



Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia

ISSN: 2304-5124

spog@terra.com.pe

Sociedad Peruana de Obstetricia y

Ginecología

Perú

Morán, Carlos

FACTOR OVÁRICO ENDOCRINO

Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia, vol. 52, núm. 2, abril-junio, 2006, pp. 70-79

Sociedad Peruana de Obstetricia y Ginecología

San Isidro, Perú

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=323428180003>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

FACTOR OVÁRICO ENDOCRINO

RESUMEN

Se conoce como factor ovárico endocrino en endocrinología reproductiva al conjunto de alteraciones hormonales que se originan en el ovario o afectan la función ovárica y que pueden condicionar un trastorno de la fertilidad en la mujer. El ovario es regulado por mecanismos neuroendocrinos en los cuales participan fundamentalmente el hipotálamo y la hipófisis, en coordinación con otras glándulas como la tiroides y las suprarrenales, y con la regulación adicional proveniente del páncreas y el tejido adiposo. Los principales trastornos endocrinos en las pacientes con problemas de la fertilidad son: síndrome de ovario poliquístico, hiperprolactinemia, hiperplasia suprarrenal no clásica, amenorrea hipotalámica, falla ovárica prematura y enfermedad tiroidea. Se estudia estos trastornos con base en su sintomatología particular, principalmente su efecto sobre el ciclo menstrual, y con la determinación de diferentes hormonas. El tratamiento de cada trastorno está enfocado a su corrección causal específica y a la inducción de la ovulación, en el caso de que ello sea posible. Con excepción de la falla ovárica prematura, el pronóstico para la fertilidad es favorable para los otros trastornos, lográndose aproximadamente 80% de embarazos en los dos primeros años de tratamiento.

Palabras claves: Factor ovárico endocrino, Endocrinología reproductiva, Esterilidad, Infertilidad.

Carlos Morán

Rev Per Ginecol Obstet. 2006;52(1):70-79

Investigador Titular, Coordinación de Investigación en Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social.
Ciudad de México, México
Correo electrónico: cmoran@hotmail.com

ABSTRACT

In reproductive endocrinology, the endocrine ovarian factor is known as the hormonal alterations conditioning infertility in women, originating in the ovary or affecting the ovarian function. The ovary is regulated by neuroendocrine mechanisms, with the fundamental participation of the hypothalamus and the pituitary gland, in conjunction with other endocrine glands like thyroid and adrenals, and with an additional regulation from the pancreas and adipose tissue. The main endocrine disorders in women with infertility include: polycystic ovary syndrome, hyperprolactinemia, non classical adrenal hyperplasia, hypothalamic amenorrhea, premature ovarian failure, and thyroid disease. The evaluation of these disorders is based on the particular symptoms mainly affecting the menstrual cycle, and with the determination of diverse hormones. Treatment is focused on the correction of each causal disorder and ovu-

lation induction if possible. With the exception of premature ovarian failure, the prognosis for fertility is favorable for most of these disorders, obtaining approximately 80% of pregnancy rate following two years of treatment.

Key words: Endocrine ovarian factor, Reproductive endocrinology, Sterility, Infertility.

INTRODUCCIÓN

En endocrinología reproductiva, se conoce como factor ovárico endocrino a todos los aspectos relacionados con alteraciones hormonales que se originan en el ovario o afectan la función ovárica y que pueden condicionar un trastorno de la fertilidad en la mujer. El ovario es regu-

lado por mecanismos neuroendocrinos, en los cuales participan de manera importante el hipotálamo y la hipófisis, en coordinación con otras glándulas, como la tiroides y la suprarrenal, y con la regulación adicional de influjos provenientes del páncreas y el tejido adiposo.

En este escrito, se repasará la fisiología del circuito hipotálamo-hipófisis-ovario y su interacción con otros factores endocrinos. También se revisará los principales trastornos hormonales que cursan con problemas reproductivos, afectando directa o indirectamente al ovario.

Tabla 1. Hormonas liberadoras hipotalámicas.

Nombre	Aminoácidos	Célula efectora
• Tiroliberina (TRH)	3	Tirotropo
• Hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH)	10	Gonadotropo
• Hormona liberadora de corticotropina (CRH)	41	Corticotropo
• Hormona liberadora de somatotropina (GHRH)	44	Somatotropo

Las siglas de las hormonas se derivan de su nombre en inglés.

CIRCUITO HIPOTÁLAMO - HIPÓFISIS-OVARIO

El hipotálamo es una parte del diencefalo y está en la base del cerebro. El hipotálamo contiene células que comparten características neuronales y endocrinas ⁽¹⁾. Las neuronas de la región hipofisiotrófica del hipotálamo secretan neurohormonas peptidérgicas (Tabla 1). La hipófisis es una glándula formada por dos partes, la adenohipófisis y la neurohipófisis. El funcionamiento de la adenohipófisis está controlado por la regulación hipotalámica, a través de señales hormonales. La adenohipófisis está formada por células especializadas que secretan hormonas proteicas (Tabla 2). El hipotálamo y la adenohipófisis están conectados por un sistema vascular de capilares denominado porta-hipofisario, el cual une la eminencia media del hipotálamo y la adenohipófisis. La neurohipófisis está constituida por neuronas que se originan en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo y libera oxitocina y vasopresina.

La hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) es secretada en forma pulsátil en el núcleo arcuato del hipotálamo; está formada por diez aminoácidos (decapéptido), se concentra en la eminencia media y viaja por el sistema porta-hipofisario

hasta la adenohipófisis (Tabla 1). La GnRH estimula a células especializadas denominadas gonadotropos para la secreción pulsátil de las hormonas glicoproteicas denominadas hormona estimulante del folículo (FSH) y hormona luteinizante (LH).

La FSH y la LH se generan en los gonadotropos, pero tienen un patrón independiente de secreción. Estas gonadotropinas estimulan la producción de hormonas esteroides, como el estradiol (E₂), la progesterona (P₄) y los andrógenos, como testosterona (T) y androstendiona (A₄), a nivel de las células de la granulosa y de la teca del ovario (Tabla 2). Además, la FSH y LH estimulan el desarrollo folicular y la ovulación.

La producción hormonal del circuito hipotálamo-hipófisis-ovario se

cierra con la producción ovárica de esteroides, principalmente el E₂ y la P₄, los cuales, dependiendo de la cantidad en que se secreten, estimulan o inhiben la secreción hipotalamo-hipofisiaria, por procesos conocidos como de retroalimentación positiva o negativa, respectivamente (Figura 1). La retroalimentación se relaciona con la secreción divergente de FSH y LH a nivel hipofisiario.

PAPEL DE LA TIROIDES Y LAS SUPRARRENALES

La glándula tiroides está integrada funcionalmente en otro circuito denominado hipotálamo-hipófisis-tiroides ⁽¹⁾. El hipotálamo secreta un tripéptido denominado tiroliberina (TRH), el cual estimula a células especializadas de la

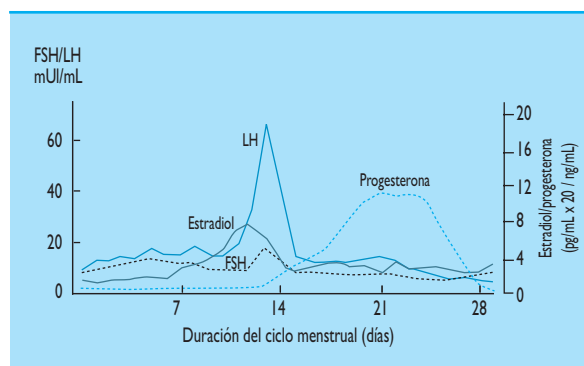


Figura 1. Representación esquemática de las concentraciones de la hormona estimulante del folículo (FSH), hormona luteinizante (LH), estradiol y progesterona durante un ciclo menstrual estándar. Se observa el incremento preovulatorio de FSH y LH y el incremento de progesterona durante la fase lútea.

Tabla 2. Hormonas de la adenohipófisis.

Nombre	Estructura	Aminoácidos	Órgano efector
• Corticotropina (ACTH)	Proteica	39	Suprarrenales
• Hormona luteinizante (LH)	Glicoproteica	89a/115b	Gónadas
• Hormona foliculoestimulante (FSH)	Glicoproteica	89a/115b	Gónadas
• Hormona estimulante del tiroides (TSH)	Glicoproteica	89a/112b	Tiroides
• Hormona del crecimiento (GH)	Proteica	191	Acción sistémica
• Prolactina (PRL)	Proteica	198	Mama/gónadas

Las siglas de las hormonas se derivan de su nombre en inglés.

adenohipófisis denominadas tirotrópos (Tabla 1). Estos producen la hormona estimulante del tiroides (TSH), la cual estimula la secreción de las hormonas tiroideas, la tiroxina (T₄) y la triyodotironina (T₃) (Tabla 2).

Las suprarrenales también están integradas en otro circuito conocido como hipotálamo-hipófisis-suprarrenal ⁽¹⁾. El hipotálamo secreta la hormona liberadora de corticotropina (CRH), la cual estimula células especializadas de la adenohipófisis conocidas como corticotropos (Tabla 1). Estas células secretan la corticotropina (ACTH), que estimula la producción de esteroides por las suprarrenales, como el cortisol, y de andrógenos, como la A₄, dehidroepiandrosterona (DHEA) y el sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) (Tabla 2). La producción hormonal de la tiroides y las suprarrenales influyen en el funcionamiento del ovario.

PAPEL DEL PÁNCREAS Y EL TEJIDO ADIPOSEO

Las células beta de los islotes de Langerhans producen insulina, hormona que tiene por función la captación y utilización de la glucosa por las células del organismo. Sin embargo, se sabe ahora que entre otras muchas acciones de la insulina también estimula en forma sinérgica con la LH a las células del ovario para la producción de andrógenos ⁽²⁾.

El tejido adiposo también funciona como una especie de glándula periférica donde se producen hormonas, como la leptina y la adiponectina, las cuales indirectamente participan en la regulación del funcionamiento del ovario ⁽³⁾.

CICLO MENSTRUAL

La FSH estimula el desarrollo folicular. La LH promueve la ovulación y la luteinización del folículo. La secreción de LH y FSH presenta un incremento agudo en la mitad del ciclo menstrual, el cual determina la ovulación. La secreción durante el ciclo menstrual de FSH, LH, E₂ y P₄, se indica en la Figura 1.

PRINCIPALES TRASTORNOS NEOROENDOCRINOS QUE AFECTAN LA OVULACIÓN

Los principales trastornos endocrinos que afectan a las pacientes con problemas de la fertilidad son: síndrome de ovario poliquístico, hiperprolactinemia, hiperplasia suprarrenal no clásica (tardía), hiperprolactinemia, amenorrea hipotalámica, falla ovárica prematura, hipotiroidismo e hipertiroidismo.

La clave del estudio del factor ovárico endocrino es el ciclo menstrual. Las pacientes con ciclos menstruales regulares con duración de 26 a 34 días, muy probablemente estén ovulando. Sin embargo, en algunos trastornos de la fertilidad se debe demostrar que la ovulación y la producción de P₄ son adecuadas. Para el estudio de los trastornos de la fertilidad de

origen endocrino, se dispone de la determinación de diferentes hormonas de origen hipofisiario, como LH, FSH, PRL y TSH; de origen ovárico, como E₂, P₄, A₄, T total y T libre; de origen predominantemente suprarrenal, como cortisol, DHEA, DHEAS y 17-HP; o de origen tiroideo, como la T₃, T₄, y T₄ libre (Tabla 3). En las pacientes con trastorno de la fertilidad, la valoración inicial de LH, FSH, E₂, 17-HP y andrógenos debe hacerse en la fase folicular temprana del ciclo menstrual (día 3 a 5 del ciclo), mientras que la evaluación de PRL, TSH y hormonas tiroideas se puede hacer en cualquier día del ciclo. La valoración de la P₄ para determinar la ocurrencia de ovulación se debe realizar en la fase lútea media (día 20 a 23 del ciclo). En las pacientes con amenorrea u oligomenorrea, las determinaciones hormonales se puede realizar en cualquier día, o después de un sangrado inducido con progestágeno.

También, se utiliza en endocrinología reproductiva algunas determinaciones metabólicas, como la glicemia y la medición de insulina. En algunos casos, principalmente en protocolos de investigación, hay que recurrir a pruebas específicas, como la de estimulación con GnRH, ACTH o la carga de glucosa ⁽⁴⁾.

Tabla 3. Evaluación hormonal de los diferentes trastornos anovulatorios.

Trastorno	LH	FSH	PRL	TSH	17-HP	E ₂
• Síndrome de ovario poliquístico	↑	↔	↔	↔	↔↑	↔
• Hiperplasia suprarrenal no clásica	↔	↔	↔	↔	↑	↔
• Hiperprolactinemia	↓	↓	↑	↔	↔	↓
• Amenorrea hipotalámica	↔↓	↔↓	↔	↔	↔	↓
• Hipotiroidismo	↔	↔	↑	↑	↔	↔
• Falla ovárica prematura	↑	↑	↔	↔↑	↔	↓

LH: hormona luteinizante; FSH: hormona estimulante del folículo; PRL: prolactina; TSH: hormona estimulante del tiroides; 17-HP: 17-hidroxiprogesterona; E₂: estradiol.
↓: disminución; ↑: aumento; ↔: normal.

SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

El síndrome de ovario poliquístico es un trastorno endocrino y metabólico, de probable origen genético, pero influenciado por factores ambientales. El síndrome de ovario poliquístico afecta aproximadamente a 6% en las mujeres en edad reproductiva ⁽⁵⁾ y 80% de las pacientes con hiperandrogenismo ^(6,7).

Los criterios actuales para el diagnóstico del síndrome de ovario poliquístico son: 1) oligoovulación o anovulación, 2) hiperandrogenismo clínico o bioquímico, y 3) ovarios poliquísticos. Se ha acordado por consenso que para el diagnóstico se requiere dos de los tres criterios mencionados ⁽⁸⁾. Por lo tanto, si bien el síndrome de ovario poliquístico típico cursa con los tres criterios presentes, también puede ser diagnosticado con solo dos de ellos: anovulación e hiperandrogenismo, en presencia de ovarios normales; anovulación y poliquistosis ovárica, sin hiperandrogenismo; hiperandrogenismo y ovarios poliquísticos, con ciclos menstruales ovulatorios.

La etiología del síndrome de ovario poliquístico es desconocida, pero se encuentran alteraciones neuroendocrinas, caracterizadas por disfunción gonadotrópica y anomalías metabólicas, determinadas por resistencia a la insulina. El síndrome de ovario poliquístico se asocia a obesidad de predominio superior ⁽⁹⁾.

Para el trastorno de la fertilidad por anovulación, el clomifeno (50 a 150 mg) durante 5 días, a dosis crecientes, es el medicamento de elección, por su efectividad, facilidad de administración y bajo costo. Con este tratamiento, se logra

ovulación en 87% de las pacientes y embarazo en 58% de los casos ⁽¹⁰⁾. No obstante la gran experiencia en el uso del clomifeno, todavía existen aspectos poco conocidos, como su acción residual en ciclos posteriores a su administración, donde parece conservar su potencial inductor ⁽¹¹⁾. Otra forma para inducir la ovulación es la administración de metformina (1 000 a 1 500 mg por día), logrando ciclos ovulatorios en 50% de los casos. Existe controversia sobre el uso inicial de metformina en lugar de clomifeno, o incluso sobre el uso combinado de ambos fármacos, principalmente en las pacientes con sobrepeso u obesidad, quienes presentan más resistencia a la insulina. Algunos estudios indican que el uso combinado de clomifeno y metformina es más efectivo para inducir la ovulación que la utilización de clomifeno más placebo ⁽¹²⁾. También se ha propuesto el uso de metformina durante los tres primeros meses del embarazo para disminuir el riesgo de aborto, pero se necesita más estudios de investigación a este respecto. En las pacientes que no responden a la inducción de la ovulación con clomifeno y metformina, se puede pasar al estímulo con gonadotropinas, especialmente FSH pura o recombinante. Existen algunos estudios que indican resultados satisfactorios con los inhibidores de aromatasa, con la ventaja de disminuir la incidencia de embarazos múltiples, pero falta más investigación sobre su efectividad. Se ha retomado el tratamiento quirúrgico con la realización de perforaciones ováricas con diatermia o láser, para la inducción de la ovulación en pacientes refractarias a los

tratamientos farmacológicos con inductores de la ovulación, encontrando una menor proporción de embarazos múltiples. Sin embargo, falta más investigación sobre los efectos a largo plazo de estos procedimientos.

Las pacientes con síndrome de ovario poliquístico tienen un pronóstico favorable para la fertilidad. En estudios de seguimiento a largo plazo (30 años), se ha observado que 76 a 83% de las pacientes con SOP logran el embarazo, en comparación a 84 a 99% de las mujeres controles ^(13,14).

HIPERPLASIA SUPRARRENAL NO CLÁSICA O TARDÍA

La hiperplasia suprarrenal no clásica o tardía es una enfermedad autosómica recesiva ⁽¹⁵⁾. Se presenta con cuadros clínicos de hiperandrogenismo evidentes después del nacimiento. En contraste, la hiperplasia suprarrenal clásica se manifiesta desde el momento del nacimiento por cuadros de virilización en las niñas afectadas y desequilibrio hidroelectrolítico en ambos sexos. Las principales manifestaciones clínicas de la hiperplasia suprarrenal no clásica son pubarca prematura, estatura baja, oligomenorrea o amenorrea, hirsutismo, acné, alopecia y trastorno de la fertilidad ⁽¹⁶⁾. Algunas pacientes son asintomáticas y solo se las diagnostica por estudios de detección en familiares de pacientes afectados. La prevalencia de la hiperplasia suprarrenal no clásica es de 0,05% a 0,1% en la población femenina en edad reproductiva, y se presenta en 1% a 10% en las pacientes con hiperandrogenismo, dependiendo del grupo étnico. La hiperplasia

suprarrenal no clásica no se diferencia del SOP, solo teniendo en cuenta los signos y síntomas clínicos.

El diagnóstico de la hiperplasia suprarrenal no clásica se hace con base en la determinación de las concentraciones de 17-HP, precursor previo al bloqueo enzimático de la 21-hidroxilasa ⁽¹⁷⁾. Una determinación basal de 17-HP mayor de 10 ng/mL hace el diagnóstico de hiperplasia suprarrenal no clásica. Cuando la determinación basal de 17-HP es menor de 2 ng/mL, se descarta este diagnóstico. Sin embargo, cuando la determinación basal da un valor de 17-HP entre 2 ng/mL y 10 ng/mL, es necesario realizar la prueba con ACTH. Si la determinación de 17-HP estimulada con corticotropina es mayor de 10 ng/mL, se confirma el diagnóstico.

El gen afectado en la hiperplasia suprarrenal no clásica es el CYP21, localizado en el cromosoma 6. La enzima que no funciona adecuadamente es la 21-hidroxilasa, la cual forma parte del complejo P450c21. Las pacientes con hiperplasia suprarrenal no clásica son homocigotas, esto es tienen la misma mutación en los dos alelos del gen CYP21; también, pueden ser heterocigotas compuestas, cuando presentan una mutación en un alelo y otra mutación diferente en el otro alelo ⁽¹⁸⁾. Existen portadores heterocigotos, que solo tienen un alelo afectado y por lo tanto no presentan la enfermedad.

La base del tratamiento es la supresión del circuito hipotálamo-hipofisis-suprarrenal, con glico-

corticoides, lo cual disminuye el estímulo de la ACTH a la suprarrenal y la producción de andrógenos y precursores esteroides. Se utiliza principalmente la dexametasona, a dosis de 0,25 a 0,5 mg por día o en días alternos ⁽¹⁵⁾. También, se puede utilizar la prednisona, a dosis de 5 a 7 mg por día, o la hidrocortisona, a dosis de 10 a 20 mg diariamente. En algunas pacientes con trastorno de la fertilidad, el uso de glicocorticoides logra inducir la ovulación. Si después de cuatro meses de tratamiento con glicocorticoides no se logra la ovulación, se puede adicionar clomifeno a las dosis usuales (50 a 150 mg diarios por cinco días) y, si esto es infructuoso para la ovulación, se puede recurrir a las gonadotropinas. Algunas pacientes con hiperplasia suprarrenal no clásica se embarazan sin necesidad de tratamiento. Sin embargo, la frecuencia de aborto es mayor cuando no se ha hecho el diagnóstico y no se ha administrado el tratamiento.

La frecuencia de aborto antes del tratamiento es aproximadamente 30% y después del tratamiento 5% ⁽¹⁹⁾. Una vez que se diagnostique el embarazo, el glicocorticoide puede ser suspendido. Es importante la consejería genética para las pacientes afectadas, sobre todo para que conozcan la forma de transmisión de la enfermedad. El riesgo de una paciente con hiperplasia suprarrenal no clásica de tener un hijo(a) con hiperplasia suprarrenal clásica es cerca no al 2%; y el riesgo de tener un hijo(a) con hiperplasia suprarrenal no clásica es aproximadamente 15% ⁽²⁰⁾.

HIPERPROLACTINEMIA

La secreción de PRL es controlada desde el hipotálamo en forma inhibitoria por la dopamina. La secreción excesiva de PRL o hiperprolactinemia se manifiesta clínicamente por amenorrea u oligomenorrea y galactorrea. La hiperprolactinemia se presenta en aproximadamente 4% de la población femenina ⁽²¹⁾ y 30% de las pacientes con amenorrea ⁽²²⁾.

Las principales causas de la hiperprolactinemia son: tumor hipofisiario, lesiones del tallo hipofisiario, hipotiroidismo, irritación de la pared torácica, falla renal crónica, uso de fármacos (antieméticos, antihipertensivos, antisicóticos, anticonceptivos, tranquilizantes, etc.), o puede ser por una disfunción hipotálamo-hipofisiaria (idiotápica). Existen algunas causas fisiológicas temporales de hiperprolactinemia, como estrés, sueño, estado posprandial o estímulo mamario.

El diagnóstico de la hiperprolactinemia se establece con una determinación de PRL arriba del límite normal, mayor de 25 ng/mL ⁽⁴⁾. Una vez que se ha determinado la presencia de hiperprolactinemia, se debe hacer el diagnóstico diferencial. El principal diagnóstico a descartar es la presencia de un adenoma hipofisiario secretor de PRL o prolactinoma ⁽²³⁾. Para esto, es necesario una tomografía computada o una resonancia magnética. Se clasifica los adenomas hipofisiarios como microadenomas (menores a 10 mm) y macroadenomas (mayores o iguales a 10 mm). Los prolactinomas frecuentemente se asocian a hiperprolactinemias ma-

yores de 100 ng/mL ⁽⁴⁾. Los prolactinomas son tumores generalmente benignos, pero su ubicación estratégica en la silla turca dificulta y complica su manejo en algunos casos. Existen varias formas moleculares de PRL, pero se desconoce su verdadero significado funcional ⁽²⁴⁾.

El tratamiento de la hiperprolactinemia incluye la corrección de la causa desencadenante, si es posible su identificación. Tal es el caso del hipotiroidismo, o la suspensión de algún fármaco responsable del problema.

En el caso del prolactinoma o la hiperprolactinemia idiopática, se debe utilizar los agonistas dopaminérgicos, de los cuales los más conocidos son bromocriptina, lisurida, pergolida, quinagolida y cabergolina. La bromocriptina (1,25 a 10,0 mg por día) es el fármaco que más se ha utilizado, iniciando con dosis bajas, antes de acostarse, para disminuir los efectos colaterales como náusea e hipotensión ortostática. Las dosis pueden aumentar (hasta 15,0 mg diarios) en algunos prolactinomas. La cabergolina (0,5 a 3,0 mg por semana) tiene la ventaja de su efecto prolongado. Se debe controlar la PRL cada 3 meses, para evaluar la eficacia del tratamiento. En el caso de los prolactinomas, la tomografía computada o la resonancia magnética deben ser repetidas a los 6 meses y luego al año, para evaluar el tamaño tumoral. La microcirugía transesfenoidal o la cirugía endoscópica son utilizadas en casos refractarios al tratamiento farmacológico, o cuando se presenta intolerancia a los fármacos. Con la

cirugía hipofisiaria, 70% de las pacientes con microadenoma y 30% de las pacientes con macroadenoma reinician sus ciclos menstruales. Sin embargo, 30 a 70% de las pacientes tratadas quirúrgicamente presentan recurrencia ⁽²²⁾. Además, 10 a 30% de las pacientes sometidas a resección transesfenoidal presentan hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, panhipopituitarismo, diabetes insípida, meningitis y fístula nasal de líquido cefalorraquídeo ⁽²³⁾. Se ha informado que en 1 a 10% de las pacientes operadas puede sobrevenir la muerte ^(22,23).

El 80% de las mujeres con hiperprolactinemia logra el embarazo con tratamiento farmacológico con bromocriptina.

Excepcionalmente, las mujeres con un microprolactinoma desarrollan síntomas de crecimiento tumoral durante el embarazo. En contraste, 15% de las mujeres con macroprolactinoma llega a tener síntomas de crecimiento tumoral durante el embarazo ⁽²²⁾. En estos casos, se debe restablecer el tratamiento con bromocriptina. Si no hay síntomas, no es necesario tomar tomografía computada o resonancia magnética durante el embarazo. La lactancia no estimula el crecimiento de los prolactinomas.

ENFERMEDAD TIROIDEA

Tanto el hipotiroidismo como el hipertiroidismo pueden condicionar trastorno del ciclo menstrual y de la fertilidad. La prevalencia de hipotiroidismo en las mujeres es de 1 a 2% ⁽²⁵⁾. El hipotiroidismo primario puede manifestarse por oligomenorrea o amenorrea, sínto-

mas que se explican por el aumento de PRL en respuesta al incremento de TRH. Otros síntomas asociados al hipotiroidismo son menorragia, aumento de peso, fatiga, estreñimiento, intolerancia al frío, somnolencia, bradilalia y voz baja. A la exploración física, se puede observar retención de líquidos, edema periorbitario, hipertensión, bradicardia y ataxia. Se puede encontrar anemia e hiperlipidemia y alteración de pruebas hepáticas.

En la mayoría de los casos de hipotiroidismo, no se establece la etiología, pero se sabe que la causa más frecuente es la enfermedad autoinmune. El diagnóstico se establece con la demostración de TSH aumentada y T4 disminuida. Sin embargo, en el hipotiroidismo subclínico se puede encontrar TSH aumentada y T4 normal. Estos casos pueden ser tratados opcionalmente para evitar el bocio.

El tratamiento de hipotiroidismo consiste en la administración de T4, con dosis iniciales de 25 a 50 mg por día ⁽²²⁾. Se debe comenzar con dosis bajas para evitar repercusiones sobre la función cardíaca. Las dosis finales pueden ser de 150 a 300 mg diarios. Los cambios de las dosis deben ser hechas cada mes o cada 2 meses. El control de la terapia sustitutiva tiroidea debe ser realizado con mediciones periódicas de TSH. Las pacientes generalmente no quedan embarazadas y, cuando lo consiguen, es frecuente el aborto. El tratamiento con T4 puede restaurar el ciclo menstrual, la ovulación y conseguir el embarazo, el cual es recomendable vigilar estrechamente para evitar el aborto y el daño fetal.

La prevalencia del hipertiroidismo es de 1 a 2% en las mujeres ⁽²⁶⁾. La principal causa de hipertiroidismo es la enfermedad de Graves. El hipertiroidismo en la enfermedad de Graves es debido a los autoanticuerpos con actividad de TSH. Los síntomas más frecuentes son irregularidades del ciclo menstrual de diverso tipo, nerviosismo, irritabilidad, intolerancia al calor, pérdida de peso, sudoración, palpitaciones y diarrea. A la exploración física, se puede encontrar bocio, exoftalmos, taquicardia, temblor, piel caliente y húmeda y edema pretibial. Se ha calculado que se presentan alrededor de 5 casos de hipertiroidismo en 10 000 embarazos y solo una baja proporción de pacientes con hipertiroidismo embaraza, aproximadamente 4 de cada 1 000 pacientes hipertiroides ⁽²⁷⁾.

El diagnóstico del hipertiroidismo se fundamenta en una TSH muy disminuida, acompañada de un incremento de T₃ o T₄. Se conoce como hipertiroidismo subclínico cuando se encuentra la TSH suprimida y niveles normales de T₃ y T₄. Es conveniente realizar un gammagrama tiroideo. Se debe tener en cuenta que algunos medicamentos, como los glicocorticoides, la dopamina y los anticonvulsivantes, pueden suprimir TSH ⁽²²⁾.

El tratamiento del hipertiroidismo incluye la inhibición de la secreción de hormonas tiroideas, el control de sus efectos en los tejidos y el tratamiento causal, si es posible. Inicialmente, se administra fármacos antitiroideos y posteriormente se pasa al tratamiento definitivo con yodo radioactivo. El embarazo debe ser diferido hasta varios meses después del trata-

miento. El fármaco antitiroideo de elección es el metimazol, debido a sus escasos efectos colaterales. La dosis inicial usual de metimazol es de 10 a 20 mg diarios, dividida en tres tomas cada 8 horas. Su acción comienza en 2 a 4 semanas y el efecto máximo se logra en 4 a 8 semanas. La dosis de metimazol de mantenimiento es de 5 a 10 mg diarios. El metimazol atraviesa la barrera placentaria, por lo que debe ser administrado con cuidado durante el embarazo, porque puede causar bocio y cretinismo fetal ⁽²²⁾. Por esta razón, durante el embarazo es prudente administrar metimazol y hormonas tiroideas. Para controlar los síntomas, se puede utilizar el propranolol a dosis de 40 a 80 mg diarios repartidos en dos tomas cada 12 horas. El yodo radioactivo es útil una vez la paciente está eutiroides. Se debe tener en cuenta que todas las pacientes con hipertiroidismo deben tener seguimiento para evaluar la posibilidad de hipotiroidismo posterior al tratamiento.

AMENORREA HIPOTALÁMICA Y ANOREXIA NERVOSA

En la amenorrea hipotalámica parece existir una disminución en la pulsatilidad de GnRH. El diagnóstico se hace por exclusión de otros trastornos hipotalámicos e hipofisarios ⁽²⁸⁾. La amenorrea hipotalámica se asocia al estrés en mujeres con peso bajo. La presentación clínica puede iniciar con fase lútea deficiente, seguir con anovulación e irregularidades del ciclo menstrual, hasta llegar a la amenorrea. Las gonadotropinas pueden estar en límites normales o disminuidas y los niveles de PRL son normales (Tabla 3). La imagen de la hipófisis es normal. Se puede esperar la recuperación

espontánea de la amenorrea hipotalámica en 70% de las pacientes después de 6 años ⁽²²⁾. En las pacientes que recuperan su peso, se reinicia el ciclo menstrual. El pronóstico para la inducción de la ovulación con gonadotropinas es favorable, aunque no se reinstala automáticamente el ciclo menstrual.

La amenorrea puede presentarse con el ejercicio extremo. Hasta 66% de las atletas puede presentar trastornos del ciclo menstrual. El entrenamiento excesivo en jóvenes atletas puede retrasar la menarca hasta 3 años ⁽²²⁾. Los factores implicados son el estrés y la falta de peso corporal crítico. En la amenorrea de las atletas se encuentra supresión de las gonadotropinas y puede presentarse aumento de PRL ⁽²²⁾. Las pacientes hacen caso de la asesoría en cuanto a su estado corporal. La ganancia de peso puede restablecer el ciclo menstrual. La terapia sustitutiva hormonal con mezclas de estrógenos y progestágenos puede ayudar en su recuperación.

El cuadro más grave de estos trastornos es la anorexia nervosa, la cual puede llegar a afectar hasta 1% de las mujeres adolescentes y adultas jóvenes en algunas poblaciones ⁽²²⁾. Generalmente, comienza entre los 10 y los 30 años. Se diagnostica por amenorrea, con pérdida de peso de 25% o con peso 15% abajo del adecuado para la edad y la estatura, en ausencia de otras enfermedades. Existe una disfunción hipotalámica, trastornos del apetito y problemas en la alimentación. La LH y FSH se encuentran bajas, el cortisol aumentado y la PRL normal. La función tiroidea puede presentar algunas anomalías, ya que si bien la

TSH y la T4 son normales, la T3 se encuentra baja y la T3 reversa alta. Las pacientes tienen una distorsión en la percepción de su imagen corporal y se caracterizan por una actitud de negación en cuanto a su estado corporal y temor a la obesidad. Puede existir el antecedente de estrés durante la infancia y la necesidad de ser perfeccionistas. Uno de los primeros síntomas puede ser la excesiva actividad física. Puede haber abuso en el consumo de diuréticos y laxantes y la consecuencia de hipocaliemia en algunos casos. Se pueden presentar episodios de ingestión compulsiva, vómito y estreñimiento. A la exploración física, se puede encontrar lanugo, hipercarotenemia, presión arterial baja y bradicardia. En algunos casos, puede presentarse diabetes insípida. Se menciona que puede haber una mortalidad hasta del 15% en las pacientes con anorexia nervosa⁽²²⁾. En la bulimia puede haber fluctuación en el peso, pero generalmente no llega a ser muy bajo. La bulimia se asocia a depresión. El tratamiento de la anorexia nervosa y la bulimia es psiquiátrico. Además, debe atenderse los aspectos alimentarios carenciales. Puede ser necesaria la sustitución hormonal a base de estrógenos y progestágenos.

FALLA OVÁRICA PREMATURA

La falla ovárica prematura se presenta en 0,6% de las mujeres y representa 10% de los casos de amenorrea⁽²⁸⁾. Generalmente, se define como el cese de la función ovárica antes de los 40 años, edad que corresponde aproximadamente a dos desviaciones estándar abajo de la menopausia. La etiología es desconocida en la mayor

parte de los casos. Sin embargo, se piensa que puede estar relacionada con la formación de un número deficiente de folículos ováricos, o una alta tasa de atresia folicular. En la evaluación hormonal, se encuentra que la FSH y la LH están aumentadas y el E2 bajo (Tabla 3)⁽²⁹⁾. Se ha encontrado que hasta 30% de las mujeres con falla ovárica prematura puede presentar autoanticuerpos contra diferentes tejidos glandulares, especialmente anticuerpos antitiroides. En algunos casos, puede existir un síndrome poliglandular, hipotiroidismo e insuficiencia suprarrenal⁽²²⁾. Otra causa de falla ovárica prematura es el síndrome del ovario resistente, probablemente debido a la ausencia o deficiencia de los receptores para las gonadotropinas. La falla ovárica prematura también puede ser de origen iatrogénico, por radioterapia o quimioterapia, y se puede asociar a galactosemia, miastenia grave, púrpura trombocitopénica idiopática, artritis reumatoidea, vitiligo y anemia hemolítica autoinmune. Solo en una proporción baja de casos se puede inducir la ovulación, principalmente cuando la relación FSH/LH es menor de 1 y el E2 es mayor de 50 pg/mL. Los fármacos utilizados para la inducción de la ovulación son los agonistas de GnRH, las gonadotropinas a dosis altas y los esteroides. El pronóstico para la inducción de la ovulación es poco favorable. La función ovárica puede restablecerse en forma espontánea en 10% a 20% de las pacientes. En algunos casos, la recuperación se ha asociado al uso de temporal de terapia hormonal sustitutiva con estrógenos. En la mayor parte de los

casos, donde no hay recuperación de la función esteroidea ni de la producción de folículos, la única solución posible para la esterilidad sería la búsqueda del embarazo por una donación de ovocitos.

FASE LÚTEA DEFICIENTE

La fase lútea deficiente ha sido considerada como un trastorno de la fertilidad⁽³⁰⁾ y causa de pérdida repetida temprana del embarazo⁽³¹⁾. Ha sido atribuida a los niveles bajos de P4, que resultan en maduración inadecuada del endometrio y falla en la implantación. Los elementos que ayudan a definir la fase lútea deficiente son disfunción ovulatoria, desfase endometrial en la fase lútea mayor a dos días o fase lútea corta (menor de 13 días)⁽³²⁾. Se ha mencionado que puede ser la causa de 4% de los trastornos de la fertilidad y 5% de los casos de pérdida repetida temprana del embarazo⁽²²⁾. En la fisiopatología, se piensa que puede existir un trastorno en la pulsatilidad de GnRH, secreción folicular de FSH baja y secreción preovulatoria y lútea de LH bajas, secreción disminuida de estrógenos y P4 en la fase lútea y consecuentemente maduración del endometrio inadecuada, retrasada o asincrónica. La fase lútea deficiente se puede presentar en la obesidad, la hiperprolactinemia y la enfermedad tiroidea. El diagnóstico de fase lútea deficiente puede ser evidenciada por un ciclo menstrual corto debido a una fase lútea corta, una curva de temperatura basal bifásica pero irregular, una biopsia endometrial con retraso de la maduración endometrial igual o mayor a dos días (método poco práctico) y la determinación de P4 persistentemente baja

en fase lútea media ⁽³²⁾. Sin embargo, se cuestiona frecuentemente el diagnóstico de este trastorno por la variabilidad del fechado endometrial, el hallazgo de anormalidades endometriales similares en población normal y con trastorno de la fertilidad y la observación de biopsias fuera de fase en ciclos de concepción, sin diferencia con la tasa de embarazos a término. Además, la fase lútea deficiente debería ser demostrada reiteradamente en varios ciclos, para que pueda ser considerada como la responsable del trastorno de la fertilidad, porque pudiera ser un trastorno del ciclo menstrual de tipo eventual y sin repercusión práctica en el proceso de la reproducción. El tratamiento de la fase lútea deficiente es pragmático y tiene como estrategia el estímulo de la inducción de la ovulación con clomifeno, el soporte de la función lútea con gonadotropina coriónica (hCG), a dosis de 1500-2500 unidades, por vía intramuscular, cada 2 o 3 días, el suplemento progestacional con progesterona por vía vaginal, a dosis de 50 a 100 mg, desde el segundo día posovulatorio, o la progesterona micronizada, por vía oral, a razón de 100 mg diarios, o caproato de 17-hidroxiprogesterona, intramuscular, semanal, en caso de embarazo.

PRONÓSTICO PARA LA FERTILIDAD

El pronóstico para la fertilidad en las pacientes con factor ovárico endocrino es favorable, exceptuando las pacientes con falla ovárica prematura. En un estudio de pacientes con diferentes tipos de trastornos de la fertilidad, quienes presentaron únicamente el factor ovárico endocrino comprometido

tuvieron mejor pronóstico que aquellas con otros factores alterados ⁽³³⁾. En la Figura 2, se observa que el porcentaje acumulado de embarazo en las pacientes con factor ovárico endocrino logra su máximo de aproximadamente 80% entre 18 y 24 meses después del inicio del estudio. Una vez que se ha identificado la disfunción endocrina, la mayor parte de los trastornos es reversible y puede ser manejada adecuadamente para restaurar la fertilidad y disminuir las complicaciones del embarazo ⁽³⁴⁾.

Un tema de debate es si las pacientes con causas identificadas del trastorno de la fertilidad, diferentes al factor ovárico endocrino, deben ser evaluadas desde el punto de vista hormonal ⁽³⁵⁾. Frente a esto, existe la percepción de que el mejor entendimiento de los mecanismos endocrinos de los problemas de fertilidad y su tratamiento integral son vitales, más aún en esta era de la tecnología reproductiva asistida, ya que el curso de un embarazo en un medio endocrino anormal puede ser peligroso ⁽³⁴⁾.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Morán C, Zárate A. Regulación de la hipófisis. En: Zárate A, Morán C, Fera A, Kubli C (eds). Fundamentos de Neuroendocrinología. Cap. VII. México: Secretaría de Salud, Fondo de Cultura Económica. 1993: 109-22.
2. Nagamani M, Stuart CA, Van Dinh T. Steroid biosynthesis in the Sertoli-Leydig cell tumor: Effects of insulin and luteinizing hormone. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;161: 1738-43.
3. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2548-56.
4. Miranda R, Morán C, Zárate A. Métodos diagnósticos de las enfermedades neuroendocrinas. En: Zárate A, Morán C, Fera A, Kubli C (eds). México: Fundamentos de Neuroendocrinología. Cap. XIII. Secretaría de Salud, Fondo de Cultura Económica. 1993:216-43.
5. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States. A prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83: 3078-82.
6. Moran C, Tapia MC, Hernandez E, Vazquez G, Garcia-Hernandez E, Bermudez JA. Etiological review of hirsutism in 250 patients. *Arch Med Res*. 1994;25:311-4.
7. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, Taylor K, Boots LR. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89: 453-62.
8. The Rotterdam ESHRE/SARM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004;81:19-25.

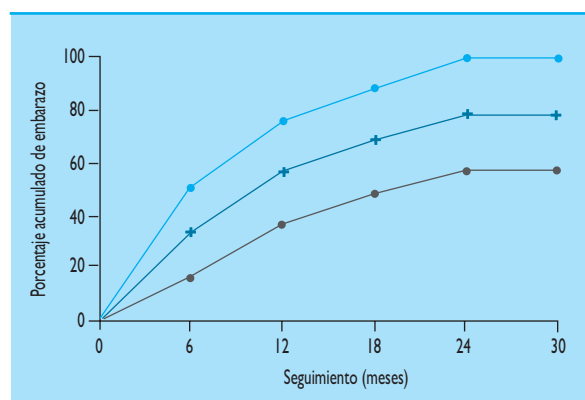


Figura 2. Tasa acumulativa de embarazo calculada por tablas de vida en una cohorte de 33 pacientes con diagnóstico de trastorno de la fertilidad por alteración únicamente del factor ovárico endocrino. La línea continua muestra el porcentaje acumulado de embarazo y las líneas discontinuas los límites del 95% del intervalo de confianza. Se observa que la meseta del máximo porcentaje de embarazos se logra 24 meses después de la consulta inicial de las pacientes.

9. Moran C, Hernandez E, Ruiz JE, Fonseca ME, Bermudez JA, Zarate A. Upper body obesity and hyperinsulinemia are associated with anovulation. *Gynecol Obstet Invest*. 1999;47:1-5.
10. Zarate A, Hernandez-Ayup S, Rios-Montiel A. Treatment of anovulation in the Stein-Leventhal syndrome. Analysis of 90 cases. *Fertil Steril*. 1971;22:188-93.
11. Moran C, Carranza-Lira S, Noyola JE, García-Hernández E, Henao G, Bermudez JA. Effect of clomiphene citrate on ovulation after treatment withdrawal. *Arch Gynecol Obstet*. 1998;261:117-20.
12. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasqualli R. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 1998;338:1876-80.
13. Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, Knutsson F, Oden A, et al. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. *Fertil Steril*. 1992;57: 505-13.
14. Wild S, Pierpoint T, Jacobs H, McKeigue P. Long-term consequences of polycystic ovary syndrome: results of a 31 year follow-up study. *Hum Fertil*. 2000;3:101-5.
15. Moran C, Knochenhauer ES, Azziz R. Non-classic adrenal hyperplasia in hyperandrogenism: a reappraisal. *J Endocrinol Invest*. 1998;21:707-20.
16. Moran C, Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Fruzzetti F, Ibañez L, Knochenhauer ES, Marcondes JAM, Mendonça BB, Pignatelli D, Pugeat M, y col. 21-Hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia is a progressive disorder. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183:1468-74.
17. Azziz R, Hincapié LA, Knochenhauer ES, Dewailly D, Fox L, Boots LR. Screening for 21-hydroxylase deficient nonclassic adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study. *Fertil Steril*. 1999;72:915-25.
18. Speiser PW, Knochenhauer ES, Dewailly D, Fruzzetti F, Marcondes JAM, Azziz R. A multicenter study of women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia: relationship between genotype and phenotype. *Mol Genet Metab*. 2000;71:527-34.
19. Moran C. Nonclassic adrenal hyperplasia. *Fertil Steril*. 2006 (in press).
20. Azziz R, Bachega TAS, Carmina E, Dewailly D, Escobar-Morreale HF, Marcondes JAM, y col. Reproductive outcome of women with 21-hydroxylase deficient nonclassic adrenal hyperplasia: a multicenter study. The Endocrine Society 85th Annual Meeting. Philadelphia, PA, USA, June 19-22, 2003 (Abstract OR18-6).
21. Josimovich JB, Lavenhar MA, Devanesan MM, Sesta HJ, Wilchins SA, Smith AC. Heterogeneous distribution of serum prolactin values in apparently healthy young women, and the effects of oral contraceptive medication. *Fertil Steril* 1987;47:785-91.
22. Gordon JD, Speroff L. Handbook for clinical gynecologic endocrinology and infertility. Philadelphia, PA, USA: Lippincott Williams & Wilkins. 2002.
23. Morán C, Delcid E, Cano C, Fonseca ME, Loyo M, Zárate A. Estudio hormonal en 100 pacientes con adenoma hipofisiario tratados por medios quirúrgicos. *Arch Invest Med (Mex)*. 1986;17:55-65.
24. Moran C, Tena G, Fonseca ME, Ochoa R, Bermudez JA, Zarate A. Changes in the prolactin serum isoforms secreted by a pituitary adenoma associated with therapy. *Arch Med Res*. 1994;25:1-3.
25. Lind P, Langsteger W, Molnar M, Gallo-witsch HJ, Mikosch P, Gomez I. Epidemiology of thyroid diseases in iodine sufficiency. *Thyroid*. 1998;8:1179-83.
26. Miehl K, Paschke R. Therapy of hyperthyroidism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2003;111:305-18.
27. Zárate A, Canales ES, MacGregor C, Castelazo-Ayala L. Endocrinología ginecológica y del embarazo. 2ª ed. Cap. 13. México: La Prensa Médica Mexicana. 1982: 162-4.
28. Ginsburg J, Prelevic GM. Amenorrhoea and oligomenorrhoea. En: Ginsburg J. *Drug Therapy in Reproductive Endocrinology*. Ch. 3. London: Arnold. 1996: 38-9.
29. Bermudez JA, Moran C, Herrera J, Barahona E, Perez MC, Zarate A. Determination of the steroidogenic capacity in premature ovarian failure. *Fertil Steril*. 1993;60:668-71.
30. Morán C, Alvarado-Durán A, Rodríguez M, Ramírez E, y col. Análisis de la medición única de progesterona como índice de ovulación en la esterilidad inexplicable. *Arch Invest Med (Mex)*. 1988;19:107-11.
31. Murillo A, Cuentas E, Guzmán F, Murrieta S, Morán C. Secreción deficiente de progesterona por el cuerpo lúteo como causa de pérdida repetida temprana del embarazo. *Ginecol Obstet Mex*. 1990;58:164-7.
32. Speroff L, Fritz MA. *Clinical Gynecology Endocrinology and Infertility*. 7th ed., Ch. 27. Philadelphia, PA, USA: Lippincott Williams & Wilkins. 2005:1033-6.
33. Moran C, García-Hernández E, Carranza-Lira S, Cortes A, et al. Prognosis for fertility analyzing different variables in men and women. *Arch Androl*. 1996;36:197-204.
34. Kalro BN. Impaired fertility caused by endocrine dysfunction in women. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2003;32:573-92.
35. Zollner U, Lanig K, Steck T, Dietl J. Assessment of endocrine status in patients undergoing in-vitro fertilization treatment. Is it necessary? *Arch Gynecol Obstet*. 2001;265:16-20.