

## **Estudios iniciales del eje Hipotálamo-hipófisis-gónadas mediante el uso de LH-FSH-RH**

*Bernardo Reyes Leal \**

En el curso de pocos años la Endocrinología ha presentado un cambio radical en varios de los conceptos que considerábamos como establecidos. Al origen de dichos cambios podríamos citar tres factores, a saber: a) La introducción, en todos los laboratorios de investigación y gran proporción de los laboratorios clínicos, de las técnicas de radioinmunoanálisis, lo cual ha permitido obtener datos sobre la concentración plasmática de hormonas, imposibles de obtener por las técnicas biológicas. b) El progreso en el conocimiento de la estructura química y la fisiología de las hormonas o factores hipotalámicos, y c) El concepto del "segundo mensajero hormonal"<sup>1</sup>, el papel de la Adenil-ciclasa y el AMP cíclico en la transmisión intracelular del estímulo hormonal.

En cuanto se refiere a síndromes de disfunción gonadal estos cambios se han traducido en la medida mucho más exacta de los niveles de estrógenos, progesterona, testosterona, FSH y LH en el plasma, y los ensayos, actualmente en curso, para medir las concentraciones y valorar las posibilidades diagnósticas o terapéuticas del LH-FSH-RH<sup>2, 3, 4</sup>.

La medida de la respuesta, en cuanto a niveles de FSH y LH se refiere, a la administración de FSH-LH-RH permite situar el origen de una lesión en hipotá-

lamo o hipófisis cuando los niveles de dichas hormonas están bajos en plasma.

En nuestro trabajo quisimos valorar dicha respuesta en una serie de pacientes, de ambos sexos, cuyo motivo de consulta fue relacionada con el área gonadal. La tabla 1 da los detalles pertinentes de dichos pacientes. Al mismo tiempo administramos el factor liberador en 4 sujetos normales, 3 mujeres y un hombre, lo cual nos permitió establecer lo que llamamos respuesta "normal".

### **MATERIAL Y METODOS**

La sustancia empleada, el AY-24,031, nos fue facilitada por los laboratorios Ayerst de Montreal a través de sus representantes en Colombia. Recordamos que la primera síntesis de este decapeptido fue obtenida por Schally<sup>5</sup>, usando el método de fase sólida de Matsuo y Col<sup>6</sup>. La hormona empleada por nosotros fue obtenida por síntesis fragmentaria según la técnica de Immer y Nelson. El decapeptido así obtenido presenta la misma secuencia de aminoácidos, la rotación esperada y demostró ser pura y homogénea sobre cromatografía de capa delgada y electroforesis de alto voltaje. Se ha demostrado que libera LH y FSH en el ser humano<sup>7</sup> y ha sido ensayada en pacientes presentando trastornos del ciclo menstrual<sup>8</sup>.

\* Profesor Asociado, Jefe de la Sección de Endocrinología. Facultad de Medicina, Universidad Nacional, Bogotá, Colombia.

Los sujetos control fueron tomados dentro del personal del laboratorio; las mujeres tenían entre 20 y 30 años, no estaban recibiendo ninguna medicación y presentaban ciclos menstruales normales. Los pacientes fueron seleccionados simplemente teniendo en cuenta el motivo de consulta, sin consideraciones de edad o sexo. En todas se había suspendido la administración de cualquier droga por lo menos un mes antes de la prueba.

Esta prueba se realizó en las horas de la mañana, en pacientes desayunados. Se tomaron dos valores basales antes de la inyección, 10 minutos e inmediatamente antes de esta. La inyección se hizo por vía endovenosa, al tiempo 0, administrando la misma dosis en 100 microgramos en todos los pacientes.

En los sujetos control se tomaron muestras cada 15 minutos, durante dos horas, después de la inyección. En los pacientes cada 30 minutos durante las dos primeras horas, luego a la tercera, cuarta y sexta hora. El procedimiento fue bien tolerado por la totalidad de sujetos.

La dosificación de FSH y LH fue llevada a cabo por radioinmunoanálisis, usando doble anticuerpo. Todas fueron realizadas en duplicado y los resultados expresados en nanogramos por mililitro. Los "standards" usados fueron los siguientes:

FSH: 1 miligramo = 3500 UI IRP 2  
LH : 1 miligramo = 2000 UI IRP 2

Si se desea expresar los valores obtenidos en miliunidades internacionales, basta multiplicar los resultados de FSH por 3.5 y los de LH por 2.

## RESULTADOS

Las respuestas presentadas por el grupo control pueden observarse en la Figura 1. Tienen las siguientes características:

— LH. Niveles basales entre 0 y 2 ng. mililitro, aumento claro de estos niveles desde la primera muestra tomada después de la inyección (15 minutos), valor máximo en la muestra de 30 minutos, oscilando entre 6 y 17 ng. ml., mantenimiento de valores moderadamente por encima de los basales (alrededor de 4 ng.) hasta los 120 minutos.

— FSH Niveles basales entre 0.5 y 1 ng. ml. Aumento progresivo a partir del momento de la inyección hasta un pico o valor máximo (en 3 de los 4 controles) situado a los 90 minutos entre 3 y 4.5 ng. ml.

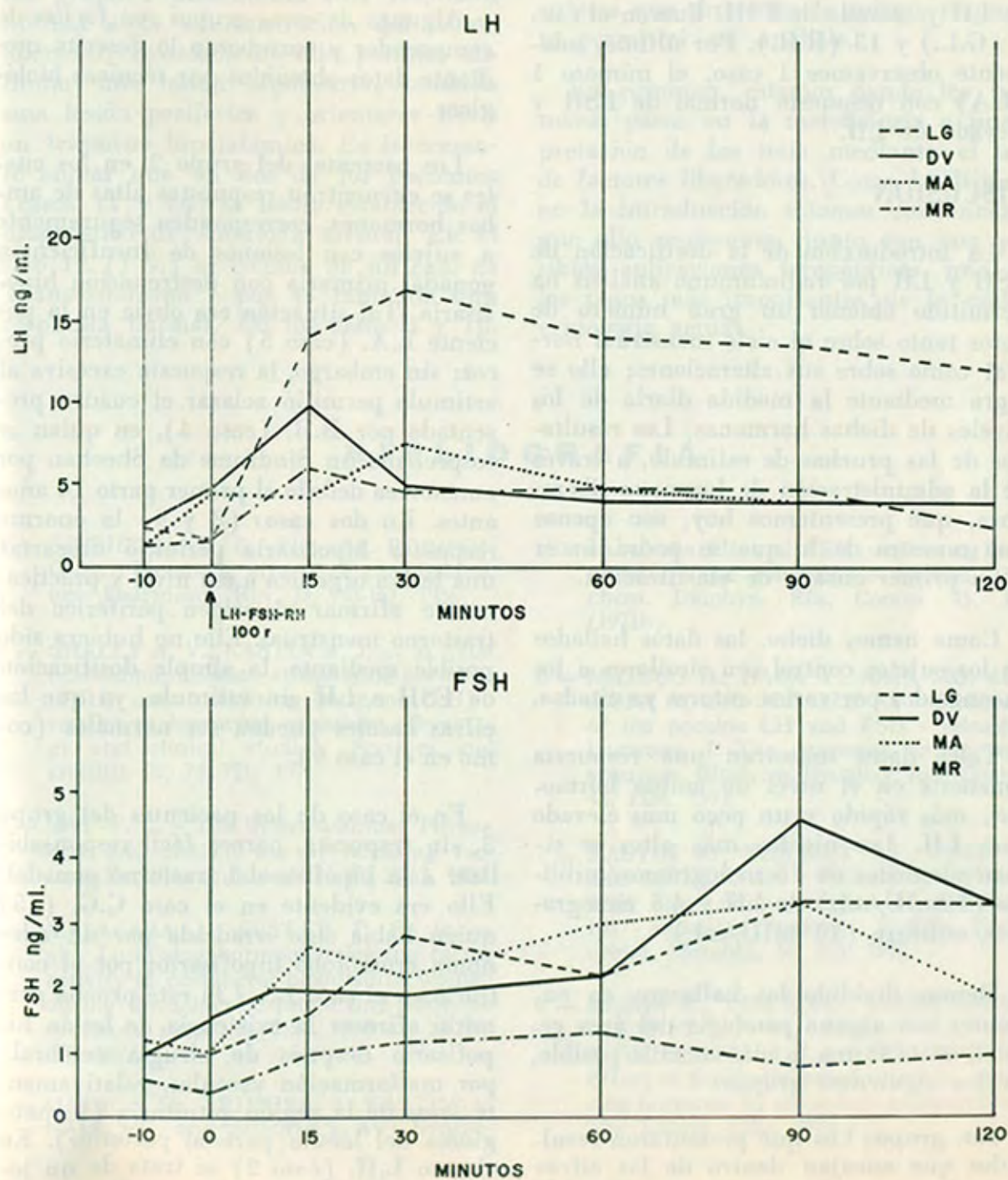
Nuestros resultados coinciden con los otros autores<sup>9, 10</sup> mostrando valores de FSH más tardíos en aumentar y menores que los de LH.

Los resultados obtenidos en los 16 pacientes pueden verse en la Tabla 2. Hemos considerado más fácil y lógico analizar los resultados obtenidos en los pacientes clasificándolos según las características de dichos resultados y no según el motivo de consulta.

En un primer grupo podemos situar aquellos pacientes que presentaron una respuesta similar a la descrita en los sujetos control. En este grupo están los casos 6 (M.M.), 10 (V.A.), 11 (L.V.), 12 (J.G.) y 16 (C.H.). Es decir, 5 casos sobre 16.

Un igual número de casos, cinco, presentaron valores elevados tanto de LH como de FSH; fueron al número 4 (B.B.), 5 (L.A.), 8 (N.G.), 9 (A.H.) y 14 (M.P.). Cabe precisar que en dos de ellos (casos 5 y 8) los valores eran eleva-

NIVELES NORMALES DE LH-FSH  
DESPUES DE LA INYECCION DE  
FACTOR LH-FSH-RH



dos desde antes de la administración de factor liberador.

En tres casos no hubo respuesta ni de FSH, ni de LH. Casos 2 (L.H.), 3 (J.S.) y 15 (C.G.).

En dos casos hubo respuesta normal de LH y elevada de FSH. Fueron el caso 7 (G.L.) y 13 (R.R.). Por último, solamente observamos 1 caso, el número 1 (HA) con respuesta normal de FSH y elevada de LH.

## DISCUSION

La introducción de la dosificación de FSH y LH por radioinmuno análisis ha permitido obtener un gran número de datos tanto sobre el ciclo menstrual normal como sobre sus alteraciones; ello se logra mediante la medida diaria de los niveles de dichas hormonas. Los resultados de las pruebas de estímulo, a través de la administración de hormona liberadora, que presentamos hoy, son apenas una muestra de lo que se podrá hacer y un primer ensayo de clasificación.

Como hemos dicho, los datos hallados en los sujetos control son similares a los encontrados por varios autores ya citados.

Tales datos muestran una respuesta constante en el nivel de ambas hormonas, más rápido y un poco más elevado para LH. Los niveles más altos se sitúan alrededor de 15 nanogramos/mililitro (30mIU/ml.) de LH y 4.5 nanogramos/mililitro (15 mIU/ml.).

Hemos dividido los hallazgos en pacientes con alguna patología del área genital, en la forma lo más sencilla posible, en los siguientes grupos:

1er. grupo- Los que presentaron resultados que encajan dentro de las cifras llamadas normales. 2º grupo- aquellos que presentaron niveles altos de ambas

hormonas. 3er. grupo- los que presentaron niveles bajos en ambas hormonas y, por último, en el 4º y 5º grupos aquellos cuya respuesta fue disociada, ya sea normal LH y elevada de FSH (grupo 4) o a la inversa FSH normal y LH elevado (5º grupo).

Algunos de estos grupos son fáciles de comprender y corroboran lo descrito mediante datos obtenidos por técnicas biológicas.

Los pacientes del grupo 2, en los cuales se encuentran respuestas altas de ambas hormonas, corresponden seguramente a sujetos con lesiones de insuficiencia gonadal primaria con desfrenación hipofisaria. Tal situación era obvia en la paciente L.A. (caso 5) con climaterio precoz; sin embargo, la respuesta excesiva al estímulo permitió aclarar el cuadro presentado por B.B. (caso 4), en quien se sospechaba un Síndrome de Sheehan por amenorrea desde el primer parto 14 años antes. En dos casos (8 y 9) la enorme respuesta hipofisaria permitió descartar una lesión orgánica a ese nivel y prácticamente afirmar el origen periférico del trastorno menstrual. Ello no hubiera sido posible mediante la simple dosificación de FSH o LH sin estímulo, ya que las cifras basales pueden ser normales (como en el caso 9).

En el caso de los pacientes del grupo 3, sin respuesta, parece fácil responsabilizar a la hipófisis del trastorno gonadal. Ello era evidente en el caso C.G. (15) quien había sido irradiada por un adenoma cromóforo hipofisario; por el contrario en el caso J.S. (3) esta prueba permitió afirmar la existencia de lesión hipofisaria después de cirugía cerebral, por malformación vascular, relativamente lejos de la región pituitaria (hemangioma del lóbulo parietal posterior). En el caso L.H. (caso 2) se trata de un joven de 27 años con hipogonadismo marcado; corresponde pues al así llamado

hipogonadismo hipogonadotrófico. El test de estímulo permite localizar la lesión realmente en hipófisis y descartar la existencia de lesión hipotalámica.

Los demás grupos son más difíciles de analizar y comprender. Los pacientes del grupo 1 presentaron una respuesta normal a la administración del factor liberador; teóricamente ello permite eliminar una lesión hipofisaria, también una lesión periférica y orientarse hacia un trastorno hipotalámico. Es interesante anotar que en dos de los pacientes (casos 11 y 16) se había establecido el diagnóstico de Anorexia mental. En el caso 12 (J.G.) se trataba de un caso de Transexualismo y por lo tanto de una respuesta normal. En los casos 6 y 16,

el test simplemente permite afirmar la integridad hipofisaria.

Nos parece difícil tratar por ahora de dar una interpretación a las que hemos llamado respuestas disociadas; el número de casos es mínimo y solamente el estudio de un mayor contingente de sujetos que presenten la misma respuesta permitirá un análisis.

En resumen, estamos dando los primeros pasos en la metodología e interpretación de los tests mediante el uso de factores liberadores. Como lo dijimos en la introducción estamos convencidos que ello representa, junto con sus posibles aplicaciones terapéuticas, uno de los pasos más importantes de la endocrinología actual.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 — SUTHERLAND E. W. and ROBISON G. A. - Metabolic effects of catecholamines. *Pharmacol. Rev.* 18, 145-161, 1966
- 2 — SHALLY A. V., KASTIN A. J. et al - Hypothalamic follicle - stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) - regulating hormone: structure, physiology and clinical studies. *Fertility and sterility* 22, 703-721, 1971.
- 3 — GAY V. L. - The hypothalamus: Physiology and clinical use of releasing factors. *Fertility and sterility* 23, 50-63, 1972
- 4 — MALACARA J., SEYLER T. E. Jr. et al - Luteinizing hormone releasing factor activity in peripheral blood form women during the midcycle luteinizing hormone ovulatory surge. *J. Clin. Endocr.* 34-271-278, 1972.
- 5 — MATSUO H., ARIMURA A. KASTIN A. NAIR MG, and SCHALLY AV: Synthesis of the LH and FSH - releasing hormone by the solid phase method. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 45, 822 (1971b).
- 6 — MATSUO H., BABA Y., NAIR MG, ARIMURA A., and SCHALLY AV - Structure of the porcine LH and FSH - releasing hormone, I The proposed amino acid sequence. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 43, 1334, 1971.
- 7 — KASTIN AJ, SCHALLY AV, GUAL C., and ARIMUR AA. - Release of LH and FSH after administration of Synthetic LH - releasing hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 34, 753, 1972.
- 8 — REBAR R., YEN S.S.C., VANDENBERG G., NAFTALIN F., EHARA Y., ENGBLOM S., RYAN J. J. and ROBINSON D. Effect of Synthetic gonadotrophin - releasing hormone in secondary amenorrhoea. *The Lancet* 2,112, 1972.

TABLA 1 — PACIENTES ESTUDIADOS

N°	Iniciales	Edad	Sexo	Motivo de Consulta	Observaciones
1	H.A.	21	Fem.	Amenorrea primaria	Examen físico y ginecológico normal. Ausencia de estrógenos en cit. vaginal.
2	L.H.	27	Masc.	Hipogonadismo Eunucoidismo	Niveles bajos de 17KS; función tiroidea normal. Cariotipo XY.
3	J.S.	40	Masc.	Impotencia desde cirugía	Clínicamente hipopituitario, Hemangioma temporal posterior extirpado.
4	B.B.	33	Fem.	Amenorrea secundaria	En amenorrea desde su único parto hace 14 años. Función Tiroidea normal. Se sospechó Síndrome de Sheehan.
5	L.A.	41	Fem.	Amenorrea secundaria	Ultima menstruación a los 36 años. Tests de función tiroidea y suprarrenal normales.
6	M.M.	22	Fem.	Amenorrea secundaria	Menarquia a los 12 años. Menstruación hasta los 15 años.
7	G.L.	24	Fem.	Amenorrea secundaria	Examen físico y laboratorio normal salvo función tiroidea baja. Sin embargo la amenorrea comenzó, coincidentalmente, al comenzar terapia con tiroides.
8	N.G.	19	Fem.	Amenorrea primaria	Examen físico normal. Menstruaciones inducidas con gonadotrofinas o estrógenos.
9	A.H.	18	Fem.	Amenorrea secundaria	Menarquia normal a los 13 años. Amenorrea desde los 15 años. Función tiroidea baja.
10	V.A.	29	Fem.	Amenorrea secundaria	Menarquia normal a los 15 años. Casada, tiene dos hijos; en amenorrea desde hace 18 meses.
11	L.V.	15	Fem.	No menarquía	Ningún desarrollo de busto, no hay vello. Anorexia.
12	J.G.	20	Masc.	Transexualismo	Este paciente se siente mujer y ha llevado vida femenina. Solicita transformación quirúrgica. Ha tomado estrógenos.
13	R.R.	30	Fem.	Transexualismo	Esta paciente se siente hombre. Trabaja como vigilante. Ha aplicado testosterona.
14	M.P.	36	Masc.	Azoospermia	Aspecto masculino normal. Cariotipo XY. 17 KS normales.
15	C.G.	40	Fem.	Hipopituitarismo	Irradiada por adenoma cromóforo hace 16 años.
16	C.H.	36	Fem.	Amenorrea secundaria	Después de restricción voluntaria extrema en alimentación pérdida de 50 p. 100 del peso corporal. Actualmente anorexia.

TABLA 2 — RESULTADOS OBTENIDOS

	FSH							LH							
	-10	0	15	30	60	90	120	-10	0	15	30	60	90	120	
Control	0.6	0.4	1.0	1.2	1.3	0.8	1.0	1.3	1.6	6.0	4.6	4.8	4.8	2.8	
Control	1.2	1.0	2.6	2.2	3.0	3.3	1.9	2.0	1.3	4.6	4.4	7.5	4.8	4.0	
Control	1.0	1.0	1.6	2.8	2.2	3.3	3.3	2.4	1.6	14.0	17.4	14.0	13.5	12.0	
Control	1.0	1.5	2.0	1.9	2.2	4.6	3.3	2.5	2.2	4.8	9.6	4.8	4.0	4.0	
	-10	0	30	60	90	120	180	240*	-10	0	30	60	90	120	240*
Caso 1	1.3	2.1	3.8	5.0	2.2	4.1	3.6	6.0	8.0	38.9	—	28.4	20.4	20.0	12.4
Caso 2	0.2	0.4	0.7	0.6	0.4	0.6	0.2	3.4	4.6	4.6	2.8	2.4	1.8	1.8	1.8
Caso 3	5.0	3.3	3.1	6.5	6.5	5.2	5.0	0	0	1.0	0	0.4	1.6	0.4	0.4
Caso 4	10.0	6.0	+50	+50	+50	17.5	20.0	1.1	0.5	8.8	7.8	3.2	1.8	5.4	4.0
Caso 5	+50	+50	+50	+50	+50	+50	+50	18.	19.	36.	36.	31.	21.	22.	22.
Caso 6	0.0	1.3	1.0	0.4	2.8	3.1	2.2	1.8	5.6	14.6	12.4	9.6	9.4	9.8	9.8
Caso 7	1.0	1.8	11.2	17.5	27.	10.	11.2	0	0	10.	7.3	4.8	1.8	1.6	1.4
Caso 8	44.	31.	31.	39.	36.	37.	44.	13.	15.	46.	41.	32.	34.	15.	15.
Caso 9	2.3	1.4	27.	44.	24.	31.	27.	3.3	8.6	48.	50.	50.	38.	26.	26.
Caso 10	1.8	1.4	2.8	7.4	2.8	3.4	4.0	3.5	5.0	10.8	14.2	10.8	8.2	8.2	8.2
Caso 11	1.5	2.4	8.0	8.0	5.5	8.0	4.3	0	0	5.0	4.7	1.1	1.1	2.3	2.3
Caso 12	0.5	0.6	4.0	1.1	1.8	1.2	1.4	1.3	0.7	27.	4.6	3.3	3.8	1.6	1.6
Caso 13	5.8	5.6	15.1	6.3	23.	17.4	18.8	4.0	2.0	3.0	1.6	4.2	4.0	3.6	3.6
Caso 14	6.0	8.0	13.6	15.6	44.	10.8	18.4	3.3	2.4	25.	15.	13.4	6.8	6.8	6.8
Caso 15	0.2	0.2	0.5	0.5	0.5	1.0	1.0	2.0	2.4	2.8	3.4	—	—	—	—
Caso 16	1.5	1.8	1.9	4.5	6.8	3.9	3.9	2.1	1.0	10.8	10.2	7.0	10.2	3.2	3.2

(en este caso se emplearon los mismos tiempos de casos control).