

11217

185 201

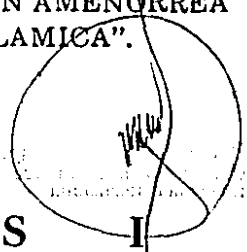


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

"INDUCCION DE OVULACION CON EL FACTOR LIBERADOR DE GONADOTROPINAS EN PACIENTES CON AMENORREA HIPOTALAMICA".

DR. SAMUEL KARCHMER K. DIRECTOR GENERAL PROFESOR TITULAR



T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE: ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA PRESENTA: MARIA GUADALUPE SIMONIN DIAZ

A s e s o r :

Dr. Antonio Espinosa de los Monteros M.



INPer

México, D. F.



Enero de 1988



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## I N D I C E

I.-	INTRODUCCION	1
II.-	OBJETIVO	10
III.-	PROTOCOLO DE ESTUDIO	11
IV.-	EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA CON EL FACTOR LIBE- RADOR DE GONADOTROPINAS	14
V.-	RESULTADOS	20
VI.-	COMENTARIO	25
VII.-	BIBLIOGRAFIA	31

## INTRODUCCION

Durante el ciclo ovárico normal, se lleva a cabo una serie de acontecimientos que aseguran un número apropiado de folículos para la ovulación; en el ovario humano, el resultado final es generalmente un folículo maduro destinado a ovular. La ovulación es el resultado de una serie de procesos que interactúan en el eje hipotálamo - hipófisis - ovario; cualquier alteración que interfiera con la función del eje, puede condicionar trastornos menstruales del tipo anovulación, irregularidades menstruales, amenorrea, etc.

Los objetivos de una evaluación diagnóstica en una pareja estéril son: descubrir la etiología de la esterilidad, establecer un pronóstico respecto a su futura fertilidad y ofrecer la terapéutica más apropiada para el caso en particular. Dentro de las causas de esterilidad, tenemos la amenorrea hipotalámica, tema del cuál nos ocuparemos en este trabajo.

La amenorrea hipotalámica se caracteriza por ausencia - de lesiones orgánicas del hipotálamo y/o hipófisis, por niveles séricos normales ó disminuidos de las hormonas luteinizante y folículo estimulante, por disminución en la relación LH/FSH y por niveles disminuidos de estrógenos; en la mayoría de

los casos., no hay respuesta a la prueba de privacion con progestágenos y no se logra ovulación con el tratamiento con citrato de clomifen ó la combinación de este último y gonadotropina corionica humana. La alteracion fisiologica de base, se manifiesta por disminucion de la amplitud y / ó frecuencia de los pulsos de secrecion de el factor hipotalámico liberador - de gonadotropinas hipofisarias: LH-RH.

Ciertos investigadores señalan la participación del sistema nervioso central, específicamente de la región hipotalámica, en la regulación de los ciclos reproductivos de la mujer (1).

Las neuronas del hipotálamo, localizadas preferentemente en los núcleos arqueado y supra-quiasmático, sintetizan y -- vierten en el plexo capilar primario del sistema porta hipofisario, su producto de neurosecreción conocido como factor liberador de gonadotropinas; de ahí, es transportado hacia la adenohipófisis (1).

Se ha demostrado que la dopamina tiene un efecto que - inhibe la liberación de LH-RH en vivo e in vitro (2.3). Existen diversas sustancias que actúan como estimuladoras y / ó inhibidoras de la secrecion de LH-RH como son: la nor-epinefrina, melatonina, prostaglandinas, drogas que interfieren en la síntesis de catecolaminas, bloqueadores alfa adrenergicos. Las endor

finas tienen una acción inhibitoria sobre la secreción de LH-RH, el papel de estas es difícil de establecer ya que la influencia inhibitoria desaparece con la castración, lo que nos hace pensar que su influencia se acopla a la retroalimentación de los esteroides sexuales (4.5.6.7).

La secreción de gonadotropinas se efectúa en forma pulsátil durante la pubertad, en las diferentes etapas del ciclo menstrual y en la menopausia (8.9.10). Se ha demostrado que en la etapa prepuberal del mono Rhesus, en la que no ha habido - maduración del eje hipotálamo- hipófisis- ovario, ni inducción de receptores para polipéptidos ó esteroides, se puede inducir la pubertad y la iniciación de la menstruación a través de la administración de LH-RH en forma pulsátil y al discontinuarla, el animal regresa al estado prepuberal (11).

El efecto inicial del factor liberador de gonadotropinas es la síntesis y liberación de LH a partir de los gonadotropos localizados en la parte anterior de la hipófisis. La secreción de LH-RH también produce la síntesis y liberación de FSH. Las diferencias existentes entre los patrones de liberación de LH y FSH pueden estar mediados por alteraciones en la frecuencia y amplitud de la secreción de LH-RH (12).

La mejor respuesta de la administración del factor liberador de gonadotropinas se observa en la fase periovulatoria

finas tienen una acción inhibitoria sobre la secreción de LH-RH, el papel de éstas es difícil de establecer ya que la influencia inhibitoria desaparece con la castración, lo que nos hace pensar que su influencia se acopla a la retroalimentación de los esteroides sexuales (4.5.6.7).

La secreción de gonadotropinas se efectúa en forma pulsátil durante la pubertad, en las diferentes etapas del ciclo menstrual y en la menopausia (8.9.10). Se ha demostrado que en la etapa prepuberal del mono Rhesus, en la que no ha habido maduración del eje hipotálamo-hipófisis-ovario, ni inducción de receptores para polipéptidos ó esteroides, se puede inducir la pubertad y la iniciación de la menstruación a través de la administración de LH-RH en forma pulsátil y al discontinuarla, el animal regresa al estado prepuberal (11).

El efecto inicial del factor liberador de gonadotropinas es la síntesis y liberación de LH a partir de los gonadotropos localizados en la parte anterior de la hipófisis. La secreción de LH-RH también produce la síntesis y liberación de FSH. Las diferencias existentes entre los patrones de liberación de LH y FSH pueden estar mediados por alteraciones en la frecuencia y amplitud de la secreción de LH-RH (12).

La mejor respuesta de la administración del factor liberador de gonadotropinas se observa en la fase periovulatoria

y en la etapa progestacional es mayor que durante la etapa -  
folicular temprana; esto puede deberse a las concentraciones  
séricas de estrógenos y a la gran disponibilidad de receptores  
para LH-RH (13).

Tanto la hormona luteinizante como la hormona folículo  
estimulante llegan al ovario por vía sanguínea y se unen a  
los receptores localizados a nivel de la membrana celular. La  
hormona folículo-estimulante tiene como función más importan-  
te el desarrollo y el crecimiento folicular, la presencia de  
la hormona luteinizante es fundamental para la estimulación de  
la esteroidogénesis; la producción de andrógenos por las célu-  
las de la teca es función de la acción de la hormona luteini-  
zante y la aromatización hacia estrógenos por las células  
de la granulosa es función de la acción de la hormona folícu-  
lo-estimulante. La descarga brusca de LH durante la fase ovu-  
latoria favorece el rompimiento del folículo, la expulsión -  
del óvulo e inicia la secreción de progesterona por el cuerpo  
lúteo ( 7.14).

En lo referente al sistema de retroalimentación, los es-  
trógenos principalmente el estradiol en concentraciones bajas  
mantenidas en forma crónica, ejercen retroalimentación de ti-  
po negativa y su incremento produce una descarga de gonadotro-  
pinas, fundamentalmente de hormona luteinizante. Durante la -



fase folicular temprana, cuando los niveles de estrógenos se encuentran bajos, se ejerce sobre el hipotálamo una influencia negativa que evita mayor liberación de gonadotropinas, sin embargo al finalizar dicha fase, existe una elevación de los estrógenos que actúan de una manera positiva induciendo una mayor liberación de LH-RH (7.9.15).

Los estrógenos modifican la sensibilidad hipofisaria. En el ciclo menstrual, durante la fase estrogénica, se encuentran aumentados los receptores hipofisarios de LH-RH; conforme aumenta la concentración de estrógenos, aumenta el número de receptores a pesar de que la respuesta secretora del gonadotropo se encuentra disminuida en la fase inicial; posteriormente se observa un aumento en la respuesta al estímulo con LH-RH que se relaciona con el número de receptores. El estímulo positivo sobre el hipotálamo y la sensibilidad hipofisaria aumentada ocasionan la descarga brusca de gonadotropinas que se conoce como pico ovulatorio de LH y FSH ( 7.12).

La administración pulsátil con dosis idénticas de LH-RH inducen durante la fase folicular y durante la fase periovulatoria una respuesta inicial reducida, seguida de respuestas mayores. Contrariamente durante la fase lútea se observa una respuesta inicial intensa seguida de respuestas menores, lo que puede significar un agotamiento de LH disponible para li-

beración. Este efecto sensibilizante de los pulsos iniciales de LH-RH son de importancia, ya que junto con el efecto de los esteroides sexuales, explican los cambios del gonadotropo hipofisiario en la respuesta a la estimulación con LH-RH.

La infusión continua de LH-RH y la administración de análogos de LH-RH en forma repetida son similares en el sentido de que teóricamente producen una estimulación máxima. Inicialmente se reportó una descarga de gonadotropinas en forma inmediata, pero una secreción menor después de la tercera hora de infusión continua de LH-RH ó la administración intermitente de análogos superactivos. De ahí se describió la existencia de dos pozas de liberación de gonadotropinas. Se adujo que la interacción de los estrógenos y la sensibilización de LH-RH, incrementaban la secreción de la primera poza y posteriormente se probó que el gonadotropo expuesto a niveles continuos de LH-RH sufría agotamiento de sus receptores por el fenómeno de regulación decreciente observado en otras glándulas (Down regulation). Esta última teoría es la actualmente aceptada para describir las bases de la secreción pulsátil de LH-RH en la mujer normal (7.12.15).

El hipogonadismo hipogonadotrópico es un síndrome debido a hipofunción gonadal con niveles de gonadotropinas circulantes normales ó disminuidos, con alteración de la secreción

de LH-RH; probablemente se deba a una incapacidad completa ó parcial para sintetizar y / ó secretar el factor liberador de gonadotropinas que sea compatible con la función reproductora (16).

Han sido mencionadas diversas formas de transmisión genética, lo que hace suponer que existe heterogeneidad en la fisiopatología (17).

El hipogonadismo hipogonadotrópico. se puede diagnosticar por persistir el estado prepuberal, con ausencia de características sexuales secundarias; asociado a otras formas clínicas como sería el síndrome de Kallman (18), pero también -- puede presentarse en la etapa post-puberal con una historia de regresión de la función reproductiva: amenorrea hipotalámica (19). Como se mencionaba inicialmente, en la amenorrea hipotalámica no existen lesiones orgánicas en el hipotálamo y / ó en la hipófisis; las concentraciones séricas de LH y FSH pueden estar normales o disminuídas, los estrógenos bajos, no responden a la prueba de privación con progestágenos y frecuentemente no ovulan con el tratamiento con citrato de clomifén ó la combinación de este último con gonadotropina coriónica humana (16).

El patrón de secreción de LH-RH, favorece una serie de

cambios en la dinámica del eje hipotálamo - hipófisis - ovario; esto da como consecuencia aciclicidad y amenorrea.

La fase folicular temprana del ciclo menstrual normal se ha tomado como punto clave debido a que representa el momento del ciclo cuando la secreción de estradiol es mínima, no existe función del cuerpo lúteo y la folliculogénesis se encuentra en el estado más temprano. La regularidad de los pulsos de LH ocurren aproximadamente cada 90 minutos. En las mujeres con -- amenorrea hipotalámica existen diversas alteraciones en la secreción de LH-RH que pueden cambiar cuando son estudiadas a -- través del tiempo (16).

Se ha demostrado por diversos autores que LH-RH debe administrarse en forma pulsátil y por períodos prolongados para inducir ovulación y lograr un embarazo (11-14,16). No obstante a pesar de la utilización de LH-RH en infusión continua, se logró un embarazo (20); pero los estudios posteriores que continuaron utilizándolos de la misma forma con el fin de lograr ovulación, no tuvieron éxito (21-22).

Uno de los primeros autores en reportar la utilidad del tratamiento en forma pulsátil con LH-RH en éste tipo de pacientes y con la misma finalidad fue Levendecker (23), y más tarde dió a conocer los 2 primeros embarazos con el tratamiento (24).

Existen diferentes vías de administración del decapéptido; la más aconsejable es la vía intravenosa, ya que se ha visto que tiene mejores resultados que la subcutánea; además, una de las ventajas de la primera vía es que las pacientes pueden administrarse por sí mismas la hormona, sin necesidad de ayuda de una bomba de infusión (25.26.27).

La finalidad del método requiere pequeñas dosis de LH-RH que semejan a las concentraciones fisiológicas secretadas por el hipotálamo y que por otro lado eviten los riesgos de hiperestimulación ovárica y embarazos múltiples. Así como el tratamiento con LH-RH tiene la finalidad de inducir la ovulación en pacientes con esterilidad, también se utiliza para iniciar la pubertad retrasada por hipogonadismo hipogonadotrópico primario idiopático (11.28).

La administración crónica de LH-RH puede dar como resultado la producción de anticuerpos anti LH-RH. Se ha reportado la formación de anticuerpos contra LH-RH en varones tratados por deficiencia aislada de gonadotropina (29), sin embargo otros autores no han logrado demostrar la formación de anticuerpos anti LH-RH.

## OBJETIVO:

- \* Inducir ovulación e intentar lograr un embarazo en pacientes con diagnóstico de Amenorrea Hipotalámica, mediante la administración crónica e intermitente del factor liberador de gonadotropinas. \*

## PROTOCOLO DE ESTUDIO:

Todas las pacientes fueron admitidas al servicio de hospitalización del Instituto Nacional de Perinatología un día antes del inicio de la administración del factor liberador de gonadotropinas. A todas ellas se les colocó un catéter intravenoso de 0.7 mm/20.3 cm con aguja de 1.1 mm, en una vena antecubital que se fijó con técnica estéril y se conectó a una jeringa de plástico para aplicación de insulina. El sistema se dejó fijo al antebrazo.

Se utilizó un análogo de LH-RH al que se agregó heparina para evitar la formación de coágulos. Se calculó la dilución de la mezcla para que las pacientes se aplicaran por sí mismas dosis exactas de acuerdo a la escala milimétrica de la jeringa. Se adiestró a cada una de las pacientes sobre el cuidado y manejo del sistema durante sus actividades normales - diurnas y nocturnas, y a las 24 horas de su ingreso se inició la autoadministración del decapeptido. Esta fecha fue elegida como el primer día del ciclo ovárico normal.

Se instruyó a todas ellas sobre la toma bucal de la temperatura basal. Una vez que las pacientes habían comprendido y nosotros comprobado el correcto manejo del sistema,--

egresaron del servicio de hospitalización con cita cada 48 horas para toma de muestras y cambios de jeringas. Nosotros programamos los días de relaciones sexuales según la respuesta clínica al decapéptido.

La toma de muestras sanguíneas se efectuó cada 48 horas por punción de una vena periférica inmediatamente antes del pulso subsiguiente.

La respuesta de la hipófisis y del ovario se monitorizaron mediante las mediciones de LH, FSH,  $E_2$  y  $P_4$  séricas, utilizando estuches comerciales. De igual forma se tomaron muestras de moco cervical y del fondo de saco lateral de la vagina para establecer el índice cariopícnótico. La respuesta al tratamiento también se observó a través de estudios ultrasonográficos seriados, para identificación del crecimiento folicular mediante un aparato bidimensional.

Se establecieron como parámetros sugestivos de ovulación: la aparición de una elevación brusca de LH, aumento progresivo de la cantidad y filantez del moco cervical con desaparición microscópica de los signos de efecto estrogénico, crecimiento de un folículo igual ó mayor de 30 mm de diámetro, con desaparición del mismo, aumento de las células superficiales de la vagina y aumento de la temperatura basal.



Si los anteriores signos se presentaban, se retiraba el sistema de administración de LH-RH y se administraban 2500 UI de gonadotropina coriónica humana por vía intramuscular cada 72 horas por tres dosis. Posterior a ello se continuaba con toma de muestra para progesterona y para determinaciones de sub-unidad beta de gonadotropina coriónica utilizando como referencia el día de aparición del pico de LH.

Todas las pacientes dieron su consentimiento para ser estudiadas bajo éste protocolo.

## EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA CON EL FACTOR LIBERADOR DE GONADOTROPINAS.

Cada vez es mayor el número de pacientes que acuden a los centros hospitalarios para estudio y tratamiento de la pareja estéril, sin embargo cuando diagnosticamos que la alteración de la ovulación es por falla en la secreción del factor liberador de gonadotropinas, pocos centros hospitalarios ofrecen el método terapéutico con el uso de análogos de LH-RH, esto es debido a que los trabajos con ésta hormona están aún en fase de experimentación y pocas instituciones en el país han optado por ésta investigación, debido al alto costo de la hormona y a las cantidades requeridas para intentar un ciclo ovulatorio.

Este trabajo es continuación de uno previo realizado en 1986, basado en la literatura mundial y adaptado a las limitaciones económicas de nuestro país, con el fin de inducir ovulación (12). En dicho trabajo, de las pacientes estudiadas el resultado final en una de ellas, fué un embarazo llevado a término con buenos resultados.

Se estudiaron a 4 pacientes en quienes se estableció la sospecha clínica y por laboratorio de amenorrea hipotalámica;

en algunos casos existió la posibilidad clínica de cierta participación hipofisaria. Las pacientes # 1, 3 y 4 fueron sometidas a un ciclo de tratamiento y la paciente # 2 a 3 ciclos mediante la auto - administración de 3.7  $\mu$ gr de LH-RH cada 90 minutos.

La paciente # 1 (H.G.M.) es una mujer de 31 años, que acudió al Instituto por amenorrea secundaria de 6 años de evolución; sin antecedentes heredofamiliares de importancia; su desarrollo puberal fué normal; presentó menarca en forma espontánea con ciclos de opso-menorrea; recibió tratamiento hormonal no especificado con lo que lograba sangrado menstrual en forma regular y que desaparecía al suspender el tratamiento. A los 25 años, sin ningún tratamiento, en forma espontánea - logró embarazo el cual llegó a término obtenido por cesárea por indicación obstétrica (actualmente vivo); posteriormente presentó amenorrea secundaria de 6 años de evolución. En la exploración física se encontró una talla de 1.65 mts, un peso de 55.3 kgr. caracteres sexuales secundarios estadio V de Tanner y al examen pélvico un útero pequeño. Las cuantificaciones hormonales mostraron una LH = 2 mUI/ml FSH = 7.0 mUI/ml (promedio de 3 determinaciones cada 15 minutos), estradiol sérico bajo. Las determinaciones de cortisol, prolactina y del perfil tiroideo dentro de límites normales. La prueba de privación - con clomadinona no fué capaz de inducir sangrado uterino y -

con el tratamiento de 150 mg diarios con citrato de clomifen por 5 días, no se logro inducir ovulación. Las radiografías de cráneo de silla turca fueron normales y la histerosalpingografía mostro una cavidad uterina de contorno y tamaño normal con trompas permeables. La respuesta a la prueba de estimulación hipofisaria con 100  $\mu$ gr de LH-RH en bolo unico se muestra en la Figura # 1. Asi mismo también se realizó la determinación de la secreción basal de LH y FSH, con el fin de observar la pulsatilidad de LH y FSH en un lapso de cuatro horas como se demuestra en la Figura # 2.

La paciente # 2 (L.J.C.) es una mujer de 34 años, que consultó por amenorrea primaria. A los 19 años notó la presencia de escaso vello pubiano y axilar y muy discreto desarrollo mamario; a los 27 años fué estudiada por amenorrea primaria y se le trató a base de menotropinas sin éxito; desde esa fecha recibió tratamiento hormonal en forma irregular a base de estrógenos y progestágenos combinados con lo que se notó discreto crecimiento mamario; última medicación 3 años antes de su ingreso. En la exploración física se encontró una talla de 1.58 mts. y un peso de 52 Kgr., infantilismo sexual, estadio II de Tanner. El perfil hormonal reveló una LH = 2.1 mUI/ml. FSH = 1.1 mUI/ml ( promedio de 3 determinaciones ), marcado

hipoestrogenismo, prolactina, cortisol y perfil tiroideo con valores en límites normales. No se logró inducir sangrado uterino con la administración de clomadinona durante 5 días consecutivos, ni se observaron modificaciones de los valores de gonadotropinas con el uso de citrato de clomifen en esquema para inducción de ovulación. Las radiografías de cráneo y la histerosalpingografía fueron normales. El resultado de la prueba de estimulación con LH-RH se muestra en la Figura # 3. Los resultados de los estudios mencionados previamente fueron tomados del trabajo que realizó Zárate en el Instituto Nacional de Perinatología en 1986 (12).

La paciente # 3 (M.C.M.C ) es una mujer de 30 años que acude por esterilidad secundaria de 6 años de evolución. El desarrollo puberal fué normal, presentaba sangrados menstruales espontáneos normales. En 1981 se embarazó, el producto se obtuvo por vía vaginal, presentó muerte neonatal temprana desconociendo la causa; presentó como complicación hemorragia -- post-parto que ameritó transfusión sanguínea, posteriormente no presentó sangrado menstrual en forma espontánea a menos -- que se administraran hormonales combinados. No habían datos clínicos de otras deficiencias hormonales. En la exploración física se encontró una talla de 1.51 mts. y un peso de 53 kgr. desarrollo de caracteres sexuales normales, útero de tamaño normal. Los exámenes de laboratorio mostraron una LH = 4.6mUI

ml. FSH = 8 mUL/ml ( promedio de 3 determinaciones ), hipoestrogenismo marcado, hipotiroidismo secundario diagnosticado con la prueba de TRH, cortisol y prolactina normales. La prueba de privación con clormadinona fué negativa. La respuesta a la estimulación con LH-RH se muestra en la Figura # 4. En ella, se realizó también la determinación de la secreción basal de LH y FSH, con el fin de observar la pulsatilidad de LH y FSH como se muestra en la Figura # 5. Se inició tratamiento sustitutivo con hormonas tiroideas sintéticas.

La paciente # 4 (M.G.I.) es una mujer de 31 años. que acude por esterilidad secundaria de 12 años de evolución; a los 12 años presentó menarca en forma espontánea, notó la presencia de vello axilar y pubiano, con ciclos de opomenorrea. presentando sangrados menstruales inducidos con tratamiento hormonal combinado. En 1975, presentó un aborto espontáneo que ameritó un legrado uterino instrumental sin lograr nuevamente embarazo. Ultimo tratamiento hormonal 9 meses previos a su ingreso a nuestro Instituto. En la exploración física se encontro una talla de 1.52 mts. un peso de 56 kgr. desarrollo de caracteres sexuales estaófo IV de Tanner; útero de tamaño normal. Los exámenes hormonales revelaron una LH = 3.2 mUI/ml FSH = 9.8 mUI/ml ( promedio de 3 determinaciones ) hipoestrogenis-

mo. Cortisol, prolactina, perfil tiroideo dentro de límites -- normales. Las pruebas de privación con clomadinona y de estimulación con citrato de clomifen fueron negativas. La histero salpingografía reveló una cavidad uterina discretamente disminuida de tamaño y ambas trompas uterinas permeables. Se realizó estimulación con TRH que fué interpretada como normal en términos de TSH. La respuesta a la estimulación con LH-RH se muestra en la Figura # 6.

En algunas pacientes ( # 1 y 3 ) pudimos realizar determinaciones de la secreción basal de LH y FSH ( figuras 2 y 5 ) y ver las modificaciones en la frecuencia y amplitud de la -- pulsatilidad de LH con la administración del decapeptido. Se ha visto una variabilidad enorme en los patrones de secreción de LH en las pacientes con amenorrea hipotalámica, que pueden cambiar con el tiempo, de ahí que las diferentes respuestas a las maniobras diagnósticas y terapéuticas, en parte, pueden explicarse por una supresión variable del patrón de secreción de LH-RH. En algunas pacientes se ha encontrado ausencia de se-- creción pulsátil de gonadotrópinas, en otras, existen pulsa-- ciones con amplitud disminuida ó bien con amplitud normal, pero con frecuencia insuficiente. Este último patrón es más frequente en mujeres con amenorrea hipotalámica secundaria. En la Figura # 7 se observan patrones de secreción normal de LH en comparación con patrones de secreción anormal en pacientes con amenorrea hipotalámica como se muestra en la Figura # 8.

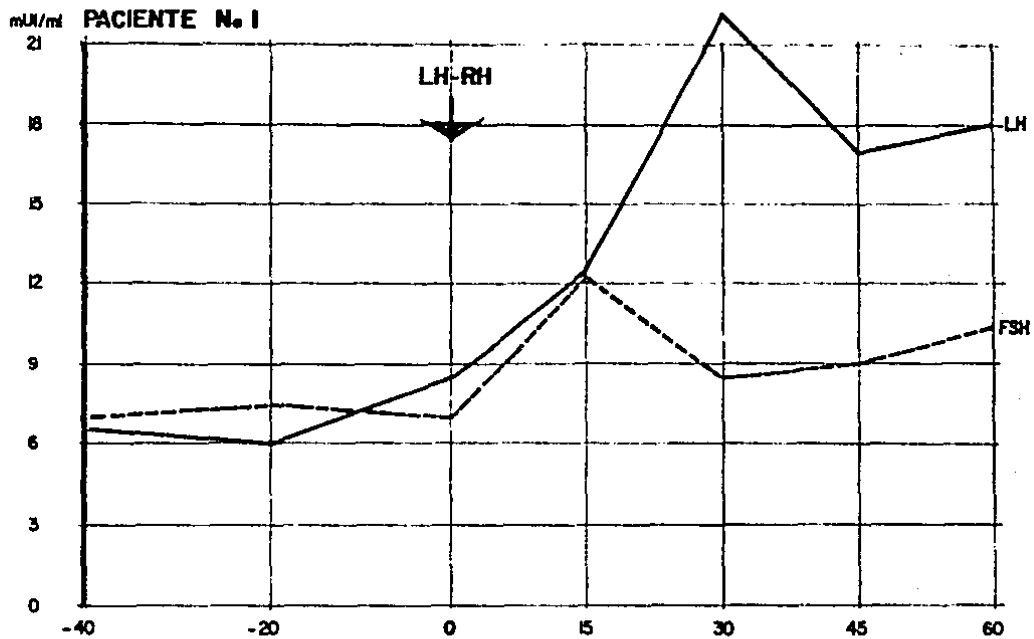


FIG 1.- Prueba de reserva hipofisaria con 100  $\mu$ gr de LH-RH. Observe los niveles basales bajos de ambas gonadotropinas



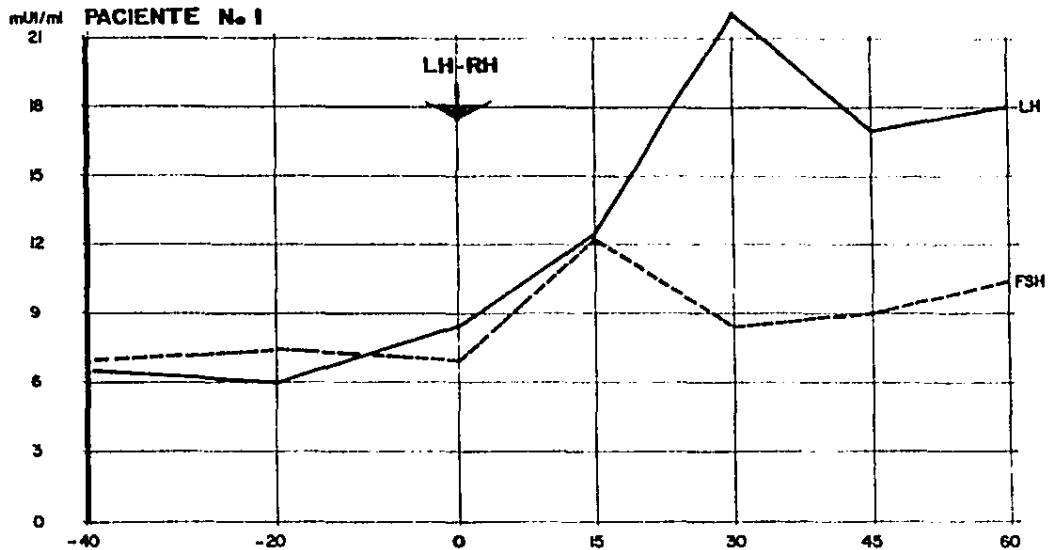


FIG 1.- Prueba de reserva hipofisaria con 100  $\mu$ gr de LH-RH. Observe los niveles basales bajos de ambas gonadotropinas

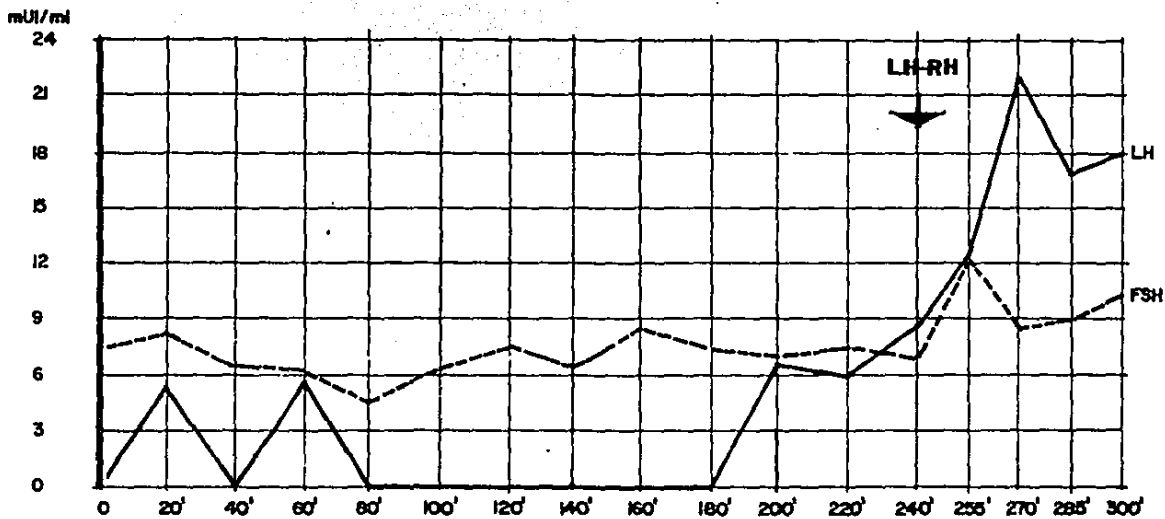


FIG 2.- Note la secrecion basal de ambas gonadotropinas y posterior a la administracion de LH-RH. Paciente # 1.

**PACIENTE No. 2**

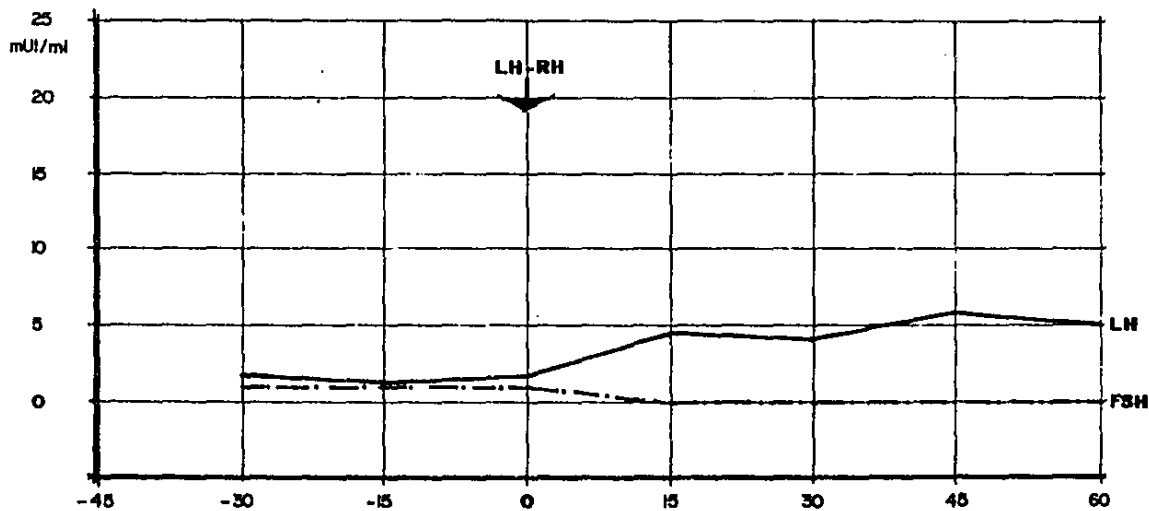


FIG 3.- Prueba de reserva hipofisiaria con 100  $\mu$ gr de LH-RH. Observe la falta de respuesta de FSH.

mUI/ml **PACIENTE N.º 3**

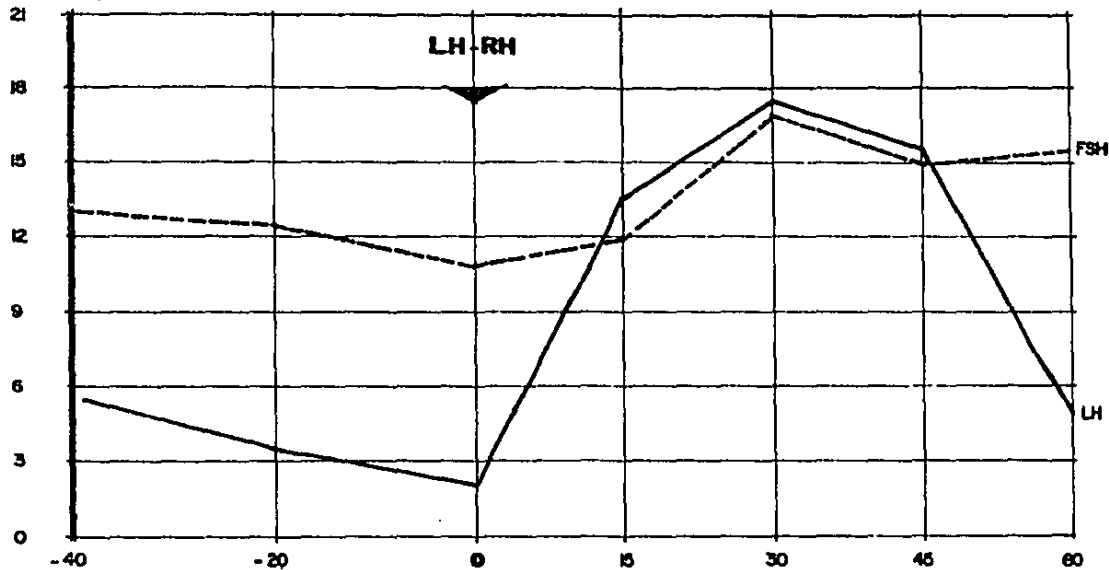


FIG 4.-Prueba de reserva hipofisaria con 100  $\mu$ gr de LH-RH..

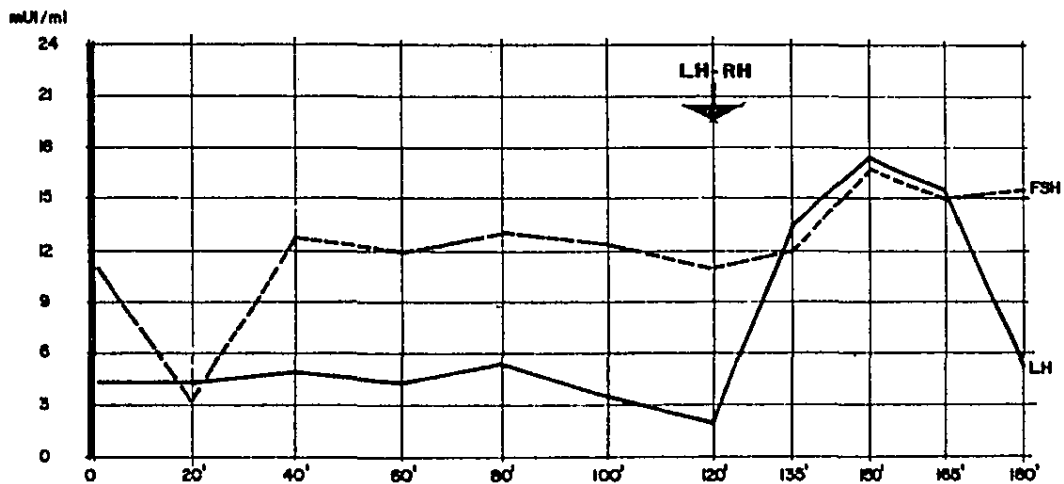


FIG 5.- Determinación de la secreción basal de LH y FSH y posterior a la administración de LH-RH, con el fin de observar su pulsatibilidad. Paciente # 3.

PACIENTE No. 4

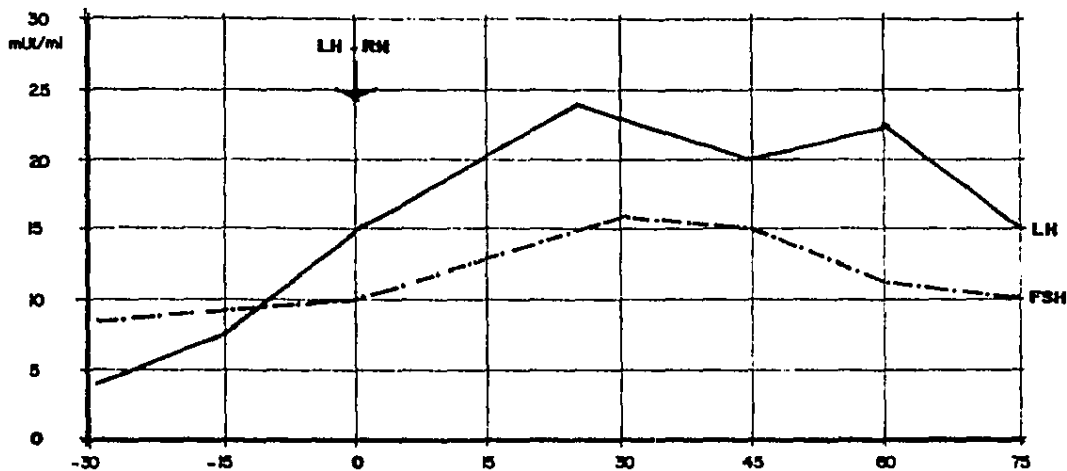


FIG 6.- Prueba de reserva hipofisaria con 100 $\mu$ gr de LH-RH. Note el incremento de gonadotropinas posterior a la administración de la hormona.

PATRONES DE SECRECION BASAL DE LH

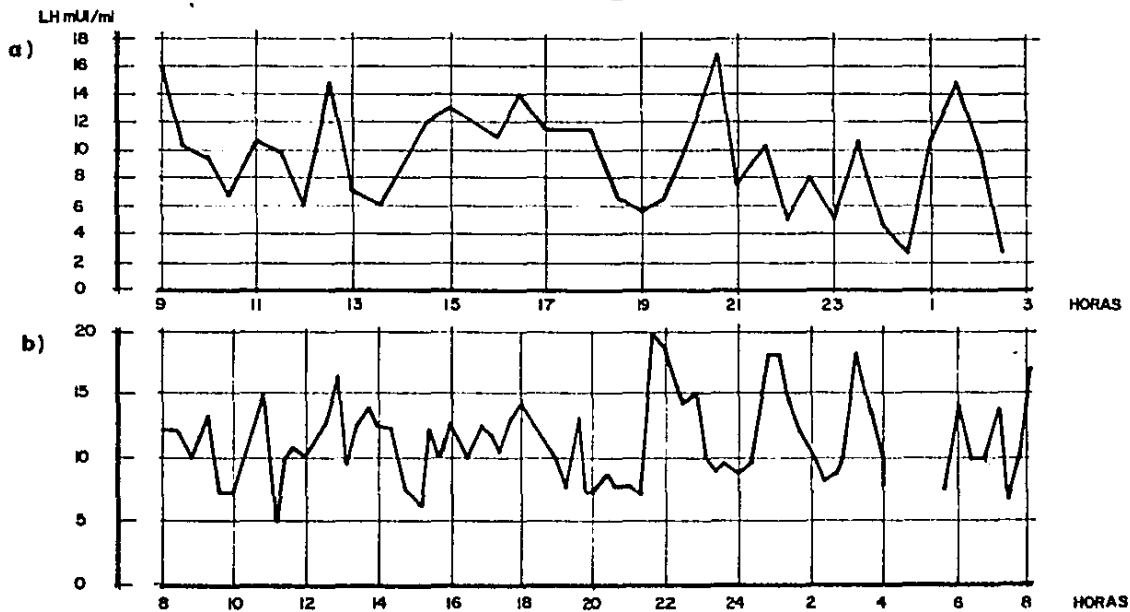


FIG 7.- Patrones de secreción basal de LH. a) Fluctuación sérica de LH en un día 21 de un ciclo de 27 días. b) Fluctuación sérica de LH en un día 20 de un ciclo de 28 días.

VARIACION EN LOS PATRONES DE SECRECION DE LH

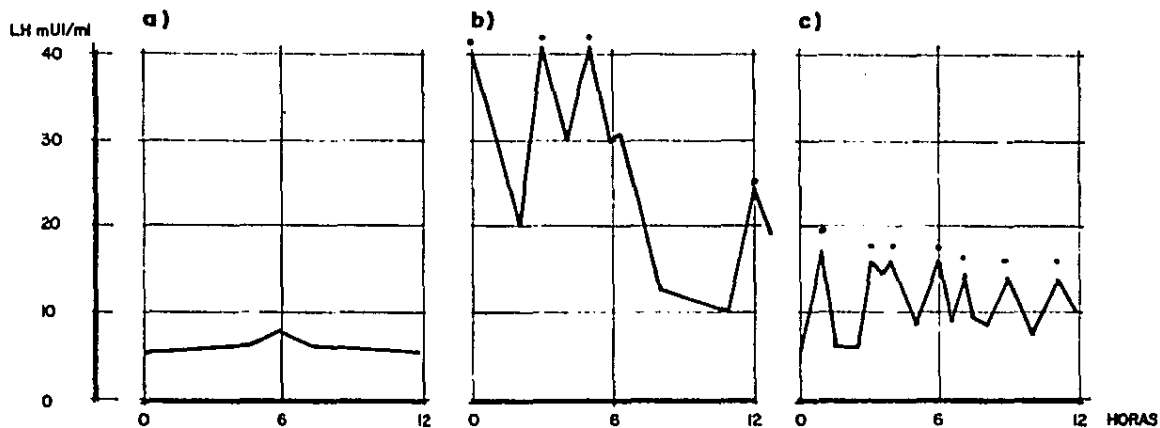


FIG 8.- a) ausencia de pulsatilidad de LH.  
b) disminución en la frecuencia de la pulsatilidad de LH.  
c) amplitud disminuida de LH.



## RESULTADOS

Paciente # 1 : Los valores iniciales de FSH y LH se encontraron dentro de límites normales y el estradiol bajo. Durante el tiempo que duró el tratamiento (17 días), no hubo incremento de los niveles de LH y FSH, el estradiol también permaneció bajo ( Figura 9 ). A pesar de ello, hubo un incremento mínimo de las células superficiales en la citología vaginal; hacia el día 11 del ciclo el ultrasonido reveló la presencia de una zona ecolúcida en el ovario izquierdo de 25 mm. de diámetro, persistiendo con las mismas características y en el día 14 y 15 del ciclo se demostró la desaparición de dicho folículo.

La curva de temperatura basal fué bifásica; el moco cervical llegó a presentar características de cierto efecto estrogénico, por tal motivo se decidió suspender la administración del decapeptido; no hubo incremento de los niveles de progesterona. A la paciente se le tuvieron que administrar hormonales en forma combinada para inducir un sangrado uterino.

Paciente # 2 : Los valores iniciales de LH y FSH, así como los de estradiol fueron marcadamente bajos. En el día 8º del ciclo, la paciente perdió la aplicación nocturna de 3 do-

sis consecutivas debido a una falla en el sistema de alarma -- que para tal fin, ella misma había ideado.

El perfil hormonal de ésta paciente ( Figura 10 ), se caracterizó por una elevación inicial de ambas gonadotropinas y una caída relativamente rápida de las mismas durante los -- primeros días de tratamiento. Destaca la presencia de un pico de LH sincrónico a una moderada elevación de FSH ( menor a la encontrada el 3er día de tratamiento) y el aumento progresivo de los niveles de estradiol con valor máximo de 600 pg/ml., que se relaciona con la persistencia de un 40% de células superficiales en la citología vaginal.

El ultrasonido demostró la aparición de 2 folículos en el ovario izquierdo, uno de ellos continuó su crecimiento hasta alcanzar un diámetro de 30 mm. el día previo al pico de LH y que desapareció 3 días después del mismo. Posteriormente el moco cervical disminuyó en cantidad, aumentó su celularidad y la filancia fué menor de 3 cm. Hubo entonces un incremento -- progresivo en los valores de progesterona sérica que no coincidieron con la elevación de la temperatura corporal. Los días de relaciones sexuales coincidieron con el pico de LH. Diecisiete días después de haber identificado el pico de LH y los signos clínicos de ovulación la paciente presentó sangrado -- uterino en forma espontánea de características normales.

Los resultados obtenidos en el 2 ciclo fueron los siguientes ( Figura 11 ). Inicialmente los niveles de LH y FSH eran normales, con estradiol bajo. En el día 8º del ciclo continuaba con niveles de gonadotropinas dentro de límites normales, el estradiol y la progesterona se incrementaron a valores normales; la curva de temperatura fue bifásica, el moco cervical tuvo características bajas de efecto estrogénico.

El día 12 del ciclo, el ultrasonido reveló en el ovario izquierdo un folículo que llegó a tener un diámetro de 30 mm. y en el día 15 del ciclo ya no se observó ese folículo; existía líquido libre en fondo de saco. Se decidió suspender el tratamiento con el decapéptido y se administraron 3 dosis de 2500 UI cada una de gonadotropina coriónica humana con intervalo de 72 horas. La paciente en el día 31 del ciclo, presentó sangrado uterino en forma espontánea de características normales.

En el 3er ciclo ( Figura 12 ): los niveles de FSH se encontraron bajos, LH en límites normales y el estradiol bajo. Al 3er día observamos incremento de FSH y en el día 14 del ciclo una elevación de LH en relación a los niveles iniciales, con incremento de estradiol y de las células superficiales en la citología vaginal de un 40%. Coincidiendo a la elevación de LH, se observó por medio de ultrasonido una zona ecolúcida --

en el ovario derecho de 35 mm. de diámetro; así mismo se incrementaron los niveles de estradiol más no los de progesterona los cuales se mantuvieron bajos.

La curva de temperatura basal se describió como bifásica; 2 días después del pico de LH el ultrasonido demostró la desaparición del folículo, por lo que se decidió suspender la administración del decapéptido. Dieciocho días después de haber identificado el pico de LH la paciente presentó sangrado uterino en forma espontánea.

Paciente # 3 : Los valores iniciales de LH, FSH y estradiol fueron marcadamente bajos. A pesar de haberse administrado el decapéptido no hubo ningún cambio significativo durante el tiempo que se administró ( Figura 13 ). El índice carioicnótico no se modificó, ni el ultrasonido reveló desarrollo de algún folículo. La temperatura basal mantuvo una curva monofásica. Se tuvieron que administrar hormonales en forma combinada para que presentara un sangrado uterino, ya que no lo tuvo en forma espontánea.

Paciente # 4 : El perfil hormonal ( Figura 14 ) reveló niveles de LH, FSH y estradiol muy bajos; al 4º día de tratamiento se observó un incremento de FSH en relación a los niveles iniciales, pero que disminuyeron al 14º día del ciclo; -

por otro lado, se observó un incremento en los niveles de LH el día 12º del ciclo, con incremento en los valores de estradiol; los valores que llegamos a determinar de progesterona fueron bajos. La curva de temperatura fué monofásica mientras se estuvo administrando la hormona.

Hubo un incremento menor del 40% de las células superficiales en la citología vaginal y se mostró cierto efecto estrogénico en el moco cervical. El ultrasonido demostró en el día 14º del ciclo desarrollo de un folículo en el ovario izquierdo de 30 mm. de diámetro, mismo que en el día 16º desapareció; sin embargo a pesar de las instrucciones indicadas a la paciente, ésta perdió la administración del decapéptido durante 2 días sin darse cuenta y cuando acudió al Instituto se tuvo que suspender el tratamiento. El ultrasonido reveló desaparición del folículo que previamente se había identificado.

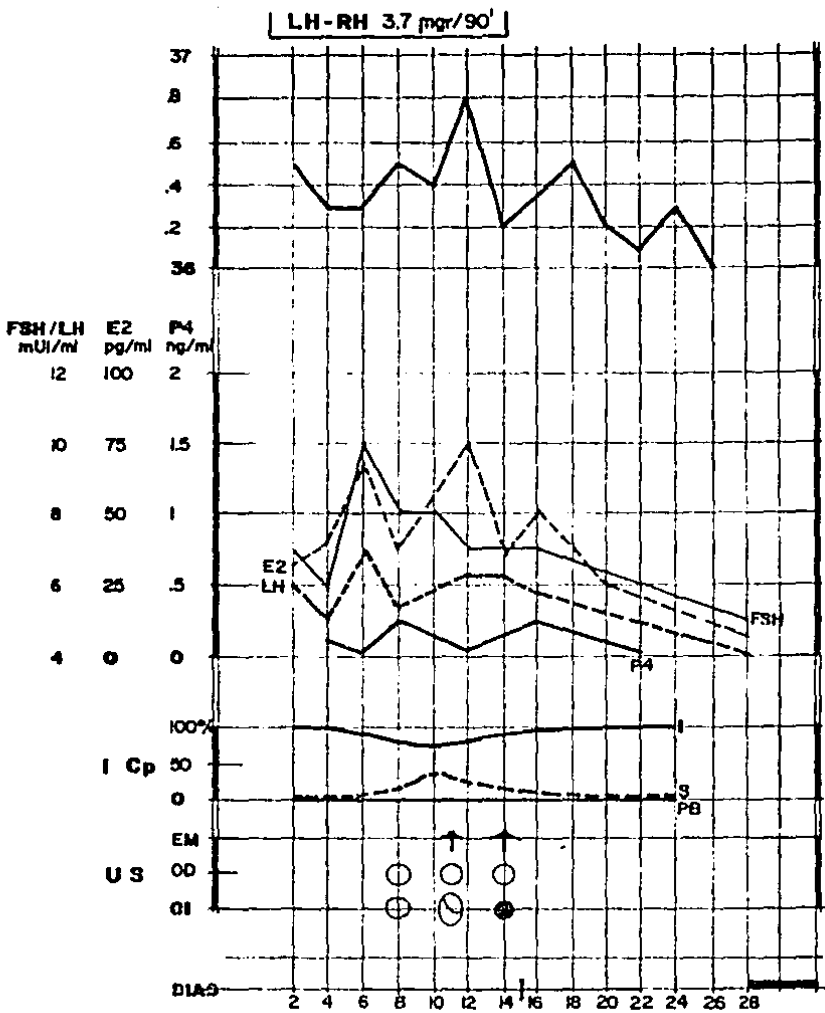


FIG 9.- Perfil hormonal de la paciente # 1 durante la inducción de ovulación. Ver texto.

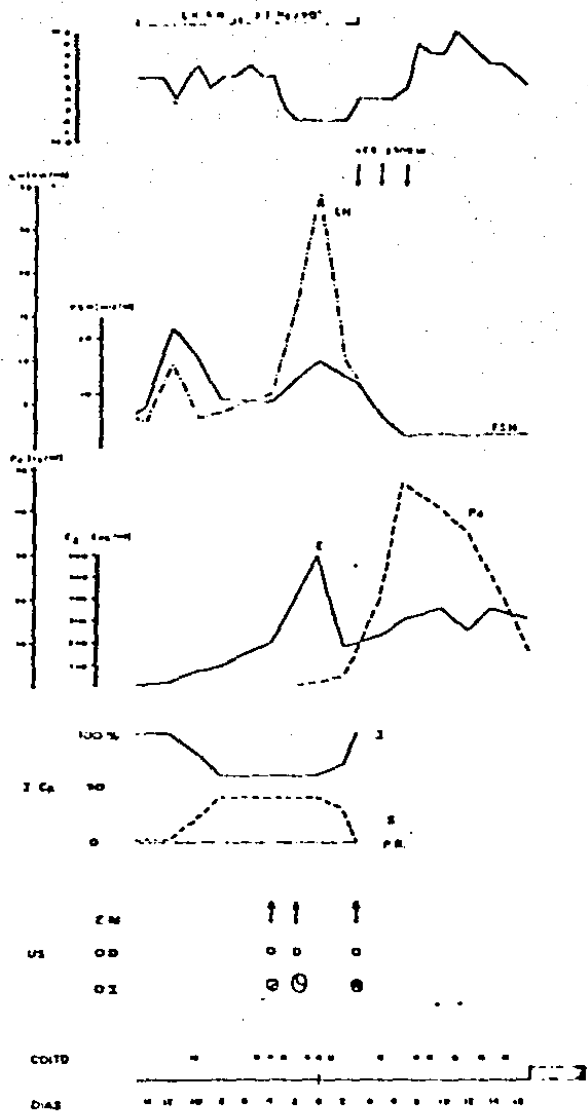


Fig. 10. Perfil hormonal de la paciente No. 2 durante la inducción de ovulación con 3.7 µgr. de LH-RH cada 90 minutos. Ver texto.

LH - RH 3.7 mgr/90'

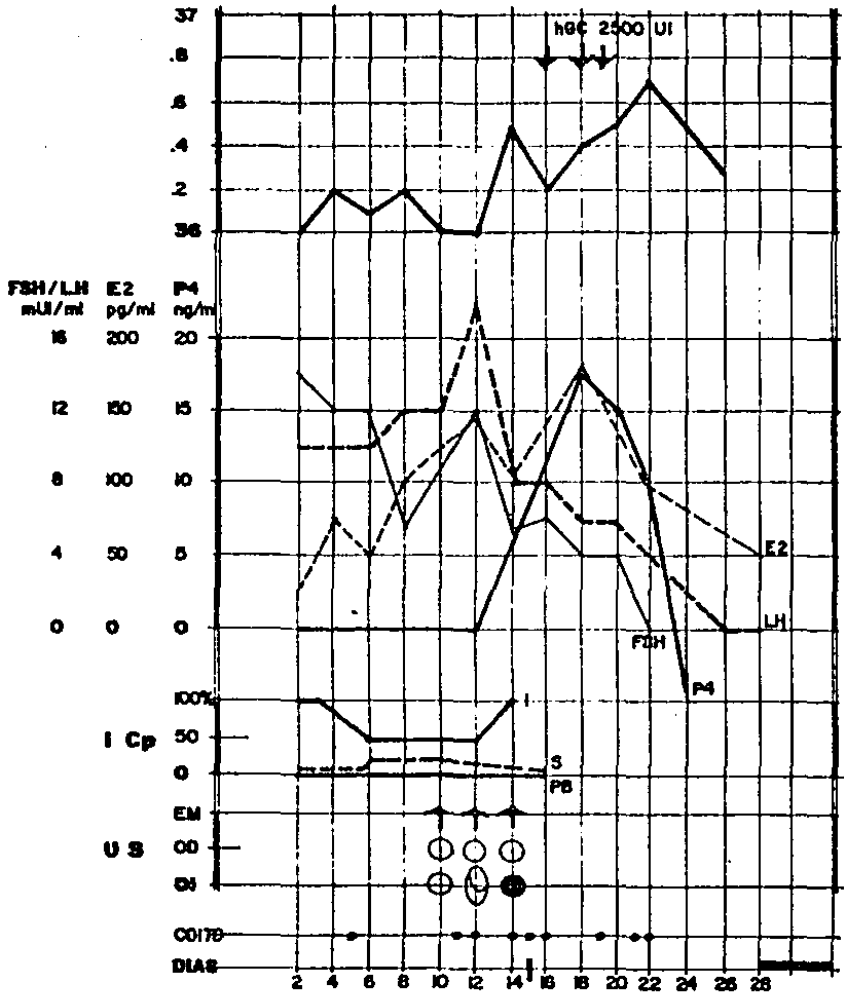


FIG 11.- Perfil hormonal de la paciente # 2.  
 Segundo intento de inducción de ovulación.  
 I Cp (índice carlipnótico), I (célis intermedias), S (célis superficiales), PB (célis paranasales), US (ultrasonido), EM (eco medio), OD (ovario derecho), OI (ovario izquierdo).



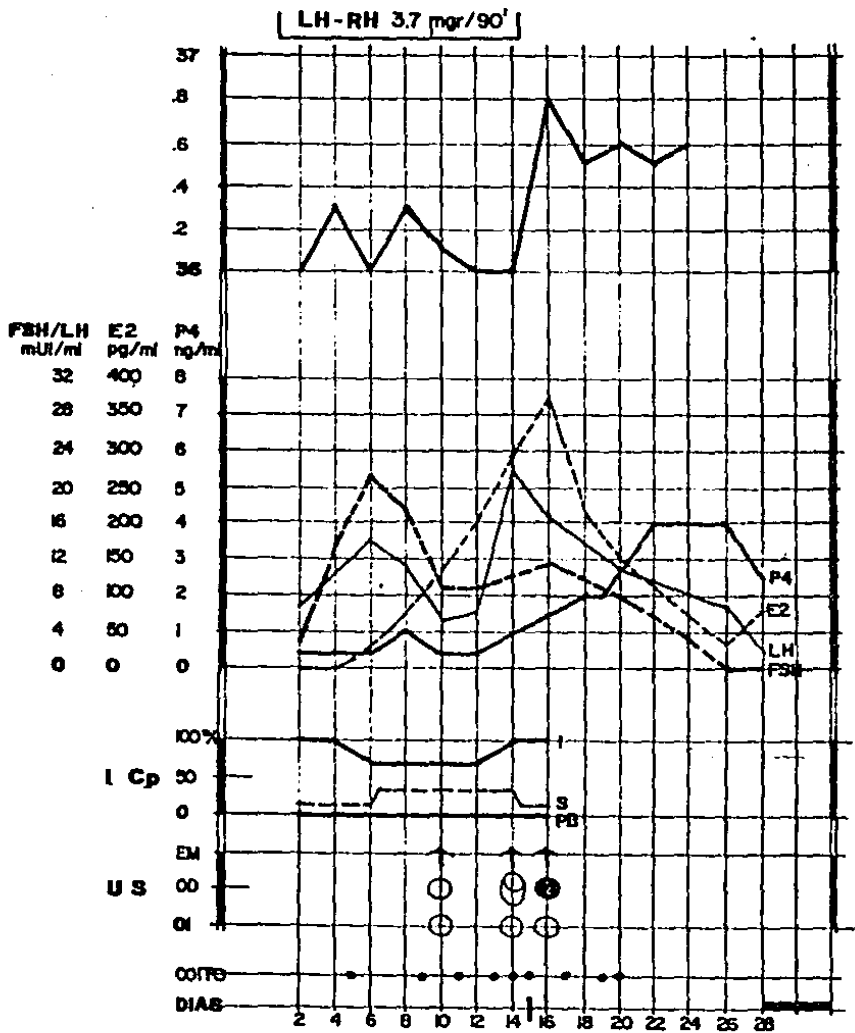


FIG 12.- Perfil hormonal de la paciente # 2.  
Tercer intento de inducción de ovulación.  
Ver texto.

LH-RH 3.7 mgr/90'

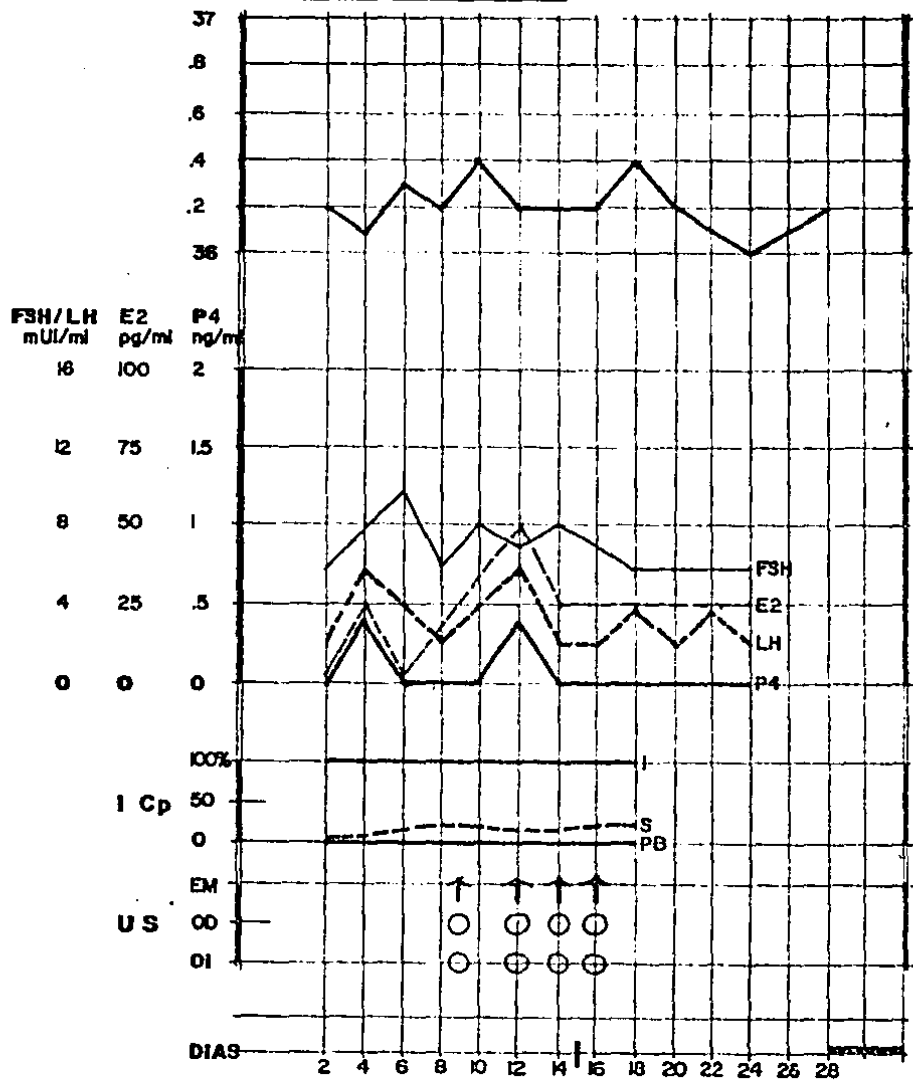


FIG 13.- Perfil hormonal de la paciente # 3.  
Ver texto.

LH-RH 3.7 mgr/90'

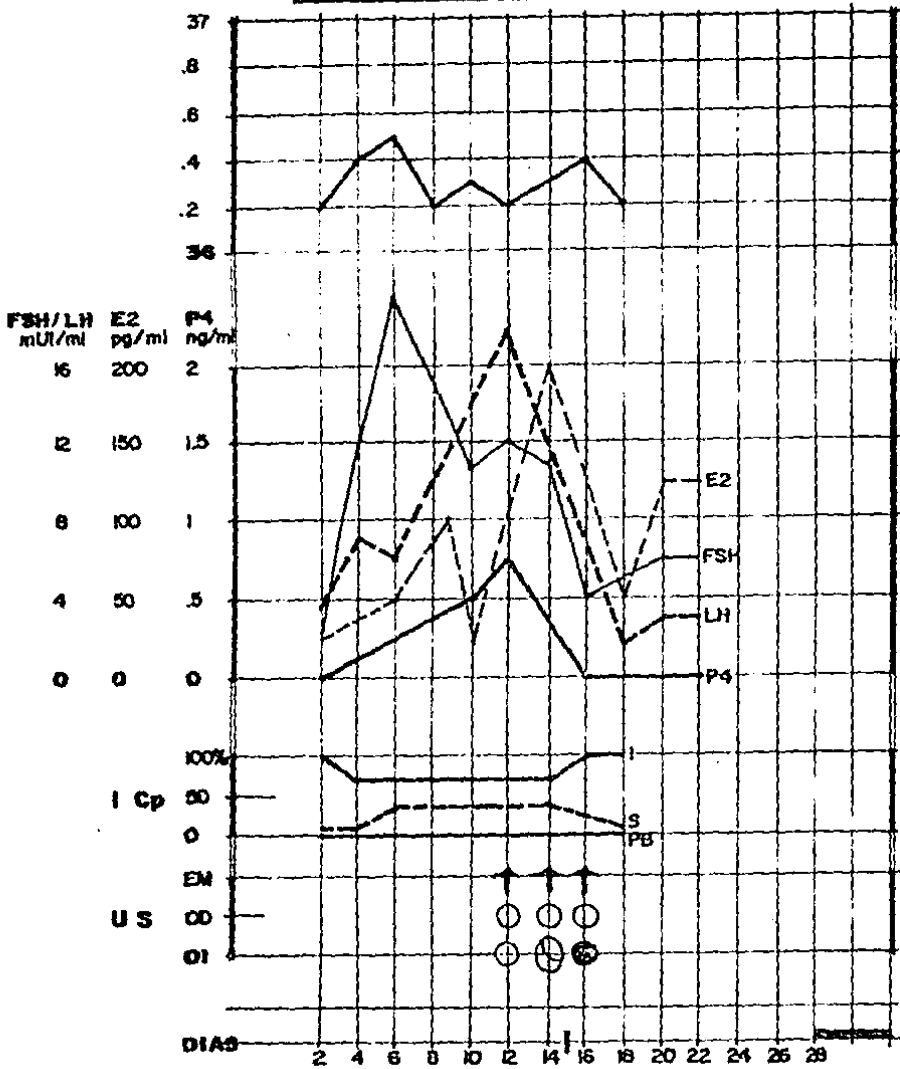


FIG 14.- Perfil hormonal de la paciente # 4.  
Ver texto.

## COMENTARIO

Al iniciar el estudio de una pareja con problemas de esterilidad, hay que tener en cuenta y señalar que la esterilidad puede ser causada por uno ó varios factores, algunos de ellos con mejor pronóstico que otros, de ahí que la investigación deberá ser integral y no solo del factor mas obviamente alterado.

El factor ovárico como causa de esterilidad constituye el 15 a 20% de los casos, y debemos de tener en cuenta las múltiples implicaciones que tienen el sistema nervioso y el sistema endócrino en reproducción y por consiguiente en esterilidad.

El diagnóstico de amenorrea hipotalámica debe basarse en la elaboración de una cuidadosa historia clínica dirigida a descartar otras causas de amenorrea: el interrogatorio y la exploración física deben ser el fundamento que justifique la práctica de estudios de laboratorio y gabinete, algunos de ellos invasivos y costosos, dirigidos a corroborar el diagnóstico inicial.

Las pacientes con amenorrea hipotalámica, que son sometidas a un ciclo de inducción de ovulación con la administración pulsátil del factor liberador de LH, requieren una ---

vigilancia estrecha y los parámetros que se utilizan en su seguimiento son únicamente sugestivos de que hemos logrado inducir un ciclo ovulatorio, pero únicamente la presencia de un embarazo es la prueba irrefutable de que hemos llevado a cabo la integración del eje hipotálamo - hipófisis - ovario.

El factor liberador de gonadotropinas que se utilizó en éste trabajo es un análogo de LH-RH humano, que es el diacetato tetrahidratado de gonadorelina, utilizado en medicina veterinaria para el tratamiento de la poliquistosis ovárica del ganado bovino con resultados aparentemente satisfactorios.

Este trabajo es continuación de la primera experiencia clínica en el humano con el uso de ésta hormona (12). Según los resultados obtenidos en ésta primera experiencia, se mostró la eficacia de éste análogo de LH-RH en la prueba de inducción de ovulación al lograr un embarazo en una de las pacientes mexicanas.

Como hemos mencionado durante este trabajo, las mujeres con amenorrea hipotalámica presentan un amplio espectro de -- alteraciones en la secreción de LH-RH, aún cuando ofrecen un cuadro clínico muy similar. Esta variedad de alteraciones tienen por necesidad variaciones en el estímulo hipofisiario. --

que a su vez determina la producción de estrógenos por el -- ovario. Las concentraciones de estrógenos son fundamentales para la sensibilidad y número de receptores de la hipófisis, de ahí que se expliquen las diferentes respuestas de la hipófisis en cada una de nuestras pacientes estudiadas mediante la administración de un análogo de LH-RH.

En el caso # 1: no hubo una respuesta adecuada al tratamiento, los niveles de gonadotropinas prácticamente no se modificaron; hubo cierto efecto estrogénico aunque fuera mínimo. Este resultado podría interpretarse como una falta de sensibilización de la hipófisis que requiriera una estimulación durante varios ciclos con el análogo de LH-RH con la finalidad de ampliar y aumentar la frecuencia de pulsatilidad de LH y - FSH.

En el caso # 2 : la paciente presentó una respuesta moderada de LH a la aplicación de 100  $\mu$ gr de LH-RH y nula respuesta a FSH; la prueba parecería interpretarse como daño hipofisario con carencia selectiva de gonadotropinas; sin embargo existen casos de alteración hipotalámica en los que para evidenciar buena respuesta hay que sensibilizar previamente a la hipófisis con administración previa a la prueba del propio - factor hipotalámico, que fué lo que se realizó en éste caso; sin embargo no dió resultado.

Quizá en éstos casos, cuando la administración del análogo de LH-RH no da resultado después de varios ciclos y no hay modificación en los niveles de LH y FSH, sea conveniente la administración de menotropinas, las cuales a muy corto plazo tendremos en nuestro país, con el fin de ver la respuesta y así mismo poder establecer con mayor exactitud el nivel en el que se encuentra la lesión.

En el caso # 3 : el aumento de gonadotropinas ante las pruebas de reserva hipofisiaria y con la administración de un análogo de LH-RH posterior a la determinación de la secreción basal, pudieron haberse explicado por una falta de estímulo - sostenido de LH-RH, motivo por el cuál fué que decidimos estimular con la técnica de inducción de ovulación con el análogo de LH-RH durante varios días seguidos en una forma pulsátil.

En nuestro caso no dió resultado, y quizá en ella sea conveniente la utilización directa de menotropinas en los siguientes ciclos; en caso de haber una buena respuesta a -- ellas se establecería el diagnóstico en una forma más precisa de Sheehan.

En el caso # 4 : no se llegó a completar un ciclo debido a una pérdida de 2 días de la hormona; en ella, llegó a existir un incremento en los niveles de FSH, LH y estradiol en

## ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

relación a los basales; probablemente no obtuvimos buena respuesta por falta del estímulo perdido.

Como hemos podido observar, en éste tipo de pacientes es de gran importancia poder establecer el diagnóstico en la forma más precisa de daño hipotalámico y / ó hipofisario.

Actualmente en nuestro país contamos con el decapéptido análogo de LH-RH, el cuál puede utilizarse con el objeto de sensibilizar a la hipófisis durante la forma en que lo hemos hecho, ó bien con la administración durante varios días - de LH-RH con el mismo fin. Próximamente se contará en el mercado mexicano con el uso de menotropinas, tratamiento que también será de gran utilidad en éste tipo de pacientes.

En caso de existir respuesta al primer tratamiento, se insistirá en élllo; en caso de no obtener una buena respuesta, se utilizarán las menotropinas.

Es importante mencionar el síndrome de hiperestimulación ovárica, el cuál se caracteriza por grados variables de crecimiento de los ovarios, dolor abdominal, ascitis y alteraciones electrolíticas, así como la presencia de embarazos múltiples que es reportada entre un 6 a 8 %, y abortos espontáneos entre un 20 a 25%.

Con la administración de LH-RH es prematuro estimar el -



riesgo de hiperestimulación ovárica debido a la falta de grandes series de pacientes que reciben ésta hormona; hasta el momento actual se desconoce la incidencia de malformaciones congénitas debido a que no han sido reportadas.

El utilizar un catéter para la administración del decapeptido implica riesgos de infección local en el sitio de la punción, por lo que se requiere una revisión frecuente.

Teóricamente la administración de LH-RH, en una forma crónica, podría dar como resultado la producción de anticuerpos anti - LH-RH; autores como Meakin (30) sugieren hasta un 3% de posibilidades de presentarlos.

Aún no se conocen todos los efectos colaterales de la administración clínica de LH-RH, por lo que al utilizarlo hay que tener las debidas precauciones y ante cualquier dato de alarma tenemos la ventaja de que podemos suspender el tratamiento en el momento deseado.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Schally AV, Kastin AJ, Arimura A : The hypothalamus and reproduction. *Am J Obstet Gynecol* 114: 423, 1972.
- 2.- Schneider HPG, McCann SM : Possible role of dopamine as transmitter to promote discharge of LH - releasing factor. *Endocrinology* 85 : 121, 1969.
- 3.- Nyboe AA, Hagen C, Lange P, Boesgaard S, Djursing H, Eldrup E, Picic S : Dopaminergic regulation of gonadotropin levels and pulsatility in normal women. *Fertil Steril* 47 : 391, 1987.
- 4.- Schulz R, Wilhelm A, Pirke KM, Gramsch C : Beta endorphin and dynorphin control serum luteinizing hormone level in immature female rat. *Nature* 294 : 757, 1981.
- 5.- Bhanot R and Wilkinson M: opioid control of LH secretion is eliminated by gonadectomy. *Endocrinology* 112 : 399, - 1983.
- 6.- Petraglia F, D Ambrogio G, Comitini G, Facchinette F, Volpe A, Genazzani AR : Impairment of opioid control of luteinizing hormone secretion in menstrual disorders. *Fertil Steril* 43 : 534, 1985.
- 7.- Speroff L, Glass RH, Kase NG : *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Third edition. Williams and Wilkins Baltimore London, 1983.

- 8.- Jakacki RI, Kilch RP, Sander SE, Hoyd IS, Hopwood NY, Marshall JC : Pulsatile secretion of luteinizing hormone in children. J Clin Endocrinol Metab 55 : 453, 1982.
- 9.- Steele PA, McDonnele LF, Judd SJ : Activity of gonadotropin releasing hormone neurons during the preovulatory luteinizing hormone surge. Fertil Steril 45 : 179, 1986.
- 10.- Medina M, Scaglia HE, Vazquez G, Alatorre S, Pérez - Palacios: Rapid oscillation of circulating gonadotropins - In postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 43 : -- 1015, 1976.
- 11.- Styne DM: Treatment of precocious puberty with a potent LH-RH agonist. Effect on growth, sexual maturation, pelvic sonography, and the hypothalamic pituitary gonad. J -- Clin Endocrinol Metab 61 : 142, 1985.
- 12.- Zárate MJJ: Inducción de ovulación y embarazo con el factor liberador de gonadotropinas en pacientes con amenorrea hipotalámica. Tesis Recepcional. INPer México, 1987.
- 13.- Schalaff WD: Dynamic testing in reproductive endocrinology. Fertil Steril 45 : 589, 1986.
- 14.- Kenigsberg D, Littman BA, Williams RF, Hodgen GD : Variability of ovarian response to gonadotropin therapy. Fertil Steril 42 : 116, 1984.
- 15.- Hoff JD, Lasley BL, Wang CF, Yen SSC : The two pools of pituitary gonadotropin; regulation during the menstrual

- cycle. J Clin Endocrinol Metab 44 : 302, 1977.
- 16.- Goerzen J, Corenblum B, Wiseman DA, Taylor PJ : Ovulation induction and pregnancy in hypothalamic amenorrhea using self administered intravenous gonadotropin - releasing - hormone. Fertil Steril 41: 319, 1984.
  - 17.- Santen RJ and Paulsen CA : Hypogonadotropic eunuchoidism I. Clinical study of the mode of inheritance. J Clin Endocrinol Metab 36 : 47, 1973.
  - 18.- Lieblich JM, Rogol AD, White BJ, Rosen SW : Syndrome of anosmia with hypogonadotropic hypogonadism. Am J Med 73 : 506, 1982.
  - 19.- Marshall JC, Kelch RP : Low dose pulsatile gonadotropin releasing hormone in anorexia nervosa. J Clin Endocrinol Metab 49 : 712, 1979.
  - 20.- Kastin AJ, Zárate A, Midgley AR, Canales ES, Schally AV : Ovulation confirmed by pregnancy after infusion of porcine LH-RH. J Clin Endocrinol Metab 33 : 980, 1971.
  - 21.- Hammond C, Wibe RH, Hanne AF, Yanay SG : Ovulation induction with luteinizing hormone releasing hormone in amenorrheic infertile women. Am J Obstet Gynecol 135: 924.-- 1979.
  - 22.- Zárate A, Canales ES, Soria J, Forbach G, Kastin AJ : - Therapeutic use of gonadoliberin ( Follicle - stimulating hormone/luteinizing hormone - releasing hormone ) in wo-

- men. Fertil Steril 27 : 1233, 1976.
- 23.- Leyendecker G, Strone T, Plotz EJ : Induction of ovulation with chronic intermittent (pulsatile) administration of LH-RH in women with hypothalamic and hyperprolactinemic amenorrhea. Arch Gynec 229 : 177, 1980.
- 24.- Leyendecker G, Wildt L, Hansmann M: Pregnancies following chronic intermittent (pulsatile) administration of GnRH by means of portable pump (Zyklomat). A new approach to the treatment of infertility in hypothalamic amenorrhea. J Clin Endocrinol Metab 51 : 1214, 1980.
- 25.- Skarin G, Niliius SJ, Wide L : Pulsatile subcutaneous - low dose gonadotropin - releasing hormone treatment of - anovulatory infertility. Fertil Steril 40 : 454, 1983.
- 26.- Reid RL, Sauverbrei E : Evaluation of techniques for induction of ovulation in out patients employing pulsatile gonadotropin releasing hormone. Am J Obstet Gynecol 148 : 648, 1984.
- 27.- Soules RM, Southworth M, Norton ME, Bremner WJ : Ovulation induction with pulsatile gonadotropin - releasing hormone: a study of the subcutaneous route of administration. Fertil Steril 46, 578, 1986.
- 28.- Happ J, Ditscherd W, Krause U : pulsatile gonadotropin - releasing hormone therapy in male patients with Kallmanns syndrome or constitutional delay of puberty. Fertil Steril

rll 43 : 599, 1985.

29.- Zacur HA : ovulation induction with gonadotropin releasing hormone. Fertil Steril 44 : 435, 1985.

30.- Meakin JL, Keogh EJ, Martin CE : Human anti - luteinizing hormone releasing hormone antibodies in patients treated with synthetic luteinizing. Fertil Steril 43 : 811, 1985.