
Diagnóstico diferencial de la hiperandrogenemia mediante inhibición hipofiso-ovárica y estimulación hipofiso-adrenal

Differential diagnosis of hyperandrogenaemia through hypophysial-ovarian inhibition and hypophysial-adrenal stimulation

J. Salvador, M. Sopena, M.L. Esparza, R. Alvarez, N. Díez, F. Gómez, A. Calleja, E. Moncada

INTRODUCCIÓN

La dificultad que entraña el diagnóstico diferencial de los síndromes hiperandrogénicos proviene del origen mixto –adrenal y ovárico– de la mayoría de metabolitos androgénicos, de la coexistencia de alteraciones adrenales y ováricas y de las posibles interrelaciones existentes entre la esteroidogénesis de ambas glándulas. Los intentos de deslindar la producción de uno u otro origen mediante administración de glucocorticoides, compuestos estrógeno-gestagénicos, ACTH o gonadotropina coriónica han resultado carentes de especificidad. El empleo de análogos de GnRH ofrece, merced a su capacidad de estimular precozmente e inhibir en una fase más tardía la secreción gonadotrópica y la esteroidogénesis ovárica, la posibilidad de separar la contribución de esta glándula a la tasa circulante de andrógenos. Algunos autores^{1,2} han aplicado este procedimiento combinado con la administración de ACTH para definir un patrón de respuesta propio de las disfunciones adrenales y ováricas. Sin embargo, existen dudas acerca de un

posible efecto modulador de los andrógenos ováricos sobre la biosíntesis adrenal, lo que potencialmente puede llevar a errores en la interpretación del origen de la hiperandrogenemia. Se han sugerido mecanismos mediados por alteraciones en la sensibilidad cortical a ACTH y otros basados en influencias directas sobre los sistemas enzimáticos que catalizan la síntesis de andrógenos de procedencia adrenal como el sulfato de Dehidroepiandrosterona^{3,4}. El empleo del péptido liberador de ACTH (CRH) proporciona la posibilidad de estimular la esteroidogénesis adrenal a través de la liberación de ACTH endógena, habiéndose demostrado eficaz en promover mediante este efecto la síntesis de cortisol y metabolitos androgénicos.

El objetivo del presente trabajo consiste en valorar la capacidad diagnóstica del análogo de GnRH triptorelina en su fase estimuladora e inhibidora de la secreción gonadotrópica y esteroidogénesis ovárica y en conocer la posible interacción entre la esteroidogénesis adrenal y ovárica, evaluando la influencia del bloqueo gonado-

ANALES Sis San Navarra 1999, 22 (Supl. 3): 131-138.

Departamento de Endocrinología. Clínica Universitaria de Navarra.

Correspondencia:

Dr. J. Salvador Rodríguez
Departamento de Endocrinología
Clínica Universitaria de Navarra
Avda. Pío XII s/n
31080 Pamplona
Tfno. 948 255400, ext. 4481
Fax 948 272294

trópico sobre la respuesta hormonal a la administración de CRH. Con el fin de buscar patrones específicos de respuesta el estudio se planteó en dos grupos de mujeres hirsutas de comportamiento clásico como son el hirsutismo idiopático y el hiperandrogenismo funcional ovárico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

Se han estudiado un total de 20 mujeres con hirsutismo, con puntuación superior a 8 según la escala de Moncada³. De acuerdo con una evaluación hormonal inicial se separaron en dos grupos: 10 pacientes con menstruaciones regulares, sin hiperandrogenemia y cociente LH/FSH en la fase folicular precoz inferior a 2 (Grupo 1) y 10 pacientes con elevación de testosterona total, testosterona libre, androstendiona o de DHEAS, es decir con hiperandrogenemia, alteraciones menstruales y cociente LH/FSH superior a 2 (Grupo 2). Las características de edad ($25,6 \pm 1,7$ vs. $22,4 \pm 1,2$ años), índice de masa corporal ($26,4 \pm 1,7$ vs. $27,2 \pm 2,2$ Kg/m²) e intensidad del hirsutismo ($10,3 \pm 0,8$ vs. $8 \pm 0,3$) fueron comparables en ambos grupos. Mientras ninguna paciente encuadrada en el Grupo 1 presentó anomalías significativas en la ecografía ovárica realizada, 6 de 10 pacientes del Grupo 2 cumplían criterios ecográficos compatibles con poliquistosis ovárica. Ninguna de las pacientes escogidas presentaban estigmas sugestivos de enfermedad endocrino-metabólica alguna ni había seguido tratamientos hormonales por un período previo mínimo de 6 meses.

Métodos

Tras obtener su consentimiento informado todas las pacientes fueron sometidas al mismo protocolo de pruebas funcionales que se iniciaron en todos los casos en la fase folicular precoz del ciclo menstrual. Tras realizar una extracción basal para determinación de testosterona total y libre, androstendiona, 17-hidroxiprogesterona (17-OHP), androstendiona, estrona, estradiol, sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS), glucurónido de androstenediol, prolactina, cortisol y ACTH, se llevó a

cabo un test de hCRH (100 microgramos de h-CRH i.v. Clinalfa) para valoración de la respuesta de cortisol, ACTH, 17-hidroxiprogesterona y DHEAS. Las mismas exploraciones fueron repetidas a los 21 días de la inyección intramuscular de 3,75 mg de triptorelina (Decapeptyl. Lasa. España). Adicionalmente se realizaron estimaciones a las 4 horas (FSH y LH) y a las 24 horas y 28 horas de la administración de triptorelina (FSH, LH, estrona, estradiol, androstendiona, 17-OHP, DHEAS) con el fin de valorar la fase de estimulación inducida por el análogo.

Las determinaciones de testosterona total y libre (BYK Sangten Diagnostics), androstendiona, DHEAS (Diagnostic System Laboratories), estrona y estradiol, 17-hidroxiprogesterona y cortisol (Serono Diagnostics) fueron llevadas a cabo por radioinmunoensayo mediante el empleo de kits comerciales. Las determinaciones de ACTH (Nichols Institute) y prolactina (Serono Diagnostics) se realizaron mediante ensayo inmunoradiométrico. Los niveles de FSH y LH se estimaron mediante enzimoimmunoensayo (Abbot).

Los datos obtenidos se presentan como media \pm error standard. Se realizaron estudios comparativos entre los niveles hormonales de los grupos 1 y 2 obtenidos antes de la administración de triptorelina. Se confrontaron los datos relativos a la respuesta estimuladora e inhibidora de esteroides a triptorelina en los dos grupos. Se evaluaron las diferencias obtenidas en cada grupo entre la respuesta hormonal a la administración de CRH antes y después de la inyección de triptorelina comparando el efecto de dicha manipulación en los grupos 1 y 2.

Los estudios comparativos fueron llevados a cabo mediante test de Wilcoxon. Las correlaciones entre variables fueron estudiadas aplicando el coeficiente de correlación de Spearman.

RESULTADOS

Niveles hormonales basales

Las pacientes del Grupo 2 se caracterizaron por mostrar niveles basales de LH ($12,66 \pm 1,22$ vs. $3,81 \pm 0,78$ mU/L. $p < 0,001$).

Tablas 1 y 2), cociente LH/FSH ($3,86 \pm 0,68$ vs. $0,66 \pm 0,11$, $p < 0,01$), testosterona total ($1,58 \pm 0,1$ vs. $0,85 \pm 0,1$ ng/ml. $p < 0,01$) y libre ($3,54 \pm 0,33$ vs. $1,98 \pm 0,33$ pg/ml. $p < 0,05$), 17-hidroxiprogesterona ($1,97 \pm 0,27$ vs. $0,85 \pm 0,1$ ng/ml. $p < 0,01$), estrona ($88,2 \pm 20,8$ vs. $63,4 \pm 10,02$ pg/ml) y estradiol ($63,8 \pm 8,9$ vs. $27,9 \pm 2,4$ pg/ml. $p < 0,01$) superiores a las del Grupo 1. En cambio, los niveles de FSH ($3,76 \pm 0,47$ vs. $5,25 \pm 0,64$ mU/L), androstendiona, DHEAS, glucurónido de androstenediol y prolactina ($21,9 \pm 6,4$ vs. $20,5 \pm 2,6$ ng/ml) no mostraron diferencias de significación entre grupos (Tablas 1 y 2).

Tabla 1. Niveles hormonales medios obtenidos en el Grupo 1. Los asteriscos denotan la significación respecto al valor basal. * $P < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Hormona	Estimulación con Triptorelina				Supresión con Triptorelina
	Basal	4 horas	24 horas	28 horas	21 días
Testosterona total	$0,85 \pm 0,1$				$0,69 \pm 0,08$
Testosterona libre	$1,98 \pm 0,33$				$1,92 \pm 0,29$
Androstendiona	$3,56 \pm 0,55$		$4,25 \pm 0,6$	$3,79 \pm 0,27$	$2,94 \pm 0,42$
Estrona	$63,4 \pm 10,02$		$98,8 \pm 12,5^{**}$	$93,1 \pm 9,71^{**}$	$54,6 \pm 7,72$
Estradiol	$27,9 \pm 2,42$		$141 \pm 28,85^{**}$	$138,4 \pm 29,9^{**}$	$28,3 \pm 7,1$
Androstanediol	$5,94 \pm 1,16$				$4,79 \pm 0,67$
FSH	$5,25 \pm 0,64$	$21,27 \pm 2,27^{***}$	$12,96 \pm 1,39^{***}$	$11,5 \pm 1,21^{***}$	$2,22 \pm 0,38^*$
LH	$3,81 \pm 0,78$	$69,23 \pm 10,1^{***}$	$39,38 \pm 6,9^{***}$	$30,8 \pm 6,5^{**}$	$1,05 \pm 0,28^{**}$
17 Hidroxiprog.	$0,85 \pm 0,1$		$2,44 \pm 0,32^{***}$	$2,10 \pm 0,24^{***}$	$0,73 \pm 0,14$
DHEAS	$3,89 \pm 0,34$		$3,94 \pm 0,49$	$4,04 \pm 0,52$	$3,60 \pm 0,38$
Prolactina	$20,53 \pm 2,60$				$11,57 \pm 1,18^{**}$

Tabla 2. Niveles hormonales medios antes y después del tratamiento con Triptorelina en el Grupo 2. Los asteriscos denotan la significación respecto al valor basal. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Hormona	Estimulación con Triptorelina				Supresión con Triptorelina
	Basal	4 horas	24 horas	28 horas	21 días
Testosterona total	$1,58 \pm 0,1$				$1,06 \pm 0,06^{**}$
Testosterona libre	$3,54 \pm 0,33$				$1,81 \pm 0,23^{**}$
Androstendiona	$3,89 \pm 0,42$		$4,85 \pm 0,5^*$	$4,36 \pm 0,53$	$2,56 \pm 0,31^{**}$
Estrona	$88,2 \pm 20,8$		$140,1 \pm 25,6^*$	$128,6 \pm 27,9$	$35,4 \pm 5,2^*$
Estradiol	$63,8 \pm 8,9$		$156,2 \pm 27,8^{**}$	$152,2 \pm 28,1$	$30,3 \pm 3,8^*$
Androstanediol	$8,2 \pm 1,79$				$4,19 \pm 1,1^{**}$
FSH	$3,76 \pm 0,47$	$14,3 \pm 1,6^{***}$	$9,67 \pm 1,27^{***}$	$8,72 \pm 1,17$	$1,16 \pm 0,19^{***}$
LH	$12,6 \pm 1,2$	$144 \pm 19,4^{***}$	$81,8 \pm 15,3^{**}$	$61,2 \pm 10,4$	$1,31 \pm 0,2^{***}$
17 Hidroxiprog.	$1,97 \pm 0,27$		$5,26 \pm 0,69^{***}$	$4,79 \pm 0,58$	$1,31 \pm 0,25$
DHEAS	$2,79 \pm 0,42$		$2,53 \pm 0,3$	$2,46 \pm 0,33$	$2,58 \pm 0,33$
Prolactina	$21,9 \pm 1,1$				$11,7 \pm 1,53$

Respuesta hormonal a la administración de hCRH

La administración de hCRH indujo una elevación significativa de los niveles de ACTH y cortisol tanto en el Grupo 1 como en el Grupo 2, obteniéndose para ambas hormonas diferencias significativas a par-

tir de los 30 minutos de administrado el estímulo respecto al valor basal ($p < 0,05$ a $p < 0,001$), demostrando normalidad en la función corticotropa. No se advirtieron diferencias ni en los niveles basales o estimulados de ACTH y cortisol entre ambos grupos. El cociente incremento ACTH/-

incremento cortisol fue ligeramente superior en el Grupo 2 ($10,6 \pm 5,8$ vs. $5,9 \pm 0,7$ pNS). La respuesta de 17-OHP a hCRH fue menos abrupta que las correspondientes a cortisol y ACTH, observándose no obstante, elevaciones significativas respecto al valor basal en ambos grupos. Tanto el nivel basal como las concentraciones de 17-OHP tras hCRH fueron superiores en el Grupo 2 ($p < 0,05$). No obstante, su incremento absoluto entre el nivel basal y el pico máximo alcanzado tras hCRH no mostró diferencias entre ambos grupos (Grupo 2: $0,65 \pm 0,16$; Grupo 1: $0,73 \pm 0,15$ ng/ml. pNS). El cociente incremento de 17-OHP/incremento de cortisol fue similar en ambos colectivos (Grupo 1: $0,1 \pm 0,01$; Grupo 2: $0,2 \pm 0,13$). El comportamiento de DHEAS fue similar en ambos grupos. Aunque las concentraciones fueron levemente superiores en el Grupo 1, no se demostraron diferencias de significación. El cociente incremento de DHEAS/incremento de cortisol fue del mismo rango en el Grupo 1 y 2 (Grupo 1: $0,1 \pm 0,03$; Grupo 2: $0,045 \pm 0,01$).

Sobrecarga oral de glucosa

Los niveles medios de glucemia e insulínea tras la sobrecarga oral de glucosa fueron similares en ambos grupos. Se detectaron dos casos de intolerancia hidrocarbonada en el Grupo 1 y uno en el Grupo 2. El grupo 2 mostró una liberación superior de insulina especialmente a partir de los 60 minutos de administrada la glucosa, sin que el fenómeno tuviera significación. Un total de 5 pacientes en cada grupo evidenció retraso en la secreción de insulina manifiesto por alcanzar el valor máximo con posterioridad a los 60 minutos de la ingestión de glucosa.

Efecto de la administración de Triptorelina sobre los niveles de gonadotropinas, estrógenos y andrógenos

La administración de Triptorelina indujo una elevación significativa respecto al valor basal de FSH y LH que fue máxima a las 4 horas de la inyección. La respuesta de FSH fue superior en el Grupo 1 ($21,2 \pm 2,2$ vs. $14,3 \pm 1,6$ mU/L. $p < 0,05$), mientras que la de LH lo fue, en el Grupo 2 ($144 \pm 19,4$ vs. $69,2 \pm 10,1$ mU/L. $p < 0,05$. Fig. 1). Se observó

correlación positiva entre el valor basal y la estimulación máxima en el conjunto de las 20 mujeres estudiadas ($r = 0,42$, $p < 0,01$). La elevación de esteroides androgénicos y estrogénicos fue máxima a las 24 horas de la administración de Triptorelina. La respuesta máxima de 17-OHP fue superior en el Grupo 2 ($5,2 \pm 0,6$ vs. $2,4 \pm 0,3$ ng/ml. $p < 0,01$. Fig. 1) y se correlacionó con la de LH ($r = 0,61$, $p < 0,001$), mientras que la de androstendiona alcanzó significación respecto al valor basal ($4,8 \pm 0,5$ vs. $4,2 \pm 0,6$ ng/ml. $p < 0,05$) solo en el Grupo 2, siendo los dos únicos esteroides que exhibieron rasgos diferenciales entre ambos grupos en la fase de estimulación. Tanto el nivel de estrona como el de estradiol se vieron igualmente incrementados en ambos colectivos. En la fase de inhibición, estimada a los 21 días de la inyección de Triptorelina, se observó marcada reducción de FSH y LH (Fig. 1). Se objetivó reducción estadística de los niveles de testosterona total y libre ($p < 0,01$), androstendiona ($p < 0,01$), estrona ($p < 0,05$), estradiol ($p < 0,01$) y glucurónido de androstanediol ($p < 0,01$) respecto al valor pretratamiento únicamente en el Grupo 2. La concentración de DHEAS permaneció inmodificada en las fases de estimulación e inhibición en ambos grupos. Los niveles de prolactina descendieron de forma similar en ambos grupos tras tratamiento con Triptorelina.

Respuesta hormonal a hCRH tras tratamiento con triptorelina

Tanto los valores basales como la respuesta de ACTH, cortisol, 17-OHP y DHEAS a hCRH fueron idénticos a los estimados antes de la administración del análogo de GnRH en el Grupo 1. En cambio, el tratamiento con Triptorelina indujo un descenso significativo del nivel basal de ACTH y de la respuesta de cortisol ($p < 0,05$), ACTH ($p < 0,05$) y 17-OHP ($p < 0,01$) a la inyección de hCRH en las pacientes del Grupo 2 (Fig. 2). No se demostró correlación entre el decremento de la respuesta de ACTH y el de cortisol. La respuesta de DHEAS a hCRH descendió levemente sin alcanzar significación en ninguno de los grupos estudiados. Tanto los incrementos absolutos de cortisol, 17-OHP y DHEAS como el cociente incremento de 17-OHP / incremento de

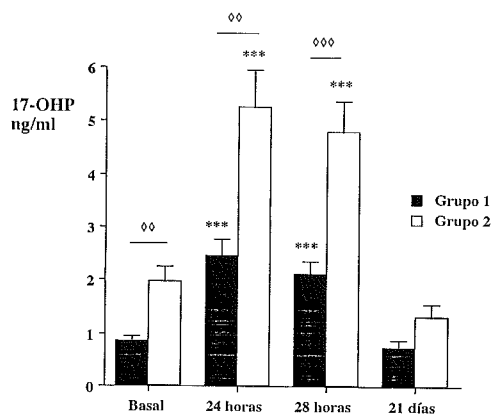
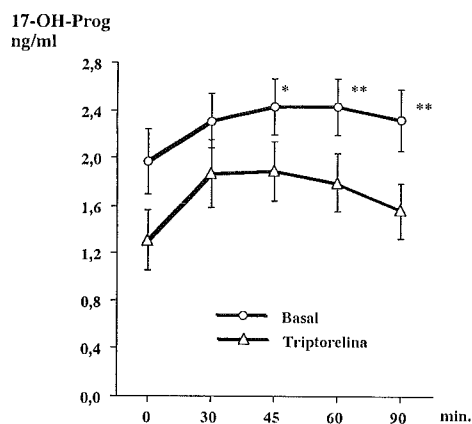
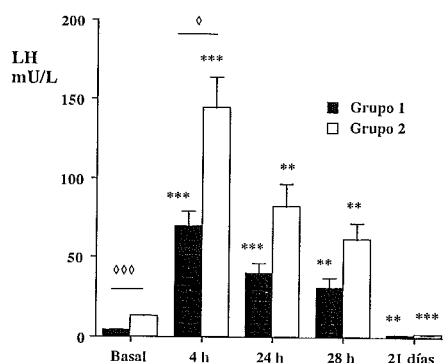
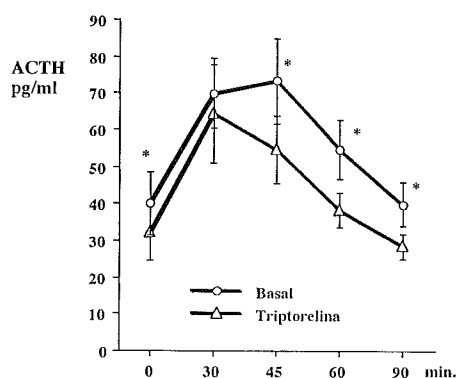


Figura 1. Respuesta de LH y 17-OHP a la administración de Triptorelina en los Grupos 1 y 2. Significación respecto a valores basales: ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$. Significación entre grupos: ‡ $p < 0,05$; †† $p < 0,01$; ††† $p < 0,001$.

Figura 2. Respuesta de ACTH y 17-OHP a hCRH antes y después de tratamiento con Triptorelina en pacientes del Grupo 2. Significación entre prueba pre y post-tratamiento: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

cortisol o el incremento de DHEAS/ incremento de cortisol permanecieron inmodificados tras el tratamiento con Triptorelina.

DISCUSIÓN

Las diferencias en el patrón hormonal basal de gonadotropinas y andrógenos observadas entre ambos grupos es acorde con su diagnóstico, que se corresponde con posiciones muy distantes dentro del marco de los síndromes hiperandrogénicos. La superior concentración de 17-OHP observada en el Grupo 2 es compatible

con el hecho según el cual entre 40 y 60% de pacientes con síndrome del ovario poliquístico muestran elevación de andrógenos de procedencia adrenal,^{3,6} no descartándose una contribución ovárica derivada de disregulación del citocromo P45017alfa¹⁷. La elevación del nivel de estrona y especialmente estradiol en las pacientes del Grupo 2 es compatible con un estado hiperestrogénico que se ha descrito en pacientes con síndrome del ovario poliquístico⁸. Aunque los criterios clínicos de selección aplicados en el presente estu-

dio separó dos colectivos de distintas características hormonales, no se advirtieron diferencias en la secreción de insulina basal o su respuesta a la sobrecarga oral de glucosa. Es posible que la prevalencia de sobrepeso (50% del total de pacientes estudiadas con distribución similar en ambos grupos), contribuya a amortiguar las diferencias esperadas en la tolerancia hidrocárbónica y secreción de insulina entre pacientes con hirsutismo idiopático e hiperandrogenismo funcional ovárico. Este estudio contrasta con observaciones previas que han sugerido que las pacientes con síndrome del ovario poliquístico muestran exagerada respuesta de cortisol y ACTH a CRH⁹ cuando se comparan con un colectivo de mujeres normales. La ausencia de observaciones respecto a la respuesta obtenida en mujeres con hirsutismo idiopático impiden valorar si los datos del presente estudio constituyen una discrepancia real respecto a los de Lanzzone y cols⁹, si bien son indicativos de que la intensidad de la hiperandrogenemia no constituye en sí mismo un elemento determinante de la magnitud de la respuesta hipofiso-adrenal. La superior concentración basal de 17-OHP mostrada por el Grupo 2 respecto al Grupo 1 se mantuvo inmodificada a lo largo de toda la curva de estimulación, no observándose diferencias en los incrementos absolutos de dicho metabolito en respuesta a hCRH. Estos datos son compatibles con una excesiva fuente de producción de 17-hidroxiprogesterona en las pacientes del Grupo 2 que simultáneamente mantienen una capacidad adrenal para la producción de este metabolito similar a la mostrada por el Grupo 1, sugiriendo un origen no adrenal como fuente de la excesiva concentración basal observada en el Grupo 2 tal y como se ha hipotetizado tras la realización de estudios similares¹.

El mantenimiento de los valores de DHEAS en un rango similar a lo largo de las muestras obtenidas tras inyección de hCRH en ambos grupos resta importancia a la consideración de un posible efecto distractor de la pulsatilidad sobre la estimación de sus valores basales. De acuerdo con estos resultados, la estimación de la respuesta estimuladora de FSH, LH, 17-

OHP y androstendiona a la administración de Triptorelina se presenta como un método útil para diseccionar la contribución ovárica, hallazgo concordante con estudios previos^{1,10}. La respuesta gonadotrópica debe ser evaluada a las 4 horas, mientras que la correspondiente a esteroides androgénicos y estrogénicos ha de estimarse a las 24 horas, no aportando ventajas la realización de determinaciones más tardías para evaluar la fase de estimulación, aspecto acorde con estudios previos¹¹.

La hiperrespuesta de 17-OHP a Triptorelina y su relación con la de LH es sugestiva de una excesiva liberación del metabolito por parte de su compartimento ovárico, aspecto compatible con actividad aumentada del citocromo P450c17alfa^{7,10}. La falta de respuesta estimuladora de DHEAS a Triptorelina argumenta en favor de un efecto estimulador exclusivo del análogo y de la elevación de LH que su administración induce, sobre la esteroidogénesis ovárica, no existiendo sospecha inicial de que afecte en esta fase la síntesis de andrógenos de procedencia adrenal^{11,12}. La evaluación de la respuesta inhibitoria de testosterona total y libre, androstendiona y glucurónido de androstanediol a Triptorelina constituye un elemento diferencial entre los dos grupos estudiados, y por tanto posee interés diagnóstico. El superior descenso de testosterona libre respecto al de testosterona total obtenidos a los 21 días del tratamiento con Triptorelina en el Grupo 2, puede deberse a alteraciones en el nivel de proteína transportadora de hormonas sexuales, si bien no se ha descrito efecto significativo en este sentido bajo tratamiento con triptorelina¹¹.

El nivel final de testosterona total permaneció por encima del observado en las pacientes del Grupo 1, al igual que se ha observado en otros estudios con respecto a grupos de mujeres normales¹³. Aun cuando es factible que con nuevas dosis de triptorelina se obtenga una reducción mayor de testosterona, no es descartable una contribución adrenal a su concentración circulante y por tanto no dependiente de la secreción gonadotrópica. Estudios previos han puesto de manifiesto que el subgrupo de pacientes con hiperandrogenismo funcional ovárico y niveles elevados de

DHEAS experimentan reducciones significativas de este metabolito tras administración de análogos de GnRH^{2,13}.

Nuestra casuística de pacientes hirsutas reveló únicamente cinco pacientes con niveles basales ligeramente elevados de DHEAS cuya respuesta fue heterogénea, por lo que no es posible evaluar dicha posibilidad. La inmodificación de la concentración de DHEAS tras estimulación o supresión gonadotrópica argumenta en contra de la influencia de la esteroideogénesis ovárica sobre su síntesis o secreción en los grupos estudiados. La heterogeneidad de las características de las pacientes con hiperandrogenismo ovárico pueden justificar la controversia existente en la literatura en este sentido. Los niveles basales de prolactina experimentaron un discreto descenso tras tratamiento con Triptorelina tal y como sucede en otros grupos de mujeres normales¹⁴. Las pacientes del Grupo 2 evidenciaron una reducción en los niveles basales de ACTH y en la respuesta de ACTH y cortisol a hCRH con respecto a los valores encontrados previamente a la administración de Triptorelina. Aun cuando existen datos controvertidos respecto a la influencia estimuladora del tono estrogénico sobre la actividad hipotálamo-hipófiso-adrenal^{15,16}, nuestros resultados sugieren que dicho efecto modulador tiene lugar en condiciones concretas como es el hiperandrogenismo funcional ovárico, lo que es compatible con los datos de Wilson¹⁵. Es pues factible, que aunque no se adviertan diferencias en la secreción de ACTH y cortisol entre los grupos 1 y 2, las peculiares características del entorno hormonal de las pacientes del Grupo 2 (hiperandrogenemia, aumento de estrógenos, desequilibrio FSH/LH) favorezcan un efecto estimulador del eje hipófiso-adrenal que desaparece tras tratamiento con Triptorelina y que en algunos casos puede ser responsable de una cierta hiperactividad en la secreción de ACTH o en la respuesta de metabolitos androgénicos a su estimulación evidenciable en algunos colectivos con poliquistosis ovárica⁹. Dado el comportamiento de la secreción de ACTH en el Grupo 2, no es descartable que la reducción en la actividad corticotropa posea influencia sobre el descenso de 17-OHP

que acompaña al tratamiento con Triptorelina. Sin embargo, esta posibilidad es poco probable dado el mantenimiento de sus incrementos tras estimulación con hCRH.

La ausencia de influencia de la inhibición gonadotrópica sobre los parámetros intrínsecos de la respuesta de 17-OHP a hCRH avala la procedencia ovárica de su elevación basal y de sus variaciones tras la administración de Triptorelina en las pacientes del Grupo 2. La inmodificación de los niveles tanto basales como estimulados por hCRH de DHEAS es indicativa de que las fluctuaciones de este metabolito son independientes de la secreción gonadotrópica. Estos resultados sugieren que la esteroideogénesis adrenal estimulada por la secreción endógena de ACTH no se ve influenciada por la manipulación de la biosíntesis esteroidea ovárica. En resumen, los resultados del presente estudio permiten concluir que la inducción de estimulación e inhibición gonadotrópica tras la administración de triptorelina constituye un procedimiento diagnóstico de utilidad para evaluar el componente ovárico de los cuadros hiperandrogénicos. Su efecto tiene lugar sobre la esteroideogénesis ovárica, no interfiriendo con la respuesta adrenal de 17-OHP ni DHEAS a hCRH. Sin embargo, su administración reduce la secreción de ACTH y cortisol estimulada por hCRH, lo que aboga por un papel modulador de los esteroides gonadales sobre el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal.

BIBLIOGRAFÍA

1. ESCOBAR-MORREALE H, PAZOS F, POTAU N, GARCIA-ROBLES R, SANCHO JM, VARELA C. Ovarian suppression with triptorelin and adrenal stimulation with adrenocorticotropin in functional hyperandrogenism: role of adrenal and ovarian cytochrome P450c17alpha. *Fertil Steril* 1994; 62: 521-530.
2. AZZIZ R, RITTMASER RS, FOX LM, BRADLEY EL, POTTER HD, BOOTS LR. Role of the ovary in the adrenal androgen excess of hyperandrogenic women. *Fertil Steril* 1998; 69: 851-859.
3. GONZALEZ F, CHANG L, HORAB T, LOBO RA. Evidence for heterogeneous etiologies of adrenal dysfunction in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1996; 66: 354-361.

4. FRUZZETTI F, DE LORENZO D, RICCI C, TETI G. Ovarian influence on adrenal androgen secretion in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1995; 63: 734-741.
5. LORENZO EM. Familial study of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 1970; 31: 556-564.
6. CARMINA E, ROSATO F, JANNI A. Increased DHEAS levels in PCO syndrome: evidence for the existence of two subgroups of patients. *J Endocrinol Invest* 1986; 9: 5-9.
7. ROSENFELD RL, BARNES RB, CARA JF, LUCKY AV. Dysregulation of cytochrome P450c17alpha as the cause of polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1990; 53: 320-326.
8. LOBO RA, GRANGER L, GOEBELSMANN U, MISHALL DR. Elevations in unbound serum estradiol as a possible mechanism for inappropriate gonadotropin secretion in women with PCO. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52: 156-158.
9. LANZONE A, PETRAGLIA F, FULGHESU AM, CIAMPELLI M, CARUSO A, MANCUSO S. Corticotropin-releasing hormone induces an exaggerated response of adrenocorticotrophic hormone and cortisol in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1995; 63: 1195-1199.
10. BARNES RB, ROSENFELD RL, BURSTEIN S, EHRMANN DA. Pituitary-ovarian responses to nafarelin testing in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1989; 320: 559-565.
11. CASTELO BRANCO C, MARTINEZ DE OSABA MJ, MARTINEZ S, FORTUNY A. Effects of a long-acting gonadotropin-releasing hormone analog on the pituitary-ovarian-adrenal axis in women with severe hirsutism. *Metabolism* 1996; 45: 24-27.
12. EHRMANN DA, BARNES RB, ROSENFELD RL. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev* 1995; 16: 322-353.
13. CARMINA E, GONZALEZ F, CHANG L, LOBO RA. Reassessment of adrenal androgen secretion in women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 971-976.
14. CHANTILIS SJ, BARNETT-HAMM C, BYRD WE, CARR BR. The effect of gonadotropin-releasing hormone agonist on thyroid-stimulating hormone and prolactin in adult premenopausal women. *Fertil Steril* 1995; 64: 698-702.
15. WILSON EE, LITTLE BB, BYRD W, MCGEE E, CARR BR. The effect of gonadotropin-releasing hormone agonists on adrenocorticotropin and cortisol secretion in adult premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 162-164.
16. DE LEO V, LA MARCA A, TALLURI B, D'ANTONA D, MORGANTE G. Hypothalamo-pituitary-adrenal axis before and after ovariectomy in premenopausal women. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 430-435.