

11214
104
20j



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

INDUCCION DE OVULACION Y EMBARAZO CON EL FACTOR
LIBERADOR DE GONADOTROPINAS EN PACIENTES CON
AMENORREA HIPOTALAMICA

DR. SAMUEL KARCHMER K.

DE

CIENCIA

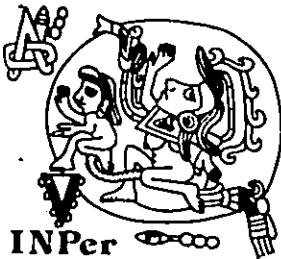
DIRECTOR GENERAL
DE LOS TITULARES

DE GINECOLOGIA Y
OBSTETRICIA

T E S I S

Que para obtener el Titulo de
Especialista en Ginecologia y Obstetricia
p r e s e n t a

JUAN JAVIER ZARATE MUÑOZ



México, D.F. TESIS CON
FALSA DE ORIGEN

Enero 1987



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.	LA HORMONA LIBERADORA DE LA HORMONA LUTEINIZANTE (LH-RH)	3
III.	EL EJE HIPOTALAMO-HIPOFISIS-OVARIO	10
IV.	HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPICO AMENORREA HIPOTALAMICA	18
V.	INDUCCION DE OVULACION Y EMBARAZO CON LH-RH EN PACIENTES CON AMENORREA HIPOTALAMICA	25
VI.	EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA CON EL FACTOR LIBERADOR DE GONADOTROPINAS	29
VII.	COMENTARIO	39
VIII.	BIBLIOGRAFIA	46

INTRODUCCION

La regulación de la actividad hormonal gonadal y su función reproductora, se lleva a cabo a través de un complejo sistema de interrelaciones y autoregulaciones entre el Sistema Nervioso Central, la Hipófisis y el Ovario.

El fenómeno de la ovulación, es el resultado de la interacción entre el eje Hipotálamo-Hipófisis-Ovario. Cualquier circunstancia que altere el correcto funcionamiento de dicho eje, puede dar lugar a anovulación, la cual se acompaña de alteraciones en el ritmo menstrual que van desde irregularidades menstruales hasta amenorrea. Para poder tratar adecuadamente a una paciente con ciclos anovulatorios y por lo tanto con esterilidad, es indispensable localizar a que nivel se encuentra la alteración.

La denominada "Amenorrea Hipotalámica" es una causa de esterilidad. Se caracteriza por ausencia de lesiones orgánicas del hipotálamo y de la hipófisis, por niveles séricos de las hormonas Lutinizante y Folículo-Estimulante normales o disminuidos, por una disminución en la relación LH/FSH y por hipoestrogenismo. Las mujeres con este tipo de alteración, cursan con Prolactina sérica normal, generalmente no responden a la prueba de privación con Progesterona y no logran ovulación bajo el tratamiento con Citrato de Clomifén o a la combinación de Citrato de Clomifén y Gonadotropina Coriónica Humana. La aparente alteración fisiológica de base, se manifiesta por disminución de la amplitud de los pulsos de secreción de LH y de FSH.

Los factores causales incluyen pérdida de peso corporal, estrés emocional, cambios en el medio ambiente, enfermedades sistémicas; en la mayoría de los casos, la causa es desconocida.

El tratamiento de la esterilidad es revertir el agente causal si ello fuera posible, si no lo es, hasta hace poco tiempo se había intentado inducir ovulación con gonadotropinas obtenidas de la extracción y purificación de la orina de mujeres post-menopáusicas con sus inherentes riesgos y con un alto costo. En la actualidad, se han obtenido buenos resultados en términos de ovulación cuando se administra el factor liberador de las gonadotropinas en forma exógena y pulsátil que mimetiza el estado secretor normal.

11. LA HORMONA LIBERADORA DE LA HORMONA LUTEINIZANTE (LH-RH)

El aislamiento y caracterización de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LH-RH) en el año de 1971, dió por terminados los 34 años en la investigación de una de las sustancias que sirve de comunicación entre el cerebro y la glándula hipófisis. La existencia de las hormonas liberadoras fue propuesta por el Dr. G.W. Harris (1) en 1937, quien sugirió que la liberación de hormonas tróficas de la hipófisis anterior, era regulada por hormonas o "factores liberadores", secretadas por el hipotálamo hacia el sistema porta y de esta forma, eran transportados hacia la hipófisis anterior. Aunque la inervación hipotalámica de la hipófisis anterior, no había sido identificada, la mayoría de los investigadores de ese tiempo, pensaron que la hipófisis era directamente controlada por neuronas del hipotálamo. En 1960, Campbell (2) y McCann (3); demostraron que un extracto crudo del hipotálamo podía producir liberación de LH. Once años más tarde, la hormona fue caracterizada por Schally y Guillemin (4).

Desde la caracterización de la hormona se conocía que era capaz de producir liberación de LH y de FSH; sin embargo, su utilización terapéutica sufrió un retraso considerable. El verdadero potencial clínico de la hormona fue apreciado hasta el año de 1980 mediante la identificación de su patrón de liberación pulsátil y el advenimiento de algunos análogos superactivos. El campo de las aplicaciones del LH-RH y sus análogos es amplio, e incluye el tratamiento sustitutivo en estados de deficiencia de LH-RH para la inducción de ovulación o para la maduración puberal. La hormona liberadora de gonadotropinas, también ha sido utilizada como prueba de estimulación hipofisaria para distinguir entre hipogonadismos hipogonadotrópicos de causa hipotalámica o hipofisaria.

Por el contrario, la administración continua de LH-RH o de sus análogos, pueden modular la liberación de LH para reducir

o suprimir la producción de esteroides gonadales con fines de anticoncepción en el hombre y en la mujer; en el control de las neoplasias dependientes de esteroides, incluyendo la endometriosis y en la supresión de la pubertad precoz.

TERMINOLOGIA:

No existe un consenso general sobre la terminología del LH-RH. La hormona ha sido llamada factor liberador de la hormona luteinizante, factor u hormona liberadora de LH-FSH, hormona liberadora de gonadotropinas (Gn-RH), luliberina y gonadolliberina.

Puesto que la síntesis de la hormona es a nivel hipotalámico y de que sus receptores se localizan a distancia, hacen suponer que el decapeptido, es verdaderamente una hormona y no un factor. Algunos investigadores anticipan el descubrimiento de una hormona liberadora de FSH y reservan el término LH-RH para destacar el efecto más prominente, la liberación de LH; sin embargo, un considerable número de datos sugieren que existe una sola hormona liberadora y que la diferencia entre la liberación de LH y FSH, obedece a otros mecanismos, tales como la retroalimentación de los esteroides gonadales. Hasta que ello no sea resuelto en forma definitiva, se prefiere conservar el término "LH-RH". La Sociedad Americana de Endocrinología ha adoptado "LH-RH" como la abreviatura de elección, pero también acepta el término "Gn-RH".

BIOQUIMICA:

La estructura química de la hormona establecida por Schally y cols. (4), mostró que se trata de un decapeptido con el grupo amino bloqueado por la ciclización del primer aminoácido en forma de un piroglutamil, y el grupo carboxílico bloqueado por una amida (glicina-

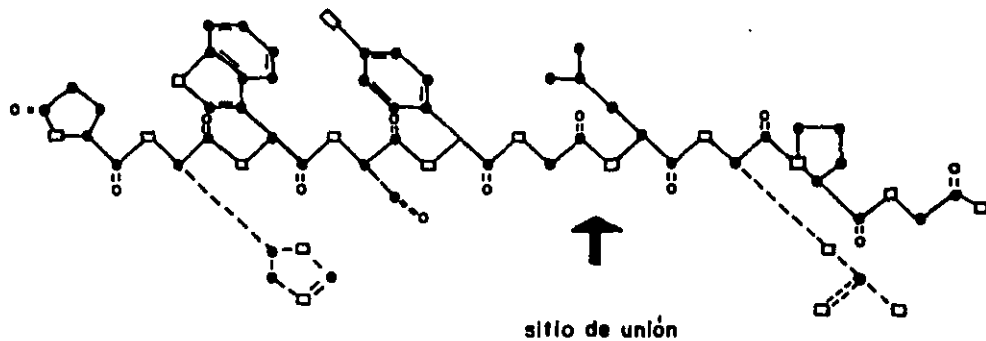
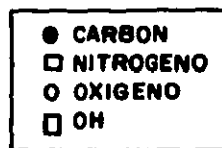
amida) (Fig. 1). Parece ser que el segundo y tercer aminoácidos están directamente involucrados en la actividad biológica de la hormona, sin embargo, el dipéptido aislado no posee ninguna actividad. Ello significa que la secuencia de los ocho aminoácidos restantes, es necesaria para que el decapeptido pueda actuar sobre los receptores hipofisarios.

El Ac. Piroglutámico en posición 1 y la Glicina en posición 6 y 10, son críticos para el mantenimiento de unión y configuración estructural. La inactivación de la hormona ocurre por ruptura de la cadena entre las posiciones 6 y 7 mediante enzimas proteolíticas. Los antagonistas de LH-RH tienen sustituciones en las posiciones 2 ó 3, en tanto, que los superagonistas tienen sustituciones en las posiciones 6 ó 10, aumentando su potencia debido a una mayor afinidad de unión a los receptores. Otras sustancias pueden dar como resultado un incremento en la resistencia a la degradación enzimática, con lo que se prolonga su vida media. La mayoría de los agonistas son nonapeptidos.

LH-RH es sintetizada en el hipotálamo y en algunos grupos neuronales del cerebro que tienen terminaciones a nivel hipotalámico. Se ha encontrado LH-RH o sustancias con acción similar al LH-RH (LH-RH like) en el citotrofoblasto de las vellosidades de la placenta humana, en los islotes pancreáticos de la rata y en las gónadas; su función en estos tejidos aún no ha sido determinada. El LH-RH placentario puede tener relación con la síntesis y liberación de la Gonadotropina Coriónica Humana (hCG), ya que las concentraciones de ambas hormonas son paralelas a través de la gestación.

La síntesis máxima de la hormona se lleva a cabo a nivel de los núcleos arqueado y supraquiasmático, cuyos axones convergen en la eminencia media, donde la LH-RH es liberada hacia el sistema porta hipotálamo-hipofisario; así, el decapeptido es transportado hacia el gonadotropo de la adenohipófisis.

SITIO DE ACTIVACION
DE LA
ADENIL CICLASA



pGLU HIS TRP SER TIR GLI LEU ARG PRO GLI-NH₂

FIG. I ESTRUCTURA DE LA HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROPINAS (LH-RH)
(ORY SJ. FERTIL STERIL 39:577, 1983)

El índice de depuración metabólica reportada para LH-RH varía de 1028 ml./min. a 1640 ± 59.7 ml./min. y su vida media de 2 a 8 minutos. Estas variaciones probablemente sean debidas a la utilización de las diferentes formas de administración y los diversos tipos de Radioinmunoensayo (RIA) para LH-RH. El cálculo de valores más precisos, se ha visto limitado por la carencia de un RIA ideal para LH-RH. La utilización de ensayos para determinar los niveles de LH-RH en el plasma humano, se han dificultado por la rápida degradación del LH-RH debido a la acción de enzimas proteolíticas y por la interferencia que crean algunas proteínas plasmáticas no específicas que persisten durante el procedimiento de extracción. El LH-RH circulante, se encuentra en cantidades extremadamente bajas y la validez de los ensayos utilizados para su determinación continúan siendo controvertidos. (5, 6, 14).

RECEPTORES:

Una vez alcanzada la hipófisis anterior, la hormona se une a receptores de membrana localizados preferentemente en el gonadotropo. Estos receptores se caracterizan por su alta afinidad ($K_a = 5 \times 10^8 \text{ M}^{-1}$) y baja capacidad. Los estudios de los receptores para LH-RH, se han realizado con análogos cuya degradación es lenta. Se ha calculado que el número de receptores por gonadotropo, es de 10,000 a 15,000 (7).

La forma de transmitir el mensaje del LH-RH después de unirse a su receptor, incluye la degradación por proteasas asociadas a la membrana e internalización del complejo hormona-receptor. Los receptores internalizados se aglomeran alrededor de los lisosomas. Sin embargo, la internalización de los receptores no parece ser un paso obligado para la liberación de LH. Los estudios sobre la inactivación enzimática de LH-RH han demostrado que las peptidasas más

importantes son: piroglutamato peptidasa (Glu¹-His²), una endopeptidasa neural (Tir⁵-Glu⁶) y una peptidasa post-prolina (Pro⁹-Glu¹⁰) con lo que se explica que las modificaciones a la cadena incrementan la actividad biológica de los análogos, puesto que se incrementa la acción del compuesto al disminuir su inactividad enzimática (6, 7, 8).

Se ha demostrado claramente que el receptor para LH-RH, es una proteína de membrana. Ha sido posible determinar que el peso molecular del componente de unión el receptor es de 60,000; sin embargo, los análisis de inactivación por radiación indican que el peso del receptor es de 136,000, lo que presenta la posibilidad de la existencia de una sub-unidad o un "alargamiento" del receptor (9).

El número de receptores disponible para la unión con LH-RH se incrementa mediante la exposición intermitente a LH-RH, lo que representa el efecto "sensibilizante" (self-priming) del decapeptido. Por el contrario, la exposición continua del gonadotropo a LH-RH, ha demostrado reducir el número de receptores, lo que se ha descrito como efecto de "regulación decreciente" (down regulation) (4, 6, 7).

En la rata deferentada y tratada con LH-RH exógeno, se describe una clara correlación entre el contenido hipofisario de LH y la cantidad de sitios receptores a LH-RH; lo que sugiere que la hormona además de inducir liberación de LH, estimula la síntesis de estos últimos (10).

Es un hecho bien probado que el número de receptores y la sensibilidad de respuesta del gonadotropo para la secreción de LH y FSH, se relaciona con la dinámica pulsátil de secreción de hormona liberadora y con la concentración plasmática de los estrógenos circulantes. Ello tiene su traducción en el sistema de retroalimentación positivo y negativo que es característico del ciclo ovárico (7, 11).

SEGUNDO MENSAJERO:

Después de la formación del complejo hormona-receptor los siguientes pasos en el mecanismo de acción hormonal se encuentran en discusión. Se ha sugerido tanto la participación del AMP cíclico como del calcio en la función de un segundo mensajero intracelular. Por el momento, debe considerarse que el papel del AMPc sobre la liberación de las gonadotropinas en respuesta al estímulo de LH-RH, no se ha establecido (?).

Los trabajos de Conn y cols. (12), han propuesto al calcio como segundo mensajero de la acción de LH-RH en base a tres criterios: 1) La eliminación "in vitro" del calcio bloquea la acción hormonal. 2) Existe movilización de calcio durante la liberación de LH. 3) La manipulación del movimiento de calcio afecta la liberación de LH independientemente de la presencia de LH-RH.

El origen del calcio necesario para la liberación de LH es extracelular y la acción del calcio intracelular, es mediada a través de la calmodulina que es una proteína multifuncional fijadora de calcio. El autor ha demostrado disminución de la calmodulina citosólica y su aumento en la membrana plasmática después de la estimulación con LH-RH, lo que sugiere una función de la calmodulina en el evento estímulo-secreción.

Conn propone el siguiente mecanismo por el que LH-RH estimula el gonadotropo y que lleva a la liberación de gonadotropinas (Fig. 2). El LH-RH interactúa con el receptor de membrana y produce microagregación del receptor. El receptor activado estimula la hidrólisis de Fosfolípidos (inositol) y la movilización del calcio extracelular, ello activa la Calmodulina (CaM) mientras que los Diacilgliceroles (DAG) producidos por la hidrólisis de los Fosfolípidos, activan la Proteína cinasa C (PKC). Estas dos proteínas activadas (CaM y PKC)

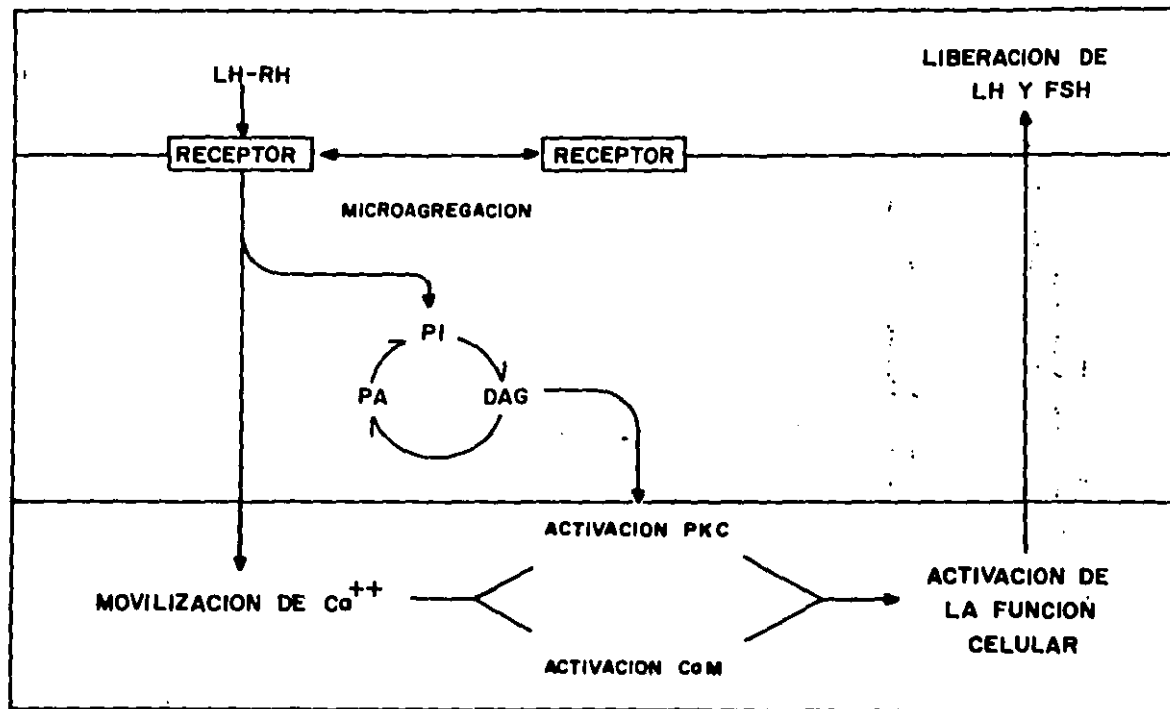


FIG.2 PROBABLE MECANISMO POR EL QUE LH-RH ESTIMULA EL GONADOTROPO Y QUE LLEVA A LA LIBERACION DE LH Y FSH. (CONN, PM : ENDOCRINE REVIEWS 7:3, 1986.)

ejercen un efecto sinérgico cuya vía no está determinada, pero que altera la función celular y producen la liberación de gonadotropinas.

Este modelo es útil para describir la liberación de gonadotropinas, pero no explica otras acciones de la liberación hormonal, tales como las reacciones de las células blanco y la regulación de los receptores.

Resulta innegable que el conocimiento molecular y las características funcionales de la hormona liberadora de LH, abre un campo amplio de investigación. Sin embargo, falta mucho por conocer sobre los mecanismos íntimos de acción y regulación de la hormona. Se espera que en un futuro próximo pueda dilucidarse con exactitud el verdadero comportamiento de esta hormona y así, lograr comprender el estado fisiológico y las alteraciones derivadas de las particularidades del decapeptido.

III. EL EJE HIPOTALAMO-HIPOFISIS-OVARIO

El ovario, al igual que el testículo, cumple el doble papel de la gametogénesis y de la síntesis de las hormonas esteroides. Estas funciones se encuentran bajo el control del complejo sistema hipotálamo-hipofisario.

Las observaciones de muchos investigadores señalan la participación del sistema nervioso central, específicamente de la región hipotalámica, en la regulación de los ciclos reproductivos de la mujer (13). El hipotálamo ejerce su actividad reguladora sobre la secreción de la adenohipófisis mediante un mecanismo dilucidado hasta recientemente.

La hormona liberadora de la hormona luteinizante, es una hormona hipofisiotrópica del hipotálamo que, como su nombre lo indica, regula la liberación de las gonadotropinas hipofisarias. Por su localización y el resto de acciones biológicas, se ha propuesto un probable papel como neurotransmisor (7). Desde el año de 1971 cuando en los laboratorios del Dr. Schally, se estableció la estructura química de esta hormona gracias a un novedoso método de microsecuenciación peptídica aplicado en el escaso material obtenido de la purificación de cientos de miles hipotálamos porcinos, el avance de los conocimientos de la fisiología del LH-RH ha sido explosivo.

Este descubrimiento fue posible gracias a los estudios previos de sección de tallo hipofisario, los trasplantes de hipófisis a sitios distantes de la silla turca, su implante a regiones vecinas de la eminencia media del hipotálamo, la estimulación eléctrica del hipotálamo y a las lesiones en distintas partes del diencefalo.

Estas maniobras permitieron demostrar la influencia trópica del hipotálamo sobre la función gonadal. Otra condición indispensable para el estudio de la hormona, fue el desarrollo de bioensayos para

su cuantificación en líquidos corporales; sin embargo, la validez de estos ensayos. continúan siendo controvertidos (5, 6, 14). Los sistemas de bioensayo in vitro, han sido mejorados por el empleo de células hipofisarias dispersas y con los sistemas de peri-perfusión de hipófisis.

CONTROL DE LA SECRECIÓN DE LH-RH:

Las neuronas y fibras neurosecretoras 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, identificado como el factor liberador de gonadotropinas. Esta y otras neuro-hormonas, son transportadas a través del tallo hipofisario hacia los sinusoides de la hipófisis anterior (13).

Diferentes estímulos ambientales actuando a través del SNC y de la hipófisis, pueden afectar los ciclos reproductivos de diversas especies animales (7, 13). La especie humana no está exenta al fenómeno, pudiendo mencionar a la Anorexia Nervosa, como un padecimiento de origen psicológico asociado a desnutrición extrema y amenorrea, a los cambios en el patrón habitual de vida durante las conflagraciones mundiales, internamiento o reclusión durante períodos prolongados o simplemente, a una situación de estrés intensa.

El control supra-hipotalámico de la secreción de LH-RH se conoce únicamente en forma elemental. Ante la evidencia de una vía dopaminérgica tubo-infundibular que se encuentra en relación con las terminaciones axonales de LH-RH, la Dopamina surge como candidato importante que ha demostrado un efecto que facilita la liberación de LH-RH in vivo e in vitro (15). Las múltiples sustancias identificadas como estimuladoras e inhibitoras de la secreción de

LH-RH, hacen difícil obtener la integración del mecanismo o mecanismos supra-hipotalámicos que dan como resultado el comportamiento del factor liberador de gonadotropinas durante el ciclo sexual. Entre otras sustancias que se han identificado como relacionadas con la inhibición y liberación de LH-RH figuran: la Nor-epinefrina, los bloqueadores Alfa-Adrenérgicos, las drogas que interfieren en la síntesis de Catecolaminas, la Melatonina, las Prostaglandinas y el ion Potasio.

Los opiodes endógenos, también llamados endorfinas, tienen una acción tónica inhibitoria sobre la secreción de LH (16). El papel del sistema opioide resulta difícil de establecer, ya que la influencia inhibitoria desaparece con la castración (17) y es variable dependiendo de los distintos estados hormonales (18), lo que hace pensar, que su influencia se acopla a la retroalimentación de los esteroides sexuales.

DINAMICA DE SECRECION DEL LH-RH:

La secreción de gonadotropinas se efectúa en forma pulsátil durante la pubertad (19), durante las distintas etapas del ciclo menstrual (20, 21) y en la menopausia (22, 23). Los experimentos realizados en monos rhesus con lesiones en el hipotálamo basal medio y por consecuencia, con ausencia de gonadotropinas por la interferencia que existe para la secreción de LH-RH, han demostrado que la administración pulsátil del decapeptido permite la restauración de la secreción de gonadotropinas, misma que no acontece si dicha administración es en forma continua (24, 25, 26, 27, 30).

La secreción intermitente de LH y de FSH, significa que existe también una actividad intermitente y sincrónica de las células neurosecretoras hipotalámicas. Ello es compatible con los hallazgos donde se ha encontrado que el registro de la actividad eléctrica

es multi-unitaria a nivel del núcleo arqueado mostrando descargas intermitentes y sincrónicas con las elevaciones pulsátiles de LH. La interpretación de este fenómeno, es que el gonadotropo expuesto a niveles continuos de LH-RH, sufriría el agotamiento de sus receptores por un fenómeno similar a la regulación decreciente (down regulation) observada en otras glándulas y es por ello, que la regulación fisiológica para ser óptima, debe llevarse a cabo de una forma pulsátil.

El efecto primario 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, pero su efecto es menos pronunciado. En relación a ello, ciertas diferencias en los patrones de secreción y niveles séricos de LH y FSH durante el ciclo menstrual, han hecho pensar en la existencia de un factor liberador de FSH. Hasta el momento actual, no se ha identificado un factor liberador de FSH y existe evidencia de que la secreción de LH y de FSH, es producida únicamente por LH-RH. 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. Otros investigadores han sugerido que las señales de retroalimentación, incluyendo los esteroides y sustancias con efecto inhibitorio, pueden ejercer diferentes efectos sobre la liberación de LH y FSH.

EFFECTOS FISIOLÓGICOS DEL LH-RH:

Durante el ciclo ovárico normal, se desarrolla una sucesión ordenada de acontecimientos que asegura que siempre esté dispuesto un número apropiado de folículos para la ovulación. En el ovario humano, el resultado final de este desarrollo folicular es por regla general, un folículo maduro. Este proceso supone una serie de acciones hormonales sobre el folículo que lo conducen a la expulsión de un gameto susceptible de ser fertilizado

La mayoría de los datos obtenidos hasta la actualidad apoyan a la secreción pulsátil de LH-RH y a los controles de retroalimentación gonadal como los moduladores primarios de la liberación de gonadotropinas. (5, 28).

En la mujer adulta, la dosis única en bolo IV del factor liberador de gonadotropinas, produce una respuesta de magnitud diferente según la fase del ciclo menstrual. La mejor respuesta se observa durante la fase periovulatoria, y durante la etapa progestacional es más acentuada, que durante la folicular temprana. Las diferencias pueden atribuirse en gran parte a los niveles de estrógenos circulantes y a que la disponibilidad de receptores para LH-RH, es máxima. (29).

El patrón de secreción de LH y de FSH observado durante el ciclo menstrual, es el resultado de la regulación por retroalimentación de los esteroides que se originan en el ovario y que actúan sobre el hipotálamo y la hipófisis anterior (30, 31, 32).

Las gonadotropinas (LH y FSH), junto con la hormona estimulante del tiroides (TSH), son glucoproteínas que comparten una cadena alfa común, lo que les confiere cierta reactividad cruzada. Por el contrario, difieren en la composición de la cadena beta que les confiere características biológicas específicas. La presencia de Acido Siálico, parece ser fundamental para la acción biológica de la FSH y no tanto para las otras dos.

Las gonadotropinas llegan al ovario a través del torrente sanguíneo y se unen a los receptores localizados a nivel de la membrana celular. Estas hormonas actúan a través del AMP cíclico intracelular, que a su vez, induce la acción específica en el ovario. La FSH tiene como función más importante el desarrollo y el crecimiento folicular, la presencia de LH es fundamental para la estimulación de

la esteroidogénesis. La teoría del "Doble tipo celular" en relación a la síntesis de esteroides ováricos, sostiene que la producción de andrógenos por las células de la teca, es función de la acción de LH y que la aromatización hacia estrógenos por las células de la granulosa, es función de la acción de la FSH (33, 34). La descarga brusca de LH durante la fase ovulatoria, provoca el rompimiento del folículo, la expulsión del óvulo e inicia la secreción de progesterona por el cuerpo lúteo.

EFFECTOS DE RETROALIMENTACION NEGATIVA Y POSITIVA:

La retroalimentación de los esteroides ováricos, se ejerce tanto a nivel hipotálamico como hipofisario; no es fácil delimitar los efectos en uno u otro nivel, sino el resultado final, es decir, la modificación de la liberación de gonadotropinas. Sin embargo, existen pruebas experimentales que permiten localizar con exactitud y explicar los acontecimientos de un ciclo menstrual normal.

Los estrógenos, fundamentalmente estradiol (E_2), a bajas concentraciones mantenidas en forma crónica, ejercen retroalimentación de tipo negativo y su elevación, produce una descarga de gonadotropinas, 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 estrógenos, que actúa de manera positiva, induciendo una mayor liberación de LH-RH. (20, 35, 36).

Por otra parte, los estrógenos modifican la sensibilidad hipofisaria. En el ciclo menstrual, durante la fase estrogénica, se encuentra 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 claro incremento 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 (37).

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 (37), a lo que podría llamarse efecto "sensibilizante" del primer pulso. Por el contrario, durante la fase lútea, se observa una respuesta inicial intensa seguida de respuestas menores, lo que puede significar un agotamiento de LH disponible para liberación.

Este efecto sensibilizante de los pulsos iniciales de LH-RH, son de gran trascendencia, ya que junto con el efecto de los esteroides sexuales, explican los cambios del gonadotropo hipofisario en la respuesta a la estimulación con LH-RH. Hoff y cols. (36), han estudiado las relaciones de la dosis de la hormona liberadora de gonadotropinas y su efecto "sensibilizador", comparado con un efecto "liberador", encontrando que las dosis pequeñas y repetidas, tienen un efecto "sensibilizador" del gonadotropo, y las dosis altas tienen ambos efectos.

La infusión continua de LH-RH y la administración repetida de análogos superactivos de LH-RH, son similares en el sentido de que teóricamente producen una estimulación máxima. En los estudios iniciales, se reportó una descarga de gonadotropinas inmediata, pero una secreción menor después de la tercera hora de infusión continua de LH-RH o la administración intermitente de análogos

superactivos. Se describió por ello, la existencia de dos pozas de liberación de gonadotropinas; una inmediata y una segunda de reserva (36). Se adujo que la interacción de los estrógenos y la sensibilización de LH-RH, incrementaban la secreción de la poza liberable (primera poza). Estudios posteriores (24, 27, 38), probaron que el gonadotropo expuesto a niveles continuos de LH-RH, sufría el agotamiento de sus receptores por el fenómeno de regulación decreciente (down regulation) observada en otras glándulas. Esta última teoría es la actualmente aceptada para describir las bases de la secreción pulsátil de LH-RH en la mujer normal.

IV. HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPICO AMENORREA HIPOTALAMICA

HISTORIA:

Hashimoto (39) en analogía a la entidad clínica descrita para la deficiencia selectiva de TRH hipotalámica, propuso en 1972 el término "Hipogonadismo hipotalámico" o "Hipogonadismo terciario", para describir el cuadro clínico derivado de la deficiencia de gonadotropinas y normalidad en el resto de las funciones hipofisarias.

El conocimiento de que las gonadotropinas eran secretadas en forma pulsátil y la disponibilidad de LH-RH sintético para estudios de investigación, ofrecieron una nueva dimensión para dilucidar las alteraciones hipotálamo-hipofisarias. De esta manera, Yen y cols. (40), definieron el síndrome de "Amenorrea hipotalámica" en un grupo de pacientes con amenorrea secundaria en las que se identificó ausencia de la fluctuación normal de LH y concentraciones séricas de LH significativamente menores que las observadas en la fase folicular temprana de mujeres normales; el resto de las funciones hipofisarias se encontraron normales. Se concluyó que en este tipo de pacientes la secreción disminuída de LH y la ausencia de su fluctuación, obedecía a un defecto en el mecanismo de regulación del componente pulsátil para LH-RH.

El síndrome de Anorexia Nervosa caracterizado por la pérdida progresiva de peso corporal secundario a la falta de apetito de origen psiquiátrico y que coincide con amenorrea, fue un modelo para el estudio del síndrome de Hipogonadismo Hipogonadotrópico adquirido. (41).

Tiempo después, la utilización del modelo experimental ideado por Knobil (24) y que consiste en producir lesiones por corriente

eléctrica en el hipotálamo basal medio de monas rhesus para suprimir la secreción de gonadotropinas por daño selectivo a las neuronas productoras de LH-RH y restaurar las concentraciones plasmáticas de LH y de FSH cuando se administra el factor liberador en forma exógena e intermitente; permitió identificar la fisiopatología del hipogonadismo hipogonadotrópico de causa hipotalámica; aún más, marcó la pauta para la terapéutica racional de este padecimiento.

FISIOPATOLOGIA DEL HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPICO:

El Hipogonadismo Hipogonadotrópico (HH), es un síndrome clínico que se presenta en ambos sexos y que ofrece dificultad en su diagnóstico, debido a una aparente hipofunción gonadal ante el hecho de que las gonadotropinas circulantes se encuentran normales o discretamente disminuidas. Mediante la determinación seriada de los niveles de gonadotropinas como índice de la secreción de LH-RH, se ha estudiado la hipótesis de que se trata de un grupo de alteraciones caracterizadas por patrones anormales de la secreción pulsátil de la LH-RH endógena. Estas anomalías incluyen la ausencia total de secreción de LH-RH, defectos en la amplitud y frecuencia de secreción y defectos en la bioactividad de las gonadotropinas secretadas. La terapia substitutiva con LH-RH exógena, la cual se administra mimetizando la secreción endógena de LH-RH, da como resultado la completa normalización de la función gonadal y de la fertilidad en sujetos hipogonadotrópicos de ambos sexos.

La naturaleza heterogénea del HH, así como su respuesta clínica y bioquímica favorable a la administración de LH-RH, sugiere que el defecto básico en esta familia de desórdenes, implica una incapacidad completa o parcial para sintetizar y/o secretar el factor liberador de gonadotropinas que sea compatible con la función reproductora. Estos hechos indican, que el mantenimiento de la amplitud y frecuencia de la secreción de LH-RH, es esencial para una adecuada

función reproductiva. (35, 42).

HETEROGENEIDAD DEL HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓPICO:

El HH ha sido reconocido en ambos sexos con un espectro clínico amplio. La persistencia de un estado pre-puberal, con ausencia de características sexuales secundarias, representa la forma más obvia y severa de la alteración en ambos sexos. Sin embargo, se han identificado diversas asociaciones clínicas, tales como la anosmia (Síndrome de Kallman) y defectos cráneo-faciales de la línea media (39, 43). Se han descrito diferentes formas de transmisión genética (44, 45), lo que indica que existe heterogeneidad en la fisiopatología.

El HH puede presentarse también en etapa post-puberal, con una historia de regresión subsecuente de la función reproductora. Aunque tal regresión puede ocurrir en el varón, su presentación ocurre más típicamente en la mujer en quien se establece el diagnóstico de "Amenorrea Hipotalámica". Este cuadro frecuentemente se asocia a varios factores precipitantes, tales como, pérdida de peso (41, 46), estrés emocional (47) o ejercicio excesivo (únicamente en mujeres).

En la evaluación hormonal de las pacientes con HH, destaca también la heterogeneidad funcional propia de este síndrome. Los niveles de gonadotropinas pueden ser indetectables, bajos o aparentemente normales (48, 49). Las pruebas de estimulación del Eje Hipotálamo-Hipófisis con Citrato de Clomifén o LH-RH en bolo único, presentan igualmente una gran variedad de resultados, alguno de los cuales parecen ser normales (29, 40, 50, 51). La respuesta terapéutica de tales sujetos al Clomifén o a gonadotropinas exógenas, es impredecible.

Sólo con el advenimiento de estudios más extensos sobre el patrón de secreción de LH-RH en HH, se ha alcanzado una definición del padecimiento. Muchos investigadores afirman que existe una gran variedad de patrones de secreción de gonadotropinas, tanto

en hombres como en mujeres con HH. Recientemente (35), el estudio de poblaciones con HH, han logrado definir con precisión la naturaleza del defecto utilizando el análisis de muestras seriadas de gonadotropinas comparándolas con los resultados anteriormente obtenidos. Entre los objetivos de estos estudios se encuentra, el establecer un régimen óptimo de terapia substitutiva con LH-RH, así como el análisis de la susceptibilidad de respuesta a tal régimen.

SECRECIÓN DE LH-RH EN MUJERES CON AMENORREA HIPOTALÁMICA:

En la actualidad, se reconoce a la amenorrea hipotalámica como una causa de esterilidad que se caracteriza por la ausencia de lesiones orgánicas a nivel del hipotálamo o de la hipófisis. Las pacientes con este tipo de padecimiento presentan concentraciones séricas de LH y FSH normales o disminuídas, una relación LH/FSH disminuída, estrógenos bajos y prolactina normal. Generalmente no responden a la prueba de privación con progesterona y frecuentemente no ovulan bajo el tratamiento con Citrato de Clomifén o a la combinación de Citrato de Clomifén y Gonadotropina Coriónica Humana (42).

A diferencia del patrón de secreción de LH-RH en el varón adulto normal, que muestra una considerable estabilidad, el ciclo menstrual de las mujeres implica una secuencia de cambios en la dinámica del eje hipotálamo-hipófisis-ovario. Las variaciones en la secuencia normal de eventos da por resultado aciclicidad y amenorrea en mujeres con HH.

La presencia o ausencia de menstruación, sirve para distinguir clínicamente el límite entre la función reproductora normal o anormal. Por esta razón, los estudios con HH han requerido un modelo control apropiado con propósitos de comparación. La fase folicular temprana del ciclo menstrual normal, ha sido elegido como un punto de referencia apropiado debido a que representa el momento

del ciclo cuando la secreción de estradiol es mínima, no existe función del cuerpo lúteo y la foliulogénesis se encuentra en el estadio más temprano. Un patrón representativo de la secreción de gonadotropinas (en la fase folicular temprana) se muestra en la Figura 3. Note la regularidad de los pulsos de LH que ocurren aproximadamente cada 90 minutos.

Las mujeres con amenorrea hipotalámica presentan un amplio espectro de alteraciones en la secreción de LH-RH. En un estudio (52), un grupo de 40 mujeres con amenorrea hipogonadotrópica fueron divididas en dos diferentes subgrupos. El primer subgrupo eran 19 mujeres con amenorrea primaria, a siete de ellas se les diagnosticó síndrome de Kallman y las otras doce cursaban con hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático (alteración en la secreción de gonadotropinas y resto de las funciones endócrinas normales).

El segundo subgrupo de 21 mujeres, se caracterizaba por amenorrea secundaria de por lo menos seis meses de evolución y a las que se elaboró el diagnóstico final de amenorrea hipotalámica. En este grupo no hubo evidencia de pérdida excesiva de peso y los niveles de gonadotropinas eran normales o bajos a pesar de la amenorrea.

En todas las pacientes se efectuó un muestreo seriado de gonadotropinas por intervalos de 10 - 15 minutos por períodos de 12 a 24 horas que inclufan toma de muestras en períodos nocturnos.

Las mujeres con HH de ambos grupos (de inicio primario o secundario) fueron clasificadas en diferentes tipos de alteraciones funcionales en base a su patrón de secreción de LH-RH.

La más severa anomalía se observó en mujeres sin evidencia de una secreción pulsátil de gonadotropinas (Fig. 4). Todas excepto una mujer con amenorrea primaria, mostraron este

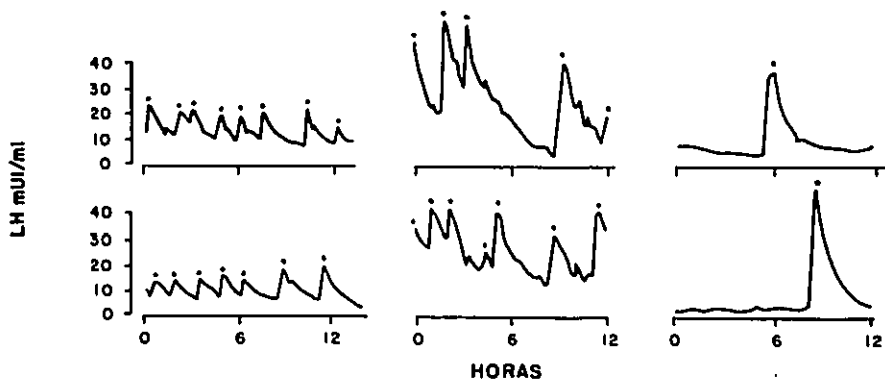


Fig. 3. Resultado de tres estudios de una paciente con amenorrea hipotálamica durante el período de un año de observación (panel superior) en comparación con tres mujeres normales estudiadas en diferentes fases del ciclo menstrual normal (panel inferior). Las pulsaciones de LH se indican con puntos. En el estudio inicial (panel superior izquierdo), la paciente con amenorrea, mostró un patrón de secreción de LH que es indistinguible de la fase folicular temprana de una paciente normal (panel inferior izquierdo). En el panel central superior la paciente mostró una disminución en la frecuencia de las pulsaciones de LH que puede corresponder a la fase lútea temprana de una mujer normal estudiada un día después de la ovulación (panel central inferior). En el panel superior derecho, durante un tercer estudio, la paciente con amenorrea mostró una más severa disminución de la frecuencia de pulsos de LH que recuerda el patrón de secreción de gonadotropinas de una paciente estudiada durante la mitad de la fase lútea (panel inferior derecho). [Reproducción de W.F. Crowley y cols. Recent Prog. Horm. Res. 41:473, 1985 (52)]

APULSATIL

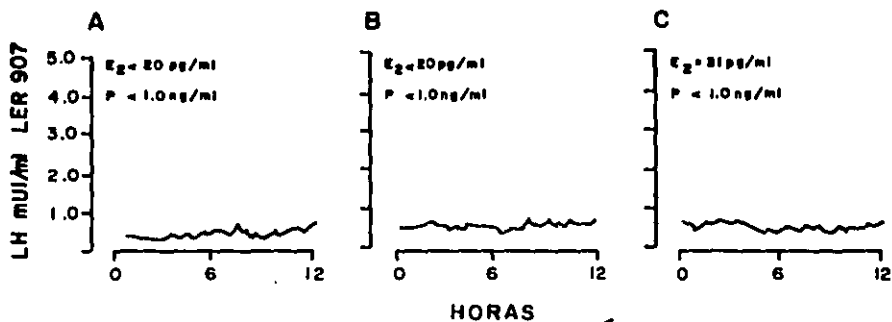


Fig. 4. Mujeres con amenorrea hipotalámica y ausencia de secreción de LH-RH. Note la completa ausencia de pulsaciones de LH y los bajos niveles de estradiol. [Reproducción de W.F. Crowley y cols. Recent Prog. Horm. Res. 41:473, 1985 (52)]

tipo de patrón que representa la ausencia de secreción pulsátil de LH-RH. Todas estas mujeres mostraron los valores más bajos de LH, FSH y E₂; ninguna respondió a la prueba de privación con progesterona ni a la administración de Citrato de Clomifén.

Un segundo tipo de defecto mostró las pulsaciones de LH, pero su amplitud fue significativamente menor que la observada en los casos control. Un tercer grupo de mujeres mostró una secreción pulsátil de LH con amplitud normal, pero con una frecuencia insuficiente para iniciar la foliculogénesis (Fig. 3). La alteración en la frecuencia de secreción de LH-RH, fue el patrón común en las mujeres con amenorrea hipotalámica secundaria.

Un cuarto grupo de pacientes, presentó un patrón de secreción que no se logró diferenciar de la fase folicular temprana normal en base a la secreción de LH. Estos sujetos comprenden un tipo no clasificado de amenorrea hipotalámica. Es de interés hacer notar que muchas de las mujeres de este último grupo, han tenido la experiencia de haber presentado recuperación espontánea de ciclos menstruales normales. Este grupo de pacientes pudiera representar a los individuos que se acercan a un patrón de secreción normal después de una recuperación progresiva a patrones más severos de secreción anormal.

Una observación importante en el entendimiento de la variabilidad en los patrones de secreción entre los pacientes con amenorrea hipotalámica, es que este patrón anormal de secreción puede cambiar con el tiempo (Fig. 3). Aún más, las variables respuestas a las maniobras diagnósticas y terapéuticas en parte pueden explicarse por una supresión variable del patrón de secreción de LH-RH.

Tanto las mujeres como los varones con HH, muestran un defecto en la secreción de LH-RH. La semejanza de algunos de

los patrones de secreción a ciertas fases del ciclo menstrual normal que son inapropiados para el desarrollo folicular en las mujeres con amenorrea, pueden indicar la existencia de un modulador neuro-endócrino similar. Los sujetos con amenorrea secundaria pueden cambiar su patrón de secreción de LH-RH, cuando son estudiados a través del tiempo.

V. INDUCCION DE OVULACION Y EMBARAZO CON LH-RH EN PACIENTES CON AMENORREA HIPOTALAMICA

El progreso en el conocimiento de la fisiología normal y anormal del ciclo ovárico, ha tenido como resultado el desarrollo de métodos eficaces para lograr inducir la ovulación. El perfeccionamiento de la terapéutica en las alteraciones de la ovulación, ha sido uno de los avances más trascendentales de la ginecología endócrina en las dos últimas décadas. En el presente, la mayoría de la pacientes con esterilidad por fallas en la ovulación pueden ser tratadas con buenos resultados (53).

Aunque en 1971, Kastin y cols. lograron un embarazo bajo la infusión continua de LH-RH (54), los posteriores trabajos que lo utilizaron como inductor de ovulación ofrecieron resultados poco satisfactorios (55, 56, 57, 58, 59). La razón de ello es ahora comprensible, debido a que se ha demostrado que el decapeptido y sus análogos deben administrarse en forma pulsátil y por períodos prolongados (27, 30, 35, 37, 41, 42, 60).

Leyendecker y cols. (61), fueron los primeros en reportar la eficacia del tratamiento pulsátil con LH-RH para restaurar el mecanismo de ovulación en pacientes con amenorrea hipotalámica. Posteriormente, Crowley y cols. (62) demostraron el alcance del esquema en una paciente con síndrome de Kallman. Poco tiempo después, los Dres. Gerhard Leyendecker, Ludwig Wildt y Manfred Hansmann de la Universidad de Bonn en la República Federal de Alemania (63), dieron a conocer los dos primeros embarazos conocidos en el mundo bajo la administración exógena y pulsátil del factor liberador de gonadotropinas.

Estos autores describieron a dos mujeres con amenorrea hipotalámica que lograron embarazo después de haber recibido por

vía intravenosa 15 y 20 μ gr. de LH-RH cada 90 minutos mediante una bomba portátil computarizada durante 9 y 16 días respectivamente. En ambos casos, las pacientes mostraron claramente su propio pico ovulatorio de LH en respuesta a un incremento de los niveles de estradiol. La frecuencia y amplitud de los pulsos de LH-RH no se modificó durante la totalidad del estudio.

Este método requiere pequeñas dosis de LH-RH que semejan a las concentraciones fisiológicas secretadas por el hipotálamo y que por otro lado, evitan los riesgos de hiperestimulación ovárica y embarazo múltiple. El esquema proporciona al ovario la facultad de modular la liberación de gonadotropinas y la oportunidad de un desarrollo folicular óptimo. Los mejores resultados se han obtenido con pulsos que varían entre 2.5 y 20 μ gr. de LH-RH y con frecuencias de administración que varían entre 60 y 120 minutos (5). Los actuales estudios de investigación se encuentran en búsqueda de la frecuencia y amplitud de administración ideal para cada caso en particular (35).

La administración subcutánea del decapeptido ha sido utilizada por varios autores, pero parece ser que esta vía es menos efectiva que el tratamiento intravenoso; cuando se logra la ovulación, se requiere un tiempo más prolongado de administración (64, 65, 66, 67). El tratamiento también ha sido probado en pacientes que por sí mismas se administran la hormona por vía intravenosa a intervalos previamente establecidos sin la valiosa ayuda de bombas computarizadas de autoinfusión (68).

Este esquema de tratamiento, ha sido probado en padecimientos diferentes a la amenorrea hipotalámica que incluyen pacientes con ovarios poliquísticos resistentes al manejo habitual con Citrato de Clomifén y en pacientes con alteraciones menstruales por hiperprolactinemia con resultados variables y no concluyentes (41, 61, 69, 70, 71). Asimismo, han sido diseñados distintos esquemas de tratamiento

(72, 73). Además de la inducción de ovulación en pacientes con esterilidad, este tratamiento tiene validez en el inicio de la pubertad retrasada por hipogonadismo hipogonadotrópico primario idiopático (26, 35, 74).

El síndrome de hiperestimulación ovárica caracterizado por grados variables de crecimiento gonadal, dolor abdominal, ascitis y alteraciones electrofisiológicas, se ha reportado que ocurre en algunas pacientes tratadas con LH-RH. Sin embargo, resulta prematuro estimar el riesgo de hiperestimulación debido a la falta de grandes series de pacientes que reciben LH-RH. De igual forma, no es posible asegurar la verdadera incidencia de embarazos múltiples (75, 76, 77). Aunque se han reportado abortos espontáneos después de la administración de la hormona, los datos con que actualmente se cuenta son insuficientes para propósitos estadísticos (66). Hasta el presente, no existen datos con respecto a la incidencia de malformaciones congénitas después de la administración de LH-RH, por lo que las pacientes deben ser informadas de este hecho antes de iniciar el tratamiento.

La administración crónica de la hormona liberadora por vía intravenosa o subcutánea, implica la colocación de un catéter o de una aguja por lo que existe el riesgo de infección local en el sitio de punción; para disminuir este riesgo, se requiere la revisión frecuente y hasta el cambio del catéter o de la aguja si fuere necesario. Se utilizan bajas dosis de heparina mezcladas con el decapeptido para prevenir la oclusión por coágulos.

Teóricamente, la administración crónica de LH-RH podría dar como resultado la producción de anticuerpos anti-LH-RH. Si esto ocurriera, se interferiría en la acción de la hormona tanto exógena como endógena.

Se han presentado reportes sobre la falla secundaria

de la hormona debida a la formación de anticuerpos contra LH-RH en varones tratados por deficiencia aislada de gonadotropinas. En chimpancés machos adultos, la inmunización activa contra LH-RH ha dado como resultado la disminución del contenido hipotalámico del factor liberador, disminución de la concentración de LH hipofisaria y decremento del peso testicular y de la producción de hormonas esteroides (6).

Frase y cols. (78), no lograron demostrar la formación de anticuerpos anti-LH-RH en pacientes que recibieron tratamiento con un análogo de LH-RH por período prolongado. Sin embargo, en otro estudio se estableció la presencia de inmunoglobulinas G unidas a LH-RH. Ello sugiere que el LH-RH exógeno puede formar anticuerpos en aproximadamente el 3 % de los pacientes tratados (79).

Las razones para la formación de anticuerpos no han sido dilucidadas, pero si estos resultados son confirmados por estudios posteriores, la utilidad clínica del tratamiento con LH-RH probablemente se vería limitada.

Finalmente, se debe de estar conciente que no todos los efectos colaterales de la administración clínica de LH-RH han sido conocidos. El tratamiento con LH-RH y sus análogos en el humano debe intentarse bajo el conocimiento de que la experiencia clínica es aún limitada, por lo que se deben guardar las debidas precauciones en su indicación.

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

En nuestro país, como en muchos otros, la experiencia en el uso del factor liberador de gonadotropinas como inductor de la ovulación es aún limitada. Los trabajos actuales con esta hormona se encuentran en fase de experimentación y pocos son los centros que han optado por esta línea de investigación. Ello se debe quizá al alto costo de la hormona por ser producto de importación, a las cantidades que se requieren para el intento de un sólo ciclo ovulatorio y a que no se cuenta con bombas de infusión intermitente que justifiquen su costo en un grupo de pacientes relativamente reducido.

Por otro lado, los centros hospitalarios involucrados en el estudio diagnóstico y en el tratamiento de la pareja estéril, han comprobado la creciente necesidad de ofrecer un método terapéutico a pacientes con alteraciones de la ovulación por trastornos en la secreción del factor liberador de gonadotropinas.

En el presente trabajo se muestra nuestra experiencia con el uso de un análogo de LH-RH bajo un protocolo para inducción de ovulación basado en la literatura mundial y con adaptación a las limitaciones económicas de nuestro país.

OBJETIVO:

Inducir ovulación e intentar el logro de un embarazo en pacientes con amenorrea hipotalámica primaria mediante la administración crónica e intermitente del factor liberador de gonadotropinas.

PACIENTES:

Se estudiaron tres pacientes en quienes se estableció el diagnóstico clínico y por laboratorio de amenorrea hipotalámica primaria.

La paciente No. 1 (E.G.P.), es una mujer de 33 años de edad que acudió al Instituto Nacional de Perinatología por amenorrea primaria y esterilidad de 12 años de evolución. Entre sus antecedentes no se identificó padecimiento similar en otro miembro de su familia. Refirió amenorrea y ausencia de los caracteres sexuales secundarios hasta la edad de 17 años en que recibió tratamiento hormonal no especificado en forma intermitente con lo que logró sangrados menstruales regulares que desaparecían al suspender la terapéutica. Asimismo, notó desarrolló mamario y escaso crecimiento del vello axilar y pubiano.

En la exploración física se encontró talla de 1.60 m., peso de 63 kg., caracteres sexuales secundarios estado II de Tanner y al examen pélvico útero pequeño y atrofia vaginal. En el examen neurológico de los pares craneales se demostró la incapacidad para percibir los aromas. La paciente había recibido tratamiento a base de Clormadinona-Estrógenos conjugados hasta tres meses antes de su ingreso en que suspendió todo tipo de medicación.

Las cuantificaciones hormonales mostraron LH = 1.0 mUI/ml. y FSH = 3.0 mUI/ml. (promedio de tres determinaciones cada 15 minutos); Estradiol sérico menor de 20 pg./ml.; Prolactina, Cortisol, ACTH, TSH, T₃ y T₄ con valores dentro de límites normales.

La respuesta a la prueba de estimulación hipofisaria con 100 µgr. de LH-RH (OVARELIN (R); Abbott Lab., Méx.) en bolo único se muestra en la Figura 5. La prueba de privación con progestina [LUTORAL (R); Syntex Lab, Méx.] no fue capaz de inducir sangrado

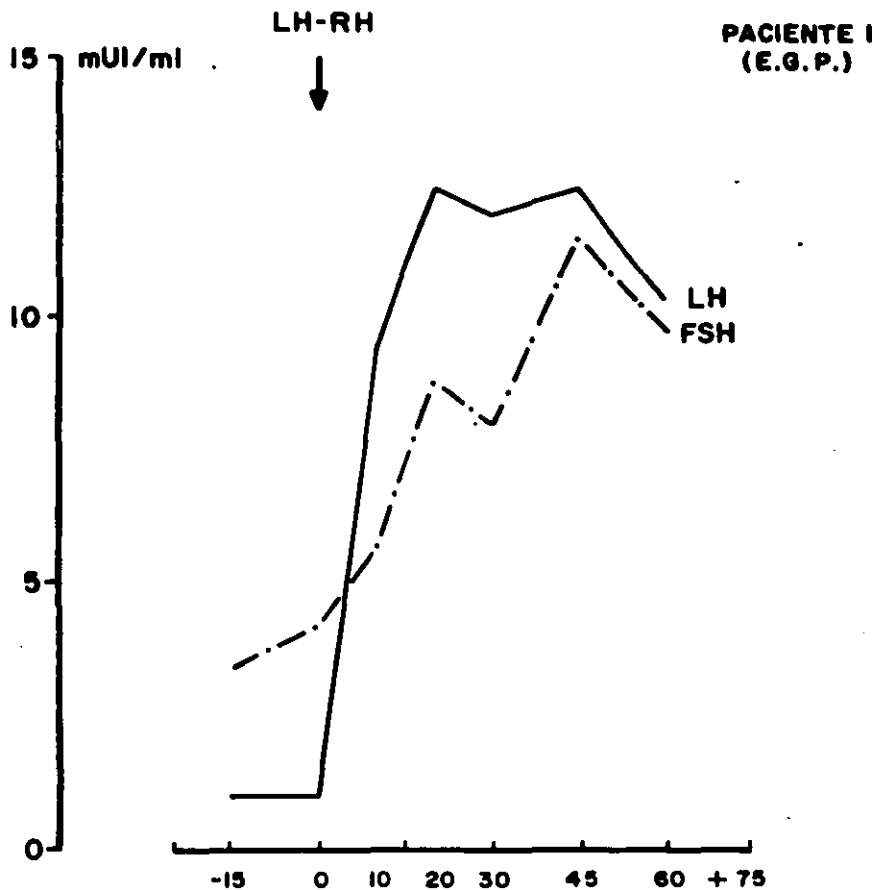


Fig. 5. Prueba de reserva hipofisaria con 100 mgr. de LH-RH en la paciente con síndrome de Kallman. Note los niveles basales bajos de ambas gonadotropinas al inicio de la prueba.

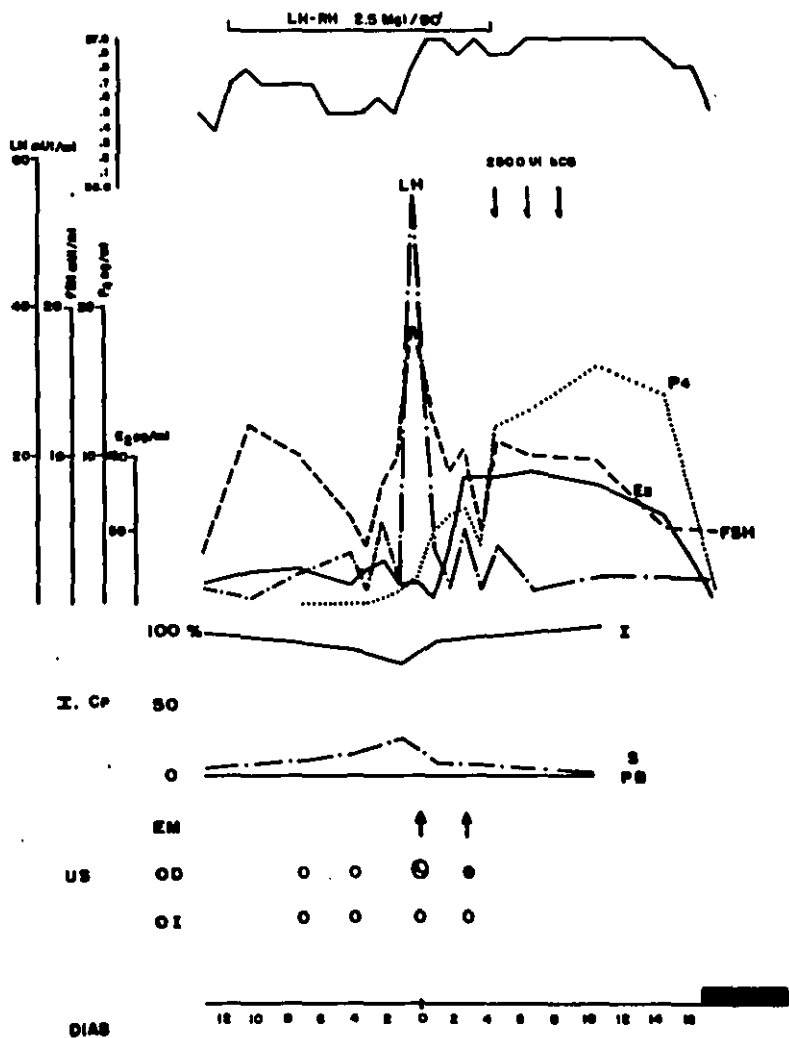


Fig. 6. Perfil hormonal de la inducción de ovulación en la paciente No. 1 con 2.5 µgr. de LH-RH cada 90 minutos. Note que los incrementos máximos de LH y de FSH coinciden con la presencia de un folículo en el día 0 del ciclo. I. Cp, (índice carlopicnótico); I (células intermedias); S (células superficiales); PB (células parabasales); US (ultrasonido); EM (eco medio del útero); OD (ovario derecho); OI (ovario izquierdo).

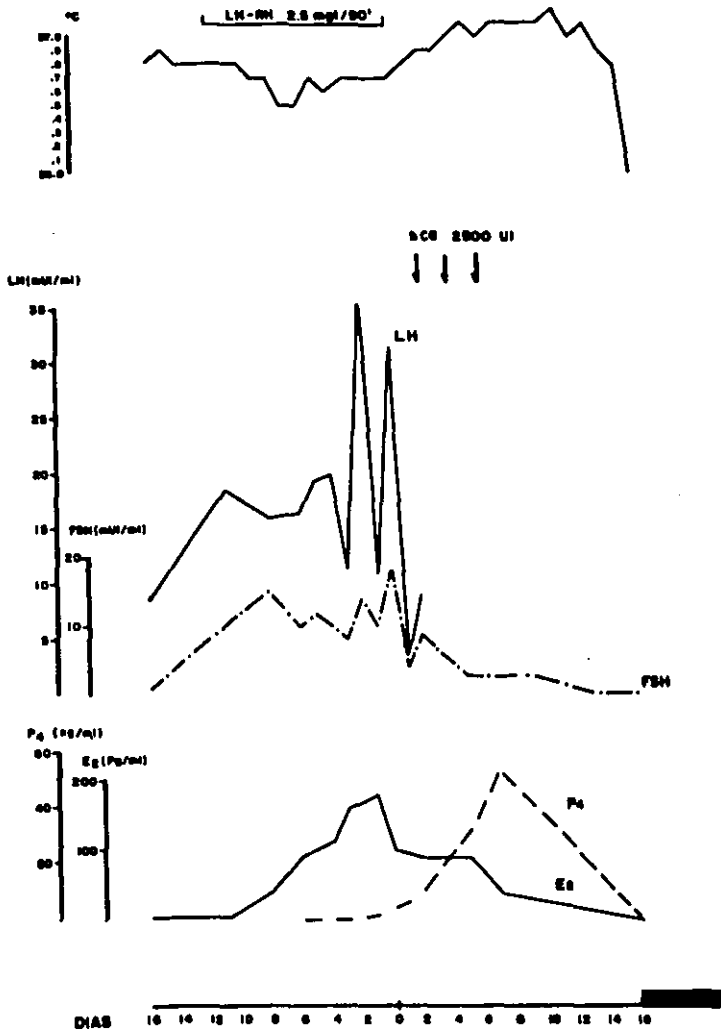


Fig. 7. Perfil hormonal del segundo intento de inducción de ovulación en la paciente No. 1. Note la presencia de dos picos de LH, el incremento progresivo de los estrógenos y la caída súbita de la progesterona sérica. Ver texto.

uterino y con el tratamiento de 100 mg. diarios de Cltrato de Clomifén [OMIFIN (R); Merrel Lab, Méx] por 5 días, no se logró inducir ovulación. Las radio-grafras de cráneo fueron normales a nivel de la silla turca y la histerosalpingograffa mostró cavidad uterina de contorno y tamaño normales; ambos oviductos permeables.

La paciente No. 2 (C.L.J.), es una mujer de 34 años de edad que consultó por esterilidad primaria de seis meses de evolución. A los 19 años notó la presencia de escaso vello pubiano y axilar, y muy discreto desarrollo mamario; sin embargo, negó la presentación espontánea de sangrados menstruales. A la edad de 27 años fue estudiada por amenorrea primaria y se le trató a base de menotropinas sin éxito. Desde entonces, recibió tratamiento irregular a base de estrógenos-progestágenos combinados con lo que notó discreto crecimiento mamario. Última medicación tres años antes de su ingreso.

En la exploración física se encontró TA: 100/50 mmHg., peso de 51.5 kg., talla de 1.58 m., brazada de 1.66 m., segmento inferior de 82 cm. y segmento superior de 76 cm. Infantilismo sexual estadio II de Tanner. Percibe correctamente los aromas.

Los exámenes hormonales mostraron LH = 2.1 mUI/ml. y FSH = 1.1 mUI/ml. (promedio de tres determinaciones); marcado hipostrogenismo; Prolactina, Cortisol, TSH, T₃ y T₄ con valores dentro -- de límites normales.

El resultado de la prueba de estimulación con LH-RH se muestra en la Figura 8. No se logró inducir sangrado mediante la administración de clormadnona durante cinco días consecutivos, ni se observaron modificaciones de los valores de gonadotropinas con el uso de Cltrato de Clomifén en esquema para inducción de la ovulación. Las radiografras de cráneo y la histerosalpingograffa

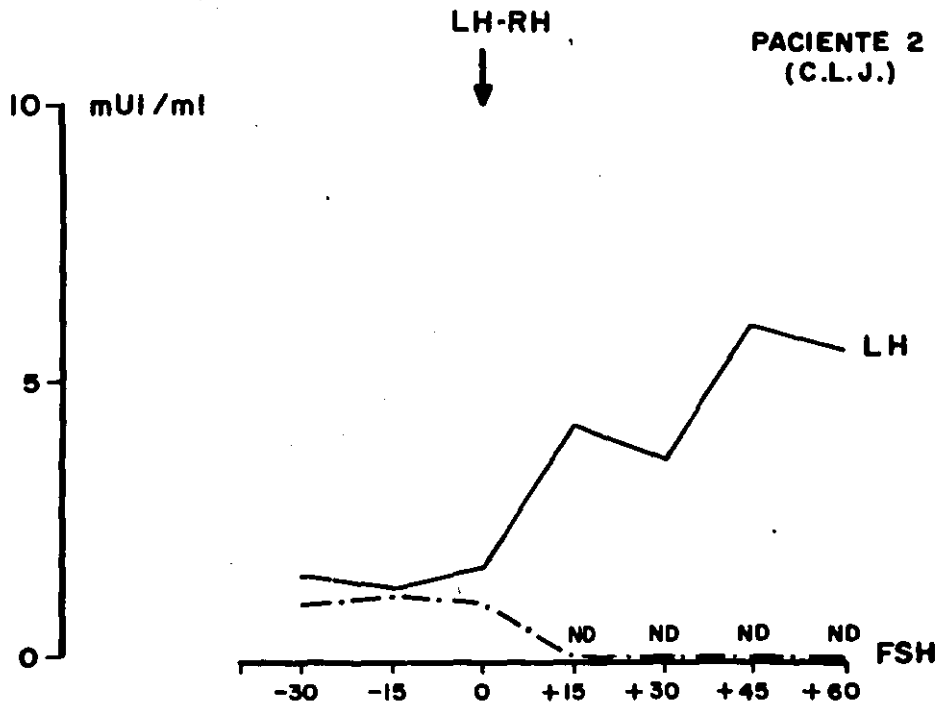


Fig. 8. Prueba de reserva hipofisaria con 100 μ gr. de LH-RH en una paciente con amenorrea hipotalámica (paciente No. 2). Note la ausencia de respuesta de FSH.

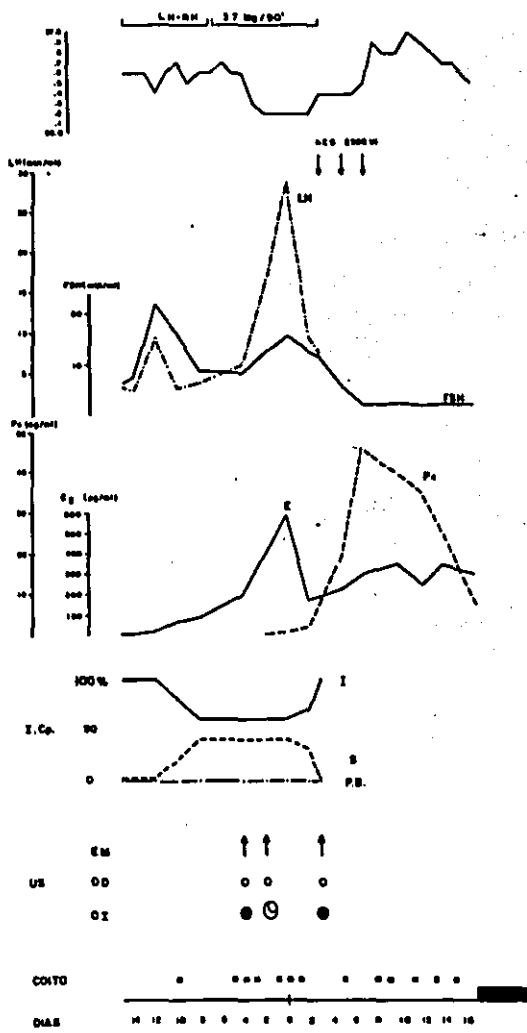


Fig. 9. Perfil hormonal de la paciente No. 2 durante la inducción de ovulación con 3.7 µgr. de LH-RH cada 90 minutos. Ver texto.

fueron interpretadas como normales.

En la paciente No. 3 (C.B.B.), es una mujer de 23 años de edad que acudió por esterilidad de 4 años de evolución. A los 15 años de edad notó la presencia de escaso vello axilar y pubiano pero sin la presencia de sangrados menstruales que le fueron inducidos por hormonales no especificados a la edad de 18 años. Fue tratada en diversas ocasiones con hormonales combinados, sin embargo, nunca presentó sangrados espontáneos. Último tratamiento hormonal ocho meses antes de su ingreso.

En la exploración física se encontró TA: 120/70 mmHg., peso de 53.6 kg., talla de 1.58 m., desarrollo de caracteres sexuales estadio II de Tanner, útero de tamaño normal. Percibe correctamente los aromas.

Los exámenes de laboratorio mostraron LH = 3.4 mUI/ml. y FSH = 3.0 mUI/ml. (promedio de tres determinaciones); hipoestrogenismo acentuado y el resto de hormonas hipofisarias dentro de límites normales. La respuesta a la estimulación con LH-RH se muestra en la Figura 10. Se realizó también estimulación con TRH que fue interpretada como normal en términos de TSH y PRL. Las pruebas de privación con progestina y de estimulación con Citrato de Clomifén fueron negativas.

Las pacientes dieron su consentimiento para ser estudiadas bajo protocolo de investigación.

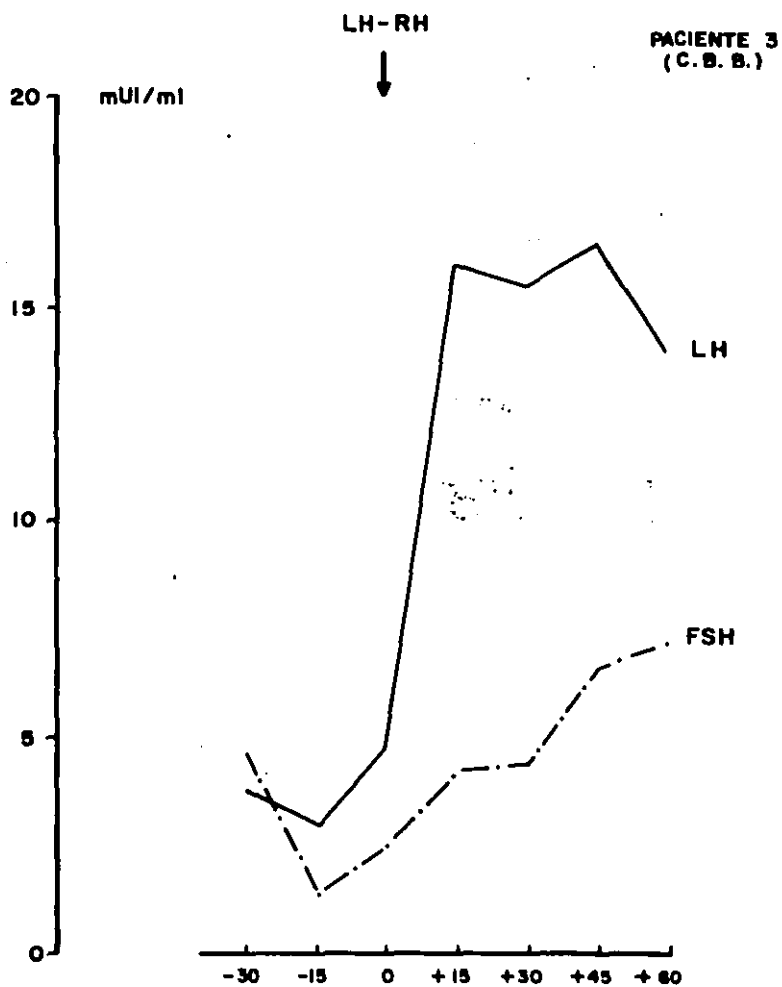


Fig. 10. Prueba de reserva hipofisaria con 100 µgr. de LH-RH en la paciente No. 3.

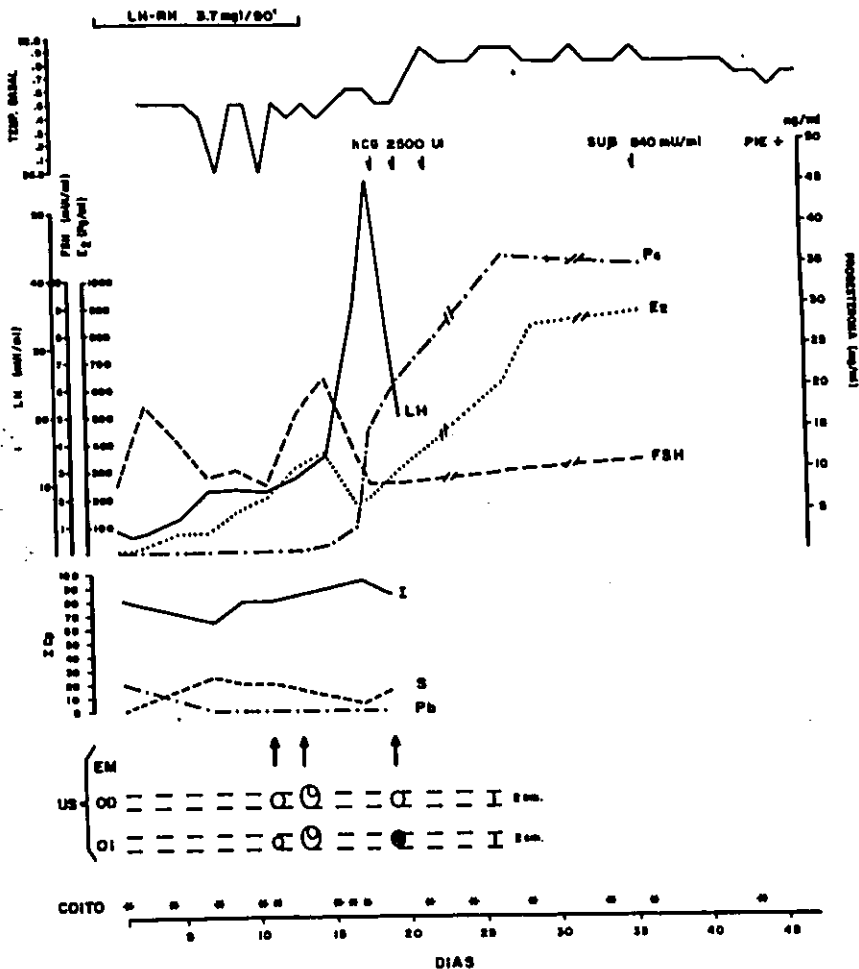


Fig. 11. Perfil hormonal de la paciente No. 3 durante la inducción de ovulación con 3.7 mgr. de LH-RH cada 90 minutos. Posterior a un pico ovulatorio de LH y a la identificación por ultrasonido de dos folículos, existe un incremento sostenido de estradiol, progesterona y de la temperatura basal. Después de 46 días de haber iniciado el tratamiento, la prueba inmunológica de embarazo en orina fue positiva. Ver texto.

PROTOCOLO:

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 las tres pacientes se les aplicó un catéter intravenoso [INTRACATH (R); Deseret Company, Utah USA] de 0.7 mm./20.3 cm. con aguja de 1.1 mm. en vena antecubital que se fijó con técnica estéril y se conectó a una jeringa de plástico para aplicación de insulina [PLASTIPAK (R); Becton-Dickinson, Méx.]. El sistema se dejó fijo al antebrazo.

Se utilizó LH-RH [OVARELIN (R); Abbott Lab., Méx.] al que se agregaron 1000 UI de heparina [HEPARINA (R); Abbott Lab., Méx.] para evitar 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 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 primer día de un ciclo ovárico normal. Se instruyó a todas las pacientes 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 cambio de jeringas. Uno de nosotros (J.Z.) programó los días de relaciones sexuales según la respuesta clínica al decapeptido.

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, E₂ y P₄ séricas utilizando Kits ---- comerciales. Asimismo, se tomaron muestras de moco cervical y del fondo de saco lateral de la vagina para establecer el índice carliopónico. La respuesta al tratamiento también se observó a través de estudios ultrasonográficos seriados para identificación del crecimiento folicular mediante un aparato bi-dimensional TOSHIBA modelo SAL-50 con trasductor de 5 MHZ.

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

Si los anteriores signos se llegaban a presentar, se retiraba el sistema de administración de LH-RH y se administraban 2500 UI de Gonadotropina Coriónica Humana [GONADOTROPYL C (R); Roussel Lab., México] vía intramuscular cada 72 hs. por tres dosis. Posterior a ello, se continuaba con toma de muestras para progesterona y para determinaciones de sub-unidad beta de gonadotropina coriónica utilizando como referencia el día de aparición del pico de LH (día 0).

La paciente No. 1, fue sometida a dos ciclos de tratamiento mediante la auto-administración de 2.5 µgr. de LH-RH cada 90 minutos y las pacientes 2 y 3, a un ciclo cada una mediante la auto-administración de 3.7 µgr. de LH-RH cada 90 minutos. A la paciente No. 1 se le practicó laparoscopia diagnóstica en la segunda mitad del segundo intento de inducción de ovulación.

RESULTADOS:

PACIENTE No. 1.- Durante el primer intento de inducción de ovulación bajo el esquema de administración de 2.5 µgr. del factor liberador cada 90 minutos, se observó que al inicio del tratamiento existían niveles marcadamente bajos de LH, FSH y estradiol (Fig. 6). Al cabo de las primeras 72 horas de tratamiento, se identificó una elevación de FSH sin modificación de los valores de LH y estradiol. A pesar de ello, hubo un incremento progresivo de células superficiales en la citología vaginal. Hacia el día 13 de tratamiento, se identificó un súbito incremento de ambas gonadotropinas que coincidió con la presencia de una zona ecotúcida en el ovario derecho de 32 mm. de diámetro (día 0). A partir de entonces, aumentaron los valores séricos de progesterona y estradiol manteniéndose elevados por espacio de 13 y 14 días respectivamente. La temperatura basal describió una curva bifásica. Tres días después del pico de LH, el ultrasonido demostró la desaparición del folículo y el moco cervical perdió sus características de estímulo estrogénico por lo que se suspendió la administración del decapeptido con una duración total de 432 horas. La progesterona presentó un nivel máximo de 16 ng./ml. Diecisiete días después de haber identificado el pico máximo de LH y de FSH, la paciente menstruó en forma espontánea.

Bajo el mismo esquema de tratamiento, se llevó a cabo un segundo intento de ovulación (Fig. 7). Los valores basales de ambas gonadotropinas y de estrógenos, nuevamente se caracterizaron por ser bajos.

A partir del sexto día de tratamiento, hubo un incremento progresivo de los estrógenos con nivel máximo previo a dos elevaciones súbitas de LH. A pesar de la similitud de los picos de LH, el segundo coincide con una discreta elevación de FSH y con la caída

de los estrógenos. Es por ello que el segundo pico de LH, se consideró ovulatorio (día 0). Asimismo, el moco cervical perdió las características de efecto estrogénico y la temperatura basal se incrementó en más de un grado centígrado en relación a las determinaciones previas. Los valores de progesterona mostraron niveles progresivamente crecientes, pero con una rápida y brusca caída a partir del séptimo día post-ovulatorio.

La paciente fue sometida a laparoscopia diagnóstica y biopsia de endometrio en el octavo día post-ovulatorio. Se logró la aspiración del contenido de un folículo localizado en el ovario derecho donde se encontró un ovocito con cambios degenerativos y células granulosa-luteínicas compatibles con las de un cuerpo amarillo. La biopsia reportó endometrio secretor de un día noveno post-ovulatorio. La curva de temperatura fue bifásica con sostén de la elevación durante 14 días. La paciente presentó sangrado menstrual espontáneo dieciséis días después de haber identificado el pico ovulatorio de LH. La duración total del ciclo fue de 32 días a partir del inicio de la administración del factor liberador de gonadotropinas.

PACIENTE No. 2.- En este ciclo, las dosis de aplicación del decapéptido fueron de 3.7 µgr. cada 90 minutos (Fig. 9). Los valores iniciales de LH, FSH y estradiol son marcadamente bajos. En el octavo día de iniciado el tratamiento, la paciente perdió la aplicación nocturna de tres dosis consecutivas debido a una falla en el sistema de alarma que para tal fin, ella misma había ideado.

El perfil endocrino de esta paciente 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 día 3 de tratamiento) y el aumento progresivo de los niveles de estradiol con valor máximo (600 pg./ml.) el día 0 que se relaciona con la persistencia de un 40 % de células superficiales en la citología vaginal.

El ultrasonido demostró la aparición de dos 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 tres días después del mismo. Posterior al día 0, el moco cervical disminuyó en cantidad, aumentó su celularidad y la filancia fue menor de 3 centímetros. 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 sugestivos de ovulación, la paciente presentó sangrado menstrual en forma espontánea y de caracteres normales.

PACIENTE No. 3.- Al igual que en las dos pacientes anteriores, los valores iniciales de ambas gonadotropinas y del estradiol, mostraron un marcado hipogonadismo hipogonadotrópico (Fig. 11). Se utilizó el esquema de administración pulsátil de 3.7 µgr. de LH-RH cada 90 minutos. A las 48 horas de haber iniciado el tratamiento, se observó un incremento brusco de FSH con una caída rápida hasta alcanzar valores similares a los basales. El aumento de las concentraciones de estrógenos fue lenta pero progresiva.

Hacia el día 15 apareció una segunda elevación de FSH que coincide con el valor máximo de los estrógenos. El día 18 de tratamiento se observó una disminución parcial de los estrógenos y la aparición de un incremento substancial de los valores de LH (54 mU./ml.) Asimismo, hubo un aumento progresivo de estradiol

y progesterona que coincidieron con la temperatura corporal persistentemente elevada.

El ultrasonido fue capaz de determinar el crecimiento de dos folículos (uno en cada ovario) siendo mayor de 30 mm. el del lado izquierdo, el cual, mostró caracteres de ovulación seis días después. El moco cervical también mostró características clínicas de haber ocurrido la ovulación. Se discontinuó el tratamiento después de 416 horas de haberlo iniciado.

Los niveles de estradiol y progesterona se mantuvieron elevados y en el día 36 del ciclo, se realizó una determinación sanguínea para sub-unidad beta de gonadotropina coriónica (14 días después de la última aplicación de hCG exógena) que reportó un valor sugestivo de la presencia de embarazo. La paciente continuó en amenorrea y hacia el día 45 de haber iniciado el tratamiento pulsátil con LH-RH, la prueba inmunológica de embarazo practicada en orina resultó ser positiva.

Tomando como fecha de referencia el inicio del tratamiento, se han practicado estudios ultrasonográficos las semanas 7, 23 y 28 que muestran el crecimiento armónico de un feto único vivo del sexo femenino sin evidencia de malformaciones congénitas mayores. Los registros cardiocográficos de las semanas 34, 35 y 36 revelan bienestar fetal.

Hasta el momento de escribir el presente trabajo, el embarazo evoluciona hacia la semana 36 en forma satisfactoria y se ha determinado la interrupción del mismo por la vía abdominal en la semana 38 atendiendo a las características obstétricas de la pelvis materna.

VII. COMENTARIO

Las alteraciones en los mecanismos de la ovulación se presentan en el 15. al 25 % de las pacientes que consultan por esterilidad. En algunas de estas mujeres, el trastorno de la ovulación es obvio, debido a que existe ausencia completa de la menstruación; sin embargo, en otras pacientes la menstruación puede presentarse en forma irregular y aún con ciclos regulares sin que exista una alteración aparente de la ovulación. Exceptuando a la falla ovárica, que ocurre virtualmente en todas las mujeres entre los 55 y 60 años de edad, las causas comunes de anovulación se localizan a nivel hipotalámico.

La investigación clínica apropiada para cada caso de esterilidad en particular, ha llevado al reconocimiento de cinco categorías mayores de pacientes con anovulación. Si el clínico es capaz de establecer un programa de tratamiento adecuado para cada una de estas categorías de pacientes, exceptuando a las mujeres con niveles de FSH elevados, el índice de embarazos podría aproximarse al promedio de las mujeres con ovulación normal (80).

El término "esterilidad de causa no determinada" debe reservarse a aquellas parejas que no han logrado el embarazo después de una investigación minuciosa que no alcance a diagnosticar la causa de esterilidad o bien, después de haber corregido el (los) factor (es) calificado (s) como responsable (s) de la esterilidad (81).

El diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrópico primario o secundario, debe estar basado en la elaboración de una cuidadosa historia clínica dirigida a descartar otras causas de amenorrea.

Asimismo, 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 la impresión clínica. La importancia de estos conceptos es determinante en el éxito del tratamiento.

La inducción de ovulación en pacientes con amenorrea hipotalámica bajo el esquema de administración pulsátil del factor liberador de LH, requiere además de un diagnóstico preciso, de un estrecho seguimiento clínico que resulta esencial en la toma de decisiones durante el transcurso del tratamiento. Al igual que en el ciclo ovárico de la mujer normal, las pacientes a las que se induce ovulación en forma exógena, la presentación de los parámetros clínicos es cambiante, ello confiere una característica dinámica al procedimiento. -Estos parámetros, sin embargo, están sujetos a error de interpretación.

Todos los parámetros que se utilizan en el seguimiento de las pacientes con amenorrea hipotalámica son únicamente sugestivos de que el tratamiento ha logrado restablecer la dinámica normal para la ovulación pero, sólo la presencia de embarazo es la prueba incontrovertible de que la integración del eje Hipotálamo-Hipófisis-Ovario con el aparato genital de la mujer, se ha llevado a cabo.

El factor liberador de gonadotropinas que se utilizó en el presente trabajo, es un análogo del LH-RH humano cuya diferencia estructural se basa en la sustitución del piroglutamato por un radical 5-Oxo-prolina en la posición 1, el resto de la cadena es idéntica.

El diacetato tetrahidratado de gonadorelina OVARELIN (R), es química y fisiológicamente idéntico al factor liberador endógeno de los bovinos y su estructura lineal es la siguiente:

5-Oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tir-Gli-Leu-Arg-Pro-Gli-NH₂

El OVARELIN (R) se utiliza ordinariamente en medicina veterinaria para el tratamiento de la poliquistosis ovárica del ganado bovino con resultados aparentemente satisfactorios (82, 83, 84, 85). Nuestro trabajo muestra la primera experiencia clínica en el humano con el uso de esta hormona.

Los resultados obtenidos de esta primera experiencia, demuestran la eficacia del análogo en la prueba de estimulación hipofisaria y en la inducción de ovulación. En lo que se refiere a las pruebas de estimulación hipofisaria en bolo único, la respuesta al decapeptido de las pacientes 1 y 3 (Figs. 5 y 10), es similar a la que se observa regularmente en mujeres con ciclos ovulatorios normales, sin embargo, la paciente No. 2 no presentó respuesta alguna en términos de FSH (Fig. 8).

En pacientes con amenorrea hipotalámica, se han descrito diferentes formas de respuesta a la administración única de LH-RH (29, 86). De igual manera, se ha intentado relacionar el tipo de respuesta hipofisaria como valor predictivo en la respuesta al tratamiento pulsátil de inducción de ovulación (31, 32, 35). El criterio general es que este tipo de pacientes no tienen un patrón definido de respuesta hipofisaria. Ello quizá esté en relación con el efecto sensibilizante de LH-RH endógeno y de las concentraciones, aunque regularmente bajas de estrógenos circulantes.

Las mujeres con amenorrea hipotalámica presentan un amplio espectro de alteraciones en la secreción de LH-RH, aún cuando ofrecen un cuadro clínico similar (35, 52). Este espectro de alteraciones tiene por necesidad variaciones en el estímulo hipofisario 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 esta forma puede explicarse en nuestras pacientes la diferente respuesta hipofisaria a la administración de LH-RH en bolo único.

De igual forma, de acuerdo con el concepto de la Dra. Santoro (35), se requiere continuar investigando los patrones de secreción endógena de LH-RH en pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico para que un régimen óptimo de sustitución, pueda ser alcanzado.

La administración pulsátil de LH-RH en nuestras pacientes, mostró perfiles hormonales muy diferentes, sin embargo, en todos los ciclos se demostró una elevación brusca, rápida y de corta duración de la hormona luteinizante que es sugestiva de ser el estímulo normal previo al fenómeno de ovulación. La dinámica de las gonadotropinas hasta la fase periovulatoria, es muy semejante a la descrita en mujeres normales excepto, durante el segundo intento de ovulación (Fig. 7) en que aparecieron dos picos de LH.

Es muy probable que la dosis utilizada en la paciente No. 1 (2.5 µgr./90'), tenga relación con alteraciones en la ruptura del folículo o bien, con alteraciones funcionales del cuerpo lúteo.

En la paciente No. 1, la presencia de fases lúteas que variaron entre 16 y 17 días a partir del día 0, la caída súbita de los niveles de progesterona, el reporte de un noveno día post-ovulatorio por biopsia de endometrio y la aspiración de un folículo no roto siete días antes de la menstruación, sugieren fuertemente la posibilidad de alteración en la ruptura folicular y/o defecto funcional de la fase lútea. Este tipo de alteraciones o defectos, son relativamente frecuentes con la utilización de otros inductores de la ovulación (87, 89, 89, 90, 91). Resulta interesante entonces, estudiar la posibilidad de alteraciones en la ovulación y/o defectos en la fase progesta-

cional cuando se utiliza el factor liberador de gonadotropinas para inducción de ovulación.

Por ser esta la primera experiencia clínica en el humano donde se utiliza el diacetato tetrahidratado de gonadorelina, el tratamiento se interrumpió al identificar signos sugestivos de ovulación. Se ha observado que al menos en roedores, puede existir un efecto luteolítico con el uso del decapeptido y sus análogos durante la fase post-ovulatoria (92, 93). Además, se desconoce los efectos que este análogo puede tener sobre los productos de la concepción en períodos muy tempranos. El primer fenómeno no parece que se haya presentado en nuestras pacientes y el segundo aspecto, debe juzgarse a la resolución del embarazo y seguimiento del recién nacido. Sin embargo, se han reportado embarazos en el humano con fetos y recién nacidos normales a pesar de haber continuado el tratamiento durante la totalidad de la fase lútea.

El fenómeno de ovulación ocurre en límites de tiempo muy estrechos y la búsqueda de embarazo, es por consecuencia, difícil de precisar. Sin embargo, el seguimiento al que se somete a estas pacientes hace identificar los signos de ovulación con relativa seguridad (94).

La modificación a la amplitud de los pulsos, pero no de la frecuencia (3.7 µgr./90'), dió como resultado perfiles hormonales semejantes a los observados en los ciclos ovulatorios de las mujeres normales (Figs. 9 y 11). La respuesta fue satisfactoria, ya que hubo un incremento ordenado y secuencial tanto de las gonadotropinas como de las hormonas esteroideas, aún cuando una de las pacientes perdió accidentalmente la aplicación de tres dosis de la hormona. Desde el punto de vista clínico, todos los ciclos inducidos con LH-RH fueron ovulatorios, prueba de ello, es el haber logrado un embarazo.

Hasta nuestro conocimiento y al momento de escribir el presente, este trabajo muestra el método por el que se logró el primer embarazo con un análogo de LH-RH en una mujer Mexicana. Los Dres. Kastin (54) y Guítron (95), lograron embarazos en pacientes mexicanas con hipogonadismo hipogonadotrópico pero su metodología difiere de la nuestra, en que en el presente trabajo se utilizó la administración pulsátil del decapeptido.

En nuestro estudio se precluyó de una bomba de infusión automática, sin embargo, la administración intravenosa de la hormona se llevó a cabo semejando la fisiología normal de secreción del hipotálamo. En relación a otros estudios (68), las pacientes se autoaplicaron la hormona únicamente en horario diurno y no en forma continua durante 24 horas como lo hicieron nuestras pacientes. Una de ellas, alcanzó una duración total máxima de 462 horas sin complicaciones.

Es probable que la investigación más amplia y precisa de la gonadorelina bovina sea en un futuro, una alternativa para el tratamiento del hipogonadismo hipogonadotrópico de las pacientes mexicanas. Puede ser también, que el costo del tratamiento sea menor siguiendo esta metodología.

Existe en la literatura mundial poca información sobre la función del eje Hipotálamo-Hipófisis-Gónada en el período neonatal y durante la primera infancia. Se ha demostrado que, al menos el testículo, tiene cierta dinámica hormonal característica durante los primeros tres meses de vida (96). Asimismo, ha sido posible evidenciar que existe sensibilidad del gonadotropo al LH-RH sintético con respuesta de LH similar a la del período puberal en las primeras horas de la vida extrauterina (97).

El caso de nuestra paciente embarazada ofrece un campo

de investigación sobre el comportamiento hormonal del recién nacido e incluso, abre la posibilidad de predecir el diagnóstico de alteración hipotalámica durante la primera infancia como se ha realizado en hijos de padres con síndrome de Kallman (98, 99). El hijo de la paciente embarazada tiene establecido un protocolo de investigación y seguimiento cuyos resultados serán dados a conocer posteriormente.

- * Parte de este trabajo fue presentado por el autor en la XXVI Reunión Anual de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología en el mes de Noviembre de 1986, en la ciudad de Monterrey, N.L., México.

ADDENDUM

La paciente No.3 (C.B.B) continuó normalmente su embarazo y el día 16 de Enero de 1987 (a las 38.6 semanas de gestación) a las 17:45 hrs, se extrajo mediante operación cesárea tipo Kerr por DCP a expensas de la pelvis materna, producto único vivo del sexo femenino con peso de 2,750 grs, talla de 48 cms, calificado con APGAR de 8-9 en los tiempos convencionales, SA de 0, - sin malformaciones congénitas aparentes. Calificación según la escala de Capurro de 39 semanas. El producto respiró, lloró y orinó inmediata y espontáneamente.

La madre inició lactancia espontánea a las 17 hrs. postcesárea y la evolución post-quirúrgica de madre e hijo fué satisfactoria durante el tiempo de estancia hospitalaria. Actualmente, ambos se encuentran en - buen estado general.

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Harris, G.W.: Electrical stimulation of the hypothalamus and the mechanism of neural control of adenohypophysis. *J. Physiol. (London)* 107:418, 1948.
- 2.- Campbell, H.J., Feuer, G., Garcia, J., Harris, G.W.: The infusion of brain extracts into the anterior pituitary gland and the secretion of gonadotrophic hormone. *J. Physiol. (London)* 157:30, 1961.
- 3.- McCann, S.M., Talesnik, S., Friedman, H.: LH releasing activity in hypothalamic extracts. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 104:432, 1960.
- 4.- Matsuo, H., Baba, Y., Nair, R.M.G., Arimura, A., Schally, A.V.: Structure of the porcine LH and FSH releasing factor I. The proposed aminoacid sequence. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 43:1334, 1971.
- 5.- Ory, S.J.: Clinical uses of luteinizing hormone-releasing hormone. *Fertil Steril* 39:577, 1983.
- 6.- Zacur, H.A.: Ovulation induction with gonadotropin-releasing hormone. *Fertil Steril* 44:435, 1985.
- 7.- Malacara, J.M.: Hormona liberadora de las gonadotropinas. Regulación fisiológica y sus repercusiones clínicas. *Rev. Invest. Clín. (Mex.)* 35:171, 1983.
- 8.- Handelsman, D.J. and Swerdloff, R.S.: Pharmacokinetics of gonadotropin-releasing hormone and its analogs. *Endocrine Reviews* 7:95, 1986.

- 9.- Naor, Z.A.D., Clayton, R.N., Forman, D.S., Amsterdam, A., Catt, K.J.: Fluorescent derivative of gonadotropin-releasing hormone: visualization of hormone-receptor interaction in cultured pituitary cells. *J. Biol. Chem.* 256:3049, 1981.
- 10.- Clayton, R.N. and Catt, K.J.: Gonadotropin-releasing hormone receptors: characterization, physiological regulation and relationship to reproductive function. *Endocrine Reviews* 2:186, 1981.
- 11.- Adams, T.E., Norman, R.L., Spies, H.G.: Gonadotropin-releasing hormone receptor binding and pituitary responsiveness in estradiol primed monkeys. *Science* 213:1388, 1981.
- 12.- Conn, P.M.: The molecular basis of gonadotropin-releasing hormone action. *Endocrine Reviews* 7:3, 1986.
- 13.- Schally, A.V., Kastin, A.J., Arimura, A.: The hypothalamus and reproduction. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 114:423, 1972.
- 14.- Ramirez, V.D. and McCann, S.M.: A highly sensitive test for LH-releasing activity: the ovariectomized estrogen progesterone-blocked rat. *Endocrinology* 73:193, 1963.
- 15.- Schneider, H.P.G. and McCann, S.M.: Possible role of dopamine as transmitter to promote discharge of LH-releasing factor. *Endocrinology* 85:121, 1969.
- 16.- Schulz, R., Wilhelm, A., Pirke, K.M., Gramsch, C. and Herz, A.: Beta endorphin and dynorphin control serum luteinizing hormone level in immature female rat. *Nature* 294:757, 1981.
- 17.- Bhanot, R. and Wilkinson, M.: Opitc control of LH secretion is eliminated by gonadectomy. *Endocrinology* 112:399, 1983.

- 18.- Petraglia, F., D'Ambrogio, G., Comitini, G., Facchinetti F., Volpe, A., Genazzani, A.R.: Impairment of opioid control of luteinizing hormone secretion in menstrual disorders. *Fertil Steril* 43:534, 1985.
- 19.- Jakacki, R.I., Kelch, R.P., Sauder, S.E., Lloyd, I.S., Hopwood, N.Y., Marshall, J.C.: Pulsatile secretion of luteinizing hormone in children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 55:453, 1982.
- 20.- Steele, P.A., McDonnell, L.F., Judd, S.J.: Activity of gonadotropin-releasing hormone neurons during the preovulatory luteinizing hormone surge. *Fertil Steril* 45:179, 1986.
- 21.- Strickler R.C. and Woolever, C.A.: The pulsatile pattern of gonadotropin release in normal men, normal women, and amenorrheic women. *Obstat. Gynecol.* 50:340, 1977.
- 22.- Scaglia, H., Medina, M., Pinto-Ferreira, A.L., Vázquez, G., Gual, C., Pérez-Palacios, G.: Pituitary LH and FSH secretion and responsiveness in women of old age. *Acta Endocr.* 81:673, 1976.
- 23.- Medina, M., Scaglia, H.E., Vázquez, G., Alatorre, S., Pérez-Palacios: Rapid oscillation of circulating gonadotropins in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 43:1015, 1976.
- 24.- Belchetz, P.E., Plant, T.M., Nakai, Y., Keogh, E.J., Knobil, E.: Hypophysial responses to continuous and intermittent delivery of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone. *Science* 202:631, 1978.
- 25.- Knobil, E., Plant, T.M., Wildt, L., Belchetz, P.E., Marshall, G.: Control of the rhesus monkey menstrual cycle: permissive role of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone. *Science* 207:1371, 1980.

- 26.- Wildt, L., Marshall, G., Knobil, E.: Experimental induction of puberty in infertile female rhesus monkey. *Science* 207:1373, 1980.
- 27.- Wildt, L., Häusler, A., Marshall, G., Hutchison, J.S., Plant, T.M., Belchetz, P.E., Knobil, E.: Frequency and amplitude of gonadotropin-releasing hormone stimulation and gonadotropin secretion in the rhesus monkey. *Endocrinology* 109:376, 1981.
- 28.- Tsai, C.C. and Yen, S.S.C.: The effect of ethinyl estradiol administration during early follicular phase of the cycle on the gonadotropin levels and ovarian function. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 33:917, 1971.
- 29.- Schalaff, W.D.: Dynamic testing in reproductive endocrinology. *Fertil Steril* 45:589, 1986.
- 30.- Carmel, P.W., Araki, S., Ferin, M.: Pituitary stalk portal blood collection in rhesus monkeys: evidence for pulsatile release of gonadotropin-releasing hormone (GnRH). *Endocrinology* 99:243, 1976.
- 31.- Keye, Jr. W.R. and Jaffe, R.B.: Modulation of pituitary gonadotropin response to gonadotropin-releasing hormone by estradiol. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 38:805, 1974.
- 32.- Nakai, Y., Plant, M., Hess, D.L., Keogh, E.J., Knobil, E.: On the sites of the negative and positive feedback actions of estradiol in the control of gonadotropin secretion in the rhesus monkey. *Endocrinology* 102:1008, 1978.
- 33.- Kenigsberg, D., Littman, B.A., Hodgen, G.D.: Medical hypophysectomy: I. Doses-response using a gonadotropin-releasing hormone antagonist. *Fertil Steril* 42:112, 1984.

- 34.- Kenigsberg, D., Littman, B.A., Williams, R.F., Hodgen, G.D.: Medical hypophysectomy: II. Variability of ovarian response to gonadotropin therapy. *Fertil Steril* 42:116, 1984.
- 35.- Santoro, N., Filicori, M., Crowley, W.F.: Hypogonadotropic disorders in men and women: diagnosis and therapy with pulsatile gonadotropin-releasing hormone. *Endocrine Reviews* 7:11, 1986.
- 36.- Hoff, J.D., Lasley, B.L., Wang, C.F., Yen, S.S.C.: The two pools of pituitary gonadotropin: regulation during the menstrual cycle. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 44:302, 1977.
- 37.- Yen, S.S.C., Lasley, B.L., Wang, C.F., Leblanc, H., Siler, T.M.: The operating characteristics of the hypothalamic pituitary system during the menstrual cycle and observations of biological actions of somatostatin. *Rec. Prog. Horm. Res.* 31:321, 1975.
- 38.- Heber, D. and Swerdloff, R.S.: Down-regulation of pituitary gonadotropin-secretion postmenopausal females by continuous gonadotropin-releasing hormone administration. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 52:171, 1981.
- 39.- Hashimoto, T., Kiyoshi, N., Izumi, K., Kumahara, Y.: Isolated gonadotropin deficiency with response to luteinizing-hormone-releasing-hormone. *N. Eng. J. Med.* 287:1059, 1972.
- 40.- Yen, S.S.C., Rebar, R., Vandenberg, G., Judd, H.: Hypothalamic amenorrhea and hypogonadotropinism: responses to synthetic LRF. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 36:811, 1973.
- 41.- Niliius, S.J., Fries, H., Wide, L.: Successful induction of follicular maturation and ovulation by prolonged treatment with LH-releasing hormone in women with anorexia nervosa. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 122:923, 1975.

- 42.- Goerzen, J., Corenblum, B., Wiseman, D.A., Tayloy, P.J.: Ovulation induction and pregnancy in hypothalamic amenorrhea using self-administered intravenous gonadotropin-releasing hormone. *Fertil Steril* 41:319, 1984.
- 43.- Lieblich, J.M., Rogol, A.D., Withe, B.J., Rosen, S.W.: Syndrome of anosmia with hypogonadotropic hypogonadism. *Am. J. Med.* 73:506, 1982.
- 44.- Santen, R.J. and Paulsen, C.A.: Hypogonadotropic eunuchoidism I. Clinical study of the mode of inheritance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 36:47, 1973.
- 45.- Ewe, R.W.: Familial monotropic pituitary gonadotropin insufficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 28:783, 1968.
- 46.- Marshall, J.C. and Kelch, R.P.: Low dose pulsatile gonadotropin-releasing hormone in anorexia nervosa: a model of human pubertal development. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 49:712, 1979.
- 47.- Lacholin, G.C.L. and Yen, S.S.C.: Hypothalamic chronic ovulation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 130:825, 1978.
- 48.- Boyer, R.M., Wu, R.H.K., Kepen, S., Hellman, L., Weitzman, E.D., Finkelstein, J.W.: Clinical and laboratory heterogeneity in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 43:1126, 1976.
- 49.- Splitz, I., Rosen, C., Bell, J., Ben-David, M., Palishuk, W., Robinowitz, D.: Isolated gonadotropin deficiency: a heterogeneous syndrome. *N. Engl. J. Med.* 290:10, 1974.

- 50.- Aono, T., Minagawa, J., Kinogasa, T., Miyake, A., Kurachi, K.: The diagnosis significance of LH-releasing hormone test in patients with amenorrhea. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 119:740, 1973.
- 51.- Shearman, R.P. and Fraser, I.S.: The impact of new diagnostic methods on the differential diagnosis and treatment of secondary amenorrhea. *Lancet* 1:1195, 1977.
- 52.- Crowley, Jr. W.F., Filicori, M., Spratt, D., Santoro, N.: The physiology of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) secretion in men and women. *Recent. Prog. Horm. Res.* 41:473, 1985.
- 53.- Schwartz, M. and Jewelewicz, R.: The use of gonadotropins for induction of ovulation. *Fertil Steril* 35:3, 1981.
- 54.- Kastin, A.J., Zárate, A., Midgley, A.R., Canales, E.S., Schally, A.V.: Ovulation confirmed by pregnancy after infusion of porcine LH-RH. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 33:980, 1971.
- 55.- Yoshimoto, Y., Moridera, K., Imura, H.: Restoration of normal pituitary gonadotropin reserve by administration of luteinizing hormone-releasing hormone in patients with hypogonadotropic hypogonadism. *N. Engl. J. Med.* 292:242, 1975.
- 56.- Henderson, S.R., Bonnar, J., Moore, A., Mackinnon, P.: Luteinizing hormone-releasing hormone for induction of follicular maturation and ovulation in women with infertility and amenorrhea. *Fertil Steril* 27:621, 1976.
- 57.- Hammond, C., Wibe, R.H., Hanne, A.F., Yancy, S.G.: Ovulation induction with luteinizing hormone-releasing hormone in amenorrheic infertile women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 135:924, 1979.

- 58.- Zárate, A., Canales, E.S., Soria, J., González, A., Schally, A.V., Kastin, A.J.: Further observations on the therapy of anovulatory infertility with synthetic luteinizing hormone-releasing hormone. *Fertil Steril* 25:3, 1974.
- 59.- Zárate, A., Canales, E.S., Soria, J., Forsbach, G., Kastin, A.J., Schally, A.V.: Therapeutic use of gonadoliberin (Follicle-stimulating hormone/luteinizing hormone-releasing hormone) in women. *Fertil Steril* 27:1233, 1976.
- 60.- Kenisberg, D., Littman, B.A., Hodgen, G.D.: Induction of ovulation in primate models. *Endocrine Reviews* 7:34, 1976.
- 61.- Leyendecker, G., Strove, T., Plotz, E.J.: Induction of ovulation with chronic intermittent (pulsatile) administration of LH-RH in women with hypothalamic and hyperprolactinemic amenorrhea. *Arch. Gynec.* 229:177, 1980.
- 62.- Crowley, W.F., and McArthur, J.W.: Stimulation of the normal menstrual cycle in Kallman's syndrome by pulsatile administration of luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 51:173, 1980.
- 63.- Leyendecker, G., Wildt, L., Hansmann, M.: Pregnancies following chronic intermittent (pulsatile) administration of Gn-RH by means of portable pump ("Zyklomat"). A new approach to the treatment of infertility in hypothalamic amenorrhea. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 51:1214, 1980.
- 64.- Reid, R., Leopold, G.R., Yen, S.S.C.: Induction of ovulation and pregnancy with pulsatile luteinizing hormone-releasing factor: Dosage and mode of delivery. *Fertil Steril* 36:553, 1981.

- 65.- Skarin, G., Nililus, S.J., Wide, L.: Pulsatile low dose luteinizing hormone-releasing hormone treatment for induction of follicular maturation and ovulation in women with amenorrhea. *Acta Endocrinológica* 101:78, 1982.
- 66.- Skarin, G., Nililus, S.J., Wide, L.: Pulsatile subcutaneous low dose gonadotropin-releasing hormone treatment of anovulatory infertility. *Fertil Steril* 40:454, 1983.
- 67.- Reid, R.L. and Sauuerbrei, E.: Evaluation of techniques for induction of ovulation in out patients employing pulsatile gonadotropin releasing hormone. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 148:648, 1984.
- 68.- Schoemaker, J., Simons, A.H.M., Osnabrugge, G.J.C., Lugtemburg, C., Kessel, H.: Pregnancy after prolonged pulsatile administration of luteinizing hormone-releasing hormone in a patient with clomphene-resistant secondary amenorrhea. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 52:882, 1981.
- 69.- Molloy, B.G., Hancock, K.W., Glass, M.R.: Ovulation induction in clomiphene nonresponsive patients: The place of pulsatile gonadotropin-releasing hormone in clinical practice. *Fertil Steril* 43:26, 1985.
- 70.- Phasey, S.A., Toffte, R., Curtin, J., Nagel, T.C., Tagatz, G.E., Barnes, M.A., Nair, R.: Alternative indications for pulsatile gonadotropin-releasing hormone therapy in infertile women. *Fertil Steril* 44:580, 1985.
- 71.- Saffan, D. and Selbel, M.M.: Ovulation induction with subcutaneous pulsatile gonadotropin releasing hormone in various ovulatory disorders. *Fertil Steril* 45:475, 1986.

- 72.- Hashimoto, T.: Failure of combined therapy with syntetic luteinizing hormone-releasing hormone and clomiphene citrate in patients with hypothalamic hypogonadism. *Fertil Steril* 35:84, 1981.
- 73.- Eckstein, N., Vagman, I., Eshel, A., Naor, Z., Ayalon, D.: Induction of ovulation in amenorrheic patients with gonadotropin-releasing hormone and human menopausal gonadotropin. *Fertil Steril* 44:744, 1985.
- 74.- Happ, J., Ditscheld, W., Krause, U.: Pulsatile gonadotropin-releasing hormone therapy in male patients with Kallmann's syndrome or constitutional delay of puberty. *Fertil Steril* 43:599, 1985.
- 75.- Hurley, D.M., Brian, R.J., Burger, H.G.: Ovulation induction with subcutaneous pulsatile gonadotropin-releasing hormone: singleton pregnancies in patients with previous multiple pregnancies after gonadotropin therapy. *Fertil Steril* 40:575, 1983.
- 76.- Lul, J.H., Durfee, R., Muse, K., Yen, S.S.C.: Induction of multiple ovulation by pulsatile administration of gonadotropin-releasing-hormone. *Fertil Steril* 40:18, 1983.
- 77.- Heineman, M.J., Bouckaert, P.J.M., Schellekens, L.A.: A quadruplet pregnancy following ovulation induction with pulsatile luteinizing-releasing hormone. *Fertil Steril* 42:300, 1984.
- 78.- Fraser, H.M., Sandow, J., Krauss, B.: Antibody production against an agonist analogue of luteinizing hormone-releasing hormone: evaluation of immunological and physiological consequences. *Acta Endocrinol. (Copenh)* 103:151, 1983.
- 79.- Meakin, J.L., Keogh, E.J., Martin, C.E.: Human anti-luteinizing hormone-releasing hormone antibodies in patients treated with synthetic luteinizing. *Fertil Steril* 43:811, 1985.

- 80.- Pepperell, R.J.: A rational approach to ovulation induction. *Fertil Steril* 40:1, 1983.
- 81.- Moghissi, K.S. and Wallach, E.E.: Unexplained infertility. *Fertil Steril* 39:5, 1983.
- 82.- Bosu, W.T.K.: The use of GnRH in bovine reproduction. The compendium on continuing education for the practicing veterinarian. 4:55, 1982.
- 83.- Kessler, D.J., Elmore, R.G., Brown, E.M., Gerverick, H.A.: Gonadotropin releasing-hormone treatment of dairy cows with ovarian cysts. I. Gross ovarian morphology and endocrinology. *Therlogenology* 16:207, 1981.
- 84.- Vahdat, F. and Whitmore, H.L.: Effect of gonadotropin releasing-hormone treatment on pregnancy rate in cattle. *Proc. Annu. Meet. Soc. Therlogenology* 15:211, 1980.
- 85.- Nash, J.F., Ball, L., Olson, J.D.: Effects on reproductive performance of administration of GnRH to early postpartum dairy cows. *J. Anim. Sci.* 50:1017, 1980.
- 86.- Snyder, P.J., Rudenstein, R.S., Gardner, D.F., Rothman, J.G.: Repetitive infusion of gonadotropin releasing-hormone distinguishes hypothalamic from pituitary hypogonadism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 48:864, 1979.
- 87.- Jones, G.S.: The luteal phase defect. *Fertil Steril* 27:351, 1976.
- 88.- Quagliarello, J. and Weise, G.: Clomiphene citrate in the management of infertility associated with shortened luteal phases. *Fertil Steril* 31:373, 1979.

- 89.- Downs, K.A. and Gibson, M.: Clomiphene citrate therapy for lutealphase defect. *Fertil Steril* 39:34, 1983.
- 90.- McRae, M.A., Blasco, L., Lyttle, C.R.: Serum hormone and their receptors in women with normal and inadequate corpus luteum function. *Fertil Steril* 42: 58, 1984.
- 91.- Hamilton, C.J., Wetzels, L.C., Evers, J.L., Hoogland, H.J., Muijtens, A., Haan, J.: Follicle growth curves and hormonal patterns in patients with the luteinized unruptured follicle syndrome. *Fertil Steril* 43: 541, 1985.
- 92.- Caldwell, B.V., Rotchell, Y.E., Pang, C.Y., Anderson, G.G., Kase, N., Behrman, H.R.: Comparative study of high dose chorionic gonadotropin on the human and rat corpus luteum and effect of gonadotropin-releasing hormone on human luteal function. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 135:458, 1980.
- 93.- Hsueh, A.J.W., Wang, C., Erickson, G.F.: Direct inhibitory effect of gonadotropin-releasing hormone upon follicle-stimulating hormone induction of luteinizing hormone receptor and aromatase activity in rat granulosa cells. *Endocrinology* 106:1697, 1980.
- 94.- Hall, D.A., Hann, L.E., Ferrucci, J.T., Black, E.B., Braitman, B.S., Crowley, W.F., Nikrui, N., Kelley, J.A.: Sonographic morphology of the normal menstrual cycle. *Radiology* 133:105, 1979.
- 95.- Guítron, A., Hernández, S., Muñoz, M., Joffre, G., Galache, P., Forsbach, G.: Inducción de ovulación y embarazo en una paciente con síndrome de Kallman. *Ginecol. Obstet. Mex.* 51:217, 1983.
- 96.- Forest, M.G., Sizonenko, P.C., Cathiard, A.M, Bertrand, J.: Hypophyso Gonadal function in humans during the first year of life . 1. Evidence for testicular activity in early infancy. *J. Clin. Invest.* 53:819, 1974.

- 97.- DeIitalia, G., Meloni, T., Masala, A., Alagna, S., Devilla, L., Corti, R.: Effect of LHRH on gonadotropin secretion in newborn male infants. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 46:689, 1978.
- 98.- Evaln-Brion, D., Gendrel, D., Bozzola, M., Chaussain, J.L., Job. J.C.: Diagnosis of Kallman's syndrome in early infancy. *Acta Paediatr. Scan.* 71:937, 1982.
- 99.- Cassoria, F.G., Pescovitz, O., Loriaux, D.L., Sherins, R.J.: Pituitary and gonadal function in the infant son of a patient with hypogonadotropic hypogonadism. *J. Endocrinol. Invest.* 8:71, 1985.

AGRADECIMIENTOS

Mi carrera profesional, así como el presente trabajo, ha sido labor que he compartido con un gran número de personas a quienes debo más que unas pocas palabras. A todas estas personas, algunas de ellas ya no entre nosotros, vaya desde aquí mi respeto y más profundo agradecimiento por brindarme su confianza en alcanzar el término de mi especialidad. Ahora que inicio mi ejercicio profesional, nuevamente estoy comprometido con ustedes y espero no defraudarlos.

Quiero agradecer al Personal Médico y Para-Médico del Instituto Nacional de Perinatología su valiosa colaboración en el presente trabajo. Al Personal del Laboratorio de Endocrinología del mismo Instituto por su esmerada labor en las determinaciones hormonales, a la Srta. Enf. Francisca Hernández Gómez y Ana Bertha Aquino por su entusiasmo y precisión en los estudios ultrasonográficos, a la Srta. C.T. Blanca Macedo Figueroa por su fino trabajo en las citologías vaginales, a la Srta. Enf. Cecilia Ochoa y Personal de Enfermería del Servicio de Urgencias por su dedicación y amabilidad para cada una de nuestras pacientes, a los Dres. Refugio Baylón y Antonio Caballero Leal por su excelente supervisión obstétrica y finalmente, a la Sra. Ana Luz Zapata de Zárate por tan magnífico trabajo secretarial, como un pequeño reconocimiento al amor por su carrera profesional y a los deseos de superación que siempre le han caracterizado.