

## Anovulación crónica e infertilidad: bases prácticas para el diagnóstico y tratamiento

Freddy Febres Balestrini, José Terán Dávila

Servicio de Endocrinología y Unidad de Biología de la Reproducción Humana. Fundación para la Investigación Materno-Infantil (Funda-Matin), Centro Colaborador de Investigación de Reproducción Humana de la Organización Mundial de la Salud. Maternidad "Concepción Palacios". Caracas.

La ovulación es el resultado de complejas interacciones, principalmente entre las regiones supra e hipotalámicas, la hipófisis y el ovario y secundariamente entre las glándulas tiroideas y suprarrenal, entre otras. En los últimos años se han logrado importantes avances en el entendimiento de estos procesos, por lo que ahora disponemos de métodos diagnósticos más precisos y mejores esquemas de tratamiento.

Se ha señalado (1) que cerca de un 15% de las pacientes infértiles presentan alguna forma de disfunción ovulatoria como única causa de su padecimiento, el cual puede manifestarse por trastornos menstruales, hirsutismo, obesidad, galactorrea u otros signos menores, como el acné o la alopecia.

Muchos autores han propuesto diversos esquemas que permiten orientar al especialista para hacer el diagnóstico seguro de anovulación. Sin embargo, la mayoría de esos esquemas adolecen de sencillez, por lo cual nos hemos permitido tomar como base el esquema propuesto por Kletzky y col. (2) al cual le agregamos la evaluación ecosonográfica de la pelvis y la cuantificación de prolactina (3) y esto nos permite hacer un diagnóstico más amplio e instaurar un tratamiento más específico.

En la Figura 1 está representado el esquema que proponemos y a continuación daremos algunos detalles para su interpretación.

Iniciaremos recordando que toda mujer presenta ciclos menstruales regulares y espontáneos porque sus ovarios producen cantidades suficientes de estradiol, capaces de estimular al endometrio. Sus ovarios a su vez deben recibir el estímulo de las gonadotropinas: hormona estimulante del folículo (FSH) y hormona luteinizante (LH), en una relación 1:1 que conduzca a la ovulación y formación del cuerpo lúteo y éste, por su parte, producirá la

progesterona necesaria para madurar el endometrio que había sido estimulado por el estradiol. En caso de no haber embarazo, los niveles de progesterona bajan sensiblemente y el endometrio se descama con la menstruación.

Una falla en la ovulación traerá como consecuencia la falta de periodicidad de la menstruación y amenorrea. En estos casos recurriremos a emplear la prueba de progesterona, que consiste en administrar por vía oral una progestina sintética (Ej: acetato de medroxiprogesterona) a la dosis de 5 mg diarios por 5 días seguidos. Cuando la paciente presenta sangrado vaginal la prueba se considera positiva y en su ausencia, la prueba es negativa; de acuerdo con esta prueba dividiremos las pacientes con anovulación en 5 grupos:

**Grupo 1** : tienen niveles normales de LH, FSH y estradiol y por lo tanto la prueba de progesterona es positiva. Pertenecen a este grupo todas las disfunciones hipotálamo-hipofisarias o disfunciones primarias.

Cerca de un 70% de estas pacientes responden adecuadamente a la inducción de ovulación con clomifeno, de las cuales un 35% pueden lograr un embarazo (4). También pueden ser tratadas mediante la administración pulsátil de hormona liberadora de gonadotropinas (Gn-RH) (5). En pocos casos puede emplearse gonadotropinas menopáusicas humanas (HMG) solas o combinadas con clomifeno.

**Grupo 2**: lo constituyen pacientes con niveles normales de estradiol, pero altos de LH y normales o bajos los de FSH. Pertenecen a este grupo el síndrome de ovarios poliquísticos (SOP), la hiperplasia adrenal congénita (HAC) de expresión tardía por deficiencia de 21 hidroxilasa y otros casos de hiperandrogenismo de origen suprarrenal (déficit de 11 beta hidroxilasa).

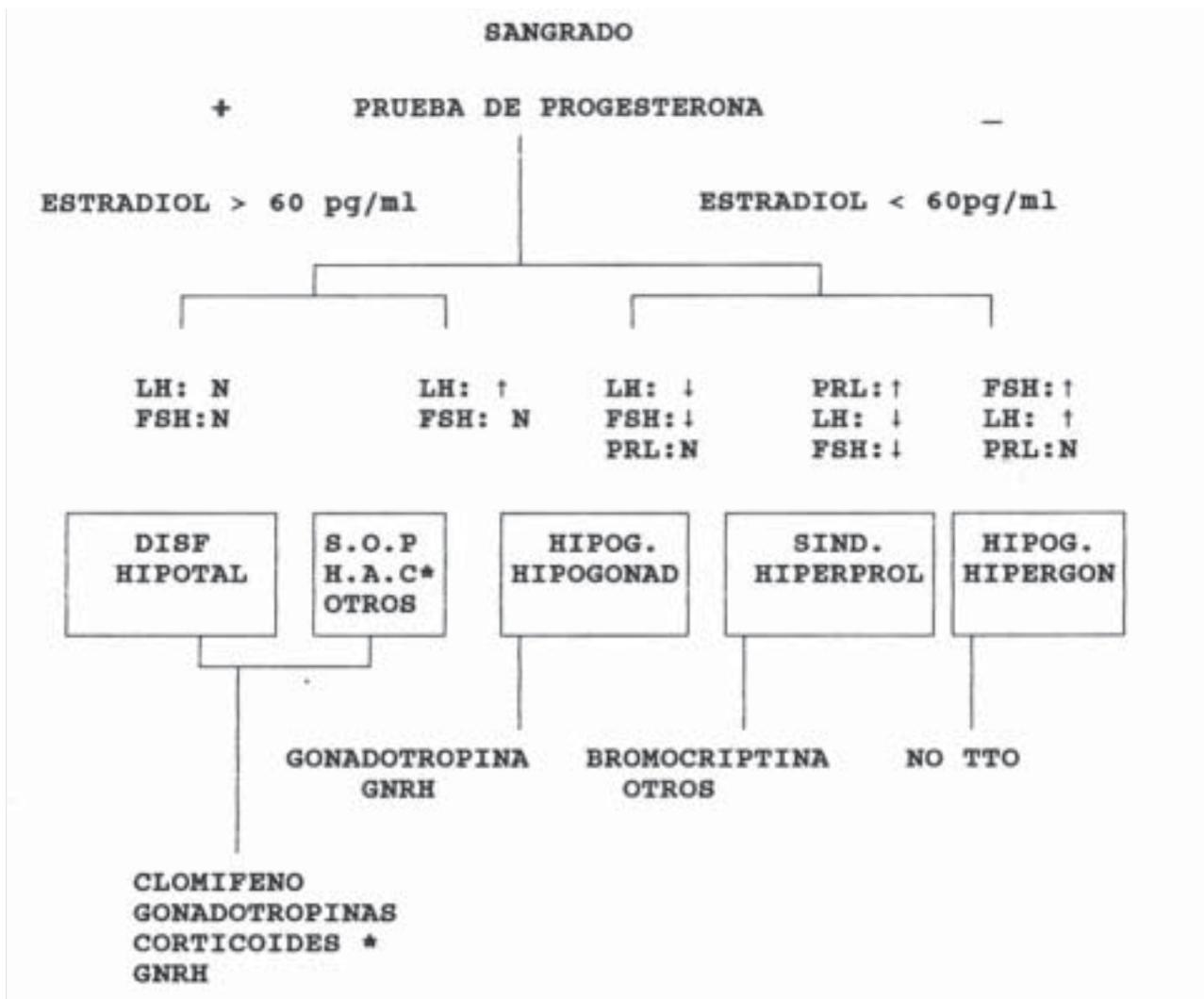


Figura 1

LH: Hormona luteinizante.

PRL: Prolactina.

H.A.C.: Hiperplasia adrenal congénita.

FSH: Hormona estimulante del folículo.

S.O.P.: Síndrome de ovarios poliquísticos.

GNRH: Hormona reguladora de la liberación de LH y FSH.

Hemos observado que al 75% de las pacientes con SOP se les induce ciclos ovulatorios mediante el uso de clomifeno y al menos un 40% de ellas logra embarazo. A las pacientes que no responden con clomifeno, se puede indicar el uso de FSH pura (6), controlando la respuesta mediante la ultrasonografía y la cuantificación de estradiol sérico.

Los casos de hiperandrogenismo suprarrenal deben ser tratados mediante el uso de glucocorticoides (7).

**Grupo 3:** estas pacientes tienen niveles de FSH, LH

y estradiol bajos y normales los de prolactina; por lo tanto la prueba de progesterona será negativa. Lo integran todas aquellas pacientes con trastornos hipotalámicos o hipofisarios por lesiones traumáticas o neoplásicas degenerativas o congénitas. Ejemplos de estas patologías son el síndrome de Kallman que se debe a una ausencia de los núcleos basales del hipotálamo anterior, en el sitio donde se sintetiza el GnRH; y el síndrome de Sheehan, que se debe a una necrosis adenohipofisaria frecuentemente debido a hemorragias post-parto o sepsis. Este grupo de pacientes puede ser tratado mediante el uso de meno-

tropinas (FSH y LH) por vía parenteral, para inducir maduración folicular y posteriormente se emplean 40 000 UI de gonadotropina coriónica humana para lograr la ruptura del folículo (8).

Las pacientes que presenten lesiones hipotalámicas con integridad hipofisaria también pueden tratarse mediante el empleo pulsátil de GnRH a través de bombas de infusión diseñadas especialmente para ello.

**Grupo 4:** está formado por pacientes con niveles séricos muy elevados de prolactina y bajos de FSH, LH y estradiol. La prueba de progesterona será negativa.

La causa más frecuente de estos padecimientos lo constituyen los estados hiperprolactinémicos de múltiples causas, entre ellas los adenomas secretantes de prolactina. El tratamiento de elección en estos casos es la administración de bromocriptina, logrando normalizar los niveles de prolactina, induciéndose de esta manera la ovulación (9).

**Grupo 5:** lo constituyen los llamados hipogonadismos hipergonadotrópicos porque tienen niveles muy bajos de estradiol y muy altos de FSH y LH. Estos pacientes tienen una lesión primaria en los ovarios, específicamente en la unidad folicular.

Está formado por las pacientes post-menopáusicas (fisiológicas o prematuras) y las disgenesias gonadales que son trastornos congénitos en los cuales existe una sustitución del ovario por tejido conectivo.

La gran mayoría de estas pacientes no responden a ningún tratamiento inductor de la ovulación, porque está comprometida la unidad folicular. Sin embargo, se han comunicado algunos casos de embarazo en pacientes a quienes se les ha administrado FSH y LH en altas dosis.

## BIBLIOGRAFIA

1. Speroff L, Galass RH, Kase HG. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, Baltimore, Williams and Wilkins. 1989;213-231,
2. Kletzky O, Davajan B, Thorneycroft IH, Mishell DR, Nakamura R M. Clinical categorization of patients with secondary amenorrhea using progesterone induced uterine bleeding and measurement of serum gonadotropin levels. *Am J Obstet Gynecol* 1975;121:695-703.
3. Febres Balestrini F, Terán J, Cohen R. Orientación diagnóstica y terapéutica de la anovulación. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1984;14:149-152.
4. Rust LA, Israel R, Mishell D. An individualized graduated therapeutic regimen clomiphene citrate. *Obstet Gynecol* 1974;120:785-790.
5. Cologero AE, Macehi M, Montanini V, Mongivi A, Mongeri E, Vicari E, et al. Dynamics of plasma gonadotropin and sex steroid release in polycystic ovarian disease after pituitary-ovarian inhibition with an analog of gonadotropin-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:980-986.
6. Blanskstein J, Mashioch S, Lunerfeld B. En: *Ovulation induction an in vitro fertilization*. Chicago Year Book Medical Publishers. 1986.
7. Wajchenberg BL, Achaudo SS, Mathor MM, Czeresnia CE, Neto DE et al. The source(s) of estrogens production in hirsute women with polycystic ovarian disease as determined by simultaneous adrenal and ovarian venous catheterization. *Fertil Steril* 1988;49:56-62.
8. Polan ML, Diamond MP, Lavy JB et al. En *Naftolin E, de Cherney AH. The control of follicle development, ovulation and luteal function*, Serono Symposia Publication. Raven Press N° 35,1987.
9. Steingold KA, Lobo RA, Judd HL, Lu J K H, Chang RJ. The effect of bromocriptine and gonadotropin and steroid secretion in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:1048-1051.