónea) (Estados Unidos) y el carbinazol (Inglaterra), teniendo resultado en el control del hipertiroidismo que van de un 80 a 95% según los reportes. El Yodo radiactivo, es el tratamiento de elección para la tirotoxicosis, es efectivo, económico y fácil de administrar. El yodo 131 es el más utilizado y consiste en la administración bucal de 10 a 15 mCi; esto es captado por la tiroides, la que se destruye durante el proceso, se presenta mejoría clínica 4 semanas posterior a la administración y en 3 meses el paciente debe ser eutiroides en caso, de no serlo, se administra una segunda dosis. Hay que hacer hincapié que tanto la cirugía como el yodo radiactivo pueden causar hipotiroidismo (1).

El oxoftalmos en la paciente con Enfermedad de Graves es la parte más difícil del tratamiento, aproximadamente el 50% mejora al ser la paciente eutiroides, pero

en algunas esto no sucede por lo que es necesario la administración de glucocorticoides del tipo de la prednisona. En pacientes que apesar de esto no mejoran son candidatas a manejo con radiación de los tejidos orbitarios y en ocasiones a cirugía para descompresión ocular (62).

HIPERTIROIDISMO SUBCLINICO

El hipertiroidismo subclínico (Síndrome de Supresión de TSH) es caracterizado por concentraciones normales de hormonas tiroideas pero con disminución sérica de TSH. La forma endogena subclínica de hipertiroidismo es causada por un gran nódulo y tiene una prevalencia de hasta 20%. En estos pacientes hay un incremento de desarrollar fibrilación atrial y un decremento en la masa ósea en mujeres postmenopaúsicas. En la mayoría de las pacientes los niveles medibles de TSH pueden ser detectados antes o después de la estimulación con TRH. Esto normalmente excluye a cada paciente. Frecuentemente no hay que dar tratamiento. Solo se da en pacientes con hipertiroidismo subclínico asociado a fibrilación atrial y la terapia con drogas antitiroideas o con beta bloqueadores debe ser considerada (47).

GLÁNDULA TIROIDES Y EMBARAZO

FISIOLOGÍA TIROIDEA EN EL EMBARAZO

A) Materna:

Estudios previos en animales demostraron la dificultad en el transporte de las yodotironinas naturales T4, T3 y rT3 a través de la placenta. La placenta es un sitio activo para la desyodación del anillo interno (5 desyionidasa) de T4 a T3 previniendo que estas alcancen el compartimiento fetal en cantidades significativas. Estudios en pollos y en embriones, sin embarazo, han demostrado, que aun antes de la instalación de la función tiroidea fetal hay una transferencia efectiva de hormonas tiroideas de la madre al feto, sugiriendo un papel importante de las hormonas tiroideas maternas sobre el crecimiento fetal en etapas tempranas del embarazo.

La transferencia de hormona tiroidea materna al feto en humanos es más controversial. Estudios en los que se administro triyodotironina y tiroxina en un

embarazo de termino mostraron que la transferencia era lenta y que la T3 parecía cruzar la placenta mas fácilmente que la T4.

La TSH no cruza la placenta en animales ni en humanos. Los niveles de TSH en madres de niños nacidos con hipotiroidismo congénito están, dentro de límites normales.

La hormona liberadora de tirotropina (TRH), por el contrario, cruza la placenta, y cuando se inyecta en mujeres embarazadas, produce un aumento significativo en la TSH fetal desde la semana 25. A pesar de esto, la TRH materna parece tener poco o ningún papel en la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides fetal. Desde el punto de vista farmacológico, la TRH se ha utilizado en neonatos prematuros para acelerar la madurez pulmonar fetal.

El yodo se concentra en la tiroides fetal humana alrededor de la décima semana de gestación. la tiroides fetal es susceptible a la inhibición inducida por yodo de la síntesis de hormonas tiroideas. Cruza libremente de la madre al feto; el yodo proporcionado a la madre en cantidades excesivas puede inducir hipotiroidismo fetal y bocio.

B) Fetal:

La glándula tiroidea fetal humana es capaz de sintetizar hormonas tiroideas entre la semana 10 a 12 de la gestación. El sistema hipotálamo-hipófisis fetal tiene la capacidad de sintetizar TRH y TSH entre la 8 y 10 semana. La cominización vascular entre el hipotálamo y la hipófisis parece ser temprana, esto es entre la 11 y 12. Sin embargo no es hasta la mitad del embarazo que aumenta que se aumenta la TSH en el suero fetal, seguido por un incremento en la T4 y T4 libre. La concentración sérica de T3 es inmedible hasta la semana 30, después de la cual la concentración aumenta a 50 ng/dL al termino del embarazo con un incremento agudo inmediatamente después del nacimiento. Durante la vida intrauterina, la conversión de T4 a T3 es inapropiada, pero en el momento del trabajo de parto y en el periodo neonatal temprano hay un gran incremento en la capacidad de la conversión hepática de T4 a T3. Las concentraciones séricas de rT3 fetal superan los 250 ng/dL al inicio del tercer trimestre disminuyendo posteriormente. La TSH fetal sérica es mas alta que la materna y esta se incrementa aun más apartir de la semana 24, tal vez explicado por la insensibilidad de la retroalimentación negativa (feedback) por la T4. El papel del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides materno en el

control de la función tiroidea fetal aun no es entendido, se piensa que las funciones maternas tiroideas materna y fetal son independientes (57).

HIPOTIROIDISMO Y EMBARAZO

Es difícil saber cuando sospechar la enfermedad particularmente durante el embarazo ya que este se puede acompañar de varios de los síntomas leves a moderados del hipotiroidismo.

La gestación puede vincularse con efectos beneficiosos sobre la evolución de la enfermedad tiroidea autoinmunitaria materna, con tendencia a la recaída postparto. Se puede concluir que la incidencia de hipertensión gestacional se incrementa en pacientes con hipotiroidismo diagnosticado o subclínico. La severidad de la hipertensión y la incidencia de complicaciones perinatales, sin embargo son mayores en mujeres con hipotiroidismo establecido. El tratamiento oportuno del hipotiroidismo y la normalización de las pruebas de función tiroidea disminuye de manera significativa la incidencia de hipertensión durante el embarazo.

La presencia de autoinmunidad tiroidea materna se asocio con un aumento al doble de aborto espontaneo independientemente si la mujer afectada era hipotiroidea. La anemia es un hallazgo frecuente. El 10% de las pacientes con hipotiroidismo tienen anemia perniciosa pero ni la deficiencia de B 12 o folato explican la anemia macrocítica que se observa en un tercio de las pacientes con hipotiroidismo y anemia.

Se debe observar muy de cerca a las pacientes con diabetes mellitus insulino dependientes debido al desarrollo del hipotiroidismo durante el embarazo.

El tratamiento de elección es la levotiroxina. tan pronto se realice el diagnostico se debe administrar una dosis de reemplazo. Durante el embarazo las mujeres hipotiroideas requieren de dosis mayores de terapia de reemplazo. La dosis se debe incrementar cada 4 semanas hasta que la TSH regrese a un nivel bajo normal. Los requerimientos tiroideos disminuyen inmediatamente después del parto en la mayoría de las pacientes. se recomienda que se monitorice la función tiroidea durante el primer trimestre y se repita entre la semana 20 y 24 y entre la semana 28 y 32. El sulfato ferroso cuando se da simultáneamente con tiroxina, reduce la eficacia de la hormona tiroidea en pacientes con hipotiroidismo; probablemente la

interacción es provocada por la unión del hierro a la tiroxina. El momento en el cual ambos medicamentos son ingeridos deben ser separados por dos o más horas.

HIPERTIROIDISMO Y EMBARAZO

El hipertiroidismo ocurre en 2 de cada 1000 embarazos. La mayoría de las pacientes tienen síntomas previos al embarazo, pero en algunas, los primeros síntomas pueden ocurrir al inicio de la gestación. La tirotoxicosis durante el embarazo parece estar asociado con un significativo aumento en neonatos de bajo peso y un consecuente aumento de la mortalidad perinatal. La enfermedad de Graves, es un proceso autoinmune organoespecifico asociado con la actividad de los anticuerpos del tiroides (TSA_b), es la causa más común de hipertiroidismo en el embarazo, provocando un poco mas del 85% de los casos. La mola hidatidiforme puede provocar síntomas de hipermetabolismo por lo que se debe realizar diagnostico diferencial.

El hipertiroidismo en el embarazo se puede subdiagnosticar debido a que la presentación clínica de la tirotoxicosis es difícil de distinguir del aparente estado hipermetabolico del embarazo, particularmente en segundo y tercer trimestre. El índice de metabolismo basal se eleva entre 15 a 20% desde el cuarto al octavo mes de la gestación.

Muchos de los síntomas clásicos del hipertiroidismo que incluyen intolerancia al calor, diaforesis, piel caliente, fatiga, ansiedad, alteraciones emocionales, temblor taquicardia, presión del pulso elevado también se ven en un embarazo normal.

Se debe confirmar el diagnostico mediante análisis bioquímico. Una T4L elevada y una TSH suprimida son diagnostico de hipertiroidismo. también se ha reportado anemia normocítica normocrómica, neutropenia leve, elevación en las pruebas de función hepática, hipercalcemia leve e hipomagnesemia, especialmente en la enfermedad de Graves.

El tratamiento de la embarazada que tiene tirotoxicosis esta limitado a medicamentos antitiroideos o a cirugía, ya que el yodo radiactivo esta contraindicado. El valor del tratamiento en la embarazada con tirotoxicosis se encuentra bien justificado, ya que de no proporcionarse aumenta la incidencia de insuficiencia cardiaca congestiva, parto pretérmino y mortalidad perinatal. El

hipertioridismo durante el embarazo también puede complicar el manejo de enfermedades como la diabetes mellitus con la necesidad de aumentar la dosis de insulina y con un control de glucemia errático.

La principal para la cirugía son los efectos colaterales mayores o intolerables relacionados con la administración de tiourea o falta de apego a la prescripción. La cirugía tiroidea se retrasa frecuentemente hasta después del primer trimestre debido a la relación que existe con el aborto espontáneo. Por lo general se aplica tiroidectomía subtotal una vez que se ha controlado médicamente la tirotoxicosis materna.

Los bloqueadores son útiles para el control rápido de los síntomas adrenérgicos.

La terapia con tionamidas es la más aceptada. La meta es conseguir eutiroidismo en un corto plazo y mantenerlo con la mínima cantidad de medicamentos. El propiltiuracilo y el metimazol son los medicamentos que se usan.

La lactancia no está contraindicada. Se ha mostrado que el propiltiuracilo pasa en pequeñas dosis hacia la leche. Por el contrario el metimazol parece secretarse en cantidades mayores, sin embargo su concentración en la leche materna es baja. La lactancia debe permitirse si la dosis diaria no excede 150 mg de propiltiuracilo o 10 mg de metimazol (63).

JUSTIFICACION

Las principales series reportan al factor endocrinoovarico como el la segunda causa de esterilidad en la mujer, detrás del factor tuboperitoneal.

Entre el factor endocrinoovarico se ha observado que el Síndrome de Ovarios Poliquísticos (SOP) es la principal patología que se asocia a la esterilidad femenina, seguidamente del la hiperprolactinemia. Sin embargo como sabemos esas no son las únicas patologías que se pueden asociar. En los últimos anos se ha dado importancia sobre la realización de pruebas en las clínicas de esterilidad sobre la función tiroidea, ya que esta patología se ha asociado con la presencia de hiperprolactinemia sobre todo en la que se hace llamar hipotiroidismo subclínico, en el cual la paciente no presenta sintomatología alguna de hipotiroidismo y cuya única alteración, sino se hace pruebas tiroideas, solo sea la elevación de la prolactina (3). En estas paciente es común dar manejo a base de medicamentos que reducen la prolactina, pero cuyo único fin es bajar la concentración sérica, pero no son capaces de corregir la causa. La hiperprolactinemia como causa de hipotioridismo de larga evolución se ha relacionado con trastornos ovulatorios y como causa de fase lutea deficiente (48).

La hiperplasia suprarrenal congénita es una patología que se puede presentar desde el nacimiento donde es un proceso fácil de diagnosticar. En la mujer adulta se puede presentar como la forma no clásica o tardía, en la que se puede observar la presencia de elevación de andrógenos y como causa de amenorrea secundaria y en ocasiones esta ser tratada como un síndrome de ovarios poliquísticos.

Ambas patologías pueden ser diagnosticadas y ser tratadas en forma fácil, y en muchas ocasiones corrigiendo ese problema puede haber un embarazo en forma espontanea.

Por esta razón decidimos estudiar la repercusión que tenia en nuestras pacientes que llegan a la clínica de esterilidad del instituto Nacional de Perinatología y que tan frecuente es el diagnóstico de estas dos patologías (1).

OBJETIVOS

- 1.- Conocer la frecuencia del factor endocrinoovarico en las pacientes estériles.
- 2.- Conocer la frecuencia de la patología tiroidea dentro el factor endocrinoovarico.
- 3.- Conocer la frecuencia del hipotiroidismo primario dentro la alteración de la glándula tiroides.
- 4,- Conocer la frecuencia del hipotiroidismo subclínico y su asociación con hiperprolactinemia.
- 5.- Conocer la frecuencia de hipertiroidismo.
- 6.- Conocer la frecuencia de embarazo después de tratar la patología tiroidea.
- 7.- Conocer la frecuencia de la hiperplasia suprarrenal congénita dentro el factor endocrinoovarico.
- 8.- Conocer la frecuencia de la hiperplasia suprarrenal congénita como causa de esterilidad.
- 9.- Conocer la frecuencia de embarazos después de tratar la patología suprarrenal.

HIPOTESIS

La patología de la Glándula Suprarrenal y de la Glándula Tiroidea juegan un papel importante en la casuística del Factor Endocrinovarico en un grupo de mujeres con esterilidad del Instituto Nacional de Perinatología.

MATERIAL Y METODO

Se realiza un estudio retrospectivo, transversal, descriptivo desde el 1 de enero al 31 de diciembre de 1996 en el Departamento de Biología de la Reproducción Humana del Instituto Nacional de Perinatología. Se incluyeron a todas la pacientes que ingresaron al Instituto por esterilidad.

Se revisaron todos los expedientes en los siguientes parámetros:

Fecha de Ingreso al Instituto. No de expediente. Nombre. Edad. Tipo de esterilidad. Tiempo de esterilidad. Determinaciones hormonales de 17-hidroxiprogesterona, TSH, Triyodotironina total, Tiroxina libre, Prolactina. Tipo de tratamiento. Presencia de embarazo. Metodología para lograr el embarazo (espontaneo, inducción ovulación, inseminación). Terminación del embarazo (parto, cesárea. aborto). Sintomatología clínica para hipotiroidismo (intolerancia al frío, caída del cabello, unas quebradizas, constiparon). Sintomatología para hipertiroidismo (piel reseca, perdida de peso, intolerancia al calor, palpitaciones). Sintomatología clínica para Hiperprolactinemia (galactorrea). Sintomatología clínica para Hiperplasia suprarrenal congénita (alteraciones menstruales y datos de hiperandrogenismo).

Se incluyeron todas las pacientes que ingresaron dentro del rango de tiempo especificado, aquellas que fueron diagnosticadas como factor endocrinovario puro, y cuyos expedientes reunían todos los requisitos anteriores. Se excluyeron las que no cumplían algunos de los requisitos antes mencionados.

Para el diagnostico de hiperplasia suprarrenal se tomo como base una alteración de la 17-hidrociprogesterona mayor de $10 \mu\text{g/dl}$ y sintomatología hiperandrogénica. Se definió hipotiroidismo cuando la concentración de TSH era mayor de 10 mIU/ml ; este se dividió en primario si la paciente presentaba sintomatología clínica y subclínico si no presentaba manifestación clínica. Se definió hipertiroidismo cuando la concentración de TSH era menor de 0.125 mIU/ml y sintomatología. Se definió hiperprolactinemia cuando esta era mayor de 20 ng/ml y se asociaba con la corrección del hipotiroidismo.

Para su evaluación se registro en una base de datos analizada por computadora con medidas de tendencia central y en caso necesario se utilizaría X cuadrada o T de student.

RESULTADOS

ESTA TESIS
SALIR DE LA
NO DEBE
BIBLIOTECA

Se revisaron 714 expedientes de los cuales el factor endocrinoovarico en 339 pacientes (47.47 %) de los cuales 145 fueron como único factor (20.30%) y 194 combinado con algún otro factor (27.17%).

Dentro el factor endocrinoovarico puro la glándula tiroides constituyo 39 pacientes (26.89%) y la glándula suprarrenal 10 pacientes (6.89%). El hipotiroidismo se presento en 34 pacientes (87.17 %) y el hipertiroidismo en 5 (12.82 %). El hipotiroidismo clínico se presento en 13 (38.23 %) y el subclínico en 21 (61.76 %). El síntoma clínico que se presento con mayor frecuencia fue la caída del cabello en 8 mujeres con hipotiroidismo (61.5%) seguido de la intolerancia al frío y unas quebradizas (38.46 %). La asociación de hipotiroidismo e hiperprolactinemia fue en 9 pacientes (26.47 %) y en todos fue del tipo subclínico y todas las pacientes presentaron galactorrea como sintomatología. La sintomatología predominante de la hiperplasia fue alteraciones menstruales en las 10 pacientes, hirsutismo en 2 (20%) y síntomas varios.

El tratamiento las 10 pacientes con hiperplasia recibieron tratamiento con dexametasona a razón de 1 mg al día y todas las pacientes con hipotiroidismo recibieron tratamiento a base de levotiroxina cuyas dosis variaron de 75 mcg a 150 mcg/día.

En pacientes con hiperplasia que se le corrigió la alteración hormonal se presento el embarazo en 6 (60%) de las cuales 4 llegaron a termino (66.66%) y 2 abortos (33.33%), de los 4 embarazos a termino 3 fueron por cesárea (75%) y 1 por parto (25%). De las pacientes que tuvieron hipotiroidismo se embarazaron 8 pacientes (23.52%) de los cuales 6 fueron a termino (75%) y 2 abortos (25%), se resolvieron por vía abdominal 2 (33.33%) y 4 por vía vaginal (66.66%). En las pacientes con hipertiroidismo solo una se embarazo (20%) y llego a termino, resuelto por vía abdominal. Cabe mencionar que ninguna de las pacientes presento complicación alguna en los embarazos que llegaron a termino.

Entre los parámetros epidemiológicos se encontraron mujeres con edad desde los 20 años hasta los 39 años con una media 29.5 +/- 4.5 años. El 70 % presentaba esterilidad primaria y el tiempo de esterilidad promedio era de 4 años.

DISCUSION

Tal como se ha reportado en la literatura mundial el factor endocrinoovarico fue la segunda causa más importante de esterilidad seguida del factor tuperitoneal.

Entre las patologías del factor endocrinoovarico se encontró el tercer lugar las de la glándula tiroides y seguidamente las de la hiperplasia suprarrenal. Sin embargo hay que hacer mención que aquí se encontró una alta incidencia de esta ultima.

Se corrobora que con un tratamiento adecuado se puede lograr el embarazo en estas pacientes, en este estudio se encontró una similitud en el índice de embarazo por la patología tiroidea con un éxito del 25% y una alta respuesta con el tratamiento en la patología suprarrenal (60%) tal como se describe en la literatura (1).

Cabe mencionar que se observo una inversión del hipotiroidismo subclínico con relación al hipotiroidismo clínico con lo que se reporta en la literatura, y algo que llama la atención es en todas nuestras pacientes con hipotiroidismo subclínico presentaron como única sintomatología galactorrea.

CONCLUSIONES

- 1.- Podemos concluir que el factor endocrinoovarico se presenta en la Institución tal como se describe en la literatura.
- 2.- La patología de la Glándula Tiroides y de la Glándula Suprarrenal es común en nuestra población y debe ser descartada dentro del factor endocrinoovarico al momento de estudiar la esterilidad.
- 3.- Hay que descartar la presencia de hipotiroidismo subclínico en nuestras pacientes, la que parece presentarse de una forma diferente a la reportada en la literatura. Hay que hacer mas estudios para corroborar este comportamiento.
- 4.- El tratamiento adecuado de estas patologías puede terminar en el logro de un embarazo.
- 5.- Cuando el embarazo se logra al tratar estas patologías y se lleva un buen control prenatal mas del 50% puede llegar a un feliz termino sin complicación alguna.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Jubiz W. Endocrinología clínica. 3era edición. 1996. Ed. Manual Moderno. pag 208-218.
- 2.- Ayala A. Medicina de la Reproducción Humana 1era edición. 1997. Grupo Azabache. pag 303-313.
- 3.- Yen S. Jaffe R. Endocrinología de la reproducción, fisiología, fisiopatología y manejo clínico. 3era edición español. 1993. Ed Panamericana. pag 519-531.
- 4.- Voutilainen R. Miller WL. Coordinate tropic hormone regulation of mRNA for insulin-like growth factor II and the cholesterol side-chain cleavage enzyme, P450c in human steroidogenic tissues. Proc Natl Acad Sci 1987; 84: 1590.
- 5.- Miller WL. Molecular biology of steroid hormone synthesis. Endocr Rev 1988; 9: 195.
- 6.- Medina M. Normal ovarian function in mild form of late-onset 3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. Fertil Steril 1986; 46: 1021-1025.
- 7.- Culler GB. Laue L. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. N Engl J Med 1990; 323: 1806-1813.
- 8.- Eldar-Geva T. Secondary biosynthetic defects in women with late-onset congenital adrenal hyperplasia. N Engl J Med 1990; 323: 855-63.
- 9.- Feldman S. Fertility in women with late-onset adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1992; 74: 635-63.
- 10.- Alizal NK. Thomas DFM. Lilford RJ. Batchelor AGG. Johnson N. Feminizing genitoplasty for congenital adrenal hyperplasia: what happens at puberty ?. J Urol 1999; 161: 1588-91.
- 11.- Levy JB. Husmann DA. Congenital adrenal hyperplasia: is there an effect on penile growth ?. J Urol 1996; 156: 780-2.
- 12.- Sutherland S. Kogan A. Baskin S. et al. The effect of prepuberal androgen exposure on adult penile length. J Urol. 1996; 156: 783-87.

- 13.- Spieser PW. Laforgia N. Kato K. et al. First trimester prenatal treatment and molecular genetic diagnosis of congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency). *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 838.
- 14.- Walker BR. Skoog SJ. Winslow BH. Canning DA. Tank ES. Testis sparing surgery for steroid unresponsive testicular tumors or the adrenogenital syndrome. *J Urol* 1997; 157: 1460-63.
- 15.- Lashey DB. Thomas RD. Silberberg PJ. Skoog SJ. Management of an infected hematometrocolpos in a patient with congenital adrenal hyperplasia and vaginal stenosis. *J Urol* 1998; 160: 508-509.
- 16.- Blask AR. Sanders RC. Rock JA. Obstructed utero-vaginal anomalies: demonstration with sonography. Part II. Teenagers. *Radiology* 1991; 179: 84-6.
- 17.- Bailez MM. Gearhart JP. Migeon C. Rock JA. Vaginal reconstruction after initial construction of the external genitalia in girls with salt-wasting adrenal hyperplasia. *J Urol*. 1992; 148: 680-4.
- 18.- Pang S. Wallace MA. Hofman L et al. Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency. *Pediatrics*. 1988; 81: 866-874.
- 19.- Spicer PW. Dupont B. Rubenstein P et al. High frequency of non-classical steroid 21-hydroxylase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985; 37: 650-667.
- 20.- Rees LH. Burke CW. Chard R. Possible placental origin of ACTH in normal human pregnancy. *Nature* 1975; 254: 620-622.
- 21.- Demey-Ponsart E. Foidart JM. Sulon J. Serum CBG, free and total cortisol and circadian patterns of adrenal function in normal pregnancy. *J Steroid Biochem* 1982; 16: 165-169.
- 22.- Fainstat T. Cortisone-induced congenital cleft palate in rabbits. *Endocrinology* 1954; 55: 502-506.
- 23.- Forest MG. Betuel H. David M. Prenatal treatment in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Res* 1989; 15 : 277-301

- 24.- Garner P. Congenital Adrenal Hyperplasia in Pregnancy. *Seminars Perinat* 1998; 22: 446-56.
- 25.- Moore KL. *Embriologia clinica*. 4ta edicion. De Interamericana. 1989: 203-205.
- 26.- Gardner E. Gray DJ. O'Rahilly R. *Anatomia Humana*. 3era edicion. De, Salvat Mexicana. 1980: 784-8
- 27.- Ham AN. *Histology*. 7ma edicion. De. JB Lippincott Company, 1974: 804-5
- 28.- Odell WD. Wilber JF. Utiger RD. Studies of thyrotropin physiology by means of radioimmunoassay. *Recent Prog Horm Res* 1967; 23: 47-50.
- 29.- Saberi M. Utiger RD. Serum thyroid hormone and thyrotropin concentrations during thyroxine and triiodothyronine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 39: 923-6.
- 30.- Cotton GE. Gorman CA. Mayberry WE. Supression of thyrotropin (h-TSH) in serums of patients with myxedema of varying etiology treated with thyroid hormones. *N Engl J Med*. 1971; 285: 529-32.
- 31.- Reichlin S. Utiger RD. Regulation of the pituitarythyroid axis in man: Relationship of TSH concentration to concentration of free and total thyroxine in plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1967; 27: 251-6.
- 32.- Sanchez-Franco F. Garcia MD. Cacicedo L. Martin-Zurro A. Influence of sex phase of the menstrual cycle on thyrotropin (TSH) response to Thyrotropin-releasing hormone (TRH). *J Clin Endocrinol Metab*. 1973; 37: 736-9.
- 33.- Re RN. Kourides IA. Ridgway EC. The effect of glucocorticoid administration on human pituitary secretion of thyrotropin and prolactin. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 43: 338-41.

- 34.- Besses GS. Burrow GN. Spaulding SW. Donabedian PK. Dopamine infusion acutely inhibits the TSH and prolactin response to TRH. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 41: 985-8.
- 35.- Cooper JR. The biochemical basis of neuropharmacology, 3era edicion, New York, Oxford University Press. 1978 pag 259-71.
- 36.- Pourmand M. Rodriguez-Arnao MD. Weightman DR. A novel agent for the investigation of anterior pituitary function and control in man. *Clin Endocrinol* 1980; 12: 211-18.
- 37.- Scanlon MF. Weightman DR. Shale DJ. Dopamine is a physiological regulator of thyrotropin (TSH) secretion in normal man. *Clin Endocrinol* 1979; 10: 7- 31.
- 38.- Burrow GN. May PB. Spaulding SW. TRH and dopamine interactions affecting pituitary hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 45: 65-8.
- 39.- Refetoff S. Fang VS. Rapaport B. Interrelationships in the regulation of TSH and prolactin secretion in man: effects L-dopa, TRH and thyroid hormone in various combinations. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 38: 450-6.
- 40.- Murray RK. Mayes PA. Granner DK. Rodwell VW. *Bioquimica de harper*. 14ava edicion. Manual Moderno 1997 pag 609-21.
- 41.- Thomas R. Reid RL. Thyroid disease and reproductive disfunction: A Review. *Obstet & Gynecol* 1987; 70: 789-798.
- 42.- Contreras P. Generini G. Michelsen H. Hyperprolactinemia and galactorrhea: Spontaneous vs iatrogenic hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53: 1036-38.
- 43.- Tomasi PA. Fanciulli G. Zini M. Demontis MA. Dettori A. Delitala G. Pulsatile gonadotrophin secretion in hypothyroid women of reproductive age. *Eur J Endocrinol*. 1997; 136: 406-9.
- 44.- Gerhard Y. Becker T. Eggert-Kruse W. Klinga K. Runnebaum B. Thyroid and ovarian function in infertile women. *Hum Reprod*. 1991; 6: 338-45.

- 45.- Inuwa Y. Williams MA. Morphometric study on the uterine horn and thyroid gland in hypothyroid , and thyroxine treated hypothyroid rats. *J Anat.* 1996; 188: 383-93.
- 46.- Staub JJ. Althaus BU. Engler H. et al. Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: effect on thyrotropin prolactin, and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissues. *Am J Med* 1992; 92: 631-42.
- 47.- Lerch M. Meir C. Staub JJ. (No Title available). *Ther Umsch* 1999; 56: 369-73.
- 48.- Tolino A. Nicotra M. Romano L. Petrone A. Langella L. Subclinical hypothyroidism and hyperprolactinemia. *Acta Eur Fertil* 1991; 22: 275-7.
- 49.- Gerhard Y. Eggert-Kruse W. Merzoug K. Klinga K. Runnebaum B. Thyrotropin-releasing hormone (TRH) and metoclopramide testing in infertile women. *Gynecol Endocrinol* 1991; 5: 15-32.
- 50.- Bispink L. Brandle W. Lindner C. Bettendorf G. Preclinical hypothyroidism and disorders of ovarian function. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1989; 49: 881-8.
- 51.- Potter JD. Hypothyroidism and reproductiva failure. *Surge Gynecol Obstet* 1980; 150: 251-255.
- 52.- Bohnet HG. Fieldler K. Leidenberger FA. Subclinical hypothyroidism and infertility. *Lancet* 1981; 2: 1278.
- 53.- US Preventive Services Task Force: Guide to Clinical Preventive Services. Second Edition. Baltimore, Williams & Wilkins. 1996.
- 54.- Strickland DM. Whitedd WA. Wians FH jr. Screening infertile women for subclinical hypothyroidism. *Am J Obstet Gynecol.* 1990; 171: 1191-2.
- 55.- Shalev E. Eilyahu S. Ziv M. Routine thyroid function tests in infertile women: Are they necessary?. *Am J Obster Gynecol* 1994; 171: 1191-2.
- 56.- Lincoln SR. Ke RW. Kutteh WH. Screening for hypothyroidism in infertile women. *J Reprod Med* 1999; 44: 455-7.

- 57.- Magner JM. TSH-mediated hyperthyroidism. *The Endocrinologist* 1993; 3: 289-296.
- 58.- Fleck BW. Toft AD. Graves' ophthalmopathy. *BMJ* 1990; 300: 1352-3.
- 59.- Greer MA. Treating Graves' Disease. *The Endocrinologist* 1994; 4: 69-76.
- 60.- Gavin OH. Duh QY. Thyroid crises. *Med Clin North Am* 1991; 75: 179-193.
- 61.- Ventrella SM. Klein L. Beta-Adrenergic Receptor Blocking Drugs in the management of Hyperthyroidism. *The Endocrinologist* 1994; 45: 391-399.
- 62.- Kendall-Taylor P. The management of Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol* 1989; 31: 747-756.
- 63.- Zamora R. Ortega C. Tiroidopatias y embarazo. *Rev Perinatol* 1997; 12: 9-19.