Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo Vol 45 • No. 2
Copyright © 2008 por la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo

TRABAJO ORIGINAL

Fijación de radioyodo en huesos maxilares simulando metástasis en pacientes con Carcinoma Diferenciado de Tiroides (CDT)

(Uptake of 131-I in Maxillary Bones Mimicking Salivary Glands. False- Positive Images in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma. DTC)

Degrossi O. J.[1], Gutiérrez S.[2], Fadel A.[2], Degrossi E. B.[1], Valdivieso M. C.[2], Balbuena R. L.[3], Alak M. del C.[4] y de Cabrejas M.[5]

[1] Departamento de Imágenes, Sanatorio Otamendi; [2]Servicio de Endocrinología. Hospital Durand; [3]Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Alemán; [4] Instituto Argentino de Diagnóstico y Tratamiento; [5] Comisión Nacional de Energía Atómica, C. A. de B. A., Agentina.

Resumen

En estudios centellográficos con ^{131}I (CCT) para seguimiento, postablación o tratamiento de pacientes portadores de carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) se observan frecuentemente en tiempos precoces áreas de captación del radiotrazador en macizo facial. Estas áreas corresponden, generalmente, a glándulas salivares y extremo anterior de mucosa nasal y se mantienen durante las primeras 48 horas y no son observadas generalmente a las 72 horas. Pero con menor frecuencia se presentan otras que persisten durante varias semanas; estas áreas fueron consideradas como posibles retención en glándulas salivares, en tejido tiroideo ectópico en piso de boca, o proteínas yodas entre otras causas. En 1996 Valdivieso y col. (Cong. Arg. Biol. Med. Nuclear, Mar del Plata) y Gutiérrez y col. (SLAT, Chile) consideraron además de las mencionadas posibilidades, que la fijación se podría realizar en hueso maxilar en relación con procesos dentales y esta idea se vio favorecida por dos presentaciones sobre pocos casos que coincidían con la idea sobre el lugar de fijación del radioelemento con producción de imágenes falsas-positivas de enfermedad metastática.

Con el propósito de determinar la frecuencia de observación de estas imágenes se procedió a la revisión de 636 CCT efectuados entre el 1 de enero de 2002 y el 31 de diciembre de 2007 en 502 pacientes. En el 31,5 % de los pacientes se observaron áreas activas en maxilares que persistían por varias semanas; la intensidad de concentración fue del 0,3 al 1,2 % de la actividad administrada. En 10 pacientes se efectuaron áreas de interés sobre las zonas activas que se controlaron durante 3 semanas, determinándose el T ½ efectivo registrándose valores promedio de 6,87 ± 0,94 días muy próximos al T ½ físico del ^{131}I, indicando fuerte unión del compuesto radiactivo formado. La intensidad de concentración del radioyodo es variable dependiendo de la intensidad de la lesión dental, (caries, prótesis, pulpitis, granulomas periapicales) y en especial se

Correspondencia: ojdegrossi@infomatic.com.ar
Palabras clave: Cáncer de tiroides, falsas imágenes, hueso maxilar
Keywords: Thyroid cancer : spurious images ; maxillary bone

incrementa en pacientes provenientes del interior que habitaban en zonas con aguas con contenido de flúor o arsénico. Seis pacientes tratados con actividades altas de radioyodo de entre 5,55 y 11,1 MBQ (150 a 300 mCi) mostraron lesiones actínicas en mucosa bucal y lingual. En 5 pacientes se efectuaron inmediatamente después del CCT con radioyodo, estudios panorámicos de Rx maxilar y de centellograma óseo coincidiendo las imágenes maxilares positivas de ambos estudios con las áreas positivas con radioyodo, confirmándose la localización de las mismas. En 13 pacientes que se sometieron a intensos tratamientos odontológicos, en estudios de CCT posteriores se apreció la disminución de intensidad de las imágenes o su desaparición. Ninguno de los pacientes presentó metástasis de CDA en las áreas activas maxilares. Estos hallazgos confirman la concentración del radioyodo en hueso maxilar en relación con alteraciones, dentales debiendo efectuarse investigaciones más profundas sobre la naturaleza de la molécula formada y los mecanismo de fijación de la misma. Deberá tenerse en cuenta el estado de salud dentario del pacientes antes de someterlo a tratamiento de metástasis o ablaciones, en especial cuando las actividades de radioyodo a utilizar sean mayores de 3,7 GBq (100 mCi) y aún indicar tratamiento de las lesiones dentales en forma previa.

Abstract

In the whole body scans (WBS) with ^{131}I in the follow-up or treatment of patients bearing DTC it is observed frequently fixation areas of the tracer apparently in relation with salivary glands. These areas generally belong to the salivary glands and are present during the first 48/72 hours, but others are kept during more than 3 weeks. These latter ones were considered as possible uptake in ectopic thyroid cells in the mouth floor, iodized proteins, retention of salivary glands and other assertions. Valdivieso et al (Cong. Arg. Biol. Med. Nuclear, 1996) and Gutiérrez et al (SLAT,Chile, 1997) considered that the fixation took place also in maxillary bones probably in areas in relation with dental illness (inflammation, pulpitis, dental caries, perionditis, periapical granuloma, periapical cyst and resorption of surrounding bone seen radiologically as periapical radiolucency). This presumption was sustained for two publications (Clin. Nucl. Med. 1998;23. 747-749, and Clin. Nucl. Med. 2000; 23; 314-315). This end the review of 638 ^{131}I WBS carried out between January 1^{st,} 2002 and December 31st of 2007 in 502 patients that were studied for ablation, treatment of metastasis or relapses or follow up. In 31,5% of the patients were observed areas of activity in maxilla. The intensity of concentration of the tracer was 0.3 to 1.2 % of the activity administered. In 10 patients was determinate the effective T ½ and in 5 a panoramic Rx of the maxilla and a bone scintigraphy with ^{99m}Tc-MDP; there were correlation between both images, the ^{131}I one an the ^{99m}Tc-MDP with radiology. The effective T ½ mean value was 6,87 days ± 0,94 (S.D.) very close to the physical T ½ of the radioiodine tracer indicating a strongly labeled molecule. In 6 patients treated with high activities of radioiodine (5,55 to 11,1 MBq – 150 to 300 mCi) actinic lesions were observed in mouth and lingual mucous membrane, including ulcers. The intensity of the images and of the lesions correlate with the intensity of the administered activity of radioiodine, the previous condition of dental integrity and in patients living in the interior of our country in zones of “bad” water containing tracers of arsenic and fluorine. In 13 patients submitted to intense treatment of dental problems posterior WBS showed a decrease of the positive maxilla areas or they were not found. The presence of metastasis in the active maxilla area was in all cases negative.

Our observations confirm that radioiodine is deposited in maxillary bone in relation of dental lesions and that this ^{131}I move in a very slow place. This mechanism of fixation has to be determined. We fully recommended taking into account the existence of dental illness or incomplete dental treatments when the administration of higher activities than 3.7 GBq (150 mCi).

Introducción

En centellogramas corporales totales (CCT) postablación con ^{131}I, en el seguimiento o en el tratamiento de recidivas o metástasis en pacientes portadores de CDT, son bien conocidas las posibilidades de concentración del radioyodo fuera de tejido tiroideo normal o patológico que desaparecen generalmente en imágenes de 72 horas[1,2]. Durante las primeras 24-48 horas se puede observar la acumulación del trazador en glándulas salivares submaxilares y parótidas, mucosa gástrica e intestino que se presentan en forma constante; también existe la posibilidad de acumulación de tiroglobulina y hormonas tiroideas marcadas por el radioyodo en el "pool" vascular hepático[2]. Otras referencias indican distintas posibilidades, generalmente raras, de acumulación del trazador que simulan metástasis de CDT [3-10] y desaparecen luego de lapsos limitados.

Hemos tenido la oportunidad de apreciar en forma frecuente, áreas de concentración de ^{131}I, que persisten por más de 4 semanas, en general visibles en pacientes a los que se les administraron actividades de entre 14,4 MBq (4 mCi) y hasta 11,1 GBq (300 mCi) del radionúclido[11], localizadas en maxilares. Nuestro objetivo fue determinar la proporción de pacientes que mostraban ese tipo de imágenes y sus posibles causas, para lo cual se revisaron los CCT efectuados postablación, administración de actividades terapéuticas o de control en pacientes portadores de CDT, durante el período 1 de enero de 2002 a 31 de diciembre de 2007.

Material y métodos

Se procedió a reexaminar CCT de 502 pacientes en tratamiento/seguimiento por CDT que fueron estudiados, de edades entre 21 y 82 años, 399 de sexo femenino y 103 de masculino, portadores de CDT 442 considerados papilíferos y el resto foliculares, sometidos a tiroidectomía casi total y ablación posterior con ^{131}I o en controles de seguimiento o tratamiento de recidivas o metástasis con radioyodo. En 272 pacientes el estudio se efectuó entre los 7-8 días postadministración oral de entre 3.7 y 11,1 GBq (100-300 mCi) de radioyodo con los objetivos de ablación o tratamiento de recidivas o metástasis, incluyendo 8 pacientes que habían efectuados estudio dosimétricos[12]; los 270 pacientes restantes había recibido 148 MBq (4 mCi) del trazador para control y realizaron el CCT a las 48 y ocasionalmente también a las 72 horas.

Los pacientes sometidos a ablación efectuaron posteriormente entre 1 y 3 controles por lo cual el total de CCT reexaminados se elevó a 636. En 5 pacientes que mostraban áreas maxilares positivas se efectuaron inmediatamente después del CCT con ^{131}I, estudios Rx panorámica maxilar y de centellografía ósea y se correlacionó la ubicación de las áreas positivas con radioyodo y con ^{99m}Tc-MDP. En 10 pacientes se determinaron áreas de interés sobre las imágenes óseas positivas con radioyodo y se efectuaron centellogramas de los mismos durante 3 semanas determinando actividad en cada una de las áreas de interés, estableciéndose el tiempo medio efectivo (T ½ ef.) y persistencia del trazador en las mismas. La técnica de administración del trazador y realización de los RCC y centellogramas óseos han sido referidas en trabajos anteriores [13-15].

Resultados

En 158 pacientes (31,5 %) se observaron áreas activas en proyección de macizo facial que persistían a las 72 hs en estudios de seguimiento y a los 8 días en rastreos después de actividades ablativas o de tratamiento. En los estudios posteriores algunos pacientes mostraron la desaparición de estas áreas activas. Ocurrió que estos pacientes habían realizado tratamientos odontológicos y en 13 de ellos las áreas positivas en maxilares habían desaparecido o disminuyeron francamente de intensidad. Los pacientes que recibieron mayor actividad de radioyodo presentaban en general la mayor concentración del mismo en las áreas maxilares al igual que aquellos que presentaban mayores alteraciones dentales y prótesis; lo mismo ocurrió con pacientes que residían en el interior del país

e ingerían aguas de mala calidad con contenido de arsénico y/o fluoruro y presentaban dentaduras muy deficitarias. La concentración de radioyodo en las áreas afectadas maxilares fue de entre 0,3 y 1,2%

Los estudios comparativos de los centellogramas con radioyodo y ^{99m}Tc-MDP mostraron correlación tanto de ubicación como de intensidad de concentración de los trazadores así como con los estudios Rx que mostraron áreas radiolucentes óseas en relación con las alteraciones dentales. Los T 1/2 ef. variaron entre 6,3 y 7,6 días, con promedio de 6,87 días ± 0,94 ,indicando que la depuración del ^{131}I en las áreas óseas estudiadas se efectuaba en muy bajo rango acercándose a las T ½ físico del ^{131}I. En 6 pacientes tratados con actividades altas de radioyodo entre 5,55 MBq y 11,1 MBq (150 y 300 mCi) se observaron lesiones actínicas en mucosa bucal y lingual, incluso con ulceraciones; dos pacientes que recibieron la actividad de 11,1GBq de ^{131}I (300 mCi) y presentaban dentadura muy deficiente informaron ruptura de dientes y una paciente tratada con 5,55 MBq (150 mCi) para ablación mostró dos ulceraciones en mucosa lingual en relación con prótesis maxilar superior izquierda a pesar de haberse removido la prótesis como tentativa de protección. No se observó presencia de metástasis en las áreas maxilares activas en ninguno de los casos estudiados.

Las figuras números 1 a 4, muestran ejemplos de los observado en las imágenes centellográficas. La figura nº 1 permite observar a la izquierda una imagen de 48 hs. donde se aprecia la actividad en forma de radioyoduro en extremo anterior de mucosa nasal (ver texto) y glándulas salivares y dos áreas más activas en proyección maxilar, que son las únicas que persisten a las 72 horas. A las 48 hs. se percibe asimismo actividad mediastinal que corresponde a saliva retenida en esófago que desaparece a las 72 hs. La figura nº 2 a la izquierda, muestra otra imagen con actividad marcada en maxilar además de la concentración en extremo anterior de mucosa nasal, en pacientes sometida anteriormente a varias actividades terapéuticas, de allí la escasa concentración en glándulas salivares, A la derecha, estudio preablación con baja actividad de radioyodo donde se aprecian área remanente en lecho tiroideo y marcada actividad

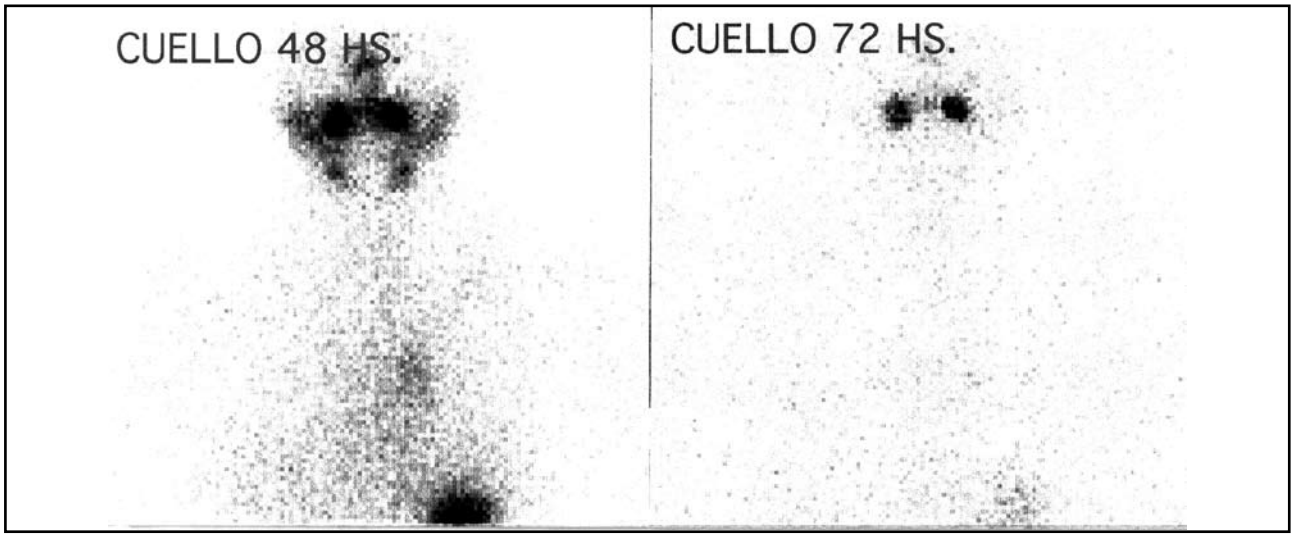

Figura 1: A la izquierda, centellograma a las 24 horas de administrar 14,4 MBq (4mCi) de 131 I; se observa actividad en glándulas salivares, submaxilares y parótidas, en extremo anterior de mucosa nasal (desprovista de células ciliares) y dos áreas a ambos lados de línea media en proyección de maxilar superior.
A la derecha: centellograma del mismo paciente a las 72 horas. No se observa actividad en glándulas salivares ni en extremo anterior de mucosa nasal, pero persiste la actividad descripta del maxilar superior.

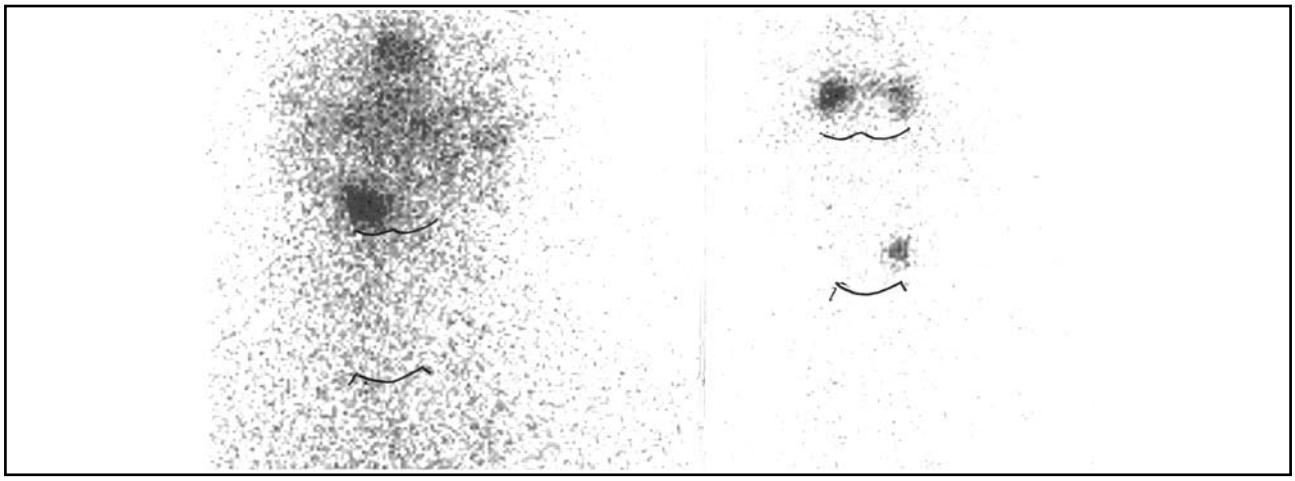

Figura 2: A la izquierda, control centellográfico efectuado a las 38 horas de administrar 144 MBq (4mCi) de ^{131}I. Se aprecia leve concentración del trazador en glándulas salivares y en mucosa de extremo anterior nasal y área activa en maxiliar inferior derecho correspondiente a prótesis.
A la derecha: Estudio preablación efectuado a las 24 horas de administrar 18,5 MBq (0,5 mCi) de 131 I. Se observa remanente tiroideo en lado izquierdo de cuello y actividad en maxilar superior en forma bilateral, correspondiente a deficiencias dentales.

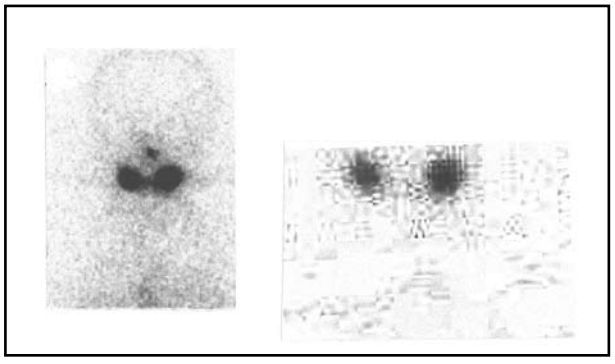

Figura 3: Izquierda, imagen de 48 horas después de administrar 144 MBq de I ^{131} donde se aprecian áreas activas en maxilar superior correspondientes a prótesis dentales.
Derecha imagen de 18 días donde persisten las áreas de actividad en maxilar superior
$T^{1/2}$ ef. de 6,7 días.

Figura 4: estudio efectuado a los 8 días de ser administrados 5,55 gBq (150 mCi) de I con propósito de ablación postcirugía. Se observa la lesión actínica de mucosa lingual por retención del 1% de la actividad administrada en prótesis del maxilar superior izquierdo.

maxilar. La figura nº 3, a la izquierda imagen precoz y a la derecha imagen de 18 días del mismo paciente, con un T ½ efectivo del radioyodo de 6,7 días. La figura nº 4 muestra las lesiones ulcerosas en mucosa lingual 8 días postactividad ablativa de 5,55 GBq (150 mCi) en relación a lesión dental La actividad retenida en maxilar fue calculada en 37 MBq (1 mCi).

Discusión

Se han descrito numerosos tejidos o áreas que ocasionalmente concentran el radioyodo produciendo imágenes que pueden ser interpretadas como metástasis de CDT, existiendo abundantes referencias al respecto[1-17]. En los CCT efectuados después de ablación o tratamiento de recidivas o metástasis o en el curso del seguimiento de los pacientes, se aprecia en las primeras 48 horas concentración de radioyodo en glándulas salivares submaxilares y parótidas, en extremo anterior de mucosa nasal ante la falta de células ciliares a ese nivel que movilice el radioyodo espirado y en mucosa gástrica e intestinal , ya que el halógeno radiactivo es metabolizado en forma similar al cloro[1,2 ,13,14]. Asimismo se puede apreciar la acumulación de tiroglobulina y PBI radioactivos en el "*pool*" sanguíneo hepático como signo indirecto de producción tumoral de las mismas[2]. Todas éstas no son consideradas como imágenes espurias que puedan llevar a error de interpretación. Por otra parte ha sido descrita la acumulación del yoduro radiactivo que pueden llevar a error y que desaparecen prontamente, algunas de ellas de muy rara observación, en vías biliares incluyendo vesícula, en timo, en hernia hiatal, en el síndrome de Barret y en el divertículo de Meckel, retención esofágica de saliva. Bocio lingual, laringocele y por supuesto en contaminación de piel o vestimenta entre otras[2-15].

En 1996 y 1997, Gutiérrez y col. y Valdivieso y col.[16-18], presentaron sus observaciones sobre hiperactividad focalizada en piso de boca en pacientes con CDT e indicando la posibilidad de concentración en tejido tiroideo ectópico en esa ubicación e consideraron la posibilidad de fijación en hueso maxilar en relación con afecciones dentales; observaron que sólo un tercio de sus pacientes con esas imágenes presentaban triroglobulinas elevadas. En 1998, Bajranovic y DeGroot[19] publicaron un caso sobre un paciente con CDT que muestra retención del trazador por más de 3 semanas en forma bilateral y lo interpretan como concentración en glándulas salivares atribuyéndolo entre otras posibilidades a acción de peroxidasas. Wadhwa y Mansberg[20] refieren 4 casos con enfermedad ósea benigna bucal en pacientes portadores con CDT que concentran radioyodo y producen falsas imágenes, pero en la discusión comentan un estudio anterior[21] en el que se destaca la necesidad de determinar la significación diagnóstica de la historia dental en la evaluación clínica de pacientes con CDT. En época más reciente Morgan y Cote[22] refieren un caso de un paciente portador de CDT que en el estudio postablación muestra área activa en maxilar inferior con marcada intensidad y que en el examen clínico muestra extensiva mala dentición y agregan que esta es la primera referencia sobre retención del radioyodo en procesos dentales simulando captación en glándula salivar. Hasta la fecha, no encontramos referencia de un estudio mas extenso sobre la incidencia de este tipo de imágenes excepto nuestra presentación sobre el tema con un menor número de casos en el 13er Congreso Internacional de Tiroides efectuado en 2005[11]. Nuestras observaciones indican una incidencia de esas imágenes en más del 30 % de los pacientes estudiados residentes en nuestro medio, con intensidad variable de concentración del trazador, dependiendo del grado de afectación dental. La retención del radioyodo muestra un T ½ ef. de 6,87 días ± 0,94 valor muy cercano al T ½ físico de 8 días del ^{131}I, lo que indica que se forma un compuesto de alta coherencia y muy lento metabolismo.

No se ha determinado hasta la fecha a nuestro conocimiento cuál es el mecanismo de fijación ni la naturaleza del complejo. Entre las posibles lesiones dentales caries, pulpitis, periodontitis y granuloma periapical son las mas comunes. A esto se agrega la placa dental que en esencia es una combinación de restos necróticos, comida y glicoproteínas salivares que contribuye a través de su degradación por enzimas bacterianas a la disminución del pH salivar

lo que lenta y progresivamente lesiona el esmalte dental produciendo focos de cavitación, permitiendo la entrada de bacterias que progresan hacia la pulpa dental produciendo caries y pulpitis, agudas o crónicas y eventualmente necrosis que puede ser asintomática. La inflamación crónica periodontal es la causa más común de la pérdida dental en los pacientes de mayor edad [20, 21, 23, 24].

La extensión de la infección pulpar a raíces apicales da por resultado la formación de un granuloma periapical con reabsorción del hueso que lo rodea que se manifiesta por radiolucencia a la Rx[22,23]. El proceso estimula el crecimiento de remanentes epiteliales relacionados con la raíz y da lugar frecuentemente a la formación de quistes periapicales. Se ha relacionado la retención del radioyodo con áreas de inflamación ósea asociadas a enfermedad dental como se ha observado en procesos inflamatorios o infecciosos en otras áreas del organismo[7,25-27]. Sin embargo, a pesar de esta suposición basada en lo determinado en procesos inflamatoriod/infecciosos en otras áreas del organismo como en vías y vesícula biliar, consideramos que deberían efectuarse estudios para determinar el mecanismo de concentración y cual es la molécula que se forma complejando el halógeno.

Conclusiones

La observación en el 31,5 % de los pacientes portadores de CDT a los que se les efectúa CCT postablación, tratamiento de recidivas o metástasis o de control en el seguimiento de los mismos, de áreas en macizo facial que concentran el trazador, debe ser tenida especialmente en cuenta para evitar considerar la posibilidad de metástasis y modificar la estadificación y tratamiento del paciente. Las condiciones dentales del paciente deben ser tenidas en cuenta, en especial ante la indicación de administrar actividades altas de ^{131}I para ablación o tratamiento, dada la posibilidad de retención marcada del radioyodo en hueso maxilar y producción de lesiones actínicas en mucosas bucal y/o lingual. Ante un informe odontológico inadecuado debería encararse previamente un tratamiento agresivo de las lesiones dentales.

Referencias

1. **Mandel S. J., Mandel L.** Radioactive iodine and the salivary glands. Thyroid 2003;13:265-271.
2. **Mazzaferry E. L., Kloss R. T.** Current approach to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. J. Clin. Endocrino. Metab. 2001; 86: 1447-1463.
3. **Carlisle M., Cortés A., McDougall R.** Uptake of I-131 in the biliary tract: a potential cause of a false-positive result of scintiscan . Clin. Nucl. Med. 1998; 23: 524.527.
4. **Schlasser J., Paliou M., Bravo-Vere R. y col**. False positive uptake in post treatment iodine-131 whole body scan secondary to contamination. Thyroid 2007; 17. 81-82.
5. **Montelle N., Caraglia M., Abruzzese A. y col.** Mediastinal images resembling thymus following 131-I treatment for thyroid cancer. Arch Chest. Dis. 2005; 63: 114-117**.**
6. **Wallis L. L., Corvan R. J.** Mediastinal uptake pof I-131 in a hiatal hernia mimicking recurrence of papillary thyroid carcinoma. Clin. Nucl. Med. 1993;18. 961-963.
7. **Sutter C., Masilungan B, Stalalnik R.** False-positive results of I-131 whole body scans in patients with thyroid cancer. Sem. Nucl. Med. 1995; 25: 279-282.
8. **Nair N., Basu S., Pakjhals N.** Unusual uptake of radioiodine in a patient with thyroid carcinoma. Brit. J. Radiol. 2004; 77: 63-67.
9. **Basaria S., Westra W. H., Cooper D. S.** Extopic lingual thyroid masquerading as thyroid cancer metastasis. J. Clin. Endcrinol. Metab. 2001; 86: 392-395.
10. **Niepomniszcze H., Schere D.** Haw to distinguish between radioiodine accumulation in a laryngocele from a radioiodine concentrating thyroid remnants after thyroidectomy for papillary carcinoma. Thyroid 2004; 14: 867-868.
11. **Fadel A. M., Degrossi O. J., Valdivieso C., y col**. False positive images with ^{131}I scan (WBS) in patients with differentiated thyroid carcinoma. 13th Int. Thyroid Cong., Buenos Aires, Argentina, 2005.
12. **Valdivieso M. C., Cabrejas M. I. de, Rojo, A. M., y col**. Is dosimetry really necessary

for differentiated thyroid carcinoma. World J. Nucl.Med. 2004; 3: Sup. 1, pg 36 (a).

13. **Degrossi O. J.** Tratamiento del cáncer de tiroides. En Gotta H. Medicina Nuclear, Aplicaciones clínicas, Fondo Educativo Interamericano, México 1981; 73.83.
14. **Degrossi O. J., Degrossi E. B. y Watanabe T.** Uso terapéutico de I-131 Tratamiento complementario del cáncer diferenciado de tiroides. En Degrossi OJ y García del Río H. Medicina Nuclear. Manual de aplicación diagnóstica y Terapéutica .Ediciones Científicas, Buenos Aires, 1999: 57-65.
15. **Degrossi O. J., Oliveri P. V., García del Río H. y col**. Technetium-99m APD compared with technetium.99mMDP as a bone scanning agent J. Nucl. Med. 1985; 26: 1135-1140.
16. **Valdivieso M., Gutiérrez, Oneto A. y col.** Persistencia de hipercaptación focal en piso de boca en una paciente con tiroglobulina elevada, Caso Clínico. XI Cong. Argent. Biol. Med. Nuclear, Mar del Plara, Argentina, 1996.
17. **Valdivieso C., Gutiérrez S., Fadel A. y col.** Persistencia prolongada de actividad de I-131 en el piso de la boca en pacientes tiroidectomizados por cáncer. Cong. Argent. de Biol. Med. Nucl., Mar del Plata. Argentina, 1996.
18. **Gutiérrez S., Valdivieso M., Bequelman D. y col.** Persistencia prolongada de actividad de I-131 en piso de boca en pacientes tiroidectomizados por cáncer. VII Cong. Soc Lat-Americ. De Tiroides, Viña del Mar. Chile, 1997.
19. **Bajranovic S., DeGroot L. J.** Spurious metastasis on whole body scans in a patient with Thyroid carcinoma. J. Endocrinoll. Invest. 1998; 21:541-543.
20. **Wadhwa S. y Mansberg R.** Benign oral disease as a cause of false-positive iodine-131 scans. Clin. Nucl. Med. 1998; 23: 747-749.
21. **Herzog D. O., Kisling G. y Bekernab C.** Diagnostic significance of dental history in the clinical evaluation of patient with thyroid carcinoma. Periodental surgery mimicking a metastasis of I-131 whole body survey. Clin. Nucl. Med. 1993; 17: 589-593.
22. **Morgan M. y Cote M.** Abnormal uptake of I-131 mimicking salivary gland uptake in a patient with diffuse dental disease. Clin. Nucl. Med. 2000, 25; 314.315.
23. **Eversole L. R.** The oral cavity and teeth, en Robbin SL , Kuman V. .Basic Pathology. WB Saunders, Philadelphia, USA, 1987; 442-494.
24. **Lee F. D.** Alimentary tract. En Anderson JR. Muirs Texbook of Pathology. Edward-Arnold Ed., Baltimore, Maryland.,USA,1985; 19.1-19.5
25. **Salvatori M., Salesnich I., Rufini V. y col.** Unusual false-positive radioiodine whole body scans in patients with differentiated thyroid carcinoma. Clin. Nucl. Med. 1997; 22: 380-384.
26. **Greenler D. P., Klein H. A.** The scope of false-positive iodine-131 images for thyroid cancer. Clin. Nucl. Med. 1989; 14: 111-116.
27. **McDougall I. R.** Whole body scintigraphy with radioiodine-131. A comprehensive list of false-positive with some examples. Clin. Nucl. Med. 1995; 20; 869-877.

Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo Vol 45 • No. 2
Copyright © 2008 por la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo

REVISIÓN

Etiopatogenia de la amenorrea hipotalámica funcional Interacción de las respuestas hormonales del Sistema Nervioso Central y Neuropéptidos Periféricos

Ethiopatogeniae of functional hypothalamic amenorrhea Interactions of central nervous system and peripherical neuropeptides responses

Fiszlejder, L.

Ex coordinador del Sector Neuroendocrinología División Endocrinología Hospital Carlos G, Durand. Buenos Aires.

Resumen

La amenorrea hipotalámica funcional (AHF) es una patología compleja provocada generalmente por el estrés psicológico, o por alteraciones psicógenas como la depresión en otras entidades como la amenorrea nerviosa y bulimia o en la excesiva actividad física (atletas competitivas, bailarinas clásicas) entre las causas más frecuentes. Habitualmente, estos factores se presentan asociados a dietas cuali y cuantitativamente inadecuadas, originando alteraciones en el balance energético (consumo /gasto calórico) y modificaciones en la composición corporal. En general, estas alteraciones se presentan combinadas e inducen reacciones hormonales tendientes a defender la homeostasis metabólica general.

Los protagonistas de estos procesos adaptativos son un "circuito" constituido en el sistema nervioso central que se interrelaciona con otro "circuito periférico hormonal". Las manifestaciones del primero incluyen principalmente una atenuación funcional de los ejes hipotalamo-hipófiso-somatotrófico, prolactínico y tiroideo, amplificación de la secreción nocturna de la melatonina e hiperactividad adrenal. A su vez, las interrelaciones, a nivel hipotalámico, del eje CRH-ACTH-sistemas-opiodeo-dopaminérgico y la consiguiente inhibición de la secreción de Gn RH, constituye un mecanismo fisiopatológico crucial para el desarrollo de la disfunción gonadal. Por otro lado, el grado de alteración de la actividad pusátil del Gn RH está condicionado por la etiopatogenia, intensidad nosológica y el tiempo de evolución. La variabilidad y el tipo de irregularidades del ciclo menstrual, que frecuentemente son observados en las atletas competitivas, constituyen un reflejo representativo de ello.

Por otro lado, el hipoestrogenismo e hipoandrogenismo de estas mujeres repercuten negativamente en el metabolismo general y osteocálcico, en particular. La osteopenia con su riesgo de fracturas, está omnipresente en este síndrome. No menos importante, el hipoestrogenismo es también uno de los factores de riesgo cardiovascular. No obstante, la administración de anticonceptivos que combinan estrógenos más

Dirección Postal: Fiszlejder, León.
Correspondencia a: beatrizycoco@live.com.ar
Palabras clave: Amenorrea, Homeostasis, Leptina, Ghrelin, CRH-GnRH, Etiopathogenia.
Key Words: Amenorrhea, Homeostasis, Leptine, Ghrelin, CRH-GnRH, Ethiopatogeniae.

progesterona, pueden aumentar significativamente los niveles de la proteína C reactiva, un reconocido y seguro marcador de riesgo cardiovascular. Ello induce a tomar precauciones en su utilización en estas amenorricas desnutridas. Asimismo, la administración de anticonceptivos no ha demostrado brindar un beneficio sustancial en el tratamiento de la osteosporosis de estas pacientes.

El "circuito periférico", funcionalmente interrelacionado con el central, está principalmente compuesto por la leptina, adiponectina, ghrelin, insulina e IGF-1, péptidos provenientes del compartimiento graso ("adipocitokinas") tracto gastrointestinal superior, páncreas e hígado, respectivamente.

Estos péptidos no sólo están involucrados en los mecanismos centrales del apetito y saciedad, sino que también participan en las respuestas de adaptación homeostática, tendientes a revertir los desvíos del metabolismo intermedio y fosfocálcico, que en grado variable afectan a estas pacientes.

Conclusiones: la AHF relacionada en general con el estrés psicofísico prolongado y la mala nutrición, es un síndrome complejo, cuyas respuestas hormonales centrales y periféricas de adaptación, resultan primordiales en estas mujeres que padecen un cierto grado de compromiso nutritivometabólico general.

Enfocando globalmente este abigarrado síndrome, estimamos que la AHF es, obviamente, un epifenómeno menos vital.

Abstract

Functional Hypothalamic Amenorrhea (FHA) is a complex pathology produced by psicological stress, as observed in amenorrhea nervosa and bulimia or in intensive physical activity (athletas, competitions, classic dancing). Frequently, these factors are associated to quali-quantitative inadequated diets and therefore they induce alterations in the energetic balance (caloric intake, caloric expend and modification in body composition). These factors are usually combinated and they induce hormonal reactions trend to sustain the general metabolic homeostasis.

The protagonists of this adaptative process are a "central nervous system circuit" interrelated with "periferical hormonal circuit". The responses to the first, mainly includes functional atenuation of Hypothalamic-Hipophyseal Somatotropic, Prolactin and Thyroid axes, amplification of nocturnal melatonine secretion and hyper adrenal activity.

The relationships, to hypothalamic level, of CRH-ACTH, opioid, and dopaminergic systems, and the subsequent inhibition of Gn-RH secretion, constitute a physiopathological mechanism for the development of gonadal disfunction.

On the other hand, the degree of alteration in the Gn-RH pulsatility is conditioned by the ethipahogenic, nosologic intensity and time of evolution. Variability and type of irregularity of menstrual cycle observed in competitive athletes, is a demonstrative example.

On the other hand, hypoestrogenism and hypoandrogenism in these women affect negatively the general metabolism and, particularly, the osteocalcic system. Osteopenia with its fracture risk is omnipresence in this syndrome. As important as that hypoestrogenism is also one of cardiovascular factor risk. However the administration of contraceptives which combines estrogens plus progesterone, may significantly increase the C-reactive protein level, a known and safety marker of cardiovascular risk. Therefore it induces to take precautions in its administration in these unnourished amenorrheic women. Also, the administration of contraceptives has not showed a substantial benefit in osteoporosis treatment of this patients.

A "periferic circuit", functionally interrelated with the "central circuit", is mainly composed by leptin, adiponectine, ghrelin, insulin and IGF1 peptides, coming from fat compartiment (adipokines), gastro-intestinal tract, pancreas and liver, respectively. These peptides, are not only involved in the central mechanisms of appetite and saciety, but they also participate in homeostatic adaptative responses, with the aim of to balance the alteration of middle and phosphocalcic metabolism which affect these patients in a variable form.

CONCLUSIONS: FHA, generally related with psychic/physic stress and malnutrition, is a complex syndrome in which the central and peripheral adaptative hormonal responses are mainly important in these women which are affected of a kind of nutritive and general metabolic compromise.

Analazing this complex process we considerate that the hypothalamic amenorrhea is obviously a less vital phenomenon.

Etiopatogenia y Fisiopatología

La amenorrea hipotalámica es una alteración orgánica o funcional del núcleo hipotalámico que sintetiza la hormona liberadora de gonadotrofias (Gn=RH). Ello conduce al desarrollo progresivo de ciclos menstruales irregulares, con fase lútea inadecuada, anovulación y amenorrea, configurando así, un espectro de signos que integran el síndrome de anovulación crónica.

Este síndrome puede obedecer varias etipatogenias catalogadas como estructurales, genéticas y funcionales (Tabla 1)[1] El último grupo incluye una variedad de condiciones fisiológicas y patológicas: a) período puberal, b) drogas inductoras de hiperprolatinemia (antagonistas dopaminérgicos, opioides, etc.), c) factores psicógenos (pseudociesis, anorexia nerviosa, bulimia), estrés, síndrome depresivo, d) sobreentrenamiento deportivo, en atletas y en bailarinas que frecuentemente cursan con un disbalance del gasto/consumo energético y composición dietética inadecuada (predominio del consumo de hidratos de carbono y /o proteínas y bajo contenido graso), excesivo consumo de fibras dietéticas. En general, estos factores se los observa interactuando habitualmente en medios deportivos o laborales competitivos y/o estresantes[2-5].

La intensidad y duración de la actividad física, desproporción en la composición corporal, entorno, psicosocial, adverso, entre otros aspectos,

ETIOPATOGENIA de la AMENORREA HIPOTALÁMICA

Causas Orgánicas	
Lesiones destructivas o infiltrativas del área hipotalamica-hipofisotrófica	
Causas funcionales	
Estadios Fisiológicos	
	Prepubertad
	Período posparto
	Inducido por drogas
	Hiperprolactinemia funcional
Psicogénicas	
	Pseudociesis
	Anorexia nerviosa. Bulimia
	Estrés. Depresión
	Actividad física excesiva. Conducta nutritiva inadecuada

Tabla 1 (Yen S.S.C.) (17)

inciden significativamente en la respuestas neuroendocrinas y metabólicas.

Con respecto a la composición corporal, se debe destacar que la integridad del ciclo menstrual depende de un nivel crítico del peso corporal y especialmente, de la relación masa magra / más grasa. De acuerdo a la hipótesis de Fresch y Mac Arthur[2-3], se estima que resulta conveniente conservar un mínimo del 20 % de masa grasa corporal para lograr entonces un ciclo menstrual normal. Así las mujeres que practican atletismo y sufren un 10-15 % de pérdida del peso corporal, (equivalente aproximadamente a un 30 % de masa grasa) pueden presentar irregularidades del ciclo menstrual e incluso, llegar a la amenorrea.

El tejido muscular y el compartimiento graso, a través de la aromatización "in situ" de los andrógenos es un sitio importante en la síntesis de estrógenos[7]. La producción de este esteroide en la mujer ciclante normal es de 3 mg/día, aproximadamente. La masa muscular y el compartimiento adiposo, mediante la mencionada aromatización enzimática de andrógenos, proveen el 25-30 % y 15 % respectivamente, de los estrógenos de origen no glandular. Ello representa un aporte de 40 ug./día al pool de estrógenos circulantes[7,12,-15]. Si bien el hígado es el principal sitio de metabolización de esteroides, el proceso de aromatización a este nivel es limitado (4 %)[13]. Igualmente, la contribución a la aromatización en fibroblastos y folículos pilosos (donde cumplen una acción paracrina) y en la médula ósea, es relativamente inferior [12-16]. En consecuencia, la reducción de la masa grasa y la consiguiente disminución de la conversión esteroidea periférica se suma entonces, al déficit de la síntesis de estrógenos en los ovarios.

El hipoestrogenismo de estas pacientes no sólo ejerce un importante impacto en el metabolismo mineral óseo, y lipídico, sino que también condiciona la actividad de distintos ejes endocrinos, entre ellos, el hipotalamo-hipófiso-gonadal y el hipotalamo-hipófiso-adrenal (HHA). Está demostrado que los estrógenos ejercen una acción moduladora directa de la expresión del gen del CRH[8-10]. En este medio hipoestrogénico, la existencia de una interacción, a nivel central de los ejes adrenal y gonadal, sugiere que la hiperactividad del eje H.HA, al inhibir centralmente la funcionalidad gonadotrófica, constituye uno de los factores más relevantes para el desarrollo de la amenorrea hipotalámica funcional (AHF).

Por otro lado, el grado de hipoestrogenismo, posee un valor pronóstico de la efectividad del tratamiento hormonal o con fármacos no hormonales.

Frecuentemente, las enfermas concurren a la consulta médica aportando valores basales de gonadotrofinas normales o bajos y concentraciones de estrógenos similares a las observadas en la fase folicular del ciclo menstrual normal. No obstante, independientemente de estos valores y cualquiera fuesen los factores etiopatogénicos responsables de la (AHF), todas presentan como denominador común, una cualitativa, sutil o moderada alteración de la actividad de las neuronas hipotalámicas responsables de la secreción pulsátil del GnRH.

En la mujer adulta normal, la frecuencia de estos pulsos se modifica a lo largo del ciclo menstrual. Así, en la fase folicular temprana, es de 90 x min., es de 60 x min. en la fase folicular media y tardía, para elevarse a más de 100 x min. en el pico ovulatorio, y luego lentificarse en la fase luteal.[6]

En cambio, las pacientes AHF cursan con un amplio y variable espectro de aberraciones en la secreción pulsátil de LH. Estos perfiles secretorios son inestables y variables con el tiempo en una misma paciente. Asimismo, estas irregularidades también dependen de la etiología y del tiempo de evolución de la amenorrea. La complejidad y la variabilidad de estos perfiles secretorios dificultan una clara esquematización descriptiva. Además, contrariamente a las mujeres ciclantes normales, estas amenorreicas presentan un incremento en la amplitud de los pulsos durante el sueño nocturno[6].

En casos severos de AHF, como la amenorrea nerviosa y bulimia, donde sólo unos pocos pulsos de LH y FSH están presentes, la actividad del ovario virtualmente ha cesado. Ello se refleja en la marcada reducción de los niveles circulantes de estradiol, androstenediona y testosterona. La observación de las características de este perfil hormonal, sugiere que la funcionalidad de todo el eje gonadal de estas anoréxicas, aparentemente simulan una regresión hacia un estadio prepuberal[17].

En contraste, otras mujeres (Tabla I), que por las características inherentes a su etiopatogenia, el

insulto nosológico es menos intenso o agresivo, el perfil de la secreción gonadotrófica es relativamente menos desorganizado, si se los compara con el que se observa en la anorexia nerviosa o en la bulimia. En estas pacientes, generalmente los pulsos son de una amplitud moderada pero con una significativa reducción de su frecuencia. En consecuencia, estas amenorreicas pueden cursar con un grado de secreción ovárica de estrógenos y niveles séricos de andrógenos normales o ligeramente subnormales[17]. En estas circunstancias, eventualmente, es posible observar la aparición espontánea del sangrado menstrual.

Generalmente, las investigaciones de estas formas leves o de moderada gravedad clínica, habitualmente demuestran que la administración aguda de progesterona no provoca el correspondiente sangrado. Además, el test agudo o el tratamiento con clomifeno o sus análogos, frecuentemente resultan negativos. Todo ello también refleja indirectamente el grado de hipoestrogenismo o gravedad de la amenorrea.

La continua evolución del síndrome origina cambios cuantitativos y peculiarmente cualitativos de la actividad pulsátil del GnRH. Los sucesivos pero inadecuados y/o espaciados pulsos alteran su capacidad normal de sensibilizar, (efecto "priming") a nivel hipofisario, su propia síntesis. Ello no sólo repercute en la integridad funcional del ciclo ovárico, sino también, la reacción gonadotrófica al estímulo con GnRH sintético. Puede observarse entonces, desde respuestas normales bajas, o bien, exageradas con picos máximos postestímulo frecuentemente tardíos[18].

La investigación y reconocimiento del crucial rol que desempeña la actividad pulsátil del GnRH en la fisiopatología de esta amenorrea funcional, ha inspirado su aplicación en determinados y seleccionados casos. Se ha logrado entonces, ovulación y embarazo mediante la administración pulsátil intermitente con bomba portátil pulsátil de GnRH, suministrándolo con las dosis y frecuencia adecuadas[17-18] No obstante, esta atractiva modalidad terapéutica debe ser reservada sólo cuando se ha intentado un previo reordenamiento de la actividad física, dietas alimenticias adecuadas y reversión de los aspectos psicológicos negativos y además, cuando también han fracasado otros tratamientos menos sofisticados y onerosos (administración parenteral de gonadotrofinas, clomifeno u otros antiestrógenos o fármacos neuromoduladores).

Corticoides, estrógenos y andrógenos y su relaciones con la densidad mineral ósea en la AHF.

En las mujeres con AHF prevalecen los niveles subclínicos de hipercortisolismo[43,45]. Ello, a su vez, está muy asociado con la osteopenia de estas pacientes. El hipercortisolismo puede inducir alteraciones del metabolismo del calcio y vitamina D, atenuación de la actividad osteoblástica, disminución de la absorción intestinal de calcio y aumento de su pérdida urinaria[25]. Por otro lado, es bien conocida la importancia del tejido adiposo y el efecto protector de los estrógenos sobre la masa ósea. Adicionalmente, se ha demostrado también que la GH, los efectos anabólicos de los andrógenos, y la secreción de leptina, están involucrados en la preservación de la integridad ósea[35-37]. Este no es un tema menor, si se tiene en cuenta el descenso de los niveles circulantes de estas hormonas y que en la anorexia nerviosa un 92 % cursan con osteopenia, el 38 % presenta osteosporosis y riesgo de fraturas óseas, importante complicación en estas pacientes desnutridas[37].

Estos efectos del hipoestrogenismo han sido comfirmados en un amplio estudio que compara 116 adultas con anorexia nerviosa amenorreicas con otro grupo de 42 mujeres con anorexia aunque eumenorricas, sin diferncias entre si, en cuanto a la edad, peso corporal, y BMI, pero con´una mayor masa grasa en las eumenorreicas, Estas últimas presentaron niveles de estrógenos, leptina, e IGF-1 mayores y en consecuencia, ello se correlacionó, con un grado de osteopenia y riesgo de fracturas menores[35-37].

Si bien los estrógenos,de acuerdo a lo antes mencinado, desempeñan un rol clave en la fisiopatología del síndrome, que, según su etipatogenia, cursa con grado variable de catabolismo, resulta entonces también importante la consideración del estado funcional de los andrógenos, cuyas propiedades anabólicas son bien conocidas.

Existe una asociación positiva entre peso –grasa corporal y niveles circulantes de andrógenos. Esta relación se encuentra distorcionada en la AHF, especialmente en la amenorrea nerviosa. Sin embargo, la infornación concerniente a estos esteroides es contradictoria, posiblemente por haber incluido en los estudios, subgrupos relativamente pequeños y heterogéneos.

En una serie de investigaciones se han reportado valores de testosterona libre normales[20,21] o normales bajos[22,23], y niveles elevados, especialmente en atletas amenorreicas u oligoamenorreicas [24-26]. Así mismo, otros estudios informan concentraciones relativamente bajas o bien, francamente disminuidas en otras. mujeres con AHF y normo peso corporal. También se han reportado que los niveles de DHEAs son generalmente bajos[22, 23, 27].

Las concentraciones séricas medias de cortisol en esta patología son generalmente superiores a la de las de las controles normales. La presencia de hipercortisolismo asociado a niveles bajos de DHEA , es decir, reducción del "ratio" DHEA / cortisol, representa un "shift "en la línea de síntesis de esteroides adrenales (déficit relativo de actividad enzimática de la 17-20 desmolasa) y remeda al similar perfil hormonal observado en las niñas prepuberales, sugiriendo una regresión ontológica en estas pacientes anoréxicas[17, 22, 27]. Este esteroide es el andrógeno cuantitativamente más importante secretado por las glándulas adrenales. Su prodción alcanza los 19 mg./día en jóvenes y mujeres adultas normales Los ovarios aportan sólo un 10 %[17].

Si bien su actividad androgénica es biológicamente menor, la DHEA constituye un importante "pool" de reserva, ya que en tejidos periféricos se convierte, por acción enzimática, en potentes andrógenos y estrógenos[17]. En consecuencia, la menor produción de este precursor, es otro de los elementos negativos que agrava el hipo estroginismo e hipo androgenismo de base de estas mujeres amenorreicas. Por otro lado, observaciones que surgen de la experimentación animal permiten atribuir a la DHEA un efecto "protector" en la diabetes mellitus, enfermedades autoinmunes y en la senelidad[27 28 29] Estudios epidemiológicos han hallado una correlación inversa entre niveles bajos de DHEA y un aumento de la morbolidad carddiovascular, cáncer de mama y alteración de los parámetros de inmunocompetencia[30,31,32]. En consecuencia, la combinación de hipercortisolismo con niveles bajos de DHEA, entre otros factores, configura un estado de inmunosupresión, con la consiguiente suceptibilidad a las infecciones, un riesgo latente en estas pacientes amenorreicas y desnutridas.

Además de lo mencionado anteriormente sobre la interrelacion de estrógenos con metabolismo fosfocálcico, se ha reportado en adolecentes con anorexia nerviosa y en otras pacientes con AHF y menor compromiso clínico general, una correlación significativa entre las concentraciones disminuidas de estos esteroides anabólicos y los marcadores humorales de formación ósea. En relación a ello,,los índices de densidad ósea de cuerpo total, columna vertebral y caderas están significativamente descendidos en la AHF, en general y en las pacientes con amenorrea nerviosa, en particular[32, 35, 37].

En la prática médica, es común prescribir estrógernos para tratar, entre otros aspectos de su morbilidad, la osteopenia de estas adolecentes o adultas con amenorrea nerviosa y también en otras formas clínicas de AHF menos severas[25, 34]. No obstante, su eficacia ha sido cuestinada[25, 26].

Es importante recordar que la testosterona total y libre y la DHEAs son también otro de los factores determinantes de la densidad ósea .

Estudios recientes[34] señalan que las mujeres con anorexia nerviosa cursan con niveles discretamente altos de SHBG, los cuales se elevaron significativamente durante la administración de anticonceptivos orales. A su vez, las concentraciones bajas pretratamiento de testosterona total y libre y DHEA, disminuyen aún más, durante esta terapia estrógenica. Coincidiendo con ello, la densidad ósea (BMI Z score) ya comprometida en columna vertebral y caderas, descendieron significativamente con la administración del anticonceptivo[34].

Los resultados de este estudio son estadísticamente imprtantes por incluir y comparar 22 pacientes con AHFsin anorexia versus otras 137 con amenorrea nerviosa, 32 de ellas medicadas con anticnceptivos orales. No obstante su validez estadística, los resultadados de estas investigaciones

plantea varios interrogantes. Los efectos producidos por el descenso de la testosterona libre y DHEAs inducidas por la admininistración de estrógenos no sólo se limitan a la estrutura ósea, sino que también producen acciones deletéreas sobre otros tejidos de estas amenorricas. En consecuencia, si en estas mujeres la administación de estrógenos fuere imprescindible se debería investigar entonces, su asociación prudente con bifosfonatos, calcitonina u otros protectores óseos.

Además del hipoestrogenismo, existen otros importantes procesos endocrinos relacionados con el estrés y desnutrición, que se suman al déficit estrogénico, para favorecer el desarrollo de la osteosporosis y vulnerabilidad a las fracturas en estas pacientes con AHF prolongada. Así, el hipercortisolismo[46-47], el descenso de IGF-1, el hipotiroidismo[48] y la hipoleptinema, los cuales por sus efectos directos y asociados al hipoestrogenismo, contribuyen a la instauración de la osteoporosis[49].

Hipoestrogenismo y riesgo cardiovascular en la amenorrea hipotalámica funcional

Las mujeres con comienzo prematuro de la insuficiencia estrogénica, así como en las que las que presentan una menopausia precoz, tienen un riesgo cardiovascular (RCV) aumentado. En la AHF en general y en la amorrea nerviosa, en particular, quizás sería lógico esperar un menor RCV, debido al bajo peso corporal, restricciones dietéticas, especialmente en el consumo de grasas.

Recientes estudios que incluyen mujeres con hipogonadismo hipogonadotrófico de diversas etiologías[50] y otras investigaciones efectuadas en 140 mujeres con amenorrea nerviosa[51], muestran basalmente un perfil favorable lipídico en relación al RCV[51,52,53], Asimismo, con la administración aislada de estrógenos o combinados con progesterona como anticonceptivos orales, la LDL tiende a descender, mientras que la HDL aumenta moderadamente, aunque en forma significativa[51]. No obstante, se ha demostrado que el valor predictivo de la LDL es menor que el de otros determinantes del RCV[54] .

Es alarmante observar los informes de distintas publicaciones en las que se destacan un aumento de los incidencia de mortalidad e incluso, muerte súbita, en las amenorreicas funcionales desnutridas y particularmente en la anorexia nerviosa. Estas eventualidades serían atribuibles a la combinación de una serie de factores. Entre ellos, deben mencionarse, alteraciones metabólicas, agravadas en algunas de estas pacientes, por el alcoholismo y tabaquismo, (factible en estas adolecentes psicóticas) cambios estructurales y arritmias cardíacas[55]. En virtud de ello, la evaluación del RCV en esta patología es relevante.

Este parámetro puede ser determinado mediante diferentes métodos. Uno de ellos, más complejo en su realización, consiste en el análisis de algunos aspectos de la fisiología vascular, tales como la velocidad de flujo de pulso, índices de resistencia arterial, determinaciones del grosor de íntima media de la pared arterial y flujo sanguíneo relacionado con la capacidad de dilatación arterial, investigaciones, que en resumen, informan sobre la funcionalidad de las paredes arteriales [50].

La administración por vía oral de estrógenos en estas mujeres hipogonadotróficas produce una reducción dosisdependiente y significativa del grosor de la íntima media de las arterias coronarias y una moderada acción sobre los otros parámetros anteriormente mencionados. No hubo correlaciones significativas entre estos resultados con el ascenso de HDL, descenso de la glucosa y los cambios en las concentraciones de proteína c-reactiva inducidas por la terapéutica estrogénica[50, 51].

La proteína -c reactiva (PCR), sintetizada en el hígado, constituye un marcador de inflamación sistémica y un fehacientemente conprobado eficaz índice predictivo de riesgo cardivascular (RCV)[54,56]. Una serie de estudios prospectivos han comprobado que la PCR supera a los lípidos plasmáticos y a la homocisteína en la predicción de eventos cardíacos, tales como infarto de miocardio, arritmias y muerte súbita[55 -58].

Los niveles de PCR aumentan en la obesidad y descienden con la pérdida de peso corporal. Por otro lado, la administración oral de estrógenos a mujeres normales, generalmente induce un ascenso no significativo de los niveles de PCR[59].

La utilización de anticonceptivos orales es una práctica frecuente en la AHF. No obstante, se debe ser cautos al emplear esta terapéutica. La administración de anticonceptivos constituidos por la combinadación de estrógenos-progesterona, provoca en las anoréxicas, un importante incremento de la PCR. Más del 20% de estas mujeres bajo tratamiento, presentan una PCR más altas que las observadas en otro grupo de pacientes anoréxicas medicadas con anticonceptivos sin progestínicos[51] Un metaanálisis de 14 estudios revela que los anticonceptivos aumentan en un 84 % el riesgo de infarto de miocardio[60]. Similares hallazgos han sido comunicados en mujeres sanas con menopausia temprana medicadas con estrógenos más progestínicos[61].

Se ha postulado a las citokinas como uno de los mecanismos intervenientes en la síntesis PCR inducida por esteroides sexuales. La interleukina -6 (IL-6) así como la PCR, son sintetizadas en el hígado y ambas constituyen marcadores de inflamación sistémica e índices de riesgo cardiovascular[56,62]. Los estrógenos estimulan a nivel hepático la síntesis de la PCR, sin aumentar las concentaciones de la IL-6, sugiriendo que el mecanismo de acción de la PCR sería independiente de la vía inflamatoria[61,63,64].

Las pacientes con AHF, especialmente las que cursan con alteraciones del balance energético (gasto/consumo calórico) y particularmente en las desnutridas extremas como las mujeres con anorexia nerviosa, presentan niveles basales de GH elevados. Ello sería atribuible, en parte, a una reducción del efecto "*feedback*" negativo de la IGF-I. Las concentraciones de esta hormona están disminuidas y existe una correlación significativamente negativa entre los niveles plasmáticos de IGF-I y velocidad de crecimiento corporal. Coniderando que la GH puede ser normalizada mediante una adecuada realimentación, sugiere que el aumento de la secreción de GH y reducción de la IGF-I son secundarios a la desnutrición[17]. Pero esta problemática es más compleja que esta simple ecuación. Las respuestas atenuadas de GH al estímulo con L-dopa, los paradojales incrementos de GH durante la sobrecarga oral de glucosa o postestímulo al TRH, evidencian la presencia de una disfunción hipotalámica en el control de la secreción somatotrófica en las pacientes con AHF[17].

Además de enlentecer o frenar la velocidad de crecimiento de las jóvenes anoréxicas, el déficit funcional somatotrófico y su potencial repercución en el metabolismo óseo e intermedio, es también otro de de los factores propuestos capaces de incidir en el riesgo cardiovascular.

El eje somatotrófico ha sido identificado como uno de los principales mediadores de la producción de la PCR y se lo ha propuesto como uno de los mecanismos indirectos utilizados por los anticonceptivos orales para incrementar la PCR. en los normales[65]. La administración oral de estrógenos inhibe en su paso por el hígado, la síntesis de IGF- I[66]. A su vez, la IGF-I, en mayor medida que la GH, es la mediadora de los efectos de eje sobre la síntesis de la PCR.

La IGF-I está inversamente correlacionada con los niveles de la PCR en las mujeres normales. No obstante, esta correlación no se observa en la anorexia nerviosa. En esta patología donde la desnutrición se asocia a IGF-I descendida, la admistración de anticonceptivos no logra inhibir a esta hormona ya anteriormente baja. Surge, en consecuencia, que los imprtantes efectos estimulantes de la PCR ejercidos por los anticonceptivos sobre la PCR serían independientes de sus acciones en el eje somatotrófico[51].

La relacoón LDL/ HDL es considerada como un marcador de riesgo cardiovascular, aunque su valor predictivo es superado por la PCR[56]. Los niveles de lipoproteínas de las mujeres con AHF generalmente varían dentro de un rango normal, probablemente debido principalmente al bajo peso corporal. La administración de anticonceptivos orales producen un descenso no significativo de la LDL. Las concentraciones de HDL se correlacionan negativamente con la grasa e índices de masa corporal (BMI) y en general asciende significamente con esta medación. El análisis individual del perfil lipídico individual, revela que en pocos pacientes la relación LDL/HDL alcanzan los niveles de riesgo, mientras la mayoría de ellos cursa con PCR altas, indicando así que su valor predictivo sugerido sería menor al esperado[51,67].

Amenorrea hipotalámica funcional: afectación global del hipotálamo y su interacción con péptidos periféricos.

En la AHF, el factor estrés es importante. La presencia de niveles geralmente subclínicos de actividad hipercortisolémica y su interacción con el eje gonadal desempeñan un rol prevalente en el desarrollo de la la amenorrea. Pero considerando las características de los factores etiopatogénicos, con su grado de intensidad y tiempo de acción variabes y observando además, los cambios significativos en la composición corporal (relación masa magra /masa grasa), entre otros aspectos, es lógico inferir que esta patología no es simplemente una amenorrea terciaria. En realidad, este es un síndrome complejo, acompañado por la disfunción, de intensidad variable de otros ejes hipotálamo-hipofisarios. Ello configura una respuesta adaptativa siguiente al disbalance entre el gasto energético y consumo calórico-nutritivo y al hipoestrogenismo, como vectores principales. En consecuencia, podría interpretarse este síndrome, como una reacción global de los neuropéptidos hipotalámicos y de la glándula pineal (melatonina), que inducen la movilización de metabolitos nutritivoenergéticos, (hidratos de carbono, proteínas y lípidos) tendientes a preservar la homeostasis metabólica. Ello es de vital y especial importancia en algunas formas clínicas de la AHF, tales como la amenorrea nerviosa y bulimia que cursan con una alta morbilidad y eventual mortalidad.

Este "circuito central" está compuesto básicamente por los ejes CRH-ACTH, GHRH-GH, Gn RH-FSH-LH. Los estadios crónicos de nutrición inadecuada y/o restringida, produce un aumento de la actividad del eje adrenal y paralelamente, una disminución de la función gonadotrófica, tiroidea y prolactínica. Ello repercute en el estado general del organismo, en el psiquismo y además, provoca suceptibilidad a las infeciones por crear condiciones de inmunodepresión .

Los mecanismos que promueven, en la AHFl la adaptación metabólica - hormonal al disbalance energético (gasto / consumo calórico), utilizan varias rutas, entre ellas, resulta relevante la participación de eje hipotalamo-hipófiso-tiroideo.

Los niveles circulantes de hormonas tiroideas y la conversión periférica de T4 a T3 mediante la enzima 5`deiodinaza, son destacados reguladores del metabolismo celular y energético. La alimentación es un factor importante que incide en el proceso de la mencionada deodinización. Así, la restricciones dietéticas de hidratos de carbono reduce la conversión de T4 a T3 e incrementa la T3 reversa (T3 r), independientemente de las calorías consumidas[2, 17]

Las atletas amenorreicas y en un mismo grado en otras mujeres con AHF que cursan con un desequilibrio del balance energético, los niveles séricos de T3, T4 total y libre, T3 r, son significativamente más bajos que el de las mujeres normales sedentarias. Las concentraciones TBG son similares[17, 52]. Este descenso de las hormonas tiroideas no se acompaña del esperable desenfreno de la secreción tirotrófica. Las concentraciones medias de las 24 hs. de TSH no están elevadas y el perfil, así como el ritmo circadiano de secreción de TSH, no están afectados[17], evidenciando así una alteración del "*feedback*" negativo que normalmente ejercen las hormonas tiroideas sobre la secreción titrófica. Además, los valores del pico máximo deTSH en respuesta la administración de TRH son menores y frecuentemente se presenta en los tiempos tardíos del estímulo, un rasgo característico del hipotiroidismo terciario o hipotalámico.

Asimismo, el descenso de T4 y T3 libres no se asocian a manifestaciones clínicas claras de hipotiroidismo, ni de sus específicas acciones a nivel hepático, ya que la síntesis SHBG se mantiene en los límies normales[17].

Independientemete de la mencionada alteración del "*feedback*" hormonal tiroideo, es factible que la actividad de otros factores pueden contribuir a la atenuación del desenfreno de secreción de TSH. Un aumento en el hipotálamo del tono dopaminérgico y opiode en el curso de la AHF podrían ser también responsables de la inhibición del TRH[50]. Alternativamente, se ha postulado que prolongada deprivación del TRH hipotalámico mediaría la desrregulación de la biosíntesis de TSH y por otro lado, favorecer el descenso de PRL,ya que este tripéptido es un factor natural liberador de esta hormona[17] Experiencias en animales y en hu-

manos demuestran que la glándula pineal juega un rol modulador de la función del eje hipotálamo-hipofiso - tirodeo. En este nivel, la melatonina ejerce un efecto negativo. En la AHF, la secreción de esta hormona es elevada, principalmente durante el sueño nocturno. Por otro lado, la melatonina también inhibe en el hipotálamo, la actividad del GnRH[2,17], constituyendose así, una interesante interrelación de melatonina-ejes tiroideo y gonadal.

Haciendo una evaluación global de esta patología, podemos considerar que la disfunción tiroidea, la hipersecciones de melatonina y la del eje H.H.Adrenal, el déficit del eje somatotrófico, que sumamádolos a la hipoprolactinemia y disfunción gonadal, evidencian que la AHF es un síndrome con múltiples interrelaciones y aberraciones funcionales neuroendocrinas.

El estudio integral de la fisiopatología de esta amenorrea terciaria, también requiere la consideración de la actividad hormonal de un complejo "circuito periférico". Éste se encuentra interrelacionado funcionalmente con el hipotálamo y está compuesto por el compartimento graso que aporta péptidos (adipokinas) tales como la leptina, adiponectina, entre otras citokinas, el Ghrelin proveniente principalmente del tracto gastrointestinal superior, y el hígado con la síntesis de IGF I. Estos péptidos, conjuntamente con los aminoácidos provenientes de la proteólisis a nivel muscular, los ácidos grasos desprendidos de la lipólisis, como los NEFA y los hidratos de carbono, que en estados de catabolismo acentuado, pueden derivar de la neoglucogénos a partir no sólo de las proteínas, sino también de los NEFA. Estos metabolitos, actuando en el sistema nervioso central, aportan el material energético necesario para el funcionaminto neuronal. Por otro lado, los neuropéptidos reguladores del apetito anteriormente mencionados, no sólo informan indirectamente las alteraciones metabólicas o el estado de la composición corporal, sino que también modulan las respuestas hipotálamo-hipofisaria, adecuando convenientemente su funcionamiento para mantener el equilibrio homeostático .

Conclusiones

La AHF es una patología principalmente inducida por el estrés psicológico y/o por actividad física intensa, generlmente asociada a dietas inadecuadas, con las cosecuentes alteraciones del balance gasto energético/consumo calórico y variaciones de la composición corporal.

Estos factores se combinan para inducir reacciones de adaptación que a nivel hipotálamo-hipofisario y se expresan principalmente como alteraciones de la secreción somatotrófica y prolactínica, tiroidea, amplificacón de la secreción nocturna de melatonina, e hiperactividad del eje hipotalamo-hipófiso-adrenal.

Esta actividad central está interrelacionada con otro "circuito periférico" integrado por la secreción de una serie de neuropéptidos (leptina, adiponectina,insulina, IGF-1 y Ghrelin). El comportamiento de estas hormonas periféricas podría ser considerado como una respuesta homeostática tendiente a contrarrestar las desviaciones del metabolismo intermedio y fosfocálcico, que en un grado variable, presentan estas pacientes. Surge entonces, que la AHF podría ser considerada sólo como un epifenómeno de una afeción hipotalámica global. En nuestra intrepretación de esta problemática, estimamos que probablemente la interrupción espontánea de la función reproductiva, sería un mecanismo de "protección" para evitar así la exposición al embarazo en estas mujeres desnutridas, inmunodeprimidas y con un psiquismo vulnerable.

El notable incremento actual de esta patología, torna imprescindible un mejor conocimiento de sus distintas etiologías y el entendimiento de los mecanismos fisiopatplógico, con el fin de poder diseñar una terapéutica racional y adecuada .

Agradecimientos por su gentil colaboración:
Sra. Nora Klass,
Dr. Oscar Levalle,
Dra. Beatriz Tepper

Bibliografía

1. **Hayes F. J., Weld C. K., Martin K. A.y col.** Gonadotropin releasing hormone deficiency; differential diagnosis and treatment. The Endocrinologist 9:36-44.1999

2. **Yen S. C.** Female hypogonstropic hypogonadism. Hypothalamic amenorrhea syndome. Endocinol. and. Metabol. Clinics N. A 22: 29-58.1993
3. **Filicori M., Santoro N., Merrian G. R., y col.** Characterization of the physiological pattern of episodic gonadotropin secretion trhoughout the human menstrual cycle. J. Clin. Endocinol. Metab. 62:1136-1143. 1986.
4. **Berga S. L., Mortola J. F., Girton L. y col.** Neuroendocrine aberrations in gonadal function disorders En Yen S.S.S.C.,Jaffe R.B.. Reproductive Endocrinology. Philadelphia W. B. Saunders p 576 –630.1991.
5. **Reame N. F., Sauder S. E., Case G. D. y col.** Pulsatile gonadotropin secretion in women with hypothalamic amenorrhea: evidence that reduced frecuency of gonadotropin releasing hormone secretion is the mechanism of persitent anovulation. J. Clin. Endocrinol. 61:851 –858. 1985
6. **Crowley W. F., Filicoti M., Spratt D. I. y col**. The physiology of gonadotropin releasing hormone secretion in men and women. Rec. Prog. Hormon. Res. 41:473-531.1985
7. **Longcope C, Pratt J. H., Schneider S. H., y col.** Aromatization of androgens by muscle and adipose tissue in vivo. J. Clin. Endocrinol. Metab. 45:146-154.1978..
8. **Yen S. S. C.** The human menstrual cycle: Neuendocrine regulation. En Yen S. S. D., Jaffe R.B. (ed) Reproductive Endocrinology. Philadelphia W.B. Saunders p 273-308.1991.
9. **Gambacciani M., Yen S. S. C., Rasmussen D. D.** GnRH release from the mediumbasal hipothalamus in vitro inhibition by corticotropin releasing factor. Neuroendocrinology. 43:533-536.1986.
10. **Petraglia F., Sutton S., Vale W. y col.** Corticotropin-releasing-factor decreases plaasma lutrnizing hormone levels in female sing hormone levels in female rats by inhibiting gonadotropin releasing hormone release into hypophisial-portal circulation. Endocrinology 120:1083-1088. 1987.
11. **Kaye W. H, Gwrtsman H. E., George D. T. y col.** Elevated cerebrospinal fluid levels of inmunoreactive corticotropin-realising-hormone in anorexia nervosa; relation to state of nutrition,adrenal function and intensity of depression. J. Clin. Endocrinol. Metab. 64:203 –208. 1987.
12. **Matsunne H., Hirato K., Yanahara T. y col.** Aromatization by skeletal muscle. J. Clin. Endocrinol. Metab. 63:717-720.1986.
13. **Longcope C., Kato T., Horton R., y col.** Aromatization by splanic tissue in men. J. Clin. Endocrinol. Metab. 58:1089-1099. 1984.
14. **Schweikert H. U., Milevich L, Wilson J. D.,** Aromatization of androstenedione by cultured human fibroblast J. Clin. Endocrinol. Metab 43:785-891 1976.
15. **Schweikert H. U., Milevich L., Wilsun J. D.,** Aromatization of androstenedione by isolated human hairs J. Clin. Endocrinol. Metab. 40:413-420. 1974.
16. **Frish R. E., Canick J. A., Tulschinsky D.** Human fatty marrow aromatices androgen to estrogen J. Clin. Endocrinol. 51: 394-403. 1980.
17. **Yen S.S.C.** Chronic anovulation due to CNS-Hypothalamic-Pituitary dysfunction en Reproductive Endolrinology. Yen S. S. C. y Jaffe R.B. Saunders W. B. pp 631-688 .1991.
18. **Miller D.S., Reid R., Cetel N. y col.** Pulsatile administration of low dose gonadotropin-releasing hormone (GnRH) for the induction of ovulation and pregnancy in patients with hypotalamic amenorrhea JAMA 250:2937, 1983.
19. **Eastour B., Pugeat M., Lang F., Dechaud H., y col.** Sex hormone binding globulin in womem with anorexia nervosa. Clin. Endocrinol. (Oxf) 24 :571-576, 1986.
20. **Sirinathsinghji D. J., Mills I.H.** Concentration patterns of plasma dehydroandrosterona A5androstenediol and their sulphate testosterone and cortisol in normal healthi women and in women with anorexia nervosa. Acta Endocrinol. (Copenh). 108:255-260 1985.
21. **Devesa J., Perez Fernandez, Bokser L. y col.** Adrenal androgen swcretion and dopaminergic activity in anorexia nervosa. Hormon Metab. Res. 20 : 57-60 .1988.
22. **Winterer L., Gwirsman H. E., George D. T. y col.** Adrenocorticotropin stimulated adrenal

androgen secretion in anorexia nervosa impareid secretion at low weith with normalization after long term weight recovery. J. Clin. Endocrinol. Metab. 61:693-697. 1985.

23. **Genazzani A. D., Bersi C., Luisi S., y col.** Increased adrenal steroid secretion in response to CRF in women with hypothalamic amenorrhea .J. Steroid Biochem Mol. Biol. 78: 247-252 2001
24. **Rickenlund A. Carstrom K.,Elcblom B. Y col.** Hyperandrogenicity is an alternative mechanism underlying oligomenorrhea or amenorrhea in female athletes and my improve physical perfomamce. Fertil. Steril. 79:947-955.2003.
25. **Rickenlund A,Thoren M.,Calstrom K., y col.** Diurnal profiles testosterona and pitutary hormones suggest different mechanism for menstrual disturbances in endurance athletes. J. Endocrinol. Endocrinol. Metab. 89:702-704.2004.
26. **Zummoff B., Walsh B.T., Katz J. L. y col.** Sub normal plasma dehydroisoanddrosterone to cortisol ratio in anorexia nervosa, second hormone parameter of ontogenic regresion J Clin Endocrinol Metab 56:.668-672. 1983.
27. **Coleman D. L., Schwizer R. W., Leiter** E.H., Effect of genetic background on the therapeutic effects of dehidroepiandrosterone (DHEA) in diabetes obesity mutans and age normal mice. Diabetes. 33:26-34.1984.
28. **Lucas J. A., Hammed S. A., Casey L. M. y col.** Prevention autoantibody formation and prolonged survival in New Zeland black /New Zeland withe F1 mice fed´ by dehydroepiandrosterone. J. Clin. Invest 55:2091-2099. 1985.
29. **Barret Conner F., Khaw K. T., Yen S.S.C.** A prospective study of dehydrodepiandrosterone sulfate mortality and cardiovascular disease. J. Engl J. Med. 315:1519 – 1530. 1986.
30. **Bulbrook R.D., Hayward J. L. Spicer C. C.** Relation betwin urinary androgen and corticoid secretion ,excretion and subsequent breast cancer Lancet 2 :395-403. 1975
31. **Thoman M. L.,Weilgle W. O.** The cellular and subcellular immnosenscece. Adv. Immunol. 46:221-232. 1989.
32. S**oykara L. A., Misra M., Frenchman A. y col.** Abnormal bone mineral accruall in adolescent girls with anorexia nervosa. J. Clin. Endocrinol. Metab. 87 : 4177-4185. 2002
33. **Miller K. K., Lawson E. A., Marthur V. y col.** Androgens in woman with anorexia nervosa and normal –with woman wirh hypothalamic amenorrhea. J. Clin. Endocrinol Metab. 92 :1334-1339.2007.
34. **Chan J. L, Hest K., De Paroli A. M., Veldhuis J. L. y col.** The rol of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adptation to short term starvation in healty men. J. Clin. Invesr. 111 : 1409 –1421.2003.
35. **Miller K K. Parulekar M.S., Schonfeld E. y col.** J.Cin. Endocrinol. Metab. Dreased leptin levels in normal weight vomen with hypothalamic amenorrhea:the effects of body composition and nutritional intake. J. Clin. Endocrinol. Metab. 83:2909-2312 1998.
36. **Meller K. K., Grispoon S., Gleysteen S. y col.** Preservation of neuroendocrine control of reproductive function despite severe undernutrition. J. Clin. Endocrinol. Metab. 89 :4434-4438, 2004.
37. **Rigotti N. N. A., Neer R. M., States S. J. y col.** The clinical course of osteoporosis in anorexia nervosa. A longitudinal study of cortical bone mass. JAMA 265 :1133 –1138.1991.
38. **Pittas A. G., Joseph N. A, and Greenberg A. S.** Adipocytokines and insulin resistance. J.Clin.Metab. 89 : 447-452. 2004
39. **Zigman J.M. and Elmquist Minireview** From anorexia to obesity -the yin and yang 9f body weight control. Endocrinology. 144 : 3749-3756. 2003.
40. **Weigle D. S., Cummigs D. E., Neswby P. D., y col.** Roles of lepin and ghrelin in the loss of body weight caused by a low fat, high carboydrate diet. J. Clin Endocrinol. Metab. 88:1577-1586. 2003.
41. **Pittas A.G.** Ghrelin: more than a natural GH secretagogue and / or an orexigenic factor. Clin. Endocrinol: 62:1-17. 2005 .
42. **Biller B. M. K. , Federoff H. J., Koening J. L. y col.** Abnormal cortisol secretion and res-

ponse to cortocotropin -releasing - hormone in women with hypotalamic amenorrhea J. Clin. Endocrinol.. Metab.70:331-317.1990 .

43. **Suh B., Liu J., Berga S. y col.** Hypercortisolism in patients with functional hypothalamic amenorrhea. J. Clin.Endocrinol. Metab. 66: 733-738. 1988 .
44. **Miller K. K., Klibanski A.** Amenorrireic bone loss. J.Clin.Endocrinol Metab. 84:1775-1783. 1999
45. **Ding J. K., Sheckter C. B., Drink water B. I. y col .** High serum cortisol levels in exercise associated amenorrhea. Ann. Intern. Med. 108:530-534. 1988
46. **Loucks A. B, Mortola J. F., Girton L. y col.** Alterations in the hypothamic pituitary ovarian and the hypothalamic pituitary axes in the athetic women. J. Clin. Endocrinol. Metab. 68:402-411. 1989.
47. **Warren M. P. and Ftied J.L.** Hypothallamic Amenorrhea. The effectes of environmental stress on the reproductive system. A central effect of the central nervous system. Endocrinol Metab. Clin N. A. 30:611-629 .2001 .
48. **Suh B., Liu J., Berga S. y col.** Hypercortisolism in patients with functional hypothalamic amenorrhea J.Clin .Endocrinol. Metab. 66:733-739. 1988 .
49. **Warren M. P., Vousonghan F., Geer E. B. y col.** Fnctional hypotalamic amenorrhea :hypoleptinemia and disordened eating. J.Clin. Endocrinol .Metab. 84. 873-877. 1999 .
50. **Ostberg J. E., Storryt C., Donaldt A. E. y col.** A dose-response study hormone replacement in young hypogonadal women: effects on intima media thckness and metabolism. Clin. Endocrinology .66 : 557 -564 .2007 .
51. **Lawson E. A., Miller K. K., Mathur V. A. y col.** Hormonal and nutritional effects on cardiovascular risk markers in young women .J.Clin. Endocrinol.Metab. 92:3089-3094 .2007.
52. **Weinbrenner T., Zuger M., Jacobi G, y col.** Lipoprotein metabolism in patients with anorexia nervosa :case control study investigating the mechanisms leading to hypercholesterolemia Br J.Nur.91:959-969.2004.
53. **Ohwada R., Hotta M., Takano.** Etiology of hypercholesterolemia in patients with anorexia nervosa. Int. J. Eat.Disord. 39:598-601. 2006.
54. **Ridker P.M. ,Rifai N.,Rose L. y col.** Comparison of C reactive protein and low density lipoproteins cholesterol levels in the prediction of ferst cardiovascular events N. Engl. J. Med. 347:1557-1565. 2002.
55. **Signorini A., De Filippo E., Panico S., De Caprio C. y col.** Long-term mortality in anorexia nervosa: a reprt after an 8 year follow-up and a review of the most recent literature. Eur.J. Clin Nutr. 61 :119-122. 2007.
56. **Ridker P. M., Hennkens C. K., Buring J. E. y col.** C-reative protein and others markers of inflamation in in the prediction of cardiovascular disease in women. N. Engl. J. Med. 342:836-843. 2000.
57. **Albert C. M., Ma J., Rifai N, y col.** Propestive study of C-reactive protein, homocycisteine and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. Circulation. 105:2598-2599. 2002.
58. **Herzog D. B., Grenwood D. N., Dover D. J. y col.** Mortality in eating disorders : descriptive study. Int.J.Eat.Disord. 28:20-26. 2000.
59. **Raitakari M., Mansikkanieni K., Marnemi J. y col.** Distribution and determinants of serum high- sensivity C-reactive protein in a population of young adults : the Cardiovascular Risk in young Eins Study. J. Intern. Med. 258 : 428-434. 2005.
60. **Bailargeon J. P., Mc Clish D. K., Essah P. A. y col.** Association between the current use of low- dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease: a meta-anallysis. J. Endocrinol. Metab. 90 : 3863-3870. 2005.
61. Writing Group for the Women´s Health Initiative Investigators Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women`s Healt Initiative randomized controlled trial .JAMA 288 : 321-333. 2002.
62. **Rosi R., Bursi F., Veronesi B. y col.** Effects of progestins on estrogen-induces increase in C-reactive protein in postmenopausel women. Maturitas. 49 :315-320. 2004 .
63. **Reuben D. B., Palla S. L., Hu P. y col.** Progestings affect mechanism of estrogen- in-

duced C-reactive ptotein stimulation. Am. J. Med.: 119-167 167. 2006.

64. **Vitale C., Cormodi A., Gebara O. y col.** Intreleukin-6 and folow-metiated dilatation as markers of increased vascular inflamation im women receiving hormone therapy. Menopause. 12:552-558. 2005 .
65. **Sesnilo G., Miller K. K., Haydem D. y col.** Inflatory cardiovascujar risk markers in women with hypopituitarism. J. Clin. Endocrinol. Metab. 86:5574-5781. 2002.
66. **Vongpatanasin W., Tuncel M., Wang Z. y col.** Differential effects of oral versus transdermal estrogen replacement therapy on C-reactive protein in postmenopausal women. J.Am Coll. Cardiol. 41: 1358-1363. 2002.
67. **Ohwada R., Hotta M., OIKAWA S. y col**. Etiology of hypercholesterolemia in patients with anorexia nervosa. Int J. Eat Disord. 39 : 598-601. 2006.

Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo Vol 45 • No. 2
Copyright © 2008 por la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo

REVISIÓN

Alteraciones neuroendocrinas del síndrome de poliquistosis ovárica en la adolescencia

Neuroendrocrine anormalities in adolescents with polycystiz ovary sindrome.

*Ropelato M. G.**

* MG Ropelato es miembro de la Carrera de Investigador del Consejo de Investigación en Salud del Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
División de Endocrinología, Centro de Investigaciones Endocrinológicas (CEDIE), Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez. Buenos Aires, Argentina.

Resumen

El síndrome de poliquistosis ovárica (SPCO) es una de las endocrinopatías más comunes que afecta a las mujeres en edad reproductiva, su expresión clínica comienza en edad perimenárquica y si bien fue descripto hace más de 70 años, hasta el presente, el(los) mecanismo(s) fisiopatológico(s) que lo origina(n) no se conoce(n) con certeza.

Debido a la gran heterogeneidad en la expresión clínica y bioquímica que caracteriza al SPCO es probable que existan subgrupos de pacientes en las que sea posible identificar alguno de los mecanismos implicados en la patogenia como el responsable de los principales signos y síntomas observados. La presente revisión propone conocer en profundidad las anormalidades neuroendocrinas como uno de los principales componentes del síndrome.

En nuestra experiencia, las adolescentes con SPCO presentan hipersecreción de LH (aumento de la masa de LH secretada por pulso, de la frecuencia de pulsos y de la tasa de producción), y un patrón desordenado de secreción de LH (mayores valores de ApEn) en relación a adolescentes eumenorreicas. Varias líneas de evidencia sugieren que uno de los mecanismos responsables de estos defectos es el aumento de frecuencia de secreción del GnRH. Las adolescentes con SPCO secretan moléculas de LH con mayor actividad biológica y mayor proporción de isoformas con punto isoeléctrico más alcalino que las adolescentes eumenorreicas. La preponderancia de isoformas más básicas y más bioactivas en estas pacientes se relaciona con elevados niveles séricos de 17-hidroxiprogesterona, androstenodiona (A) y testosterona (T). El aumento de la frecuencia de pulsos de GnRH y un microambiente hormonal caracterizado por exceso de andrógenos podrían conjuntamente promover la predominante secreción de este tipo de isoformas de LH.

En ausencia de obesidad, las pacientes con SPCO presentan un incremento de la tasa de producción de GH y un patrón de secreción más ordenado (menores valores de ApEn, similar al patrón de secreción de GH observado en el varón adulto). La mayor secreción de GH podría potenciar la acción gonadotrófica sobre la esteroideogénesis ovárica.

Dirección Postal: Gallo 1360. (1425) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
E-mail: gropelato@cedie.org.ar
Correspondencia a telefax: (5411) 4963-5931 ext 131 / (5411) 4963-5930
Palabras clave: Síndrome de poliquistosis ovárica, adolescencia, LH, FSH, andrógenos
Key Words: Polycystic ovary syndrome - LH - FSH - Androgen

Analizando la sincronía entre pares de hormonas relacionadas mediante dos técnicas complementarias (cross ApEn y cross correlación) se demuestra que las adolescentes con SPCO presentan un deterioro en las asociaciones entre LH-andrógenos comparadas con las adolescentes eumenorreicas.

El desacople de la secreción bihormonal (LH-A y LH-T) en adolescentes con SPCO es consistente con defectos en el control de la secreción ovárica de andrógenos dependiente de LH y con una alteración en el control negativo que ejercen los andrógenos sobre la secreción GnRH/LH. Estas alteraciones neuroendocrinas en la unidad GnRH/LH y andrógenos ováricos podrían promover el hiperandrogenismo y alterar la maduración folicular.

Abstract

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrine disorder among women in reproductive age, frequently begins during adolescence causing menstrual irregularity and hirsutism. Although described up more than seventy years ago, the primary pathophysiologic mechanisms underlying this disorder remain unknown.There is not a single etiologic factor that fully accounts for the spectrum of abnormalities in the PCOS. This review addresses current knowledge about the neuroendocrine abnormalities as a major component of the syndrome.

From this perspective, adolescents with PCOS exhibit an accelerated frequency and/or higher amplitude of LH pulses, augmentation of secretory burst mass, and a more disorderly LH release (higher ApEn) than eumenorrheic adolescents. Several lines of evidence suggest that the mechanisms underlying the defects in LH secretion in PCOS include an increased frequency of GnRH secretion. These patients also show elevated *in vitro* LH bioactivity and a preponderance of basic LH isoforms, which correlate positively with elevated serum of 17-hydroxyprogesterone, androstenedione (A), and testosterone (T) concentrations. Heightened GnRH drive of gonadotropin secretion and steroid-permissive milieu appear to jointly promote elevated secretion of basic LH isoforms.

Non obese adolescents with PCOS secrete GH at a higher rate and with more orderly patterns (resembling a male profile) than controls. Indeed, GH appears to act as a co-gonadotropin.

When synchronicity of paired hormone profiles was appraised by two independent, but complementary, statistical tools (cross-entropy and cross correlation), concomitant uncoupling of the pairwise synchrony of LH – androgens was demonstrated in girls with PCOS. Asynchrony of LH-A and LH-T pairs further localizes a pathway defect to LH-dependent feedforward control of ovarian androgen secretion. These abnormalities are also consistent with altered androgen negative feed-back regulation of GnRH/LH output.

These data suggest that in PCOS there are anomalies of signaling between GnRH/LH and ovarian androgens that promote hiperandrogenism and impaired follicle maturation.

Introdución

El síndrome de poliquistosis ovárica (SPCO) afecta aproximadamente a un 5 % de las mujeres en edad reproductiva, presenta un comienzo perimenárquico y causa alteraciones en el eje reproductivo que incluyen oligo- o anovulación junto con evidencias clínicas y/o bioquímicas de hiperandrogenismo[1-3]. Se acompaña de trastornos de la fertilidad, aumento de abortos espontáneos, mayor riesgo de cáncer de endometrio, alteraciones del metabolismo (resistencia a la insulina y dislipidemia) y riesgo de desarrollar Diabetes Mellitus Tipo II en la vida adulta[4,5].

La primera descripción del síndrome fue realizada en 1935 por Stein y Leventhal[6], quienes asociaron un cuadro clínico caracterizado por amenorrea u oligomenorrea, hirsutismo y obesidad a los ovarios poliquísticos. Desde ese momento, los estudios morfológicos e histológicos de los ovarios de estas pacientes demostraron engrosamiento de la albugínea, hiperplasia de la teca interna y del

estroma cortical y presencia de múltiples folículos subcapsulares en diversos estadios de atresia.

En 1964, Stein demostró que la resección en cuña bilateral de los ovarios de mujeres adultas con la enfermedad provocaba la reanudación de ciclos menstruales y en algunos casos la concepción[7]. Sobre la base de estos resultados se pensó en un defecto primario del ovario y se le asignó el nombre de *enfermedad del ovario poliquístico*. El reconocimiento de la heterogeneidad tanto de la histología ovárica como de los hallazgos clínicos y bioquímicos en las mujeres afectadas promovió el uso del término de *síndrome de poliquistosis ovárica* (SPCO).

Si bien este síndrome fue descripto hace más de 70 años, hasta el presente no se conoce su etiología.

Los mecanismos involucrados en la patogénesis del SPCO aún no se han demostrado con certeza, sin embargo existen evidencias que indican alteraciones en el control endocrino, paracrino y autocrino del proceso de foliculogénesis. El conocimiento de algunas de estas alteraciones ha llevado a postular varias hipótesis tendientes a explicar el origen del síndrome y que no son excluyentes[8]:

- Anormalidades neuroendocrinas en la secreción de gonadotrofinas: Un defecto neuroendocrino primario en el generador de pulsos de GnRH, lleva a la secreción exagerada de LH, aumento en la producción de andrógenos por el ovario y anovulación.
- Anormalidades en la síntesis de esteroides en el ovario: Un defecto primario en la síntesis de andrógenos por el ovario resulta en hiperandrogenismo y anovulación.
- Anormalidades metabólicas: Defectos en la acción de la insulina (resistencia a la insulina) se acompañan de hiperinsulinismo y esto induce un exceso en la secreción de andrógenos y anovulación.
- Alteraciones en los mecanismos paracrinos y autocrinos de la foliculogénesis: La detención del desarrollo folicular que provoca la anovulación se debería a anormalidades en los sistemas intraováricos que coregulan el desarrollo y la maduración folicular.
- Causas hereditarias: El síndrome de poliquistosis ovárica es un desorden multigénico complejo y los genes candidatos son los que intervienen en la regulación del eje hipotalamo-hipofiso -ovárico.

En esta revisión se explora la hipótesis de que anormalidades neuroendocrinas puedan ser la base fisiopatológica del síndrome produciendo hipersecreción de LH, aumento de la producción de andrógenos por el ovario y anovulación.

El estudio de las alteraciones neuroendocrinas en adolescentes con SPCO podría revelar los mecanismos fisiopatológicos en las etapas iniciales del síndrome sin que estos resultados sean enmascarados por las consecuencias del mismo.

Definición del síndrome de poliquistosis ovárica

Hasta el momento han existido dos definiciones del SPCO. La primera proviene de la publicación de una conferencia de expertos del Instituto Nacional de la Salud de los EE.UU. sobre SPCO en abril de 1990 (Criterios del NIH, 1990), y propone tres criterios mayores (en orden de importancia)[9]: 1) hiperandrogenismo y/o hiperandrogenemia; 2) oligo- o anovulación y 3) exclusión de otras enfermedades que cursan con exceso de andrógenos: hiperplasia suprarrenal congénita, hiperprolactinemia, síndrome de Cushing, disfunción tiroidea (Ver tabla 1). La presencia de ovarios poliquísticos por ecografía se consideró un criterio de gran controversia. En esencia, los resultados de esta conferencia de expertos identificaron al SPCO como un desorden de exceso de andrógenos.

La segunda definición proviene de otra conferencia de expertos organizada por ESHRE/ASRM en Rotterdam en mayo de 2003 (Criterios de Rotterdam, 2003)[10,11]. Este consenso determinó que el síndrome debe ser diagnosticado, después de la exclusión de otras enfermedades relacionadas (ver Tabla 1), por dos de los siguientes tres criterios: 1) oligo o anovulación, 2) signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo y 3) ovarios poliquísticos por ecografía.

La definición de SPCO de Rotterdam 2003, expande la definición del NIH 1990 a dos nuevos

Tabla 1: Entidades clínicas que deben ser excluidas en el diagnóstico diferencial del síndrome de poliquistosis ovárica (Modificado de Ref. 8).

Condición	**Hirsutismo, Hiperandrogenemia o Ambos**	**Oligo- o Amenorrea**	**Características Clínicas**	**Bioquímicas**
Hiperplasia suprarrenal congénita no clásica por deficiencia de 21 hidroxilasa	Sí	Frecuencia variable	Historia familiar de infertilidad, hirsutismo o ambos. Común en Judíos Ashkenazi	17OHP (basal o post-estímulo con ACTH) elevada
Síndrome de Cushing	Sí	Sí	Hipertensión, estrías, fragilidad capilar	Cortisol libre urinario (CLU) de 24 hs. elevado
Hiperprolactinemia o prolactinoma	Ausente o moderado	Sí	Galactorrea	Prolactina elevada
Tumor virilizante ovárico o adrenal	Sí	Sí	Clitoromegalia, hirsutismo extremo, o alopecía androgénica	Andrógenos muy elevados Tumor ovárico: Testosterona >2ng/ml Tumor adrenal: SDHEA> 6000 ng/ml
Hipotiroidismo primario	Ausente o moderado	Puede estar presente	Puede existir bocio	TSH elevada y T4 disminuida; Prolactina puede estar elevada
Acromegalia	Ausente o moderado	Frecuente	Ensanchamiento de huesos cortos, rasgos toscos, prognatismo	IGF-1 elevada
Falla ovárica prematura (POF)	Ausente	Sí	Amenorrea deficiente de estrógenos, puede asociarse a endocrinopatías autoinmunes	FSH elevada y estradiol normal o disminuido
Amenorrea hipotalámica (HA)	Ausente	Sí	Amenorrea deficiente de estrógenos, se asocia a bajo peso	LH y FSH disminuidas o normales y estradiol disminuido
Obesidad simple	Frecuente	No frecuente	Se diagnostica por exclusión	Ninguna
Tratamiento con ciertas drogas *	Frecuente	Variable	La evidencia surge del interrogatorio	Ninguna

* Las drogas que pueden producir estos signos y síntomas son andrógenos, ácido valproico, ciclosporina.

fenotipos de SPCO incluyendo a mujeres con: 1) ovarios poliquísticos y signos clínicos y/o bioquímicos de exceso de andrógenos pero sin anovulación y 2) ovarios poliquísticos y anovulación pero sin hiperandrogenemia y/o hirsutismo (es decir sin signos de exceso de andrógenos). La inclusión de los ovarios poliquísticos como criterio ha originado un importante debate y recientemente se han publicado posiciones en contra[12] y a favor[13] de la definición de Rotterdam. Para conciliar estas posiciones y determinar los criterios que definen al síndrome, la Sociedad de Exceso de Andrógenos (AES) encomendó a un grupo internacional de expertos la revisión sistemática de trabajos de investigación sobre los aspectos epidemiológicos y fenotípicos del síndrome con el fin de guiar el diagnóstico clínico y las futuras investigaciones sobre SPCO. Así, se publicó la última definición de SPCO[14] que determina que los criterios son los siguientes: 1) hiperandrogenismo: hirsutismo y/o hiperandrogenemia, 2) disfunción ovárica: oligo- anovulación y/o ovarios poliquísticos por ecografía y 3) exclusión de otros desórdenes de andrógenos o enfermedades relacionadas. La aplicación de esta última definición identifica 9 posibles fenotipos siendo el exceso de andrógenos una característica principal y excluye el fenotipo de ovarios poliquísticos y anovulación sin hiperandrogenemia y/o hirsutismo.

Características clínicas, bioquímicas y ecográficas del síndrome

Las principales alteraciones que se presentan en mujeres que sufren este síndrome son anovulación, hiperandrogenismo y obesidad.

El 70 % de las adolescentes con SPCO presenta irregularidades menstruales como manifestación de la anovulación u oligoovulación crónica. Luego de al menos dos años posmenarca, la insuficiencia ovulatoria se expresa típicamente como oligomenorrea (menos de 9 ciclos menstruales por año) o amenorrea (Tabla 2). Algunas adolescentes con

Tabla 2: Signos y síntomas clínicos, alteraciones hormonales y criterios ecográficos para el diagnóstico del SPCO.

<table>
<tr><th colspan="3">DIAGNÓSTICO DE SPCO</th></tr>
<tr><th>Clínica</th><th>Laboratorio Hormonal</th><th>Ecografía</th></tr>
<tr><td>ANOVULACIÓN CRÓNICA
oligomenorrea/ amenorrea
(15 % de SPCO presentan ciclos regulares)</td><td>HIPERANDROGENEMIA
(Aumento de Testosterona y/o Androstenodiona)</td><td>OVARIOS POLIQUÍSTICOS
(inespecífico: 20 % en mujeres adultas normales)</td></tr>
<tr><td>HIRSUTISMO/ACNÉ/ALOPECÍA</td><td>RESISTENCIA A INSULINA
(50-70%)</td><td rowspan="3">CRITERIOS ECOGRÁFICOS PARA DIAGNOSTICAR OVARIOS POLIQUÍSTICOS

1) 10 o más folículos de 2-9 mm de diámetro dispuestos en periferia ovárica y/o aumento del volumen ovárico(> 10 cm3)
2) Ídem (1) + aumento del estroma (> 25% del volumen ovárico)
3) Relación área del estroma / área del ovario > 0.34</td></tr>
<tr><td>COMIENZO PERIMENÁRQUICO</td><td rowspan="2">INCREMENTO RELACIÓN LH/FSH
Medidas por RIA >2.5
Medidas por IFMA > 1.5
(influencia negativa de la obesidad)</td></tr>
<tr><td>OBESIDAD: 50 %
(ausencia de obesidad: auténtico síndrome)</td></tr>
</table>

SPCO pueden presentar amenorrea primaria (ausencia de menarca a los 16 años de edad) o amenorrea secundaria (ausencia de menstruaciones por al menos tres meses). Los ciclos anovulatorios pueden, también, producir hemorragia uterina disfuncional, y por último, en algunos casos, las pacientes pueden presentar ciclos menstruales de características normales.

Las manifestaciones cutáneas del hiperandrogenismo incluyen hirsutismo, acné, y alopecía androgénica pero también existen formas crípticas en las que no se observan estas manifestaciones a pesar del aumento en el nivel de andrógenos circulantes.

Es ampliamente reconocido que el SPCO es en esencia un síndrome de exceso de andrógenos en la mujer. Teóricamente, la determinación de testosterona (T) total y T libre en suero en fase folicular temprana serían de ayuda en la confirmación del diagnóstico del SPCO, especialmente en ausencia de signos clínicos del exceso de andrógenos. Sin embargo, la determinación de la concentración sérica de testosterona total presenta serias dificultades:

- La T (al igual que otros andrógenos) presenta cambios pulsátiles, diurnos y cíclicos[15]
- La mayoría de los laboratorios proveen intervalos de referencia excesivamente amplios, dado que la población general incluye mujeres con exceso de andrógenos moderado y asintomático[16]
- La mayoría de los ensayos comerciales son directos (sin extracción previa del esteroide) e inexactos[17]

En general, un nivel de T de 0.90 ng/ml o mayor (confirmado), resulta buena evidencia del exceso de andrógenos, si es superior a los 2 ng/ml el diagnóstico de neoplasia productora de andrógenos es altamente probable (Tabla 1).

La concentración de T libre en fase folicular temprana (FFT) del ciclo menstrual puede ser elevada, aún cuando la T total sea normal, y es 50 % más sensible que la T total en el diagnóstico del exceso de andrógenos. Sin embargo, el método de referencia para medir T libre no está disponible en los laboratorios de rutina y los ensayos comerciales no son exactos. Además, los valores de referencia no se encuentran bien establecidos, especialmente para adolescentes.

La obesidad es común en pacientes con SPCO, sin embargo no puede considerarse como un prerrequisito para el diagnóstico, ya que el 50 % de las mujeres con síndrome no son obesas[1].

Las pacientes con SPCO presentan obesidad de tipo androide (adiposidad central con circunferencia de cintura > a 88 cm una vez que se completó el desarrollo puberal). La obesidad y presencia de acantosis nigricans (un signo de insulinorresistencia) pueden asociarse en estas pacientes.

Si bien la obesidad no puede considerarse un evento iniciador en el desarrollo del síndrome, su presencia puede modificar el patrón hormonal y producir disturbios metabólicos.

Las alteraciones ecográficas del ovario asociadas al síndrome no son patognomónicas dado que pueden observarse en otras condiciones patológicas como hiperprolactinemia, disfunción tiroidea, síndrome de Cushing, e hiperplasia suprarrenal congénita[2]. Más aún, el 20 % de la población femenina con ciclos menstruales ovulatorios presenta un fenotipo de ovarios multiquísticos en estudios ecográficos[18]. Los signos ecográficos de ovarios poliquísticos son menos demostrables en adolescentes respecto de adultas con el síndrome probablemente porque los estudios se realizan por vía abdominal en lugar de la vía transvaginal[19].

El ovario poliquístico se define por un volumen ovárico > 10 cm^3 o aquel que contiene 10 o más folículos de 2 a 9 mm de diámetro (microquistes,[20] (Tabla 2). Este criterio asume la ausencia de un folículo dominante (> a 10 mm de diámetro) o de cuerpo lúteo. El aumento del volumen ovárico es un indicador objetivo del incremento del estroma ovárico. En las adolescentes, el aumento del volumen ovárico por encima de 10 cm^3 define la presencia de ovarios poliquísticos[21] (Tabla 2). Otro criterio propone sumar a los signos ecográficos anteriores un incremento del estroma superior al 25 % del volumen ovárico[22]. Un trabajo más reciente define al ovario poliquístico cuando la relación área del estroma/área total del ovario es superior a 0.34[23].

Los síntomas del síndrome de ovario poliquístico generalmente comienzan a edad perimenárquica[24]. Sin embargo, el síndrome también puede presentarse después de la pubertad como resultado de modificadores externos (por ejemplo la obesidad).

La pubarca precoz, que es el resultado de un aumento de secreción de andrógenos adrenales antes de la edad en la que se produce normalmente la adrenarca, es un signo que se asocia frecuentemente con aparición de SPCO luego de la menarca[25]. Recientemente, se ha postulado que el retraso de crecimiento intrauterino podría ser un factor etiopatogénico del síndrome de poliquistosis ovárica, particularmente en sus componentes metabólicos[26].

La pubertad precoz central idiopática (PPCI) se ha considerado una condición benigna, sin consecuencias serias en la vida adulta. Sin embargo, algunas niñas desarrollan un cuadro de hiperandrogenismo similar al observado en adolescentes con SPCO. Recientemente, hemos demostrado hipersecreción de LH en adolescentes hiperandrogénicas con historia de PPCI[27]. Estos hallazgos permitirían hipotetizar la existencia de un mecanismo común (alteración de la actividad del generador de pulsos de GnRH) subyacente causante de los cuadros de PPC y SPCO en estas jóvenes.

Se ha demostrado que el perfil secretorio de gonadotrofinas, caracterizado por secreción predominante de LH, que se observa en mujeres adultas con el síndrome de poliquistosis ovárica, semeja las características fisiológicas de adolescentes perimenárquicas. La anovulación así como el aumento moderado de los niveles plasmáticos de LH y andrógenos son una característica de los primeros ciclos posteriores a la menarca[28].

La instauración del mecanismo de "*feedback*" positivo, el último evento que refleja una funcionalidad completa del eje gonadal y que asegura la ovulación, se alcanza luego que el patrón de secreción de gonadotrofinas pierde el ritmo circadiano[29]. Este mecanismo se desarrolla varios años después de la menarca[30]. Se ha sugerido que las irregularidades menstruales que presentan las adolescentes en los primeros años posteriores a la menarca podrían ser el resultado de una inmadurez en el mecanismo de "*feedback*" positivo. Varios estudios utilizando RIA han demostrado que la ritmicidad de la secreción de gonadotrofinas está comprometida en las adolescentes que persisten con ciclos anovulatorios después de 2 años posteriores a la menarca[28,30]. En niñas hiperandrogénicas en diversos estadios del desarrollo puberal, se demostró la existencia de un ritmo circadiano invertido en la secreción de LH con incremento de los pulsos de LH durante el día y se postuló que la persistencia de estas alteraciones neuroendocrinas marcaban la evolución a un SPCO en la vida adulta[31,32].

Las adolescentes que persisten con ciclos anovulatorios presentan muy altos niveles de andrógenos en asociación con elevados niveles de LH que provocarían una inadecuada progresión y maduración folicular, desarrollándose folículos que van a la atresia y que son incapaces de generar el ritmo cíclico de secreción de esteroides que caracteriza a la ovulación[30].

Evidencias de anormalidades neuroendocrinas en adolescentes con SPCO

La patogénesis del síndrome de poliquistosis ovárica es objeto de gran controversia y debate. La heterogeneidad clínica y bioquímica de este desorden sumado a la falta de un modelo animal adecuado para el estudio del mismo hacen muy difícil establecer su etiopatogenia.

A continuación se resumen y discuten las principales anormalidades neuroendocrinas en adolescentes con el síndrome de poliquistosis ovárica: las características del patrón de secreción de gonadotrofinas y su interrelación con el sistema de la hormona de crecimiento (GH) y con factores reguladores intraováricos (inhibinas, IGFs, IGFsBPs).

1. Hipersecreción de LH (inmuno- y bioactiva) y de isoformas más alcalinas de LH

Los primeros estudios de pulsatilidad de gonadotrofinas en mujeres adultas con SPCO utilizando RIA y métodos discretos para el análisis de pulsos demostraron que los altos niveles circulantes de LH se mantienen por una exagerada descarga pulsátil de LH, especialmente a través del aumento de la amplitud y de la frecuencia de pulsos[33-35].

Recientemente, hemos estudiado las características de secreción de LH y de FSH de 11 adolescentes con SPCO y 10 adolescentes eumenorreicas

con similar edad cronológica, ginecológica e índice de masa corporal[36]. Se determinó el patrón de secreción de gonadotrofinas combinando inmunoensayos fluorométricos (IFMAs) altamente sensibles y específicos y análisis de deconvolución. Las principales alteraciones en la secreción de LH se resumen en la Figura 1. El aumento de la secreción de LH ocurrió a expensas de incremento de la tasa de secreción pulsátil de LH (aumento de la masa secretada por pulso y de la frecuencia de

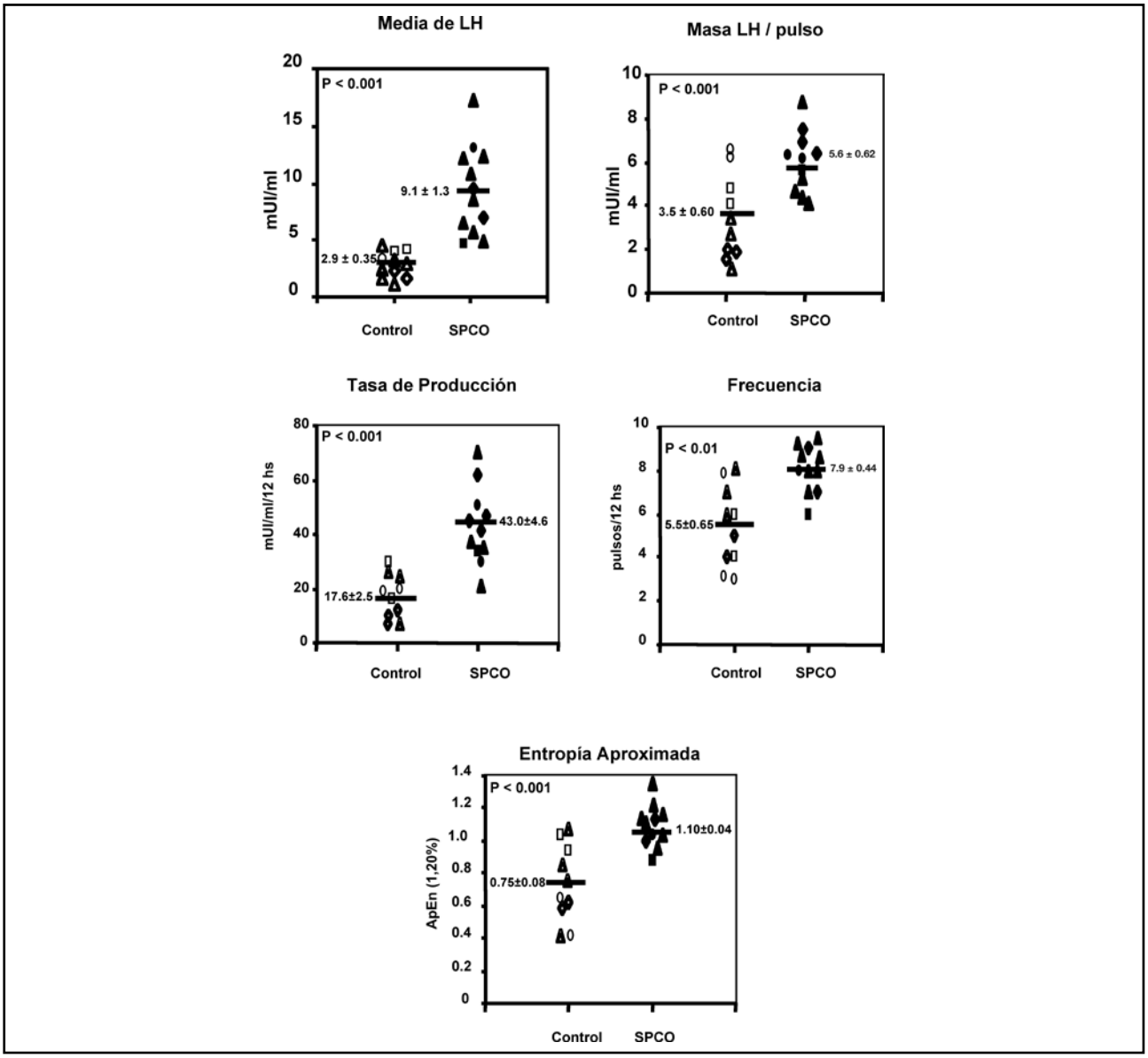

Figura 1: Parámetros de la secreción de LH (IFMA) obtenidos por deconvolución en adolescentes con SPCO y controles eumenorreicas. La línea horizontal representa la media para cada grupo.

eventos secretorios) y de la tasa de secreción basal de LH. Para cuantificar la regularidad del perfil secretorio de LH se calculó la entropía aproximada (ApEn). Como muestra la Figura 1 las pacientes SPCO presentaron un patrón de secreción de LH marcadamente desordenado (mayores valores de ApEn).

El aumento de LH (masa de LH liberada por pulso y tasa de producción) se relacionó en forma positiva y significativa con los elevados niveles de 17-OH progesterona y androstenodiona. Otros autores[37,38] han demostrado asociación positiva entre la media de la secreción de LH y 17-OH progesterona y androstenodiona en niñas hiperandrogénicas y adultas con SPCO. La elevación conjunta de LH y andrógenos ováricos sugiere un defecto en el mecanismo de *feed-back* negativo.

Se ha investigado la relación entre la obesidad y la inapropiada secreción de gonadotrofinas en SPCO[37-40]. En concordancia con otros estudios en adultas[38,39], observamos en adolescentes con SPCO, una influencia negativa del IMC sobre la media de secreción de LH, disminuyendo específicamente la masa de LH liberada por pulso y por lo tanto de la tasa de producción pulsátil de LH. Se ha propuesto que algún factor asociado con el aumento de la masa grasa podría suprimir la amplitud de pulsos de LH inducida por GnRH o la capacidad de respuesta del gonadotropo al GnRH pero no la frecuencia de secreción de LH en este síndrome[38,39]. Arroyo y col.[39] demostraron en mujeres adultas con SPCO que las concentraciones de LH y la amplitud de los pulsos se relacionaron inversamente con la concentración integrada de insulina en 24 hs. y el grado de resistencia a la insulina. Otro posible candidato es la leptina, sin embargo, la mayoría de los estudios publicados sobre este péptido y SPCO no encontraron relación entre los niveles basales de leptina y LH[40-44]. Dado que normalmente la secreción de leptina se acopla minuto a minuto con la secreción de LH[45] es posible que ocurran alteraciones en este acoplamiento en el síndrome de poliquistosis ovárica que no se detecten con muestras basales.

Los datos presentados hasta aquí aportan evidencias sobre las alteraciones en la secreción de LH inmunoactiva en las etapas iniciales del síndrome de poliquistosis ovárica. Es escasa la información en la literatura sobre la posible relación entre las características de la secreción de LH y su actividad biológica, así como el tipo de isoformas de LH que acompañan a estas anormalidades secretorias.

Basados en un muestreo nocturno espontáneo demostramos que las adolescentes con SPCO presentan niveles de LH biológicamente activa significativamente mayores a las del grupo control (Figura 2). La separación por cromatoenfoque de las isoformas de LH presentes en las muestras de suero de las pacientes con SPCO demostró la existencia de mayor cantidad de LH en los intervalos de pH más básicos (PH > 8 y pH: 7.99 – 7.0) comparadas con las adolescentes eumenorreicas (p=0.031, Figura 3)[46]. Estos hallazgos son coinci-

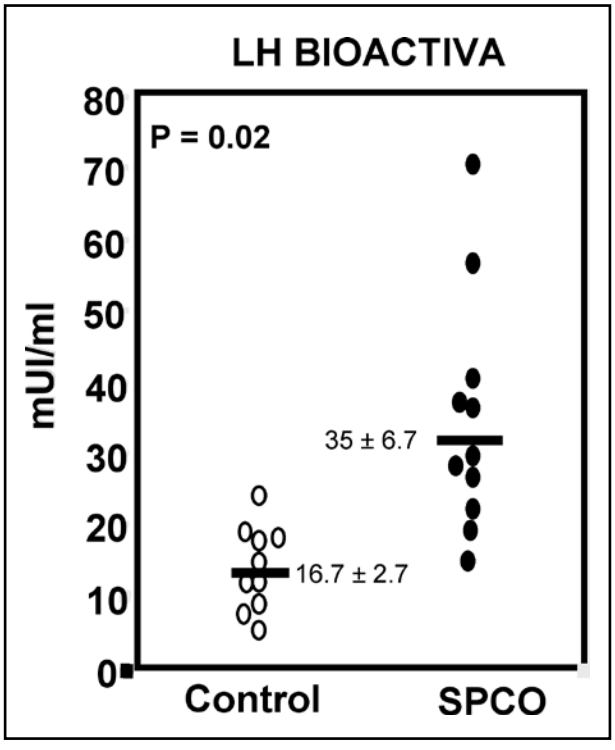

Figura 2: LH biológicamente activa determinada por ensayo de células intersticiales de rata (RICT) en adolescentes con SPCO y controles eumenorreicas. La línea horizontal representa la media para cada grupo.

dentes con lo observado por estudios previos en adultas con el síndrome[47,48]. Sin embargo, nuestros datos aportaron evidencias por primera vez sobre la asociación entre la hipersecreción pulsátil de LH inmunoactiva y la secreción de isoformas más bioactivas *in vitro* y con punto isoeléctrico más alcalino.

Algunos estudios disponibles en animales y una evaluación reciente en niños puberales demostraron que la estimulación por GnRH lleva a la producción por la glándula hipófisis de isoformas de LH más básicas[49,50]. Las anormalidades neuroendocrinas en la secreción de LH que observamos en las adolescentes con SPCO pueden sugerir que una aceleración en la actividad del generador de pulsos de GnRH y/o una mayor capacidad de respuesta del gonadotropo podrían ser los responsables de la secreción predominante de isoformas básicas y más bioactivas en estas pacientes.

Diversos estudios en modelos animales han demostrado que los esteroides gonadales (andrógenos y estrógenos) pueden modificar la naturaleza bioquímica de las cadenas de oligosacáridos de las gonadotrofinas y por lo tanto modificar su biopotencia[51]. Las evidencias en seres humanos acerca de los mecanismos de regulación por los esteroides gonadales, en particular sobre la composición de los restos hidrocarbonatos de LH, son escasas y menos directas[51]. Se ha demostrado que existen variaciones en la bioactividad de LH durante el ciclo menstrual y que ésta aumenta en forma importante en la menopausia[52]. En estudios clínicos también se comprobó que la infusión endovenosa de estradiol o de 5α-dihidrotestosterona y la

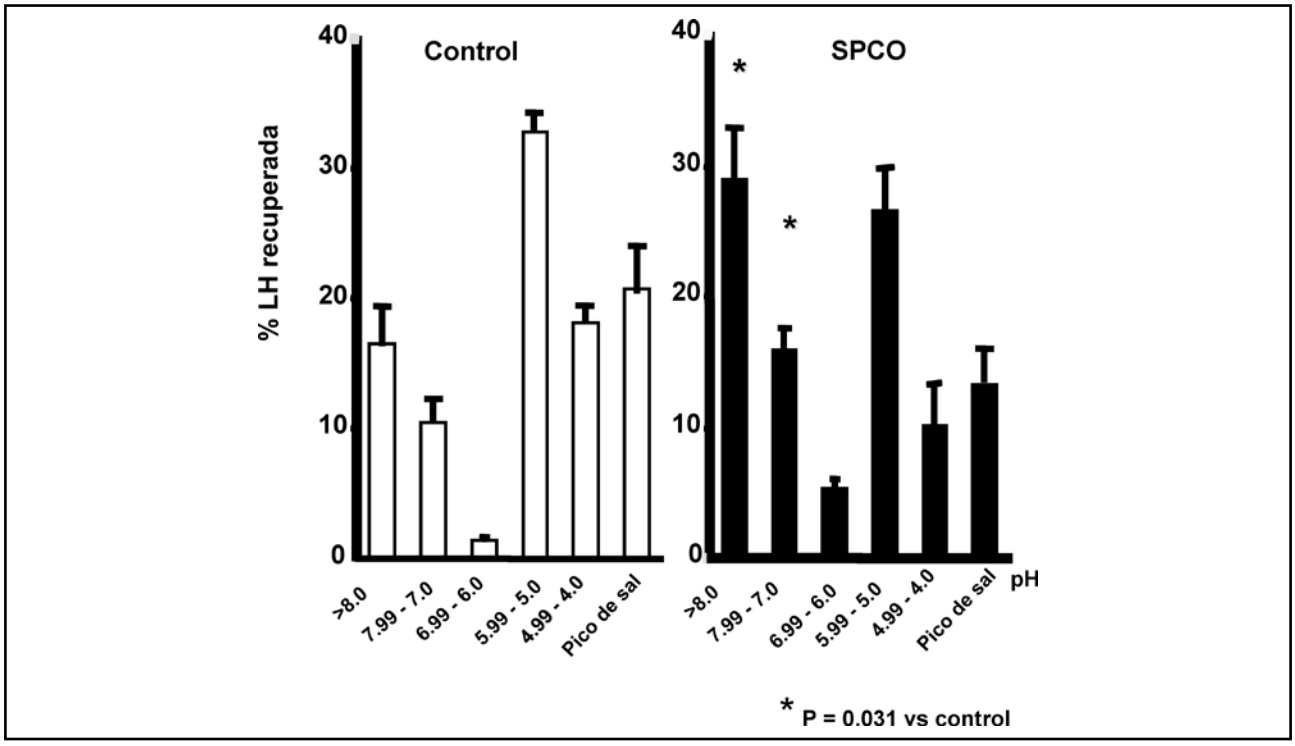

Figura 3: Patrón de distribución de isoformas de LH por intervalo de pH en adolescentes normales y con SPCO. Las barras representan la proporción de LH recuperada en intervalos de 0.99 unidades de pH en relación al total de LH recuperada de cada cromatoenfoque. Cada barra representa la media ± DS de tres separaciones por cromatoenfoque independientes. * p = 0.031 vs. control en la misma banda de pH.

administración oral de estrógenos, antiestrógenos no esteroideos o antiandrógenos modifican significativamente la bioactividad de LH en mujeres y hombres sanos[53]. Sin embargo, no se conoce aún exactamente cómo los andrógenos y estrógenos controlan la biosíntesis, secreción, interconversión y/o la depuración de las diferentes isoformas de LH en los seres humanos. La heterogeneidad de carga de las moléculas de LH (medida en nuestro estudio por técnicas de cromatoenfoque), refleja variaciones en la estructura de los carbohidratos con diferente número de restos de ácido siálico o de residuos sulfato que le confieren a la molécula carga negativa[54]. En adolescentes con SPCO, hemos observado que los niveles elevados de LH bioactiva y el mayor porcentaje de formas básicas se asocian con mayores niveles séricos de andrógenos (androstenodiona y testosterona) y su precursor (17-OH progesterona), por lo que es posible que la elevada relación andrógenos/estrógenos que caracteriza a este síndrome modifique la proporción y el tipo de moléculas de LH secretadas así como su biopotencia.

2. Secreción de FSH inmunoactiva normal y aumento de inhibina B.

Se ha demostrado que la concentración de FSH en mujeres adultas con el síndrome presenta una reducción de alrededor del 30 % comparadas con controles eumenorreicas en fase folicular temprana[33]. Las adolescentes con SPCO que hemos estudiado no presentaron alteraciones de las características de secreción de FSH inmunoactiva ni en el grado de regularidad de la secreción (Ap En) (Tabla 3).

Se ha sugerido que un incremento en la cantidad de inhibina secretada por las células de la granulosa de los folículos antrales pequeños de los ovarios poliquísticos podría ser la causa de la secreción disminuida de FSH por el gonadotropo en el SPCO[55,56]. Los primeros estudios utilizando el clásico RIA para la determinación de inhibina no observaban diferencias entre las pacientes SPCO y las controles[57]. Sin embargo, estos resultados deben ser tomados con precaución dado que el RIA reconoce toda la familia de péptidos de las inhibinas en circulación (subunidad alfa libre y los dímeros biológicamente activos). Recientemente, dos grupos de investigadores utilizando ensayos inmunométricos para la determinación de inhibinas diméricas comunicaron resultados no coincidentes, tanto disminuidos[58] como elevados[59] en mujeres adultas con SPCO. Por otro lado, se ha demostrado que la secreción de inhibina B, forma de inhibina dimérica biológicamente activa que se produce preponderantemente en las primeras etapas de la fase folicular del ciclo menstrual, presenta una secreción de tipo episódica[59]. En este mismo estudio se demostró que las mujeres adultas con SPCO secretan mayores cantidades de inhibina B y pierden las características de pulsatilidad regular que se observa en las controles normales en la fase folicular media[56].

En nuestra experiencia, los niveles en suero de inhibina B en adolescentes con SPCO (171 ± 24 pg/ml) fueron significativamente más altos que los observados en las adolescentes controles (91 ± 15 pg/ml, $p<0.01$, Figura 4). Los niveles del precursor pro-αC fueron similares entre ambos gru-

Tabla 3: Pulsatilidad de FSH en SPCO (utilizando IFMA y Cluster para el análisis de pulsos).

	Control	SPCO	P
Media (mUI/ml)	4.9 ± 0.52	4.2 ± 0.41	0.83
Amplitud media pulsos (mUI/ml)	0.97 ± 0.06	1.2 ± 0.10	0.11
Frecuencia (N°/12 hs)	3.2 ± 0.28	3.9 ± 0.2	0.11
Intervalo interpulsos (min)	181 ± 21.5	149 ± 11.4	0.31
Nadir (mUI/ml)	4.4 ± 0.20	3.5 ± 0.30	0.12
Conc. Integrada (mUI/ml x 12hs)	3838 ± 211	3868 ± 257	0.94
ApEn (1.20%)	1.09 ± 0.02	1.15 ± 0.02	0.14

pos (SPCO: 224 ± 84 pg/ml vs. control: 256 ± 69 pg/ml). Los niveles de Inhibina B correlacionaron en forma positiva y significativa con los niveles de androstenodiona sólo en el grupo SPCO (r = 0.55, p<0.05)[60]. Estos hallazgos son similares a lo observado por Pigny y col. en un grupo de adultas con el síndrome[61]. Los niveles de LH y FSH no correlacionaron con inhibina B en el grupo control ni en el grupo SPCO.

Resulta difícil establecer si estos niveles elevados de inhibina B representan la iniciación de, o una respuesta a, la disfunción del eje hipotálamo - hipófiso - ovárico que caracteriza a este síndrome. El aumento de la secreción de LH en relación a la secreción de FSH también puede ser la causa de alteraciones en la formación de estos péptidos diméricos por parte de la granulosa en los folículos del ovario poliquístico. Se ha postulado que el exceso de LH en forma directa o indirectamente a través del incremento de andrógenos producidos en las células tecales podría provocar también un incremento en la síntesis de factores locales en las células tecales (como el factor de crecimiento transformante de tipo β, TGFβ) que actuando a nivel paracrino sobre las células de la granulosa induciría aumento de la dimerización de las subunidades libres de inhibina y consecuentemente en los niveles de inhibina B[62]. Si el aumento de inhibina B que se observa en suero es reflejo del incremento de los niveles de este péptido en el microambiente folicular, es posible que este defecto contribuya a la persistencia de una cohorte de pequeños folículos con inadecuado desarrollo y perpetúe así la existencia de ciclos anovulatorios en estas pacientes.

La coexistencia de niveles elevados de inhibina B y niveles inmunoactivos normales de FSH no descarta la posibilidad de que la bioactividad y/o

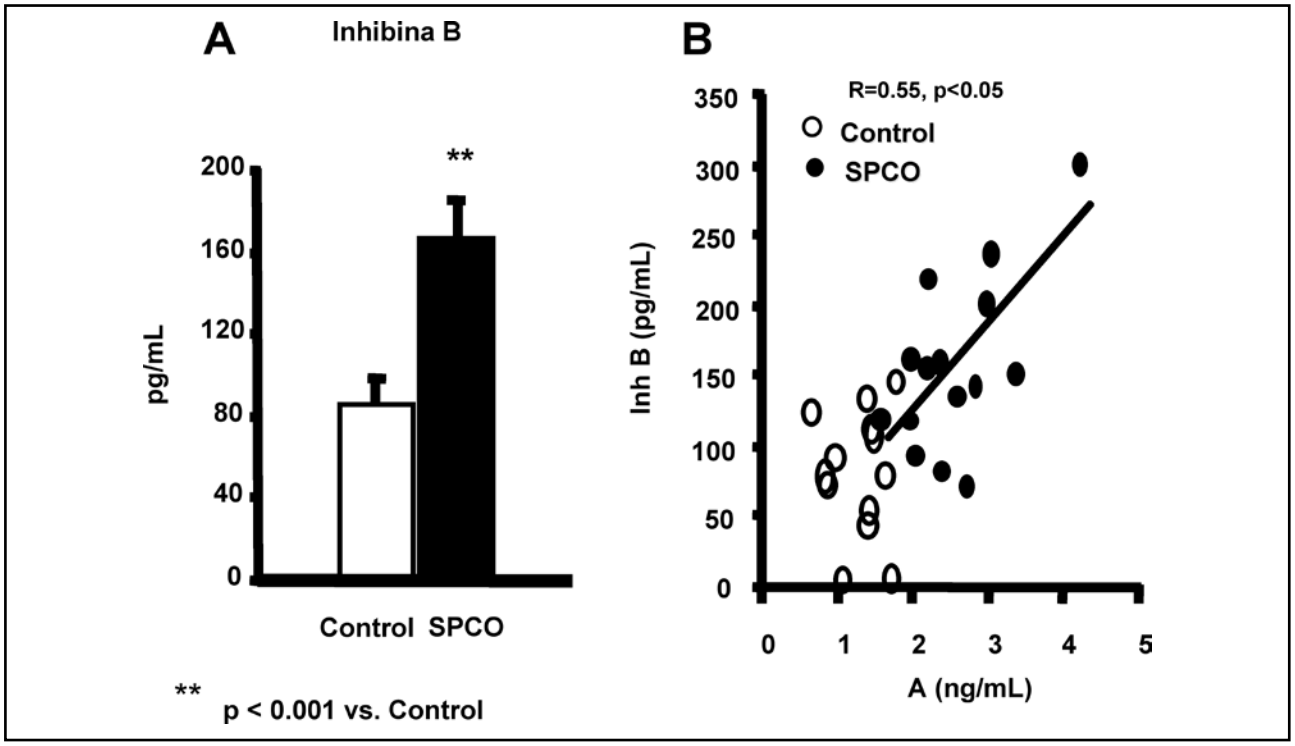

Figura 4: Panel A: Concentración en suero (media + ESM) de Inhibina B en el grupo SPCO y en el grupo control. Panel B: Correlación entre niveles séricos de inhibina B y androstenodiona (A) en los grupos SPCO y control. La línea representa la regresión lineal sólo para el grupo SPCO.

el tipo de isoformas de FSH secretadas se encuentren alteradas en adolescentes con SPCO.

Se han demostrado niveles normales de FSH biológicamente activa en fluido folicular de folículos provenientes de pacientes adultas con el síndrome[63]. Hasta el momento no hemos determinado los niveles de FSH bioactiva ni el patrón de isoformas de FSH en el grupo de adolescentes con SPCO.

Posibles alteraciones en los mecanismos regulatorios hipofisarios e hipotalámicos

Como se ha detallado previamente el principal inhibidor de la frecuencia de pulsos de GnRH en los ciclos ovulatorios es el aumento de estradiol y progesterona en la mitad de la fase lútea.

Se ha demostrado claramente que las anormalidades bioquímicas en lo que respecta a la inadecuada secreción gonadotrófica en SPCO no pueden ser atribuidas a un defecto en el mecanismo de retroalimentación negativa de los estrógenos sobre la liberación de gonadotrofinas ya que la infusión de estrógenos durante 4 horas a mujeres con el síndrome provocó una rápida disminución de los niveles séricos de LH[64], con atenuación en la amplitud de los pulsos y disminución de la frecuencia de los mismos, similar a lo observado en mujeres normales. De la misma manera, la administración de citrato de clomifeno, que evalúa el mecanismo de *feed back* positivo del estradiol, produce un incremento cuanti- y cualitativo de los niveles de LH y FSH similar al observado en mujeres ciclantes que reciben este fármaco[64]. Ambos datos indican la presencia de mecanismos intactos de retroalimentación negativa y positiva de estrógenos sobre la liberación de LH en pacientes con SPCO y sugieren la existencia de una sensibilización pituitaria probablemente como resultado de la exposición crónica a estrógenos acíclicos[65].

Las mujeres con SPCO son hiperrespondientes a la administración de GnRH. Esta hiperrespuesta que se manifiesta únicamente para la LH, es mayor en aquellas que presentan concentraciones basales más altas de esta hormona. Se ha sugerido que este aumento en la respuesta de LH sería secundario a un anormal mecanismo de retroalimentación pituitario por los niveles circulantes de andrógenos y/o estrógenos. Sin embargo, infundiendo estos esteroides a mujeres normales no se ha podido reproducir esta alteración[66].

Recientemente, se ha revelado una disminución en la sensibilidad del generador de pulsos de GnRH a la inhibición por progesterona[67]. Esta anormalidad es revertida por el pretratamiento de estas pacientes con un antagonista del receptor de andrógenos como la flutamida, sugiriendo que los elevados niveles de andrógenos que persisten en el síndrome pueden alterar la sensibilidad hipotalámica del generador de pulsos de GnRH a la inhibición por los esteroides sexuales y llevar a un aumento de la secreción de LH[68]. Así, las mujeres con SPCO, requerirían mayores niveles de progesterona para enlentecer al generador de pulsos de GnRH, resultando en una inadecuada síntesis de FSH y una persistente estimulación de LH sobre la secreción de andrógenos por el ovario[68][70]. Estos hallazgos apoyan, además, la hipótesis de la génesis del síndrome de poliquistosis ovárica durante la pubertad. En los estadios iniciales de la pubertad, el incremento de la secreción de LH asociado al sueño provoca un estímulo de la secreción de andrógenos por el ovario, los que subsecuentemente suprimen la frecuencia y amplitud de los pulsos de LH durante el día siguiente (generándose el ritmo diurno-nocturno de la secreción de LH). En niñas hiperandrogénicas que evolucionarán a SPCO, este incremento de esteroides nocturnos puede no ser adecuado para suprimir el generador de pulsos de GnRH, esto se traduciría en una secreción de LH con aumento de la frecuencia de pulsos de LH en forma persistente, secreción de FSH inadecuada y alteraciones en el programa de desarrollo folicular[69].

Además, uno de los primeros estudios en los que se evaluó el ritmo circadiano de LH utilizando RIA en un grupo pequeño de adolescentes con SPCO demostró por primera vez un patrón anormal de secreción de LH, caracterizado por una desincronización de la descarga de LH con el período de sueño nocturno[31]. Las alteraciones en el ritmo circadiano de LH podrían indicar defectos primarios del generador de pulsos de GnRH en el desarrollo del síndrome, sobre todo teniendo en cuenta que esta anormalidad sólo se detectó en el patrón de secreción de LH siendo normales los perfiles secretorios de prolactina y cortisol en estas pacientes[31]. Estudios más recientes realizados

en adolescentes hiperandrogénicas confirmaron estos hallazgos y sugirieron que los mismos podrían indicar un patrón de evolución al desarrollo de SPCO[69]. De cualquier modo el rol exacto de esta alteración cronobiológica en la patogénesis del SPCO se desconoce.

3. Alteración de la sincronía de secreción de LH-Andrógenos

La ausencia de ritmo circadiano de la secreción de LH y las anormalidades en los mecanismos de retrocontrol de los esteroides gonadales (andrógenos y progesterona) sobre la unidad GnRH-LH en pacientes con SPCO sugieren alteraciones de la sincronía de secreción de LH (hormona efectora) y andrógenos (hormonas subordinadas) en las pacientes con SPCO[70].

En nuestra experiencia, en adolescentes con SPCO, desde una perspectiva unihormonal (análisis de ApEn) los patrones de secreción de LH y androstenodiona (A) (aunque no la testosterona: T) fueron consistentemente más irregulares[70]. Analizando la sincronía entre pares de hormonas relacionadas utilizando dos técnicas complementarias (cross ApEn y cross correlación), las pacientes con SPCO presentaron deterioro de las asociaciones entre LH-andrógenos comparadas con las adolescentes eumenorreicas. Las adolescentes eumenorreicas mostraron asociaciones significativas (sincronía de secreción) entre los pares de hormonas LH-T, LH-A y T-A (Figura 5, panel superior), en

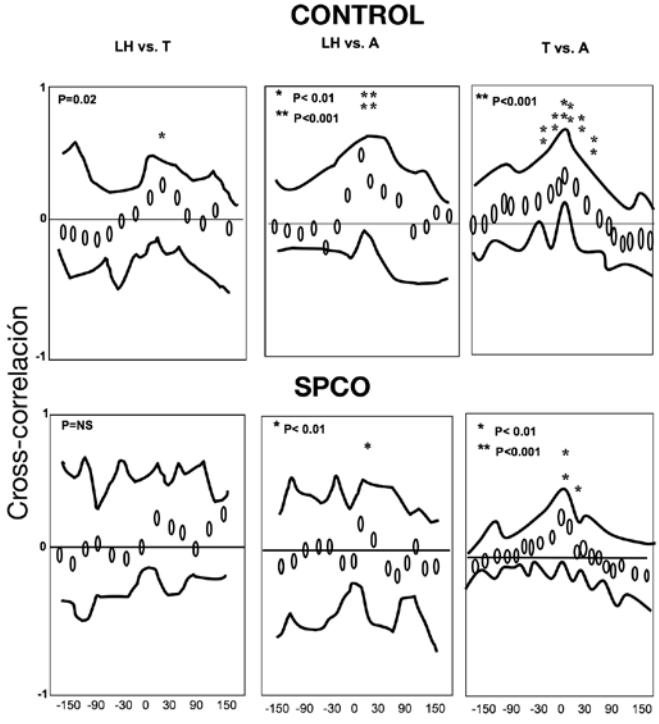

Figura 5: Cada gráfico representa los valores de la mediana y rango del coeficiente de cross correlación (r, eje Y) entre las concentraciones de pares de hormonas interdependientes en función de un barrido del tiempo de muestreo en minutos (lag) en 10 adolescentes control (panel superior) y 11 adolescentes con SPCO (panel inferior). Se aplicó el análisis de cross correlación a los perfiles espontáneos de LH – testosterona (T), LH – androstenodiona (A) y T - A. Los asteriscos representan el hallazgo de un coeficiente de correlación estadísticamente significativo a un determinado tiempo de retraso (lag).

las pacientes con SPCO en cambio, el patrón de secreción de LH no correlacionó con el perfil de testosterona (Figura 5, panel inferior), mostrando una asociación débil sólo a los 0 min con el perfil de androstenodiona (Figura 5, panel inferior). Se verificó la interrelación entre los perfiles de andrógenos solamente en los tiempos 0 y -20 min (Figura 5, panel inferior). Estos hallazgos pueden indicar defectos en los mecanismos de control del eje gonadal en el síndrome de poliquistosis ovárica.

Experimentos clínicos recientes indican que infusiones endovenosas de péptidos hipotalámicos (GnRH, GHRH, TRH y GH-RP-2) provocan una secreción más irregular de la hormona hipofisaria cuya secreción estimulan[71-73]. Si estas observaciones pudieran generalizarse a ciertas situaciones fisiopatológicas podrían sugerir que un generador de pulsos de GnRH hipotalámico más autónomo (menos dependiente de los mecanismos de "*feed back*") podría comandar e inducir un patrón de secreción de LH más irregular en el SPCO[74-76]. Esta secreción de LH amplificada e irregular provocaría una alteración en la secreción de andrógenos ováricos.

La atenuación de los mecanismos de control que ejercen los andrógenos sobre la unidad GnRH/LH podría, adicionalmente, alterar la normal integración entre estos ejes.

Este escenario de tres defectos principales en el síndrome de poliquistosis ovárica (un generador de pulsos de GnRH más autónomo, una secreción de LH amplificada e irregular y un mecanismo de retrocontrol por andrógenos atenuado) puede a su vez ser modulado o mantenido por: 1) la producción de LH relativamente exacerbada por el hiperandrogenismo, hiperinsulinismo, hiperestrogenismo o factores intrahipofisarios específicos desconocidos[77] y 2) esteroidogénesis aumentada en las células tecales debido a defectos enzimáticos locales, amplificados por la hiperestimulación por LH o por insulina[78,79].

Sin duda, para probar estas hipótesis es necesario desarrollar modelos experimentales o ensayos clínicos que investiguen sobre estos defectos en los mecanismos de retroalimentación retrógrados y anterógrados en el eje hipotálamo-pituitario-gonadal.

Varios estudios han analizado el impacto del exceso de andrógenos sobre la actividad del generador de pulsos de GnRH. La administración por corto plazo de testosterona o de dihidrotestosterona a bajas dosis a mujeres adultas eumenorreicas no altera las concentraciones medias ni la amplitud de los pulsos de LH, mientras que altas dosis de testosterona disminuyen la frecuencia de pulsos y/o la secreción media de LH[80]. Sin embargo, nuestro grupo ha demostrado recientemente que la infusión endovenosa de testosterona a bajas dosis (efecto a corto plazo) produce un efecto estimulatorio de la secreción de LH aumentando específicamente la altura de los pulsos y el nadir o valle de la secreción[81]. El bloqueo del receptor de andrógenos con acetato de ciproterona[82], no disminuye la amplitud de los pulsos de LH, pero la flutamida normaliza las alteraciones en el retrocontrol negativo producida por progesterona exógena en mujeres con SPCO[83,84]. De confirmarse este hallazgo implicaría que la hiperandrogenemia participa en la respuesta anormal del retrocontrol de la secreción de gonadotrofinas en mujeres con SPCO.

Nuestros hallazgos de deterioro en el orden de secreción uniglandular y desacople de la secreción bihormonal (LH-andrógenos) en adolescentes con SPCO son consistentes con defectos en el control de la secreción ovárica de andrógenos dependiente de LH y con una alteración en el control negativo que ejercen los andrógenos sobre la secreción GnRH-LH.

4. Hipersecreción de GH en adolescentes con SPCO con IMC normal

Las características del patrón de secreción de GH en SPCO han sido motivo de controversia. La mayoría de los estudios fueron realizados en mujeres adultas, utilizaron inmunoensayos de inadecuada sensibilidad y un tiempo de muestreo demasiado corto para evaluar la secreción espontánea de una hormona (Ej. 4 ó 6 horas)[85-88]. Otros estudios no han tenido en cuenta la influencia negativa de la obesidad sobre la secreción de GH o no han explorado otros componentes del sistema de la hormona de crecimiento como los IGFs y sus proteínas transportadoras.

El primer estudio que utilizó una frecuencia de muestreo adecuada y ensayos apropiados para evaluar varios de los componentes del eje GH-IGFs demostró un aumento de la amplitud de los pulsos de GH en mujeres adultas con IMC normal y SPCO en relación a las controles de similar IMC y a las obesas con el síndrome[37]. En nuestra experiencia, combinando un ensayo ultrasensible para la determinación de GH (IFMA) y análisis de deconvolución para determinar las características de secreción y de depuración de esta hormona, el grupo de adolescentes con SPCO con IMC normal presentó mayor secreción de GH integrada en 12 hs. nocturnas y mayor tasa de secreción pulsátil de GH aunque la frecuencia de eventos secretorios fue normal en estas pacientes (Figura 6). Estos hallazgos plantean la hipótesis que en este síndrome, excluyendo el efecto negativo de la obesidad, la mayor secreción de GH está determinada por una modulación de la amplitud del pulso de GH.

Se ha demostrado que los esteroides sexuales, estradiol (en forma directa) y testosterona (luego de la aromatización a estradiol), son los principales factores reguladores de la amplitud de los

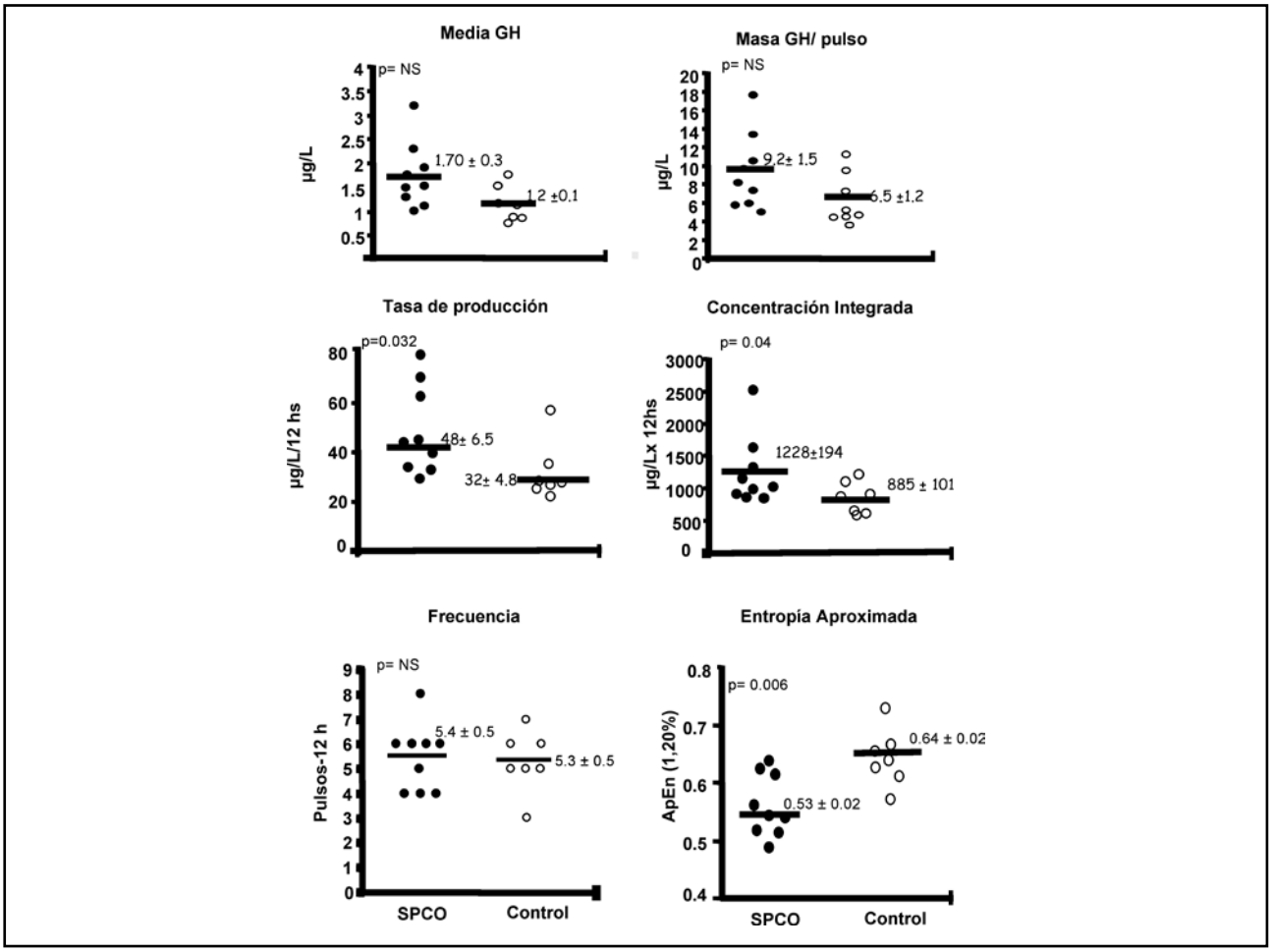

Figura 6: Valores individuales y media de los distintos parámetros de la secreción de GH en adolescentes con SPCO y controles con IMC ≤ 25.

pulsos de GH[89-92]. El incremento en la cantidad de andrógenos, por sí mismos o luego de la aromatización a estrógenos, podría modificar la cantidad y el patrón de secreción de GH en el SPCO.

Los esteroides pueden modificar la producción hipofisaria de GH modulando el perfil hipotalámico de las principales neurohormonas reguladoras de GH, es decir GHRH y somatostatina[93,94]. Dado que la interacción entre estas dos neurohormonas determina el grado de regularidad de la secreción de GH, un disturbio en el microambiente esteroideo puede determinar cambios en el patrón de liberación de GH[95]. Es bien conocido el dimorfismo sexual en el patrón de secreción de GH en roedores y menos marcado pero también evidente en humanos. Las hembras presentan un patrón de secreción de GH más irregular (mayores valores de ApEn) que los machos[96] probablemente por pérdida del efecto inhibitorio del mecanismo ultracorto de control de GH sobre el somatrotropo[97] y mayor liberación de somatostatina hipotalámica en el macho[98,99]. En nuestro grupo de adolescentes con SPCO hemos observado que el patrón de liberación de GH fue más regular (menores valores de ApEn, una característica que se observa en el varón) comparadas con las controles eumenorreicas (Figura 6). Este hallazgo sugiere que el microambiente enriquecido de andrógenos que opera sobre la unidad hipotálamo hipofisaria podría provocar alteraciones en los mecanismos de control dependientes de GHRH y somatostatina modificando el perfil espontáneo de secreción de GH hacia un patrón masculino.

Se ha hipotetizado que el estado de hiposomatotropinismo que presentan las pacientes adultas obesas con SPCO está relacionado con modificaciones en la concentración de ghrelina. Se ha demostrado recientemente en pacientes con SPCO y resistencia a la insulina una franca disminución en los niveles séricos de ghrelina y que el tratamiento con metformina provocó un incremento de los niveles de este péptido[100]. Lamentablemente en este estudio no se ha evaluado la secreción de GH antes y luego del tratamiento[100].

Los niveles séricos de IGF-1 total y de IGFBP-3 son normales en pacientes con SPCO[101]. El IGF-1 también circula unido a IGFBP-1 (aunque en menor proporción que el que está unido a IGFBP-3). Se ha demostrado en pacientes con SPCO una franca disminución de los niveles de IGBP1 (probablemente como consecuencia del incremento en los niveles de insulina), lo que provoca un aumento de la relación molar de IGF-1/IGFBP-1[102]. Therry van Dessel y col.[103] demostraron un aumento de la concentración de IGF-1 libre con niveles normales de IGF-1 total, IGF-2 e IGFBP-3 en adultas con SPCO.

Los estudios sobre la función hipotálamo hipofisaria que relacionen el eje gonadal y el de la hormona de crecimiento en adolescentes no obesas con SPCO son muy escasos. Recientemente, Ibáñez y col. han demostrado un incremento de la media de secreción y de la amplitud de los pulsos de GH en un grupo reducido de 8 adolescentes con hiperandrogenismo ovárico e hiperinsulinemia con antecedentes de bajo peso de nacimiento y pubarca precoz[104]. En este mismo trabajo se demostró que la hipersecreción de GH se normalizó luego del tratamiento combinado con flutamida (antiandrógeno) y metformina (agente sensibilizador de la acción de la insulina). Esta terapia combinada provocó disminución de los andrógenos séricos, del grado de hirsutismo, aumento de la sensibilidad a la insulina y un perfil lipídico menos aterogénico así como una marcada redistribución de la masa grasa y de la masa magra resultando en una composición corporal más femenina y mejoró la tasa ovulatoria en estas pacientes[104]. Si bien estos efectos beneficiosos son atribuibles principalmente a una mayor sensibilidad a la insulina y menor producción de andrógenos inducidas por el tratamiento, la disminución de la secreción de GH y de IGF-1 durante el tratamiento podrían ser también factores relevantes en la mejoría de la función ovárica.

Conclusiones

En relación con lo expuesto, proponemos que en adolescentes con SPCO el incremento en la actividad del generador de pulsos de GnRH en un microambiente hipofisario en el que predominan los andrógenos sobre los estrógenos podría pro-

mover la elevada secreción de LH debido a tres alteraciones neuroendocrinas principales: mayor tasa de secreción basal, elevada frecuencia y mayor masa de LH secretada por pulso. Además, del aumento en la cantidad de LH liberada en adolescentes con SPCO, el hallazgo de una secreción de LH más desordenada e irregular podría indicar anormalidades intrínsecas hipofisarias en el proceso de liberación de LH o reflejar alteraciones en los mecanismos de control por los andrógenos (o estrógenos o GnRH). Este estado de hipersecreción de LH se acompaña de un predominio de isoformas básicas y más bioactivas en las etapas iniciales del síndrome de poliquistosis ovárica.

El desacople de la secreción bihormonal (LH-A y LH-T) en adolescentes con SPCO es consistente con defectos en el control de la secreción ovárica de andrógenos dependiente de LH y con una alteración en el control negativo que ejercen los andrógenos sobre la secreción GnRH/LH. Estas alteraciones neuroendocrinas en la unidad GnRH/LH y andrógenos ováricos podrían promover por sí mismas o en conjunción con otras hormonas (GH, leptina, insulina), y/o factores intraováricos locales (inhibinas, IGFs y BPs) el incremento de la secreción de andrógenos ováricos en este síndrome y consecuentemente inducir alteraciones en el desarrollo folicular y anovulación crónica.

Agradecimientos

La autora desea expresar su agradecimiento a los que en equipo han aunado esfuerzos para el estudio de las alteraciones neuroendocrinas del SPCO: Dra. María Cecilia García Rudaz, Dra. María Eugenia Escobar, Dra. Marta Barontini y Dr. Johannes Veldhuis. Además, quiere resaltar la colaboración de todos aquellos que aportaron su empeño y capacidad para la realización de los estudios hormonales: Téc. Ana María Montese, Téc. Mónica Campos, Téc. Perla Rossano y al personal de enfermería de la División de Endocrinología del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez.

Bibliografía

1. **Franks, S.** Polycystic Ovary Syndrome. N Engl J Med 333: 853-861, 1995.
2. **Yen S.S.C.** Polycystic ovary syndrome (Hyperandrogenic chronic anovulation). En Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management (4th Edition). Yen S.S.C., Jaffe R.B., Barbieri R.L. WB Saunders Company, Philadelphia, USA, pag. 436-478, 1999.
3. **Marshall J. C., Eagleson C. A.** Neuroendocrine aspects of polycystic ovary syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am 28: 295-324, 1999.
4. **Sherman A. I.; Brown S.** The precursors of endometrial carcinoma. Am J Obstet Gynecol 135: 947-956, 1979.
5. **Wild R. A., Painter P. C., Coulson P. B. y col.** Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 61: 946-951, 1985.
6. **Stein, I. F., Leventhal, M. L**. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. Am J Obstet Gynecol 29: 181-191, 1935.
7. **Stein, IF.** Duration of fertility following ovarian wedge resection-stein-leventhal syndrome. West J Surg Obstet Gynecol 72: 237-242, 1964.
8. **Ehrmann, D. A.** Polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 352: 1223-1236, 2005.
9. **Zawadzki J. K., Dunaif A.** Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: Towards a rational approach. En Polycystic Ovary Syndrome. Dunaif, A.; Givens, J.R.; Haseltine, F.P.; Merriam, G.R. Blackwell Scientific, Boston, USA, pag. 377, 1992.
10. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod 81: 19-25, 2004.
11. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod 19: 41-47, 2004.

12. **Azziz, R.** Diagnosis of polycystic ovarian syndrome: the Rotterdam criteria are premature. J Clin Endocrinol Metab 91: 781-785, 2006.
13. **Franks, S.** Diagnosis of polycystic ovarian syndrome: in defense of the Rotterdam criteria. J Clin Endocrinol Metab 91: 786-789, 2006.
14. **Azziz R., Carmina, E., Dewailly D. y col.** Position statement: Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society Guidline. J Clin Endocrinol Metab 91: 4237-4245, 2006.
15. **Rosenfield R. L.** Plasma free androgen patterns in hirsute women and their diagnostic implications. Am J Med 66: 417, 1979.
16. **Polson D., Adams J., Wadsworth J. y col.** Polycystic ovaries-a common finding in normal women. Lancet 1: 870, 1988.
17. **Taieb J., Mathian B., Millot F. y col.** Testosterone measured by 10 immunoassays and by isotope-dilution gas chromatography-mass spectrometry in sera from 116 men, women, and children. Clin Chem 49: 1381, 2003.
18. **Clayton R. N., Ogden V., Hodgkinson J. y col.** How common are polycystic ovaries in normal and what is their significance for the fertility of the population? Clin Endocrinol (Oxf) 37: 127-134, 1992.
19. **Rosenfield R. L., Ghai K, Ehrmann D. A. y col.** Diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescence. Comparison of adolescent and adult hyperandrogenism. J Pediatr Endocrinol Metab 13: 1285, 2000.
20. **Buggs C., Rosenfield R. L.** Polycystic ovary syndrome in adolescence. Endocrinol Metab Clin N Am 34: 677-705, 2005.
21. **Venturoli S., Porcu E., Fabbri R. y col.** Longitudinal change of sonographic ovarian aspects and endocrine parameters in irregular cycles of adolescence. Pediatr Res 38: 974, 1995.
22. **Adams J., Franks S., Polson D. W. y col.** Multifollicular ovaries: clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotropin releasing hormone. Lancet 2: 1375-1379, 1985.
23. **Belosi C., Giuliani M., Suriano R. y col.** Diagnosis of polycystic ovary syndrome. Minerva Ginecol 56: 7-13, 2004.
24. **Franks S.** Adult polycystic ovary syndrome begins in childhood. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 16: 263-272, 2002.
25. **Ibanez L., Valls C., Potau N. y col.** Polycystic ovary syndrome after precocious pubarche: ontogeny of the low-birthweight effect. Clin Endocrinol (Oxf) 55: 667-672, 2001.
26. **Abbott D. H., Dumesic D. A., Franks S.** Developmental origin of polycystic ovary syndrome-a hypothesis. J Endocrinol 174: 1-5, 2002.
27. **Escobar M. E., Ropelato M. G., Ballerini M. G. y col.** Acceleration of LH pulse frequency in adolescent girls with a history of central precocious puberty with versus without hyperandrogenism. Horm Res (en prensa), 2007.
28. **Venturoli S., Porcu E., Fabbri R. y col.** Postmenarchal evolution of endocrine pattern and ovarian aspects in adolescents with menstrual irregularities. Fertil Steril 48: 78-85, 1987.
29. **Apter D., Butzow T. L., Laughlin G. A., y col.** Gonadotropin-releasing hormone pulse generator activity during pubertal transition in girls: pulsatile and diurnal patterns of circulating gonadotropins. J Clin Endocrinol Metab 76: 940-949, 1993.
30. **Siegberg R., Nilsson C. G., Stenman U. H. y col.** Endocrinologic features of oligomenorrheic adolescent girls. Fertil Steril 46: 852-857, 1986.
31. **Zumoff B., Freeman R., Coupey S. y col.** A chronobiologic abnormality in luteinizing hormone secretion in teenage girls with the polycystic-ovary syndrome. N Engl J Med 309: 1206-1209, 1983.
32. **Apter D., Butzow T., Laughlin G. A., y col.** Accelerated 24-hour luteinizing hormone pulsatile activity in adolescent girls with ovarian hyperandrogenism: Relevance to the developmental phase of polycystic ovarian syndrome. J Clin Endocrinol Metab 79: 119-125, 1994.
33. **Yen S. S. C., Vela P., Rankin J.** Inappropriate secretion of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in polycystic ovarian disease. J Clin Endocrinol Metab 30: 435-442, 1970.
34. **Rebar R., Judd H. L., Yen S. S. C. y col.** Charaterization of the inappropriate gonadotropin

secretion in polycystic ovary syndrome. J Clin Invest 57: 1320-1329, 1976.

35. **Leondires M. P., Berga S.L.** Role of GnRH drive in the pathophysiology of polycystic ovary syndrome. J Endocrinol Invest 21: 476-485, 1998.
36. **García Rudaz M. C., Ropelato M. G., Veldhuis J. D. y col.** Augmented frequency and mass of LH discharged per burst are accompanied by marked disorderliness of LH secretion in adolescents with polycystic ovary syndrome (PCOS). Eur J Endocrinol 139: 621-630; 1998.
37. **Morales A. J., Laughlin G. A., Butzow T. y col.** Insulin, somatotropic, and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: Common and distinct features. J Clin Endocrinol Metab 81: 2854-2864, 1996.
38. **Taylor A. E., McCourt B., Martin K. A.** Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 82: 2248-2256; 1997.
39. **Arroyo A., Laughlin G. A., Morales A. J.** Inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome: Influence of adiposity. J Clin Endocrinol Metab 82: 3728-3733, 1997.
40. **Anttila, L.; Ding, Y.Q.; Ruutiainen, K.** Clinical features and circulating gonadotropin, insulin, and androgen interactions in women with polycystic ovarian disease. Fertil Steril 55: 1057-1061, 1991.
41. **Mantzoros C. S.** Role of leptin in reproduction. Ann N Y Acad Sci 900: 174-183, 2000.
42. **Brzechffa P. R., Jakimiuk A. J., Agarwal S. K.** Serum immunoreactive leptin concentrations in women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 81: 4166-4169, 1996.
43. **Mantzoros C. S., Dunaif A., Flier J. S.** Leptin concentrations in the polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 82: 1687-1691, 1997.
44. **Laughlin G. A., Morales A. J., Yen, S. S. C.** Serum leptin levels in women with polycystic ovary syndrome: The role of insulin resistance/hyperinsulinemia. J Clin Endocrinol Metab 82: 1692-1696, 1997.
45. **Licinio J., Negrao A. B., Mantzoros C. y col.** Synchronicity of frequently sampled, 24-h concentrations of circulating leptin, luteinizing hormone, and estradiol in healthy women. Proc Natl Acad Sci USA 95: 2541-2546, 1998.
46. **Ropelato, M.G.; García Rudaz, M.C.; Castro-Fernández, C. y col.** A preponderance of basic luteinizing hormone (LH) isoforms accompanies inappropriate hypersecretion of both basal and pulsatile LH in adolescents with polycystic ovarian syndrome. J Clin Endocrinol Metab 84: 4629-4636; 1999.
47. **Ding, Y. Q.,s Huhtaniemi, I.** Preponderance of basic isoforms of serum luteinizing hormone (LH) is associated with the high bio/immuno ratio of LH in healthy women and in women with polycystic ovarian disease. Hum Reprod 6: 346-350, 1991.
48. **Imse V., Holzapfel G., Hinney B., y col.** Comparison of luteinizing hormone pulsatility in the serum of women suffering from polycystic ovarian disease using a bioassay and five different immunoassays. J Clin Endocrinol Metab 74: 1053-1061, 1992.
49. **Baldwin D. M., Highsmith R. F. Ramey J. W.** An in vitro study of LH release, synthesis and heterogeneity in pituitaries from proestrous and short-term ovariectomized rats. Biol Reprod 34: 304-315, 1986.
50. **Phillips D. J., Wide L.** Serum gonadotropin isoforms become more basic after an exogenous challenge of gonadotropin-releasing hormone in children undergoing pubertal development. J Clin Endocrinol Metab 79: 814-819,1994.
51. **Dufau M. L., Veldhuis J. D.** Pathophysiological relationships between the biological and immunological activities of luteinizing hormone. Baillieres Clin Endocrinol Metab 1: 153-176; 1987.
52. **Veldhuis J. D., Beitins I. Z., Johnson M. L. y col.** Biologically active luteinizing hormone is secreted in episodic pulsations that vary in relation to stage of the menstrual cycle. J Clin Endocrinol Metab 58: 1050-1058, 1984.
53. **Veldhuis J. D., Dufau M. L.** Steroidal regulation of biologically active luteinizing

hormone secretion in men and women. Hum Reprod 8:(Suppl 2): 84-96,1993.
54. **Baenziger J. U., Green E. D.** Pituitary glycoprotein hormone oligosaccharides: Structure, synthesis and function of the asparagine-linked oligosaccharides on lutropin, follitropin and thyrotropin. Biochim Biophys Acta 947: 287-306, 1988.
55. **Hurkadli K. S., Jayaraman S., Gopalakrishnan K. y col.** Role of inhibin in polycystic ovarian syndrome. Int J Fertil 31: 165-169,1986.
56. **Lockwood G. M., Muttukrishna S., Groome N. P., y col.** Mid-follicular phase pulses of inhibin B are absent in polycystic ovarian syndrome and are initiated by successful laparoscopic ovarian diathermy: A possible mechanism regulating emergence of the dominant follicle. J Clin Endocrinol Metab 83: 1730-1735, 1998.
57. **Buckler H. M., McLachlan R. I., McLachlan V. B. y col.** Serum inhibin levels in polycystic ovary syndrome: Basal levels and response to luteinizing hormone-releasing hormone agonist and exogenous gonadotropin administration. J Clin Endocrinol Metab 66: 798-803; 1988.
58. **Lambert-Messerlian G. M., Hall J. E. Sluss, P. M. y col.** Relatively low levels of dimeric inhibin circulate in men and women with polycystic ovarian syndrome using a specific two-site enzyme-linked immunosorbent assay. J Clin Endocrinol Metab 79: 45-50, 1994.
59. **Mizunuma H., Andoh K., Obara, M. y col.** Serum immunoreactive inhibin levels in polycystic ovarian disease (PCOD) and hypogonadotropic amenorrhea. Endocr J 41: 409-414, 1994.
60. **Ropelato M. G., García-Rudaz M. C., Trigo R.V. y col.** Inhibina B sérica en adolescents con poliquistosis ovárica. Libro de Resúmenes de la XV Reunión Anual Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica. Punta del Este, 27-31 de Octubre de 2002. Uruguay.
61. **Pigny P., Desailloud R., Cortet-Rudelli C., y col.** Serum alpha-inhibin levels in polycystic ovary syndrome: Relationship to the serum androstenedione level. J Clin Endocrinol Metab 82: 1939-1943, 1997.
62. **Lanuza G. M., Groome N. P., Barañao J. L. y col.** Dimeric inhibin A and B production care differentially regulated by hormones and local factors in rat granulose cells. Endocrinology 140: 2549-2554, 1999.
63. **Erickson G. F., Magoffin D. A., Garzo V. G. y col.** Granulosa cells of polycystic ovaries: Are they normal or abnormal?. Hum Reprod 7: 293-299, 1992.
64. **Tsai C. C., Yen, S. S. C.** Acute effects of intravenous infusion of 17-beta-estradiol on gonadotropin release in pre- and post-menopausal women. J Clin Endocrinol Metab 32: 766-771, 1971.
65. **Baird D. T., Corker C. S., Davidson D. W. y col.** Pituitary-ovarian relationships in polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 45: 798-801, 1977.
66. **Chang R. J., Mandel F. P. Lu J. K. y col.** Enhanced disparity of gonadotropin secretion of estrone in women with polycycstic ovarian disease. J Clin Endocrinol Metab 54: 490-494; 1982.
67. **Pastor C. L., Griffin-Korf M. L. Aloi J. A. y col.**Polycystic ovary syndrome: Evidence for reduced sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. J Clin Endocrinol Metab 83: 582-590, 1998.
68. **McCartney, C.R.; Eagleson, C.A.; Marshall, J.C.** Regulation of gonadotropin secretion: Implications for polycystic ovary syndrome. Semin Reprod Med 20: 317-326, 2002.
69. **Porcu E., Venturoli S., Magrini O. y col.** Circadian variations of luteinizing hormone can have two different profiles in adolescent anovulation. J Clin Endocrinol Metab 65: 488-493, 1987.
70. **Veldhuis J. D.; Pincus S. M. García-Rudaz, M. C. y col.** Disruption of the joint synchrony of luteinizing hormone, testosterone, and androstenedione secretion in adolescents with polycystic ovarian syndrome. J Clin Endocrinol Metab 86: 72-79. 2001.
71. **Veldhuis J. D., Wilkowski M. J., Zwart A. D. y col.** Evidence for attenuation of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone (GnRH)

impulse strength with preservation of GnRH pulse frequency in men with chronic renal failure.J Clin Endocrinol Metab76: 648-654, 1993.

72. **Iranmanesh A., South S., Liem A. Y., y col.** Unequal impact of age, percentage body fat, and serum testosterone concentrations on the somatotropic, IGF-I, and IGF-binding protein responses to a three-day intravenous growth-hormone-releasing-hormone (GHRH) pulsatile infusion. Eur J Endocrinol. 139: 59-71, 1998.
73. **Shah N., Evans W. S., Bowers C. Y. y col.** Tripartite neuroendocrine activation of the human growth-hormone (GH) axis in women by continuous 24-hour GH-releasing peptide (GHRP-2) infusion: pulsatile, entropic, and nyctohemeral mechanisms. J Clin Endocrinol Metab 84: 2140-2150, 1999.
74. **Kazer R. R., Kessel B., Yen S.S.C.** Circulating luteinizing hormone pulse frequency in women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 65: 233-236, 1987.
75. **Waldstreicher J., Santoro N. F., Hall J. E. y col.** Hyperfunction of the hypothalamic–pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: Indirect evidence for partial gonadotroph desensitization. J Clin Endocrinol Metab 66: 165-172, 1988.
76. **Berga S. L., Guzick D. S., Winters S. J.** Increased luteinizing hormone and alpha- subunit secretion in women with hyperandrogenic anovulation. J Clin Endocrinol Metab 77: 895-901, 1993.
77. **Adashi E. Y., Hsueh A. J. W., Yen S. S. C.** Insulin enhancement of luteinizing hormone and follicle stimulating hormone release by cultured pituitary cells. Endocrinology 108: 1441-1449, 1981.
78. **Barbieri R. L., Makris A., Ryan K. J.** Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of human ovarian stroma and theca. Obstet Gynecol 64: 73S-80S, 1984.
79. **Fulghesu A. M., Villa P., Pavone V. y col.** The impact of insulin secretion on the ovarian response to exogenous gonadotropins in polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 82: 644-648, 1997.
80. **Dunaif, A.** Do androgens directly regulate gonadotropin secretion in the polycystic ovary syndrome?. J Clin Endocrinol Metab 63: 215-221, 1986.
81. **Ropelato M. G., García Rudaz M. C., Escobar M. E. y col.** Efecto de la infusión de testosterona (T) sobre la secreción de LH en adolescentes eumenorreicas y adolescentes con síndrome de poliquistosis ovárica (PCO). Libro de Resúmenes de la III Jornada Científica del Consejo de Investigación en Salud. (Abstract) pag: 8-9, 2005.
82. **Couzinet B., Le Strat N., Brailly S. y col.** Comparative effects of cyproterone acetate or a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist in polycystic ovarian disease. J Clin Endocrinol Metab 63: 1031-1035, 1986.
83. **Eagleson C. A., Gingrich M. B., Pastor C. L. y col.** Polycystic ovarian syndrome: evidence that flutamide restores sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone.J Clin Endocrinol Metab 85: 4047-4052, 2000.
84. **Adams J. M., Taylor A. E., Crowley W. F. Jr. y col.** Polycystic ovarian morphology with regular ovulatory cycles: insights into the pathophysiology of polycystic ovarian syndrome.J Clin Endocrinol Metab 89: 4343-4350, 2004.
85. **Kazer R. R., Unterman T. G., Glick R. P.** An abnormality of the growth hormone/insulin-like growth factor-I axis in women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 71: 958-962, 1990.
86. **Slowinska-Srzednicka J., Zgliczynski W., Makowska A. y col.** An abnormality of the growth hormone/insulin-like growth factor-I axis in women with polycystic ovary syndrome due to coexistent obesity. J Clin Endocrinol Metab 74: 1432-1435, 1992.
87. **Kaltsas T., Pontikides N., Krassas G. E. y col.** Effect of gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment on growth hormone secretion in women with polycystic ovarian syndrome. Hum Reprod 13: 22-26, 1998.
88. **Prelevic G. M., Wurzburger M. I., Balint-Peric L. y col.** Twenty-four-hour serum

growth hormone, insulin, C-peptide and blood glucose profiles and serum insulin-like growth factor-I concentrations in women with polycystic ovaries. Horm Res 37:125-131, 1992.

89. **Mauras N., Rogol A. D., Veldhuis, J. D.** Increased hGH production rate after low-dose estrogen therapy in prepubertal girls with Turner's syndrome. Pediatr Res 28:626-630, 1990.
90. **Weissberger A. J., Ho K. K.** Activation of the somatotropic axis by testosterone in adult males: Evidence for the role of aromatization. J Clin Endocrinol Metab 76: 1407-1412, 1993.
91. **Giustina A., Scalvini T., Tassi C. y col.** Maturation of the regulation of growth hormone secretion in young males with hypogonadotropic hypogonadism pharmacologically exposed to progressive increments in serum testosterone. J Clin Endocrinol Metab 82: 1210-1219, 1997.
92. **Veldhuis J. D., Zwart A. D., Iranmanesh A.** Neuroendocrine mechanisms by which selective Leydig cell castration unleashes increased pulsatile LH release. Am J Physiol 272: R464-R474, 1997.
93. **Iranmanesh A., Lizarralde G., Veldhuis J. D.** Age and relative adiposity are specific negative determinants of the frequency and amplitude of growth hormone (GH) secretory bursts and the half-life of endogenous GH in healthy men. J Clin Endocrinol Metab 73: 1081-1088, 1991.
94. **Devesa J., Lois N., Arce V. y col.** The role of sexual steroids in the modulation of growth hormona (GH) secretion in humans. J Steroid Biochem Mol Biol 40:165-173, 1991.
95. **Wehrenberg W. B., Giustina A.** Basic counterpoint: Mechanisms and pathways of gonadal steroid modulation of growth hormone secretion. Endocr Rev 13: 299-308, 1992.
96. **Veldhuis J. D., Metzger D. L., Martha P. M. Jr. y col.** Estrogen and testosterone, but not a nonaromatizable androgen, direct network integration of the hypothalamo-somatotrope (growth hormone)-Insulin-like growth factor I axis in the human: Evidence from pubertal pathophysiology and sex-steroid hormone replacement. J Clin Endocrinol Metab 82: 3414-3420, 1997.
97. **Pincus S. M., Gevers E. F., Robinson I. C. y col.** Females secrete growth hormone with more process irregularity than males in both humans and rats. Am J Physiol 270: E107-E115, 1996.
98. **Clark R. G., Robinson I. C.** Growth hormone responses to multiple injections of a fragment of human growth hormone-releasing factor in conscious male and female rats. J Endocrinol 106: 281-289,1985.
99. **Plotsky P. M., Vale W.** Patterns of growth hormone-releasing factor and somatostatin secretion into the hypophysial-portal circulation of the rat. Science 25(230): 461-463, 1985.
100. **Schofl C., Horn R., Schill T. y col.** Circulating ghrelin levels in patients with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 87: 4607-4610, 2002.
101. **Giustina A., Veldhuis J. D.** Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human. Endocr Rev 19: 717-797, 1998.
102. **Garcia-Rudaz M. C., Ropelato M. G., Escobar ME, Veldhuis J. D. y col.** Amplified and orderly growth hormone (GH) secretion characterizes lean adolescents with polycystic ovary syndrome. Eur J Endocrinol. 147: 207-216, 2002.
103. **Thierry van Dessel H. J., Lee P. D., Faessen G. y col.** Elevated serum levels of free insulin-like growth factor I in polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 84: 3030-3035, 1999.
104. **Ibanez L., Ong K., Ferrer A. y col.** Low-dose flutamide-metformin therapy reverses insulin resistance and reduces fat mass in nonobese adolescents with ovarian hyperandrogenism. J Clin Endocrinol Metab 88: 2600-2606, 2003.

Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo Vol 45 • No. 2
Copyright © 2008 por la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo

INFORME DEL CABE-FASEN

EL BOCIO Y LA PINTURA ANTIGUA

Recientemente, el Dr. J. Barry Ferriss de la ciudad de Cork, Irlanda, publicó en la revista *Thyroid (18:387-393, 2008)* un excelente artículo en el cual se refirió a las muchas razones por las cuales el bocio puede ser visto en las pinturas antiguas. El Dr. Ferriss dividió las causas en diferentes ítems: *a)* bocio endémico, *b)* tiroiditis del embarazo y el postparto, *c)* dishormonogénesis, *d)* bocio que induce pena o repulsión, *e)* bocio usado como caricatura, *f)* bocio para reflejar la pobreza o el bajo nivel social, *g)* bocio usado como autobiografía, *h)* bocio para indicar el lugar de origen, y *i)* bocio como accesorio erótico.

En sus conclusiones menciona que hay un gran número de pinturas que ilustran la vastedad de la endemia bociosa en el pasado, pero también muestran el bocio incidental, como el de la tiroiditis postparto. Finaliza diciendo que cuando se visita una galería de arte de magnitud, uno puede fácilmente ser desbordado por la enorme cantidad de obras expuestas. Sin embargo, podría ser de utilidad circunscribirse a observar algunos detalles puntuales que pueden ser comunes a muchas de ellas. Para el caso de los tiroideólogos, esta búsqueda tendría un sabor muy especial cuando se trate del bocio.

Para aquellos lectores de RAEM, que tengan inclinación por el arte pictórico, les recomendamos especialmente la lectura del artículo del Dr. Ferriss en el número de abril de la revista *Thyroid*.

Dra. María del Carmen Silva-Croome Dr. Hugo Niepomniszcze

Coordinadores del CABE-FASEN

Monitorieo de DDI en el Noroeste de la provincia de Chubut (2004)

Zarza G. S., Fernández A. M.**, Gamba P.***, Bearzi Wargon L.***, Pécora R.°, Bernatené D.°°, Sartorio G.°°° y Niepomniszcze H.°°°°*

* Médica Responsable de la Coordinación Local,** Médica de la Provincia de Chubut, *** Bioquímicas de Chubut, ° Cátedra de Bromatología y Toxicología, FCEFyN-UNC y Dirección de Epidemiología, Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba, °° Bioquímico del Hospital San Juan de Dios de Buenos Aires, °°° Ex-Director Bioquímico de la División Endocrinología del Hospital "Ramos Mejía" de Buenos Aires, °°°° Médico Responsable del Programa de Monitoreo del C.A.B.E. y ∗División Endocrinología del Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, UBA.

Resumen

Un total de 668 alumnos de escolaridad primaria, de ambos sexos, fue estudiado en este monitoreo de bocio endémico en dos ciudades del noreste de la provincia de Chubut: Puerto Madryn (493 niños) y Trelew (175 niños). La edad de los escolares osciló entre 5 y 15 años. La palpación tiroidea fue hecha por el conjunto de los médicos participantes. Sin embargo, con la finalidad de aunar criterios con lo realizado previamente [1-18], se tomó como única referencia la palpación de H. N., que se llevó a cabo en la totalidad de los niños estudiados. La definición del grado de bocio fue similar a la utilizada en los otros relevamientos [1]. Se determinó la yoduria en muestras casuales de orina emitidas por los niños una vez que fueron palpados (161 de Puerto Madryn y 139 de Trelew). Se midió el contenido de yodo en 467 muestras de sal de consumo hogareño de Puerto Madryn y en 161 de Trelew. El examen palpatorio de los niños reveló la existencia de bocio grado 1 solamente. La prevalencia de bocio encontrada fue de 3,9 % en Puerto Madryn y de 2,9 % en Trelew. Los niveles de yoduria alcanzaron, en Puerto Madryn, una media de 188±95,8(DS) μg/L y una mediana de 171 μg/L, al tiempo que en Trelew la media fue de 245±102,3 μg/L y la mediana de 196 μg/L. El contenido de yodo de las sales que aportaron los alumnos, si bien varió según la marca de sal utilizada, tuvieron un nivel relativamente adecuado de yodo en aquellas de consumo masivo. De esta manera, observamos que en la localidad de Puerto Madryn el promedio de yodo en la sal, tomada en conjunto, fue de 32,0 ± 10,9 mg/Kg, mientras que para Trelew fue de 31,5 ± 8,5 mg/Kg. Al analizar las concentraciones de yodo <15 mg/Kg, observamos que fue del 9 % en Puerto Madryn y del 5 % en Trelew. Teniendo en cuenta la línea de corte del 10 % que fija el *ICCIDD (19)* como valor óptimo, podemos observar que la situación de ambas poblaciones es satisfactoria. Concluimos que en estas dos ciudades del noreste de la provincia de Chubut no existe una prevalencia de bocio aumentada, por lo que puede afirmarse que esta región está libre de bocio endémico.

Introducción

Este monitoreo fue llevado a cabo dentro del marco del Programa del C.A.B.E. (Comité Argentino de Bocio Endémico, ex-CACDDI) patrocinado por Química Montpellier S.A., habiéndose realizado en dos ciudades del noreste de la provincia de Chubut, los días 15 y 16 de abril de 2004. Las poblaciones estudiadas fueron Puerto Madryn y Trelew. Contó con la participación, en "terreno", de 2 médicas y 2 bioquímicas, como representantes locales, mientras que del CACDDI fue, desde Buenos Aires, el Coordinador del Programa (H.N.). La distribución de las tareas fue acorde con lo llevado a cabo en los relevamientos anteriores [1-18].

Material y Métodos

Se palpó el cuello de 493 niños de la Escuela Provincial Nº 49 "Francisco Pascasio Moreno", de

Puerto Madryn, y de 175 de la Escuela Provincial Nº 157 "Gobernador Jorge José Gallina", de Trelew. La cifra alcanzada en esta región de la provincia de Chubut fue de 668 niños palpados. En todas las escuelas fue equivalente el número de varones y mujeres, cuyas edades oscilaron entre los 5 y 15 años.

Las palpaciones fueron realizadas por el conjunto de los médicos participantes. Sin embargo, al igual que en relevamientos anteriores[3-18] y con la finalidad de aunar criterios para todo el Programa Nacional, se tomó como única referencia la palpación de H.N. La metodología usada en este relevamiento se basó en el trípode clásico (palpación tiroidea, recolección de orina y de muestras de sal de consumo hogareño) tal cual fuera descrito en una publicación anterior[1].

En la fig.1 se observa la distribución por edades de los alumnos estudiados en las dos ciudades. Se determinó la yoduria en muestras casuales de orina, emitidas por los niños una vez que fueron palpados (161 en Puerto Madryn y 139 en Trelew). Se midió el contenido de yodo en 467 muestras de sal de consumo hogareño de Puerto Madryn y en 161 de Trelew.

Las yodurias fueron determinadas en Buenos Aires en el Hospital San Juan de Dios, mientras que el contenido de yodo en las muestras de sal fue analizado en Córdoba a través del Dr. Rolando Pécora.

Resultados

La prevalencia de bocio fue de 3,9 % en los alumnos de Puerto Madryn y de 2,9 % en los de Trelew (Fig.2). El examen palpatorio de los niños reveló la existencia de bocio grado 1 solamente. No hubo relación alguna entre la frecuencia de bocio y la edad y sexo de los alumnos, como tampoco entre bocio y yodurias.

Yodurias:

El contenido de yodo urinario promedio de los escolares de ambas localidades fue de 188±95,8(DS) μg/L para Puerto Madryn, con una mediana de 171 μg/L, y de 245±102,3 μg/L para Trelew, cuya mediana fue de 196 μg/L.

Contenido de yodo en la sal de consumo hogareño:

El contenido de yodo de las sales que aportaron los alumnos, si bien varió según la marca de sal utilizada, tuvieron un nivel relativamente adecuado de yodo en aquellas de consumo masivo. De esta manera, observamos que en la localidad de Puerto Madryn el promedio de yodo en la sal, tomada en conjunto, fue de 32,0 ± 10,9 mg/Kg, mientras que para Trelew fue de 31,5 ± 8,5 mg/Kg. Al analizar las concentraciones de yodo <15 mg/Kg, observamos que fue del 9 % en Puerto Madryn y del 5 % en Trelew. Teniendo en cuenta la línea

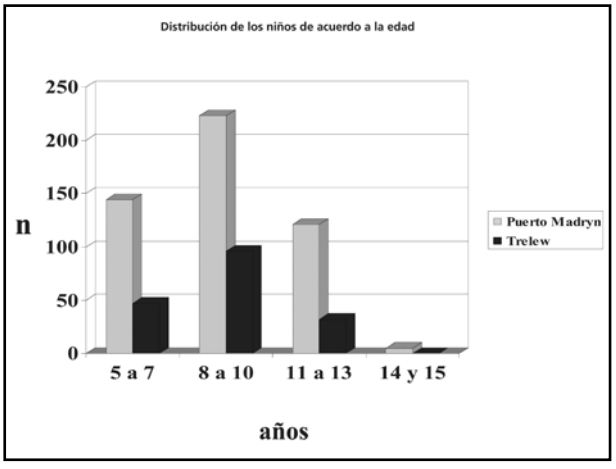

Fig. 1. Distribución de alumnos por edad. Gris = Puerto Madryn; Negro = Trelew.

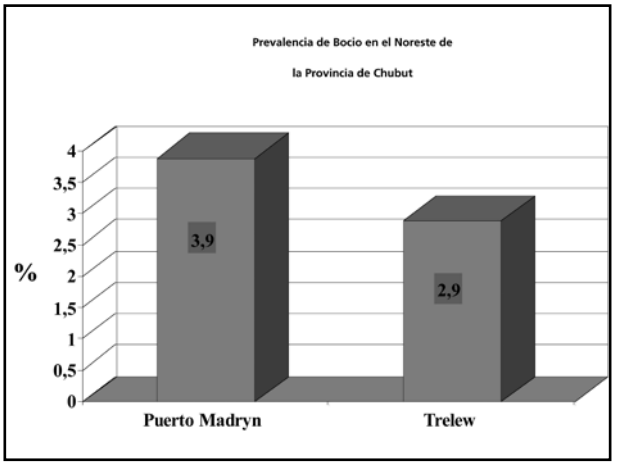

Fig. 2. Prevalencia de bocio.

de corte del 10 % que fija el ***ICCIDD*** [19] como valor óptimo, podemos observar que la situación de ambas poblaciones es satisfactoria. En la tabla 1 se muestra el consumo de sal según la marca comercial, mientras que en la tabla 2 se detallan los diferentes parámetros del contenido de yodo en cada una de esas marcas.

Tabla 1. Consumo de sal según la marca

Marca	Localidad	
	Trelew	**Puerto Madryn**
Celusal®	46,4 %	40,2 %
Dos Anclas®	21,7 %	23,0 %
Leader Price®	4,8 %	9,0 %
Cuesta Blanca®	10,2 %	3,7 %
Cliper®	-	3,5 %
Dos Estrellas®	0,6 %	2,7 %
Rinsal®	6,0 %	1,4 %
La Lobería®	1,8 %	1,0 %
Colosal®	-	0,4 %
Neo Sal®	-	0,4 %
Tresal®	0,6 %	0,4 %
Norte®	4,8 %	0,4 %
Salitral®	-	0,2 %
?	3,0 %	13,6 %

Tabla 2. Contenido de yodo en la sal consumida por los escolares del Noreste de la Provincia de Chubut

Marca	Cantidad (media ± D.S.) mg/Kg	% de muestras <15mg/Kg	Valor del D.S. como % de valor de la media	Rango en mg/Kg	n
Celusal®	33,5 ± 8,2	2,7	24,5	14-72	*273*
Dos Anclas®	32,6 ± 13,4	9,0	41,1	6-70	*144*
Leader Price®	28,0 ± 11	12,8	39,3	4-47,6	*47*
Cuesta Blanca®	31,1 ± 9	2,9	28,9	11,7-51,3	*35*
Rinsal®	28,5 ± 7,6	7,1	26,7	10-46,4	*14*
Dos Estrellas®	31,9 ± 15,2	23,1	47,6	8-56	*13*
Cliper®	24,7 ± 13,9	23,1	56,3	3-44,5	*13*
Norte®	33,2 ± 5,3	0	16	23,4-39,7	*10*
La Lobería®	21,0 ± 17,8	50	84,8	0-43,5	*6*
Tresal®	26,9 ± 10,9	0	40,5	19,5-39,5	*3*
Colosal®	12,5	100	-	11,7-13,3	*2*
Neo Sal®	14,1	100	-	14-14,2	*2*
Salitral®	46,2	0	-	-	*1*
?	31,3 ±10,7	4,9	34,2	4,3-62	*61*

Discusión

La profilaxis con sal yodada [20] ha mejorado ostensiblemente la ingesta de yodo en el país. Actualmente, el consumo de sales correctamente yodadas ha permitido llevar las yodurias a niveles óptimos. Si bien en esta región de la Patagonia argentina era previsible de que no hubiese bocio endémico por deficiencia de yodo, el presente estudio pudo confirmar fehacientemente esa presunción. Analizando las concentraciones de yodo <15 mg/Kg, en las sales

traídas por los alumnos desde sus hogares, observamos que estuvieron por debajo de esa cifra solamente el 9 % de las muestras de Puerto Madryn y el 5 % de las de Trelew. Teniendo en cuenta la línea de corte del 10 % que fija el *ICCIDD* [19] como valor óptimo, podemos observar que la situación de ambas poblaciones es satisfactoria. Sin embargo, debemos puntualizar que varias de las marcas locales consumidas no cumplían con estos requisitos. Tal vez, por su bajo consumo, no llegaron a tener un efecto negativo en la masa poblacional estudiada. Por tal motivo, concluimos que en estas dos ciudades del noreste de la provincia de Chubut no existe una prevalencia de bocio aumentada, por lo que puede afirmarse que esta región se encuentra libre de bocio endémico.

Agradecimiento

Agradecemos a la Sra. Norma A. Velásquez Acuña por su valiosa cooperación en el desarrollo y ejecución de este relevamiento. Asimismo, vaya también al Sr. Mario Tomaíno, miembro de la Dirección Médica de Química Montpellier S.A., nuestro profundo agradecimiento por su inestimable tarea en la programación logística de esta campaña. Al mismo tiempo, hacemos extensivo nuestro reconocimiento al Dr. Héctor Ascierto, Director Médico de Química Montpellier, quien con su fundamental apoyo hizo posible que este monitoreo se haya concretado. También agradecemos al Técnico Sr. Abel Solodovsky por su activa participación en la medición de las yodurias.

Referencias

1. **Pereyra A. y col.** Monitoreo de DDI en Resitencia, prov. de Chaco (1999). Rev. Argent. Endocrinol. Metab., 39:121, 2002
2. **Bollada P. y col.** Monitoreo de DDI en la pcia. de Catamarca (1999).Rev. Argent. Endocrinol. Metab., 39:181, 2002
3. **Mascaró P. y col.** Monitoreo de DDI en la Costa Patagónica (1999). Rev. Argent. Endocrinol. Metab., 39: 243, 2002
4. **Escalada L. F. y col.** Monitoreo de DDI en la provincia de Misiones (2000). Rev. Argent. Endocrinol. Metab., 40: 44, 2003
5. **Morando J.D. & col.** Monitoreo de DDI en la provincia de San Juan (2000). Rev. Argent. Endocrinol. Metab., 40:190, 2003
6. **Spegni S. y col.** Monitoreo de DDI en la Cordillera Rionegrina (2000). Rev. Argent. Endocrinol. Metab., 40: 263, 2003
7. **Hereñú M. y col.** Monitoreo de DDI en el Sur de la provincia de Mendoza (2000). Rev. Argent. Endocrinol. Metab., 41: 47, 2004
8. **Ortiz Arzelán A. y col.** Monitoreo de DDI en la provincia de Córdoba (2001). Rev. Argent. Endocrinol. Metab., 41: 113, 2004
9. **Bertrand B. y col.** Monitoreo de DDI en el Alto Valle del Río Negro (2001). Rev. Argent. Endocrinol. Metab., 41: 171, 2004
10. **Lucero E. y col.** Monitoreo de DDI en la provincia de San Luis (2001). Rev. Argent. Endocrinol. Metab., 42: 116, 2005
11. **Basbus M. C. y col.** Monitoreo de DDI en la provincia de Jujuy (2002) Rev. Argent. Endocrinol. Metab., 42: 172, 2005
12. **Rank J. E. y col.** Monitoreo de DDI en la provincia de Tucumán (2002) Rev. Argent. Endocrinol. Metab., 43: 54, 2006
13. **Melado G. E. y col.** Monitoreo de DDI en la provincia de La Pampa (2002). Rev. Argent. Endocrinol. Metab., 43: 110, 2006
14. **Vera O. y col.** Monitoreo de DDI en el sur de la provincia de Santa Cruz (2002) Rev. Argent. Endocrinol. Metab., 43: 234, 2006
15. **Fares Taie A. y col.** Monitoreo de DDI en Mar del Plata (2003) Rev. Argent. Endocrinol. Metab., 44: 48, 2007
16. **Atencia J.L. y col.** Monitoreo de DDI en la provincia de Formosa (2003) Rev. Argent. Endocrinol. Metab., 44: 108, 2007
17. **Tolkachier A. y col.** Monitoreo de DDI en la provincia de Entre Ríos (costa del río Uruguay) (2003). Rev. Argent. Endocrinol. Metab., 44: 252, 2007
18. **Vera O. y col.** Monitoreo de DDI en el Noroeste de la provincia de Santa Cruz (2003). Rev. Argent. Endocrinol. Metab., 45: 49, 2008
19. **Pretell E. A. y col.** Consenso sobre los desórdenes por deficiencia de yodo en Latinoamérica. Criterios de evaluación y monitoreo para su erradicación sostenida. Rev. Argent. Endocrinol. Metab., 35:239, 1998.
20. **Salvaneschi J. P.** La Ley Nacional 17259. Rev. Argent. Endocrinol. Metab., 40:268, 2003