

PRUEBAS DE ESTIMULO HIPOFISARIO MEDIANTE FACTORES U HORMONAS HIPOTALAMICAS

EL EMPLEO DE LH - FSH - RH

B. REYES

A pesar de que este trabajo ya fué publicado en forma parcial (1), nos pareció interesante su difusión más amplia en una revista dedicada a internistas. En efecto, dos de los tres grandes pasos de la Endocrinología en los últimos años (el radioinmunoensayo y el empleo de factores hipotalámicos) fueron utilizados. Se considera el descubrimiento del modo periférico de acción hormonal a través del sistema adenil-ciclasa como el otro gran avance en Endocrinología.

Hasta hace muy poco tiempo la exploración hipofisaria estaba basada en la medida, con o sin estímulo o frenación, de los niveles plasmáticos o urinarios de las hormonas producidas por las glándulas periféricas.

El estímulo se hacía mediante el bloqueo de la síntesis de la hormona periférica, como en la prueba con metopirona y la frenación administrando la hormona correspondiente, en este caso Dexametasona.

Desde los años sesenta, la medida de hormonas protéicas mediante radioinmunoensayo permitió una apreciación más directa de la función

hipofisaria (2, 3).

A pesar de que trabajos experimentales (4) demostraban la existencia de factores hipotalámicos hipofisiotropos la elucidación de su estructura química ha sido muy difícil. Ello se debe a la cantidad extremadamente baja de estas sustancias contenidas en el hipotálamo. Solamente se conocen hoy las fórmulas estructurales de dos de ellas: la TRF y la LH-FSH-RH. La primera contiene tres aminoácidos cíclicos (piroglutamil-histidil-prolina) (5) y la segunda diez aminoácidos (H-pyr-His-Trp-Ser-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂)(6)

Naturalmente el empleo de estas dos sustancias ha venido generalizándose entre investigadores con el propósito de evaluar la capacidad de respuesta de la hipófisis. Sin embargo, ninguna de ellas existe en forma comercial, y su uso, diagnóstico o terapéutico se halla todavía en una fase experimental.

MATERIAL Y METODOS

Hemos venido usando la substancia AY-24-031 (LH-FSH-RH), que corresponde a la fórmula citada antes, aislada por Schally en 1971 y gentilmente facilitada por la casa Ayerst a través de sus representantes en Colombia.

La respuesta se mide según los niveles de

Dr. Bernardo Reyes Leal: Profesor Asociado, Jefe Sección de Endocrinología y Medicina Nuclear, Facultad de Medicina Universidad Nacional, Bogotá.

Solicitud de separatas al Dr. Reyes, Sección de Endocrinología, Hospital Universitario San Juan de Dios, Bogotá.

Tabla 1 - *Pacientes Estudiados (Vía EV).*

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

FSH y LH en plasma obtenidos cada 15 minutos, durante dos horas, después de la administración endovenosa (EV) o nasal del compuesto. Previamente se han tomado dos muestras, a diez minutos de intervalo, para obtener los valores basales.

Las medidas de FSH y LH se hacen mediante radioinmunoensayo; usamos los Kit CEA-IRE—SORIN en duplicado y los resultados se expresan en nanogramos por mililitro. Aún cuando generalmente tales valores se expresan en

miliunidades internacionales (mIU), existe la tendencia a uniformar la terminología y expresarlos en unidades de peso, en este caso nanogramos (ng). En nuestro laboratorio, 1 nanogramo de FSH corresponde a 3.5 miliunidades y 1 nanogramo de LH a 2.0 miliunidades.

Como sujetos control fueron tomadas 5 mujeres, cuyas edades oscilaban entre 20 y 30 años, dos de ellas casadas con embarazos y partos normales. No estaban tomando ninguna droga y sus ciclos menstruales eran normales.

Tabla 2 - *Pacientes Estudiados (Vía nasal).*

	No.	Sexo	Edad	Motivo de consulta	Observaciones
C. CH.	1	F	32	Infertilidad conyugal	Endometriosis
C. M	2	F	34	Infertilidad conyugal	Después de 4 años de matrimonio quedó embarazada al mes del experimento.
D. M.	3	F	20	Amenorrea secundaria	Pruebas de función Tiroidea moderadamente bajas. Menstrua con estrógenos.
MC. M	4	F	18	Amenorrea primaria	
D. C.	5	F	36	Amenorrea secundaria	Casada, 2 hijos, en amenorrea desde hace 1 año.
A. J.	6	M	20	Atrofia testicular bilateral	
L. P.	7	F	25	Infertilidad conyugal	
B. B.	8	F	27	Amenorrea secundaria Infertilidad conyugal	
C. P.	9	F	26	Pubertad retardada	
G.P.	10	M	30	Azoospermia	
P. V.	11	M	21	Atrofia testicular	Clínicamente hipohormonal.
O H. B.	12	F	34	Amenorrea secundaria	

En estas personas se llevó a cabo la prueba, tanto por vía EV, como por vía nasal. La dosis por vía EV fué de 100 microgramos y la dosis nasal de 1000 microgramos. Las dos pruebas fueron realizadas a 3 meses de intervalo y no se tuvo en cuenta el día del ciclo,

Hemos estudiado 28 pacientes de ambos sexos cuyo motivo de consulta concierne al área gonadal; en los 16 primeros numerados 1 a 16 EV (Tabla 1), se administró la substancia por vía EV y en los 12 últimos numerados 1 a 12 nasal (Tabla 2) por vía nasal en las mismas dosis usadas en los sujetos controles.

No se observó ningún efecto secundario, cualquiera que fuera la vía usada.

RESULTADOS

Los resultados obtenidos en los sujetos control pueden verse en la Tabla 3; el caso V fue puesto aparte ya que sus respuestas son claramente diferentes de los otros cuatro.

La respuesta a la administración EV es constante y tiene las siguientes características:

LH—valores basales situados por debajo de 2 ng/ml.

Aumento rápido en tales niveles desde

la primera muestra tomada a los 15 minutos.

Pico situado a los 30 minutos, en niveles comprendidos entre 7 y 17 ng/ml.

Mantenimiento de valores por encima de los basales hasta la última muestra tomada a las 2 horas.

FSH-valores, basales por debajo de 2 ng/ml.

Aumento progresivo hasta un pico situado a los 90 minutos, alrededor de 4.5 ng/ml.

La respuesta a la administración nasal se presentó en 3 de los 4 controles para LH y en 2 de las 5 pacientes para FSH.

Las respuestas observadas en los 28 pacientes estudiados pueden verse en las Tablas 4 y 5.

Al tratar de clasificar las respuestas obtenidas, el análisis de tales datos permite dividirla en 4 grupos:

- Aquellos pacientes que presentaron una respuesta similar a la de los sujetos control: casos 6, 10, 11, 12, y 16 después de administración EV y casos 3, 4, 8 y 10 después de administración nasal.
- Aquellos pacientes con respuesta superior a la normal en los niveles de ambas hormonas (en estos casos generalmente el valor basal

Tabla 3 — Resultados en los sujetos control

FSH — Nanogramos por mililitro								
Tiempos	-10´	0	+15´	+30´	+60´	+90´	+120´	
Caso I	1,7	1,7	3,4	2,7	4,0	4,0	3,2	vía nasal
	0,7	0,8	0,6	0,8	0,8	1,4	0,8	vía EV
Caso II	1,8	1,8	1,7	1,9	2,0	1,7	1,6	vía nasal
	2,3	2,7	4,7	6,3	8,0	9,0	10,0	vía EV
Caso III	4,0	4,7	7,3	6,7	5,2	8,3	5,2	vía nasal
	2,8	2,7	5,2	6,0	3,2	5,0	5,2	vía EV
Caso IV	1,6	1,6	2,0	1,4	1,5	2,0	1,1	vía nasal
	1,6	1,8	3,0	3,4	3,8	2,5	1,7	vía EV
Promedios:	2,2	2,4	3,6	3,2	3,2	3,7	2,6	vía nasal
	1,8	1,8	3,4	4,1	4,0	4,4	4,4	vía EV
LH — Nanogramos por mililitro								
Caso I	2,5	4,7	7,7	10,5	8,0	8,0	6,0	vía nasal
	2,8	1,8	5,0	6,4	5,0	4,0	5,5	vía EV
Caso II	1,1	0,8	1,2	1,1	1,6	1,6	1,2	vía nasal
	4,0	6,5	9,5	9,5	30,0	19,0	18,0	vía EV
Caso III	2,7	2,5	10,5	8,5	9,5	8,0	8,0	vía nasal
	5,4	3,1	8,0	12,5	8,5	6,0	5,5	vía EV
Caso IV	2,0	1,5	2,0	5,7	4,2	4,4	2,1	vía nasal
	2,0	1,7	5,0	17,0	12,0	10,0	5,5	vía EV
Promedios:	2,0	2,4	5,1	6,4	5,8	5,5	4,4	vía nasal
	3,5	3,2	6,8	11,3	13,8	9,7	7,9	vía EV
Caso V* (FSH)	1,1	1,4	1,3	1,3	1,2	1,2	1,4	vía nasal
	0,7	0,8	0,8	1,4	0,7	1,5	1,0	vía EV
(LH)	0,7	0,6	0,7	0,8	1,0	0,7	0,9	vía nasal
	2,0	2,8	7,0	8,6	3,2	3,4	4,4	vía EV

está por encima del normal): casos 4, 5, 8, 9 y 14 después de administración EV y casos 5, 6, 9 y 12 después de administración nasal.

- c) — Aquellos pacientes sin respuesta en los niveles de las dos hormonas: casos 2, 3 y 15 después de administración EV y casos 1, 7 y 11 después de administración nasal.
- d) — Aquellos pacientes que presentan respuestas normales o elevadas en una de las dos hormonas y ausencia de respuesta de la otra, es decir una respuesta disociada: casos 1, 7 y 13 después de administración EV y caso 2 después de administración nasal.

DISCUSION

La medida radioinmunológica de los niveles de FSH y LH plasmáticos (o urinarios) ha permitido dar un paso muy concreto en el estudio de

la fisiología gonadal y del funcionamiento del eje hipotálamo—hipófisis—gonadas. Si a ello agregamos la elucidación de la estructura química de la hormona hipotalámica estimuladora de la función gonadotropa y la posibilidad de usarla en práctica diagnóstica y terapéutica podemos afirmar que el estudio de los pacientes con problemas del área gonadal está sufriendo una transformación radical. No parece posible, en un futuro cercano, el poder prescindir de esta clase de estudios sin correr el riesgo de equivocarse en el enfoque etiológico de este tipo de trastornos. El número de publicaciones sobre este tema se multiplica todos los días y las revistas más especializadas, de endocrinología y ginecología, contienen varios trabajos en cada número lo cual hace difícil y tal vez inútil una enumeración bibliográfica.

Nuestro trabajo ha sido dirigido hacia tratar

Tabla 4 - Resultados en los pacientes (Vía EV)

	-10'	0	30'	60'	90'	120'	180'	240*	-10'	0	30'	60'	90'	120'	180'	240*
Caso 1	1.3	2.1	3.8	5.0	2.2	4.1	3.6		6.0	8.0	38.9		28.4	20.4	20.0	12.4
Caso 2	0.2	0.4	0.7	0.6	0.4	0.6	0.2	0.4	3.4	4.6	4.6	2.8	2.4	1.8	1.8	1.8
Caso 3	5.0	3.3		3.1	6.5	6.5	5.2	5.0	0	0	1.0	0	0.4	1.6	0.4	0.4
Caso 4	10.0	6.0	+50	+50	+50	+50	17.5	20.0	1.1	0.5	8.8	7.8	3.2	1.8	5.4	4.0
Caso 5	+50	+50	+50	+50	+50	+50	+50	+50	18.0	19.0	36.0	36.0	29.0	31.0	21.0	22.0
Caso 6	0.0	1.3	1.0	0.4	2.8	3.1	2.2	3.3	1.8	5.6	14.6	12.4	12.0	9.6	9.4	9.8
Caso 7	1.0	1.8	11.2	17.5	27.0	10.0	11.2	8.0	0	0	10.0	7.3	4.8	1.8	1.6	1.4
Caso 8	44.0	31.0	31.0	39.0	36.0	37.0	44.0	37.0	13.0	15.0	46.0	41.0	29.0	32.0	34.0	15.0
Caso 9	2.3	1.4	27.0	44.0	24.0	31.0	31.0	27.0	3.3	8.6	48.0	50.0	46.0	50.0	38.0	26.0
Caso 10	1.8	1.4	2.8	7.4	2.8	3.4	2.0	4.0	3.5	5.0	10.8	14.2	9.6	10.8	8.2	8.2
Caso 11	1.5	2.4	8.0	8.0	5.5	8.0	11.2	4.3	0	0	5.0	4.7	1.1	1.1	1.1	2.3
Caso 12	0.5	0.6	4.0	1.1	1.8	1.2	1.1	1.4	1.3	0.7	27.0	4.6	3.3	3.5	3.8	1.6
Caso 13	5.8	5.6	15.1	6.3	23.0	17.4	22.0	18.8	4.0	2.0	3.0	1.6	4.2	2.8	4.0	3.6
Caso 14	6.0	8.0	13.6	15.6	44.0	10.8	12.4	18.4	3.3	2.4	25.0	15.0	13.4	8.2	6.8	6.8
Caso 15	0.2	0.2	0.5	0.5	0.5	1.0	0.5	1.0	2.0	2.4	2.8	3.4	-	-	-	-
Caso 16	(en este caso se emplearon los mismos tiempos de los casos control)															
	1.5	1.8	1.9	4.5	6.8	3.9	3.9	2.1	1.0	10.8	10.2	7.0	10.2	8.2		

de estandarizar el tipo de respuesta normal, comparar tal respuesta después de administración EV con la obtenida después de administración nasal y comenzar a establecer tipos de respuesta en pacientes con problemas ováricos o testiculares.

Las características encontradas en la respuesta en sujetos control, están de acuerdo con las halladas por otros (7). El hecho más importante parece ser la respuesta constante y clara, 5 a 7 veces los niveles basales, en las cifras de LH.

En las dosis usadas (100 microgramos por vía endovenosa y 1.000 microgramos por vía nasal) la administración por vía EV parece más confiable cuando se trata de hacer una prueba de función pituitaria. En efecto todos los sujetos control presentaron aumento tanto de LH como de FSH después de administración EV, mientras 3 de los cuatro controles presentaron respuestas de LH y 2 de FSH. Esto no quiere decir en ningún caso que la administración nasal no sea efectiva y que probablemente sea indicada cuando se trata de planes terapéuticos; simplemente cuando se hace una prueba de función es necesario no agregar una duda de ese tipo en el análisis de los resultados.

Los 4 tipos de respuestas encontradas en

pacientes, presentan mucho interés; en efecto no solamente permiten afirmar en caso de respuesta, normal o excesiva, la normalidad de la función hipofisaria, sino que como analizaremos permiten situar una lesión ya sea en la periferia, en el hipotálamo o en la hipófisis.

Cuando hallamos cifras elevadas de ambas hormonas, antes y después de estímulo, en general podemos afirmar que existe un déficit de respuestas de la glándula periférica; el ejemplo obvio es el período climatérico.

Cuando no se encuentra respuesta en ninguna de las dos hormonas, se puede afirmar la existencia de lesión hipofisaria; el ejemplo más frecuente es el eunucoidismo por "hipogonadismo hipogonadotrópico".

Si en estos dos casos la interpretación es evidente, resulta más difícil en las dos circunstancias restantes. Un número importante de pacientes presenta respuestas similares a los controles. Tal circunstancia podría interpretarse como traduciendo una ausencia de estímulo hipotalámico; al reemplazar tal factor, la situación se normaliza y el paciente presenta una respuesta normal. Sin embargo para poder verificar tal hipótesis sería necesario administrar factor liberador (u hormona hipotalámica) durante un tiempo más

Tabla 5 — Resultados en pacientes con problemas del area gonadal (Vía nasal)

Tiempos	FSH							LH						
	-10	0	+15'	+30'	+60'	+90'	+120'	-10'	0'	+15'	+30'	+60'	+90'	+120'
Caso 1	2,0	1,1	2,0	2,0	1,8	1,9	1,9	1,0	0,9	2,3	1,9	2,0	1,7	2,3
Caso 2	1,3	2,0	2,6	3,0	2,5	3,6	1,9	0,9	0,8	1,5	1,2	1,4	0,9	0,1
Caso 3	1,8	1,9	4,0	1,8	1,8	3,2	4,0	0,8	0,9	4,0	3,5	5,5	5,5	6,5
Caso 4	1,6	1,1	1,9	5,5	3,2	6,0	10,0	1,3	1,3	8,5	18,0	20,0	8,5	6,0
Caso 5	19,0	19,0	15,0	16,0	21,0	+50	28,0	8,0	4,2	18,0	13,0	18,0	10,0	8,0
Caso 6	21,0	21,0	20,0	13,0	21,0	+50	28,0	8,0	16,0	20,0*	20,0*	20,0*	16,0	10,0
Caso 7	0,4	0,9	0,5	0,7	0,6	1,9	2,1	0,5	0,6	0,7	0,8	0,0	0,5	0,9
Caso 8	3,4	3,4	4,7	4,3	1,7	5,2	2,2	0,0	1,5	4,2	2,5	3,0	5,5	1,4
Caso 9	5,0	4,1	4,3	3,2	12,0	7,2	4,0	6,5	2,7	5,6	12,2	18,0	10,5	12,5
Caso 10	1,5	3,0	2,3	1,3	2,0	1,6	2,3	0,5	2,7	4,5	11,0	9,5	8,0	2,0
Caso 11	0,2	0,5	1,1	0,4	1,1	0,2	0,1	2,7	3,0	2,7	2,5	3,0	2,7	1,5
Caso 12	4,0	3,8	5,0	7,0	10,5	8,0	5,2	3,7	4,2	9,5	30,0	7,0	9,0	11,5

prolongado y observar la mejoría del problema. Existen ya estudios que parecen confirmar este planteamiento, en particular en caso de infertilidad.

La otra posibilidad al observar una respuesta normal es la de que el trastorno, motivo de consulta, sea independiente del eje hipotálamo—hipófisis—gonadas.

Con relativa frecuencia se observa aumento en una de las dos hormonas; hasta ahora no se dispone del número de casos suficientemente estudiado para poder tratar de dar una interpretación a los datos obtenidos.

RESUMEN

Se presentan los resultados obtenidos en la prueba de función hipofisaria mediante el uso de hormona hipotalámica (FSH-LH-RH) en sujetos control y en pacientes con problemas del área gonadal. Se precisan las características después de administración endovenosa y nasal. Se hace un intento de clasificación de los cuatro tipos de respuestas hallados en pacientes.

SUMMARY

We present the results obtained in the hypophyseal function test through the use of hypothalamic hormone (FSH-LH-RH) in control subjects and in patients with gonadal area problems. We mention the characteristics after intravenous and nasal administration. We intent a classification of the 4 types of answers found in patients.

BIBLIOGRAFIA

- 1) REYES-LEAL B.: Estudios iniciales del eje hipotálamo-hipofis-gonadas mediante el uso de LH-FSH-RH. Rev. Soc. Colomb. Endocrinol. X: 7, 1974.
- 2) BERSON S.A. and YALOW R.S.: Radioimmunoassay of ACTH in Plasma. J. Clin. Invest. 47: 2725, 1968.
- 3) ODELL W.D., PARLOW A.F., CARGILLE L.M. and ROSS G.T.: Radioimmunoassay of Follicle-stimulating hormone: Physiological studies. J. Clin. Invest. 47: 38, 1968.
- 4) MEITES J. Editor: Hypophysiotropic hormone of the Hypothalamus: Assay and Chemistry. The Williams & Wilkins Company, 1970.
- 5) STUDER R. O.: Chemistry of TRF. Front. Hor. Res. 11: 4-10 Karger, Basel, 1972.
- 6) SCHALLY A.B., KASTIN A.J. et al.: Gonadotropin-releasing hormone: one polypeptide regulates secretion of Luteinizing and Follicle-stimulating hormone. Science 173: 1036, 1971.
- 7) KASTIN A.J., SCHALLY A.V., GUAL C. and ARIMURA A.: Release of LH and FSH after administration of Synthetic LH-releasing hormone. J. Clin. Endocrinol. Metabol. 34: 753, 1972.