

*Este informe recoge la opinión colectiva de un grupo internacional de especialistas y no representa necesariamente el criterio ni la política de la Organización Mundial de la Salud.*

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD  
SERIE DE INFORMES TECNICOS

Nº 514

# **ESTIMULANTES DE LA FUNCION GONADAL HUMANA**

**Informe de un Grupo Científico de la OMS**

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

GINEBRA

1973

© Organización Mundial de la Salud 1973

Las publicaciones de la Organización Mundial de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre reproducción de originales del Protocolo 2 de la Convención Universal de Derecho de Autor. Las entidades interesadas en reproducir o traducir en todo o en parte alguna publicación de la OMS deberán solicitar la oportuna autorización de la Oficina de Publicaciones y Traducción, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza. La Organización Mundial de la Salud dará a esas solicitudes consideración muy favorable.

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que se presentan los datos que contiene no implican, por parte del Director General de la Organización Mundial de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de ninguno de los países o territorios citados o de sus autoridades, ni respecto de la delimitación de sus fronteras.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o del nombre comercial de ciertos productos no implica que la OMS los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las marcas registradas de artículos o productos de esta naturaleza se distinguen en las publicaciones de la OMS por una letra inicial mayúscula.

PRINTED IN FRANCE

## INDICE

	Página
1. Introducción . . . . .	5
2. Estimulación de la fecundidad en la mujer . . . . .	6
2.1 Aspectos interesantes de la fisiología de la reproducción . . . . .	6
2.2 Estimulantes de la fecundidad . . . . .	6
2.3 Selección de pacientes . . . . .	7
3. Preparaciones gonadotróficas . . . . .	8
3.1 Vigilancia de la terapéutica con gonadotrofinas . . . . .	9
3.2 Análisis de la respuesta a la estimulación gonadotrófica . . . . .	12
3.3 Pauta de tratamiento . . . . .	13
3.4 Complicaciones del tratamiento con gonadotrofinas . . . . .	15
3.5 Prevención del síndrome de hiperestimulación . . . . .	16
4. Clomifeno . . . . .	16
4.1 Modo de acción . . . . .	17
4.2 Selección de pacientes . . . . .	17
4.3 Pautas de tratamiento . . . . .	17
4.4 Vigilancia de la terapéutica con clomifeno . . . . .	17
4.5 Resultados del tratamiento . . . . .	18
4.6 Efectos secundarios . . . . .	18
5. Ciclofenilo . . . . .	19
5.1 Modo de acción . . . . .	19
5.2 Posología y pauta de tratamiento . . . . .	19
5.3 Resultados del tratamiento . . . . .	19
5.4 Efectos secundarios . . . . .	19
6. Epimestrol . . . . .	20
7. Otros agentes . . . . .	20
8. Hormonas liberadoras de gonadotrofinas . . . . .	20
8.1 Efectos clínicos del decapeptido natural o sintético . . . . .	21
9. El mecanismo hipotálamo-hipofiso-gonadal en el varón . . . . .	22
9.1 Estimulantes de la fecundidad . . . . .	23
9.2 Selección de pacientes . . . . .	24
9.3 Resultados del tratamiento . . . . .	25
10. Investigaciones recomendadas . . . . .	27
Bibliografía selecta . . . . .	29

**GRUPO CIENTIFICO DE LA OMS SOBRE  
ESTIMULANTES DE LA FUNCION GONADAL HUMANA**

*Ginebra, 28 de agosto - 1 de septiembre de 1972*

*Miembros:*

- Profesor Gerhard Bettendorf, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Universidad de Hamburgo, República Federal de Alemania
- Profesor J. Ferin, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Universidad de Lovaina, Bélgica
- Profesor C. Gemzell, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario, Upsala, Suecia (*Vicepresidente*)
- Dr. R. Greenblatt, Departamento de Endocrinología, Colegio de Medicina de Georgia, Augusta, Ga., Estados Unidos de América
- Dr. C. Gual, Jefe de la División de Investigaciones, Departamento de Endocrinología, Instituto Nacional de Nutrición, México, D.F., México
- Profesor B. Lunenfeld, Director, Instituto de Endocrinología, Centro de Medicina Sheba, Hospital Gubernamental Tel Hashomer, Israel (*Presidente*)
- Profesor S. Matsumoto, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Escuela de Medicina, Universidad Gunma, Maebashi, Japón
- Profesor C. A. Paulsen, Departamento de Medicina, Escuela de Medicina, Universidad de Washington, Seattle, Wash., Estados Unidos de América (*Relator*)

*Representantes de otras organizaciones:*

*Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia*

- Profesor H. de Watteville, Secretario General, Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia, Ginebra, Suiza

*Secretaría:*

- Profesor E. Diczfalusy, Director, Servicio de Investigaciones sobre Endocrinología de la Reproducción, Hospital Karolinska, Estocolmo, Suecia (*Asesor temporero*)
- Dr. A. Kessler, Jefe del Servicio de Reproducción Humana, OMS, Ginebra, Suiza (*Secretario*)
- Dr. I. Manuilova, Director del Servicio de Obstetricia y Ginecología, Primer Instituto Médico, Moscú, URSS (*Asesor temporero*)

# **ESTIMULANTES DE LA FUNCION GONADAL HUMANA**

## **Informe de un Grupo Científico de la OMS**

El Grupo Científico de la OMS sobre Estimulantes de la Función Gonadal Humana se reunió en Ginebra del 28 de agosto al 1 de septiembre de 1972. El Dr. A. Zahra, Director de la División de Salud de la Familia, abrió la reunión y dio la bienvenida a los miembros del Grupo en nombre del Director General.

### **1. INTRODUCCION**

Diversos grupos científicos de la OMS, así como el Comité Consultivo de Investigaciones Médicas y las Asambleas Mundiales de la Salud han recomendado en numerosas ocasiones que la OMS evalúe periódicamente los progresos logrados en materia de regulación de la fecundidad.

La presente reunión tenía por principal objetivo estudiar la información disponible y las investigaciones en curso sobre los agentes empleados para estimular la función gonadal, especialmente en el tratamiento de la infecundidad. Se ha dedicado atención preferente a las investigaciones clínicas encaminadas a definir mejor la selección de los pacientes, los agentes terapéuticos indicados y la asistencia y vigilancia de las personas sometidas a tratamiento. Con objeto de establecer normas sobre la evaluación clínica de los estimulantes de la fecundidad humana, el Grupo Científico ha hecho un análisis crítico de la experiencia acumulada por sus miembros y de los resultados obtenidos por otros investigadores. A partir de todos esos datos se ha llegado a un acuerdo sobre los problemas planteados por el tratamiento de las personas infecundas mediante estimulantes de la función gonadal. El Grupo llegó asimismo a la conclusión de que es necesario proseguir las investigaciones y reunir más datos a fin de colmar las lagunas de los actuales conocimientos.

La eficacia clínica de los estimulantes de la función gonadal es difícil de evaluar por la escasez de estudios estadísticos rigurosos sobre esta cuestión. Los problemas que ofrece la interpretación de muchos informes se ponen claramente de manifiesto en un estudio en el que la administración de un placebo a mujeres con amenorrea produjo una proporción de embarazos del 20% aproximadamente. En consecuencia, en el presente informe se tendrán en cuenta sobre todo los agentes de eficacia comprobada.

El Grupo desea advertir que las conclusiones de su informe se basan en estudios realizados en un número relativamente reducido de grandes centros de Europa, Israel, Japón, América del Norte y Oceanía. Nada hace suponer que esas conclusiones no sean válidas también para otros grupos de población, pero esto sólo podría confirmarse sometiendo a estos grupos a las investigaciones clínicas adecuadas. Esta misma reserva es aplicable a la interpretación de los datos cuantitativos que se dan en el informe a propósito de la evaluación de la función endocrina.

## **2. ESTIMULACION DE LA FECUNDIDAD EN LA MUJER**

### **2.1 Aspectos interesantes de la fisiología de la reproducción**

La ovulación es el resultado de un mecanismo coordinado en el que intervienen el hipotálamo, la hipófisis anterior y los ovarios. Si existe un buen equilibrio entre las hormonas gonadotróficas y los esteroides ováricos, el ciclo ovulatorio se desarrollará normalmente. Las hormonas liberadoras de gonadotrofinas estimulan la síntesis y la secreción de hormona foliculoestimulante (FSH) y de hormona luteinizante (LH), que a su vez suscitan el crecimiento y la maduración de los folículos ováricos. Como consecuencia se producen estrógenos y otras hormonas ováricas, los cuales parecen actuar sobre el eje hipotálamo-hipofisario estimulando la hipersecreción de LH y FSH que da lugar a la ovulación. La ausencia de ovulación puede deberse a una disfunción de cualquier elemento de este complejo sistema, incluidos los centros cerebrales superiores, el eje hipotálamo-hipofisario-ovárico y el mecanismo esteroideo de retroregulación.

### **2.2 Estimulantes de la fecundidad**

Cuando la secreción de gonadotrofinas es anormal o nula, pero los ovarios son capaces de responder normalmente, la situación puede corregirse: en efecto, la administración de FSH y LH de origen humano en las cantidades, orden y duración indicados puede desencadenar la respuesta ovulatoria.

Para estimular la función ovárica se han ensayado numerosas técnicas. En el presente informe se estudia el empleo terapéutico de gonadotrofinas, citrato de clomifeno, ciclofenil, estrógenos, progesterona y progestativos sintéticos, así como de asociaciones de estrógenos y progestógenos. También se ha tenido en cuenta el uso de hormonas liberadoras de gonadotrofinas como posibles estimulantes gonadales.

Si el objetivo final de la terapéutica con estimulantes de la función gonadal es el embarazo, ese tratamiento sólo se justifica si previamente

se ha comprobado la integridad del conducto uterotubárico. Al mismo tiempo habrá que tener en cuenta la capacidad fecundante del elemento masculino de la pareja.

### 2.3 Selección de pacientes

Para orientar la terapéutica, el Grupo recomendó la clasificación de pacientes que a continuación se expone.<sup>1</sup> El Grupo advirtió asimismo que el empleo de preparaciones de hormonas liberadoras de gonadotrofinas quizá permita en el porvenir evaluar la capacidad de reacción de la hipófisis, con lo que se facilitará el diagnóstico diferencial entre las disfunciones ováricas de origen hipofisario y las originadas en el hipotálamo o en el sistema nervioso central. Esta posibilidad puede a su vez obligar a introducir algunas modificaciones en la clasificación propuesta.

*Grupo I*— Mujeres con amenorrea y con indicios escasos o nulos de actividad estrogénica endógena; a este grupo pertenecen los casos de a) insuficiencia ovárica hipogonadotrófica, b) hipopituitarismo total o parcial, o c) disfunción hipófiso-hipotalámica.

Las enfermas de este grupo pueden presentar una amenorrea primaria o secundaria. Las determinaciones biológicas o inmunológicas revelan una cantidad baja o incluso inapreciable de gonadotrofinas séricas y urinarias. Siempre que sea posible se harán titulaciones específicas de FSH y LH, pues resultan preferibles a la determinación de gonadotrofinas totales. Las concentraciones de estrógenos suelen ser bajas, tanto si se determinan por ensayo directo (estrógenos urinarios  $< 10 \mu\text{g}/24 \text{ h}$ , estrógenos plasmáticos  $< 100 \mu\text{g}/\text{ml}$ ) como por métodos clínicos indirectos, v.g., examen histológico de frotis vaginales o del sedimento urinario (células parabasales), estudio del moco cervical (ausencia de cristalización « en helecho ») y biopsia del endometrio (modificaciones tróficas). Además, las concentraciones plasmáticas de progesterona son inferiores a  $1,0 \text{ ng}/\text{ml}$  de plasma y las de hidroxiprogesterona no llegan a  $0,2 \text{ ng}/\text{ml}$ . Por último, la administración oral o parenteral de un progestativo adecuado no desencadena la hemorragia consecutiva a la suspensión del tratamiento.

De momento, el tratamiento de elección en las enfermas de este grupo es la administración de gonadotrofinas.

*Grupo II*— Mujeres con diversos trastornos del ciclo menstrual (incluida la amenorrea), que presentan una actividad estrogénica endógena evidente (la eliminación de estrógenos urinarios suele pasar de  $10 \mu\text{g}/24 \text{ h}$ ), cifras de gonadotrofinas urinarias y séricas dentro de los límites normales y, a veces, menstruaciones espontáneas bastante regulares (con intervalos de menos de 35 días) pero sin ovulación.

<sup>1</sup> Se trata de una modificación de la clasificación propuesta en 1971 por el Centro Internacional de Referencia de la OMS para los Agentes que Favorecen la Fertilidad.

En estos casos se recomienda la administración de fármacos que estimulen la liberación endógena de gonadotrofinas, como el clomifeno. Si la enferma no responde a varios ciclos terapéuticos con uno de esos medicamentos, habrá que considerar la conveniencia de recurrir a las gonadotrofinas.

Las mujeres con una amenorrea consecutiva al uso de contraceptivos hormonales orales (la llamada « amenorrea postpíldora ») y las que presentan una galactorrea asociada a la amenorrea suelen pertenecer al grupo II, aunque ciertos datos clínicos indirectos y los análisis de laboratorio permiten clasificar a algunas de ellas en el grupo I. Ahora bien, cualquiera que sea el grupo a que pertenezcan, el tratamiento de elección en estos casos es la administración de agentes que estimulen la liberación de gonadotrofinas endógenas (v.g., clomifeno); si la paciente no responde a varios ciclos terapéuticos con alguno de esos productos, puede ser conveniente recurrir a las gonadotrofinas.

*Grupo III* — Mujeres con insuficiencia ovárica primaria, escasa actividad estrogénica endógena y gonadotrofinas séricas y urinarias patológicamente elevadas.

En estos casos los estimulantes de la función gonadal suelen ser ineficaces, por lo que se considera que este tratamiento con dichos productos apenas está indicado o no lo está en absoluto.

### 3. PREPARACIONES GONADOTROFICAS

Como las preparaciones gonadotróficas de origen animal provocan la formación de anticuerpos neutralizantes, en la actualidad se prefieren las gonadotrofinas de origen humano para el tratamiento de la anovulación.

Las gonadotrofinas humanas se preparan a partir de hipófisis obtenidas por autopsia (gonadotrofina hipofisaria humana, GHH) o de orina de mujeres posmenopáusicas (gonadotrofina menopáusica humana, GMH). Ambas preparaciones tienen una doble actividad de hormona foliculoestimulante (FSH) y de hormona luteinizante (LH). La mayor parte de los especialistas consideran que la GHH y la GMH son igualmente eficaces como estimulantes de la ovulación.

Por falta de patrones adecuados, en un principio no se podían determinar con precisión las cantidades de FSH y de LH existentes en un determinado lote de GHH o de GMH; sin embargo, este problema se ha podido resolver definiendo las actividades de FSH y de LH de cada preparación por comparación con la segunda preparación internacional de referencia de gonadotrofina menopáusica humana. Para lograr este objetivo ha sido necesario recurrir a ensayos biológicos específicos: la técnica de Steelman Pohley para determinar la actividad FSH y el método de depleción del

ácido ascórbico ovárico o la determinación del peso del lóbulo anterior de la próstata para evaluar la actividad LH. Desde el punto de vista terapéutico, la designación actual de la FSH y de la LH en unidades internacionales por miligramo o por ampolla resulta satisfactoria tanto para el tratamiento de los trastornos ováricos y testiculares como para comparar las diferentes pautas terapéuticas empleadas por los clínicos.

Las distintas preparaciones de GMH y de GHH contienen diferentes proporciones de FSH y de LH. A juzgar por los datos existentes, pueden aceptarse como agentes terapéuticos los productos que tengan una relación 0,1/10,0 entre una y otra hormona, siempre que el sujeto reciba una dosis total suficiente de FSH.

Para provocar la ovulación en la mujer, sean cuales fueren las cantidades habituales de LH existentes en las preparaciones de GMH y GHH disponibles, es necesario administrar además LH en forma de gonadotrofina coriónica humana (GCH) o de LH hipofisaria humana (LHH). Los datos disponibles acerca de la LH urinaria extrapurificada son insuficientes para demostrar su eficacia, pero en teoría nada hace suponer que la LH de esta procedencia pueda ser ineficaz cuando se utiliza correctamente.

### 3.1 Vigilancia de la terapéutica con gonadotrofinas

El tratamiento con gonadotrofinas humanas debe vigilarse cuidadosamente con objeto de lograr que la respuesta ovárica sea lo más parecida posible a las modificaciones ováricas que sobrevienen durante un ciclo menstrual normal, es decir, que los ovarios liberen un solo óvulo y que transcurra un periodo de unas dos semanas entre el momento de la ovulación y el de la hemorragia menstrual. Además, como no se conoce muy bien el mecanismo de acción de las gonadotrofinas sobre los ovarios, la observación minuciosa del tratamiento con estas hormonas puede servir para obtener más información acerca del proceso de reproducción en la mujer. Por consiguiente, en todo tratamiento con gonadotrofinas humanas es importante 1) determinar la dosis óptima diaria de GMH o de GHH, 2) determinar el número de días que debe administrarse esta dosis, 3) decidir en qué momento debe iniciarse la administración de GCH o de LH, 4) averiguar si se produce ovulación y en qué momento, 5) evaluar la función del cuerpo lúteo, y 6) confirmar la concepción. Si se tienen en cuenta estos seis puntos con suficiente cuidado, las probabilidades de éxito del tratamiento aumentarán en consecuencia y el riesgo de efectos secundarios será insignificante.

Durante el proceso de desarrollo folicular el ovario segrega cantidades cada vez mayores de estrógenos mientras que el cuerpo lúteo segrega a la vez estrógenos y progesterona. Como es prácticamente imposible determinar directamente la maduración folicular, para vigilar los efectos de las gona-

dotrofinas sobre el ovario hay que recurrir a indicadores indirectos. Así, como indicadores de la respuesta ovárica al tratamiento con gonadotrofinas se utilizan las reacciones de los órganos sobre los que actúan los esteroides ováricos (tal como se manifiestan en los frotis vaginales, en el moco cervical y en las biopsias del endometrio), así como las concentraciones urinarias o hemáticas de dichos esteroides o de sus metabolitos.

Importa vigilar la respuesta ovárica a fin de evitar posibles reacciones adversas (hiperestimulación) y reducir las probabilidades de que se produzca un embarazo múltiple o de que la estimulación sea insuficiente. Es muy conveniente pues que este tratamiento esté a cargo de médicos expertos que trabajen en centros dotados de todas las instalaciones necesarias, ya que la falta de datos de laboratorio apropiados puede suponer un grave inconveniente cuando se plantea un problema difícil de tratamiento.

Para evaluar la respuesta ovárica a la administración de GMH o de GHH se han utilizado diversas combinaciones de los siguientes métodos más o menos específicos:

evaluación de las reacciones del cuello uterino («escala de reacción cervical»)

determinación de los estrógenos en la orina

determinación del pregnandiol en la orina

medición del tamaño de los ovarios

determinación del estradiol y de los estrógenos totales en el plasma

determinación de la hidroxiprogesterona y la progesterona en el plasma

cálculo del índice cariopictórico

evaluación de la concentración de ácido siálico en el moco cervical

determinación de la penetración de la esperma

Entre todos estos métodos, el más interesante es la determinación de estrógenos, pues ayuda al médico a evitar la hiperestimulación y a elegir el momento óptimo para provocar la ovulación con GHH o con LHH. A continuación se describen brevemente algunos de los métodos mencionados y se indican sus ventajas e inconvenientes respectivos.

#### *Escala de reacción cervical*

Se trata de una evaluación semicuantitativa de cuatro variables: la cantidad de moco cervical, la filancia («spinnbarkeit») de éste y su capacidad de cristalización «en helecho», así como el aspecto del orificio uterino externo. A cada una de las variantes se le concede una puntuación de 0 a 3, de acuerdo con los criterios que se exponen en el adjunto cuadro. En las mujeres tratadas con gonadotrofinas se considera que el momento

óptimo para la administración de GCH es cuando se alcanza una puntuación total de 9 a 12. Este método tiene sin duda ciertas limitaciones, pues no siempre refleja las concentraciones de estrógenos circulantes.

ESCALA DE REACCION CERVICAL PARA EVALUAR LA ACTIVIDAD ESTROGENICA <sup>a</sup>

Escala de reacción cervical					
		0	1	2	3
Moco	Nulo	Escaso Del conducto cervical puede extraerse una pequeña cantidad de moco	Goteo En el orificio externo se ve una gota brillante de moco; se extrae fácilmente moco del conducto cervical	Derrame Salida de abundante moco por el orificio externo (más de 400 µl)	
Filancia (Spinnbarkeit)	Nula	Ligera Puede obtenerse por estiramiento un filamento ininterumpido de moco de una longitud equivalente a la cuarta parte de la distancia entre el orificio cervical externo y la vulva	Moderada Puede obtenerse por estiramiento un filamento ininterumpido de moco de una longitud equivalente a la mitad de la distancia entre el orificio cervical externo y la vulva	Pronunciada Puede obtenerse por estiramiento un filamento ininterumpido de moco de una longitud equivalente a la distancia total entre el orificio cervical externo y la vulva (más de 8 cm)	
Cristalización « en helecho »	Nula Moco amorfo	Lineal En algunos puntos se observan imágenes de helecho, pero sin ramificaciones laterales	Parcial Buenos márgenes de helecho, con ramificación lateral en ciertas partes del portaobjeto; figuras de helecho lineales o moco amorfo en otras partes	Completa Formación de imágenes completas de helecho en toda la preparación	
Cuello uterino	Cerrado Mucosa de color rosa pálido; el orificio cervical externo difícilmente admite una sonda fina (<2 mm)		Parcialmente abierto Mucosa de color rosa; el conducto cervical deja pasar fácilmente una sonda (2-4 mm)	Abierto Mucosa hiperémica; el orificio externo está ampliamente abierto (>4 mm)	

<sup>a</sup> Este esquema es una versión modificada del recomendado por el Centro Internacional de Referencia de la OMS para los Agentes que Favorecen la Fertilidad en el informe presentado a la Organización en 1971.

*Estrógenos urinarios*

Para obtener informaciones acerca de la dosis óptima diaria de GMH o de GHH, la duración del tratamiento y el día adecuado para la administración de GCH, se ha utilizado con éxito la determinación diaria del total

de estrógenos urinarios por el método de Brown y cols. (1968).<sup>1</sup> Esta técnica permite realizar doce determinaciones en unas cuatro horas.

#### *Tamaño de los ovarios*

El aumento rápido del tamaño de los ovarios puede anunciar una reacción de hiperestimulación. Por desgracia, en muchas enfermas es difícil apreciar por palpación las modificaciones del tamaño de los ovarios.

#### *Concentraciones plasmáticas de esteroides*

Las concentraciones plasmáticas de estradiol (o de estrona) proporcionan el mismo tipo de información que la determinación de estrógenos urinarios totales, pero su evaluación exige un equipo de laboratorio especial y una inspección experta de las operaciones. Las concentraciones plasmáticas de hidroxiprogesterona varían en forma característica en el momento de la ovulación, mientras que la determinación de la progesterona en el plasma proporciona datos sobre la ovulación y la actividad del cuerpo lúteo.

#### *Pregnandiol urinario*

La determinación de este metabolito de la progesterona proporciona en general el mismo tipo de datos que la concentración de progesterona en el plasma.

#### *Índice cariopícnótico*

Aunque en general se da por supuesto que la mucosa vaginal refleja las concentraciones de estrógenos circulantes, la evaluación del índice cariopícnótico tiene grandes limitaciones, sobre todo cuando existen infecciones o hemorragias vaginales. Por otra parte, la reducción del nivel de estrógenos y el aumento simultáneo de las concentraciones de estrógenos y de progesterona provocan las mismas modificaciones regresivas.

### **3.2 Análisis de la respuesta a la estimulación gonadotrófica**

Antes del tratamiento y en el curso de éste hay que evaluar con sumo cuidado la función ovárica, para lo cual los datos más útiles son las concentraciones urinarias o plasmáticas de estrógenos junto con las modificaciones del moco cervical. Por lo general, tres o cuatro días antes de la ovulación se observa un aumento de la actividad folicular, que se refleja en las cifras de estrógenos urinarios o plasmáticos; en cambio, en los ciclos provocados con GMH o GHH el aumento de la actividad folicular se produce de cuatro

<sup>1</sup> Brown J. B., MacLeod S. C., Macnaughtan C., Smith M. A. y Smyth B, (1968) *J. Endocr.*, 42, 5.

a seis días antes del momento de la ovulación. Si no se pasan por alto ciertas limitaciones, la evaluación de las modificaciones del moco cervical constituye un complemento importante de la determinación de estrógenos. El diagnóstico de la ovulación debe basarse en varias observaciones como la elevación de la temperatura basal del cuerpo,<sup>1</sup> el aumento de la excreción urinaria de pregnandiol y la elevación de las concentraciones plasmáticas de progesterona. Hay que tratar de establecer el diagnóstico precoz del embarazo mediante la evaluación radioinmunológica de la GCH a los diez días aproximadamente de la última inyección de esta hormona.

Con objeto de poder comparar los resultados terapéuticos obtenidos por diversos centros, es necesario especificar las proporciones de ovulaciones, embarazos, embarazos malogrados y reacciones adversas que se registren.

### 3.3 Pauta de tratamiento

Uno de los factores que más influyen en el resultado del tratamiento con gonadotrofinas es la pauta de tratamiento. El régimen terapéutico ideal sería el que finalmente indujera el embarazo en todas las enfermas adecuadas de los grupos I y II, evitando al mismo tiempo la hiperestimulación. Por desgracia, aún no se ha encontrado esa pauta ideal, a causa sobre todo de las variaciones existentes entre las mujeres incluidas en cada grupo de la clasificación y a causa también de las diferentes respuestas de una misma enferma en el curso de los diferentes ciclos terapéuticos. En general, la mayor parte de los especialistas empiezan con una dosis diaria relativamente baja de GMH o de GHH y después van aumentándola progresivamente según la respuesta del moco cervical y los resultados de las determinaciones de estrógenos.<sup>2</sup>

Se han descrito dos tipos de pauta de tratamiento:

a) La pauta individual, en la que la cantidad de gonadotrofinas se determina en cada ciclo sobre la base de la respuesta ovárica de la enferma, y

b) La pauta fija, consistente en administrar una dosis predeterminada de gonadotrofinas a diario o en días alternos. La dosis eficaz se obtiene aumentando la dosis inicial predeterminada en ciclos terapéuticos consecutivos.

<sup>1</sup> *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1967, N° 360, pág. 12.

<sup>2</sup> En un estudio en colaboración se obtuvieron los siguientes datos:

a) La dosis media total de FSH para el grupo I fue de 3000 UI, con una variabilidad entre centilas (95 %) de 1350 a 5850 UI. El promedio de la dosis total de FSH del grupo II fue de 1200 UI, con una variabilidad entre centilas (95 %) de 750 a 4050 UI.

b) La dosis diaria eficaz para la mayoría de las enfermas del grupo I varió entre 150 y 225 UI, y para las del grupo II entre 75 y 150 UI.

c) La duración del tratamiento fue de unos 15 días en las mujeres del grupo I y de unos nueve días en las del grupo II.

Cuando por cualquiera de estos regímenes terapéuticos se alcanza la dosis eficaz de FSH, ésta se mantiene hasta que se obtengan dos o más de las siguientes cifras:

- 1) estrógenos urinarios, 60-100 µg/24 horas;
- 2) estrógenos plasmáticos, 800-1000 pg/ml;
- 3) progesterona plasmática, menos de 1 ng/ml (este límite se ha fijado porque hay enfermas que pueden ovular con un tratamiento de GMH o de GHH exclusivamente; por consiguiente, si la progesterona alcanza concentraciones de más de 2-3 ng/ml, indicadoras de luteinización o de ovulación, no se recomienda la administración de GCH o de LHH);
- 4) escala de reacción cervical, 9-12;
- 5) hidroxiprogesterona plasmática, 3-5 ng/ml.

En este momento se administrará GCH. El factor tiempo es fundamental, pues si la GCH se administra demasiado pronto podría no producirse la ovulación, mientras que si se demora y se prosigue la terapéutica con GMH o con GHH, aumenta considerablemente el riesgo de hiperestimulación.

Se han utilizado diversas combinaciones de dosis y tiempos con resultados bastante semejantes. En general, la GCH se administra de 24 a 48 horas después de la última inyección de GMH o de GHH. En este momento se administra una dosis de GCH de 5000 a 10 000 UI. No parece tener ningún fundamento teórico la idea de administrar GCH antes de que se haya terminado el tratamiento con GMH o GHH. La mayor parte de los autores administran la GCH de una sola vez, otros en dos días consecutivos y otros a las 48 horas de la última dosis de GMH (repetiendo la inyección de GCH una semana después). Con esta última pauta se trata de conseguir una fase lutéica de 12 a 14 días.

Siempre que una mujer tratada con gonadotrofinas quede embarazada se considerará que su gestación está especialmente expuesta a complicaciones, sobre todo cuando se haya diagnosticado un embarazo múltiple.

Asimismo, se ha tenido en cuenta el número de ciclos terapéuticos que provocan ovulación sin que la mujer quede embarazada. El Grupo Científico llegó a la conclusión de que después de tres o cuatro ciclos con la dosis eficaz debe interrumpirse la administración de gonadotrofinas y hacer un nuevo estudio del caso por si hubiese otros factores causantes de infecundidad.

El Grupo considera que en las mujeres con una disfunción ovárica pero que no desean quedar embarazadas debe realizarse un estudio diagnóstico completo, pero la inducción repetida de la ovulación se debe aplazar hasta que están dispuestas a concebir.

Importa asimismo tener en cuenta la edad de la enferma, pues tanto la

incidencia de morbilidad y mortalidad maternas como la de malformaciones fetales aumenta con la edad. El Grupo estima que conviene informar sobre estos riesgos a todas las mujeres que se aproximen a los 40 años.

### 3.4 Complicaciones del tratamiento con gonadotrofinas

El tratamiento con gonadotrofinas puede tener las siguientes complicaciones:

- 1) síndrome de hiperestimulación;
- 2) incidencia anormalmente elevada de embarazos múltiples;
- 3) aumento del número de embarazos malogrados.

Estas complicaciones pueden tener las siguientes causas: *a)* administración excesiva de GMH, *b)* selección incorrecta de las pacientes, *c)* vigilancia poco cuidadosa del tratamiento y *d)* administración inapropiada de GCH. Sin embargo, incluso con una vigilancia esmerada pueden surgir complicaciones.

El síndrome de hiperestimulación es especialmente importante y puede exigir medidas terapéuticas especiales. Para facilitar el tratamiento, el Grupo Científico propone la siguiente clasificación:

*Grado I:* Mujeres con ovarios más o menos aumentados de tamaño y a veces con pequeños quistes. Los análisis de laboratorio revelan concentraciones de estrógenos de más de 150 µg/24 horas y una excreción de pregnandiól superior a 10 mg/24 horas. Aunque estos casos no necesitan tratamiento, se aconseja a las pacientes que pongan inmediatamente en conocimiento de su médico cualquier nuevo síntoma que observen.

*Grado II:* Las enfermas de este grupo presentan además otros síntomas de carácter variable, tales como distensión abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. Es necesario someterlas a un estudio clínico cuidadoso y prescribir el tratamiento sintomático adecuado.

*Grado III:* Las enfermas de este grupo se caracterizan por tener grandes quistes ováricos, ascitis y, a veces, hidrotórax. A este cuadro puede añadirse una hemoconcentración con aumento de la viscosidad sanguínea y trastornos de la coagulación. A estas mujeres hay que hospitalizarlas y tratarlas rápidamente, procurando ante todo corregir su desequilibrio hidroiónico, para lo cual se les administrará suero glucosado al 5% (sin cloruro sódico) y un diurético que movilice el sodio (v.g., la furosemida) a fin de aumentar la secreción urinaria. Pueden estar también indicados los sustitutos del plasma. No se debe utilizar por sistema la terapéutica anticoagulante. La extracción del líquido ascítico o pleural sólo estará indicada cuando haya trastornos de la función pulmonar o en caso de grandes molestias.

Aunque no está totalmente aclarada la patogenia de la hiperestimulación grave, la producción excesiva de estrógenos parece ser un factor fundamental. Este fenómeno provoca lesiones capilares, retención salina y aumento de la adhesividad de las plaquetas. La hemoconcentración aumenta la producción de aldosterona.

Conviene advertir que en estas enfermas la exploración abdominal o pélvica debe hacerse con sumo cuidado para evitar la rotura de los quistes ováricos. Aunque en ocasiones pueda ser necesaria la laparotomía para cortar una hemorragia provocada por la rotura de un quiste ovárico, no debe practicarse la ovariectomía.

### 3.5 Prevención del síndrome de hiperestimulación

El síndrome de hiperestimulación no es siempre fácil de prever. Lo más seguro para evitar este problema es vigilar con sumo cuidado el tratamiento practicando determinaciones de estrógenos; cuando la curva de excreción de estrógenos se eleva bruscamente, el médico debe revisar con cuidado la dosis empleada de GHH e incluso plantearse la conveniencia de suspender el tratamiento, suspensión que en cualquier caso se impone cuando la concentración de estrógenos en orina pasa de 120  $\mu\text{g}/24$  horas. Estas cifras se dan sólo a título de orientación, pues no hay que olvidar que las concentraciones elevadas de estrógenos no siempre se acompañan de un síndrome de hiperestimulación.

Los embarazos múltiples y las gestaciones malogradas no guardan una relación tan estrecha con la administración excesiva de gonadotrofinas como la hiperestimulación. Habrá que estudiar más a fondo este problema a fin de aclarar los factores etiológicos que intervienen en estas dos complicaciones del tratamiento con gonadotrofinas.

Cabe concluir, en resumen, que la terapéutica gonadotrófica es por ahora el instrumento más eficaz para tratar la infecundidad resultante de la anovulación. Sin embargo, no hay que olvidar los riesgos que entraña: embarazos múltiples (20% aproximadamente), aborto espontáneo (19%) y reacciones adversas (1% aproximadamente).

## 4. CLOMIFENO

El citrato de clomifeno<sup>1</sup> es una preparación sintética análoga al clotrianiiseno y relacionada con un potente estrógeno, el dietilestilbestrol. Se dispone de ese compuesto en forma racémica, que contiene una proporción 1:1 de las formas *cis* y *trans*. A igualdad de peso, la forma *cis* es más activa que la forma racémica y ésta lo es más que la forma *trans* en lo que se refiere a la estimulación de la secreción de LH y FSH.

<sup>1</sup> Citrato de 2-[*p*-(2-cloro-1,2-difenilvinil) fenoxi] trietilamina.

#### **4.1 Modo de acción**

No se conoce bien el mecanismo de acción del clomifeno. Muchos investigadores estiman que sus propiedades antiestrogénicas son fundamentales para su acción, pero como otros no comparten esa opinión se necesitarán más trabajos para aclarar el problema. En cualquier caso, la administración de clomifeno a mujeres y hombres con un sistema hipotálamo-hipofisario intacto produce un aumento de la concentración de LH y de FSH en el suero y en la orina. Por ello, además de su empleo para provocar la ovulación, la administración de clomifeno puede utilizarse como prueba de la función hipotálamo-hipofisaria.

#### **4.2 Selección de pacientes**

En general, las pacientes del grupo II (véase la sección 2.3) responden bien a la administración de clomifeno. Las mujeres con una « amenorrea postpíldora », tanto si pertenecen al grupo II como al grupo I, pueden ser sometidas también a esta forma de tratamiento. Las demás pacientes del grupo I no responden o responden mal al tratamiento con clomifeno.

#### **4.3 Pautas de tratamiento**

El clomifeno se administra en dosis diarias de 50-100 mg durante 5 a 10 días. Este tratamiento suele iniciarse 5-10 días después del comienzo de un periodo menstrual espontáneo o provocado. Las dosis diarias de 200 mg deben administrarse con extrema precaución, especialmente cuando se trata de mujeres con ovarios poliquísticos, independientemente de que presenten o no hirsutismo. El Grupo Científico sugiere que, si no se produce el embarazo después de tres a seis ciclos de clomifeno, se administren otros tres o cuatro tratamientos más en combinación con una inyección de GCH a los 3-7 días de la última dosis de clomifeno. Si las pacientes no conciben después de ese tratamiento debería considerarse la conveniencia de administrar GMH o GHH.

La terapéutica con clomifeno también es útil en ciertos casos en los que el embarazo no es el objetivo final; así, por ejemplo, puede contribuir a regularizar la menstruación en algunas mujeres con ciclos anovulatorios asociados a hemorragias menstruales irregulares.

#### **4.4 Vigilancia de la terapéutica con clomifeno**

La marcha de la terapéutica con clomifeno puede vigilarse observando las modificaciones de ciertas variables como el moco cervical, la temperatura basal del cuerpo, la concentración de progesterona en el plasma y la excreción urinaria de pregnandiól. Como el síndrome de hiperestimulación se produce

con menos frecuencia con el clomifeno que con el tratamiento gonadotrofinico, la determinación diaria de las cifras de estrógenos urinarios es aquí menos importante. Tampoco son imprescindibles las exploraciones pélvicas repetidas. En realidad, una vez pasado el periodo inmediatamente anterior al tratamiento, muchos especialistas se limitan a practicar una nueva exploración pélvica a las dos semanas después aproximadamente de la administración de la última dosis de clomifeno. Si en ese momento se encuentra un aumento de tamaño de los ovarios, habrá que plantearse de nuevo el problema de los intervalos entre los ciclos de tratamiento subsiguientes. En todo caso, a esas pacientes habrá que someterlas a una exploración pélvica antes de reanudar el tratamiento con clomifeno.

#### 4.5 Resultados del tratamiento

La administración de clomifeno en dosis de 50-100 mg durante cinco a diez días va seguida de ovulación en el 50-70% de los casos y de una tasa global de concepciones de 25-35%. La proporción de embarazos múltiples oscila alrededor del 6%, por lo que es significativamente más baja que en el tratamiento con gonadotrofinas (20%). La proporción de embarazos malogrados (aproximadamente 20%) es análoga a la que se observa en la terapéutica gonadotrofinica.

El Grupo Científico estima que hay una discrepancia entre las tasas de ovulación y de embarazo. Esta falta de correlación puede deberse a varias razones:

a) La respuesta ovulatoria no siempre puede determinarse por la temperatura basal del cuerpo, la biopsia del endometrio y los valores de pregnandiol;

b) el moco cervical puede no reunir condiciones favorables para recibir el espermatozoide en el momento de la ovulación;

c) los valores de FSH y LH pueden ser inferiores a los que se consideran óptimos para el buen funcionamiento del cuerpo amarillo, el desarrollo armónico del endometrio y la implantación del huevo;

d) el número de ensayos terapéuticos en pacientes que ovulan con el clomifeno puede ser insuficiente.

#### 4.6 Efectos secundarios

Como ya se ha indicado, el síndrome de hiperestimulación es menos frecuente con el clomifeno que con el tratamiento gonadotrofinico.

Es raro que se produzcan otras reacciones adversas, si bien se ha señalado la aparición de «sofocos» y de perturbaciones de la fisiología retiniana que se manifiestan por visión borrosa, escotomas y, a veces,

disminución de la agudeza visual. Estos efectos secundarios desaparecen rápidamente al suspender la administración de clomifeno.

## 5. CICLOFENILO

### 5.1 Modo de acción

Los datos disponibles parecen indicar que el ciclofenilo<sup>1</sup> es capaz de modificar la síntesis y la secreción de FSH y LH. A diferencia del citrato de clomifeno, el ciclofenilo no tiene un efecto antiestrogénico periférico. Cuando se administra ciclofenilo a mujeres con ciclos anovulatorios se observa un aumento de la excreción urinaria de LH en la mayor parte de los casos independientemente de que se produzca o no la ovulación. En las pacientes que parecen ovular, el aumento de los valores de LH en la orina sobreviene aproximadamente en el momento de la presunta ovulación; en cambio, los aumentos de la excreción urinaria de FSH no se ajustan a ninguna regla. El Grupo Científico ha llegado a la conclusión de que no se conoce bien el mecanismo de acción del ciclofenilo.

### 5.2 Posología y pauta de tratamiento

La mayor parte de los investigadores han utilizado el ciclofenilo en dosis diarias de 500-800 mg en ciclos de 5-10 días, mientras que otros han adoptado el tratamiento continuo durante muchos meses a una dosis diaria de 200-400 mg.

### 5.3 Resultados del tratamiento

Se ha observado que la tasa de ovulación después del tratamiento oscila entre 32 y 64% y la tasa de embarazos entre 4 y 22%. En un estudio en colaboración se observó que de 197 embarazadas, tres tuvieron gemelos. Esa incidencia es más baja que la observada en las mujeres tratadas con gonadotrofinas (20%) y con clomifeno (6%).

El Grupo Científico estimó que los datos disponibles no permiten todavía evaluar la eficacia global del ciclofenilo.

### 5.4 Efectos secundarios

En un estudio en colaboración de 2413 ciclos de tratamiento se señaló la baja frecuencia de efectos secundarios. Entre los observados figuran:

- a) Aumento del tamaño de los ovarios, 0,17%

---

<sup>1</sup> Ester diacético del 4,4'-(ciclohexilidenometileno) difenol.

- b) sofocos, 0,05%
- c) dolor hipogástrico, 0,9%
- d) náuseas y/o vómitos, 0,87%

Ninguno de esos efectos secundarios correspondía a los grados II o III (sección 3.5). Además, esas reacciones adversas desaparecieron rápidamente al interrumpirse el tratamiento.

## 6. EPIMESTROL

Se han publicado algunos informes sobre el empleo de epimestrol<sup>1</sup> para provocar la ovulación. La dosis administrada fue generalmente de 5 mg diarios durante 10 días a partir del quinto día del ciclo. No se conocen bien los mecanismos de acción de este compuesto y el Grupo estimó que la información disponible es insuficiente para determinar la utilidad del mismo.

## 7. OTROS AGENTES

La progesterona, los progestógenos sintéticos, los estrógenos y las combinaciones de estrógenos y progestógenos se han utilizado también para estimular la función ovárica en diversos trastornos menstruales, entre ellos la amenorrea secundaria, la esterilidad funcional y la insuficiencia del cuerpo lúteo. Es difícil evaluar los resultados publicados, ya que en la mayor parte de los casos ni la selección de las pacientes ni la administración de los diversos agentes se hicieron con suficiente uniformidad para permitir generalizaciones.

Parece, sin embargo, que al interrumpir esa terapéutica se iniciaron ciclos ovulatorios en algunas pacientes del grupo II. El Grupo Científico estima que una de las principales dificultades de este tipo de tratamiento es seleccionar a las pacientes que probablemente responderán de modo favorable.

## 8. HORMONAS LIBERADORAS DE GONADOTROFINAS

Varios investigadores han logrado demostrar la presencia de hormonas liberadoras de gonadotrofinas (HLib-Gn)<sup>2</sup> en extractos hipotalámicos

<sup>1</sup> 3-metoxiestra-1,3,5 (10)-trieno-16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -diol.

<sup>2</sup> Esta expresión se utiliza para designar actividades consideradas como de HLib-LH, HLib-LH/FSH o HLib-FSH.

de varias especies animales. El aislamiento, la purificación y los efectos biológicos de las hormonas o factores liberadores se describen con detalle en los artículos de revisión que figuran en la lista 5 del Anexo. La HLib-Gn porcina y ovina ha sido identificada como un decapeptido con la secuencia (piro)-Glu-His-Trp-Ser-Tir-Gli-Leu-Arg-Pro-Gli-NH<sub>2</sub>. Este decapeptido (DP) sintético, que ha sido preparado por varios laboratorios, posee propiedades fisicoquímicas idénticas a las de la HLib-Gn natural. Aunque diversas vías de investigación hacen pensar que existe una hormona liberadora de LH (HLib-LH) y otra hormona liberadora de FSH (HLib-FSH), en fecha reciente se ha demostrado que el DP puro provoca la liberación de LH y de FSH en varias especies animales, entre ellas la humana. Las propiedades biológicas y algunas propiedades fisicoquímicas de la HLib-Gn aislada de los extractos hipotalámicos humanos son análogas a las de las HLib-Gn porcina. La estructura de las HLib-Gn procedentes de especies distintas del cerdo y de la oveja no ha sido aclarada todavía. Basándose en esas observaciones y en la demostración de la actividad biológica de la HLib-Gn en el ser humano, se ha afirmado que la estructura de la HLib-Gn es análoga a la del DP.

### 8.1 Efectos clínicos del decapeptido natural o sintético

Las experiencias clínicas con HLib-Gn se basan en la administración del DP sintético y de la sustancia natural extraída de hipotálamos porcinos, ovinos y bovinos. La administración intravenosa rápida de 10-150 µg de DP produce una liberación significativa de LH y FSH hipofisarias en los hombres y las mujeres normales. Los valores máximos de LH en el suero se alcanzan a los 20-30 minutos de la inyección; en cambio, los valores de FSH en el suero aumentan más despacio, no alcanzan niveles tan altos y dan curvas más aplanadas. La inyección subcutánea o intramuscular de DP produce una elevación más prolongada de LH y FSH. No se han señalado efectos secundarios tras la administración intravenosa o intramuscular de DP.

En general, la experiencia clínica se ha limitado al empleo del DP natural o sintético en pruebas diagnósticas destinadas a evaluar la reserva de gonadotropina hipofisaria en diversos trastornos hipotálamo-hipofisarios. Se ha observado que la administración de DP provoca una maduración de los folículos ováricos y ovulación en las mujeres con insuficiencia ovárica por disfunción hipotalámica. Aunque los informes preliminares son alentadores, el Grupo Científico estima que de momento no es posible formular recomendaciones definidas acerca del empleo terapéutico de HLib-Gn, pero reconoce que se trata de un agente de diagnóstico útil para evaluar la integridad funcional de la hipófisis.

### 9. EL MECANISMO HIPOTALAMO-HIPOFISO-GONADAL EN EL VARON

El sistema endocrino está regulado en general por un mecanismo de retroacción. La regulación de la función testicular no parece constituir una excepción, aunque los detalles de esa acción no se conocen todavía por completo.

Los testículos tienen dos funciones. La primera es la síntesis y la secreción de testosterona por las células intersticiales de Leydig, que se encuentran distribuidas en grupos entre los túbulos seminíferos. La segunda función es la espermatogénesis, es decir el desarrollo y la maduración de las células germinales en el epitelio de los túbulos seminíferos. Desde las espermatogonias, que se alinean en la membrana basal de los túbulos, hasta el desarrollo de los espermatozoides, la espermatogénesis es un proceso ordenado y activo en el varón adulto normal. Utilizando timidina tritiada y técnicas autorradiográficas, los investigadores han calculado que el tiempo requerido para la espermatogénesis humana es de unos 74 días.

Ambos aspectos de la función testicular están regulados por hormonas gonadotróficas segregadas por el lóbulo anterior de la hipófisis. Así, la hormona foliculoestimulante (FSH) actúa sobre el epitelio germinal para inducir una espermatogénesis completa, mientras que la hormona estimulante de las células intersticiales (HECI) — que en lo sucesivo será designada con el nombre de hormona luteinizante (LH) siguiendo la costumbre general — induce a las células intersticiales a segregar andrógenos y estrógenos.

Según ciertos datos, la FSH actúa sinérgicamente con la LH en el proceso de esteroidogénesis de las células de Leydig. Quizá suceda lo mismo en la espermatogénesis, aunque en este caso la FSH desempeñaría el papel primordial y la LH un papel secundario. De hecho, es posible que la LH ejerza una acción sinérgica indirecta por estimulación de la testosterona.

En cuanto a la relación entre la hipófisis y el testículo, la regulación de la secreción de LH parece ser bastante directa. Cuando la producción de testosterona desciende a causa de una enfermedad testicular primaria, la secreción de LH aumenta con la consiguiente elevación de las concentraciones de LH en el suero y en la orina. Por otra parte, si la secreción de testosterona está patológicamente aumentada, la secreción de LH se inhibe y descienden los títulos de LH.

El mecanismo regulador de la secreción de FSH sigue siendo un enigma y no es posible revisar en el presente informe toda la bibliografía existente. Sin embargo, conviene destacar ciertos puntos. Cuando los túbulos seminíferos están gravemente lesionados, las tasas de FSH suelen aumentar, incluso si los niveles de testosterona en el plasma siguen siendo

normales. No se ha observado que la disminución de la producción de espermatozoides esté en correlación directa con la elevación de los valores de FSH en el suero o en la orina.

El mecanismo regulador de la secreción de LH y FSH se ha complicado todavía más a raíz del aislamiento en el hipotálamo de una hormona liberadora de gonadotrofinas. Según se ha observado, ese decapeptido aumenta tanto la secreción de LH como la de FSH en el varón.

### 9.1 Estimulantes de la fecundidad

La terapéutica con gonadotrofinas se ha llevado a cabo en el varón estéril utilizando GMH, GHH, GCH y LHH (aisladas o en diversas combinaciones) para estimular directamente la función testicular.

La mayor parte de los datos indican que la GCH y la LH estimulan la actividad mitocondrial de las células de Leydig, con la consiguiente secreción de testosterona y de otros esteroides.

Los efectos metabólicos de la FSH son menos claros. Los datos existentes parecen indicar que el principal efecto de la FSH es la activación de la síntesis de proteínas nucleares dentro del epitelio de los túbulos seminíferos. Aunque es posible que la acción de la FSH se ejerza fundamentalmente en las células de Sertoli, la información disponible es insuficiente para extraer conclusiones definitivas.

Para determinar los intervalos entre las inyecciones hay que tener en cuenta la media vida relativa de la GCH, la LH humana y la FSH humana. Por lo que se refiere a la GMH, no se dispone de datos sobre la vida media de la LH y la FSH que la integran. Sin embargo, los datos relativos a la LH y FSH de origen humano pueden proporcionar un término de referencia aproximado. La curva de desaparición del plasma de cada hormona presenta dos componentes, y los tiempos primero y segundo de media vida circulante son: para la GCH, 11 horas y 23 horas; para la LH, 21 minutos y 3 horas 55 minutos; y para la FSH, 3-4 horas y 70 horas.

En los varones con un sistema hipotálamo-hipofisario intacto, la administración de clomifeno produce un aumento de los títulos de LH y FSH en el suero y en la orina; sin embargo, la respuesta del hombre es diferente de la de la mujer y, en particular, no se observa la brusca elevación de la LH.

Según se ha demostrado, cuando se administra clomifeno al varón aumenta la testosterona en el plasma. Como la velocidad de eliminación metabólica de la testosterona no cambia, ese aumento se debe probablemente a una mayor producción. En el varón, la administración de clomifeno se ha utilizado como prueba de la función hipofisaria y como tratamiento experimental de la oligospermia idiopática.

En los varones oligospermicos se ha empleado la administración de testosterona sola o en combinación con noretandrolona para la supresión

inicial de la espermatogénesis. En las dosis empleadas, este tratamiento inhibe la secreción de FSH y de LH, aunque no puede excluirse una acción supresiva directa sobre los testículos. Al suspender el tratamiento se ha observado a veces un aumento de la espermatogénesis (el llamado « fenómeno de rebote »).

Algunos investigadores han estudiado los efectos de la mesterolona — producto sintético análogo a la testosterona — en el varón oligospermico. Según ciertos autores, la mesterolona no parece suprimir la secreción de gonadotrofinas. En el hombre con una deficiencia de andrógenos, la administración de mesterolona aumenta la concentración de fructosa en el líquido seminal. Esa observación parece indicar que la mesterolona actúa directamente sobre los receptores de las vesículas seminales o quizá altera la función de las células de Leydig por alguna influencia directa.

## 9.2 Selección de pacientes

Para evaluar los efectos terapéuticos de las gonadotrofinas, del clomifeno y de la testosterona y sustancias análogas se han estudiado dos grandes grupos de varones con hipogonadismo.

*Grupo I.* Estaba constituido por:

- a) varones hipofisectomizados
- b) casos de hipopituitarismo parcial o completo
- c) varones eunucoides hipogonadotróficos.

Hasta ahora, el tratamiento de elección para este grupo de pacientes es la terapéutica con gonadotrofinas, siempre que el objetivo sea restablecer la fecundidad.

*Grupo II.* Constituido por varones afectados de oligospermia idiopática, incluso con:

- a) niveles normales de FSH en el suero y en la orina
- b) elevación del nivel de FSH en el suero y en la orina.

El Grupo Científico estimó que de momento no puede recomendarse ninguna determinada terapéutica de estímulo gonadal en este grupo de pacientes.

En general, los progresos en este sector se han visto dificultados por la mala definición de los pacientes, el empleo de valoraciones hormonales de especificidad insuficiente (por ejemplo, valoración de gonadotrofinas totales y las determinaciones de 17-cetosteroides en la orina) y la falta de normas apropiadas para la valoración específica de las gonadotrofinas.

Algunas de esas deficiencias están siendo corregidas, gracias en particular a la introducción de mejores métodos de valoración, la creciente disponibilidad de patrones apropiados de gonadotrofinas y el suministro adecuado de preparaciones gonadotróficas bien definidas.

Los varones hipofisectomizados presentan características muy diversas en lo que se refiere a la secreción residual de gonadotrofinas. También pueden tener lesiones en otras partes del sistema nervioso central. Lo mismo sucede en los casos de hipopituitarismo, sea parcial o completo. Importa pues estudiar con toda atención la situación hormonal básica de esos pacientes, así como su estado general de salud.

El eunucoidismo hipogonadotrófico es un trastorno autosómico dominante de penetrancia variable. Una alteración que frecuentemente se asocia a este cuadro es la anosmia o hiposmia. La forma clásica de la enfermedad presenta una secreción deficiente tanto de LH como de FSH. La forma que sigue en frecuencia a la anterior es la del llamado eunuco « fecundo », que segrega cantidades variables de FSH biológicamente eficaz pero es deficiente en LH. Así pues, en la biopsia testicular de estos pacientes se encuentran a veces signos de espermatogénesis.

Como en el eunocoidismo hipogonadotrófico el sistema hipotálamo-hipofisario está patológicamente alterado, la administración de clomifeno resulta ineficaz. Ciertos datos preliminares parecen indicar que el decapeptido sintético (véase la sección 8) puede provocar la secreción de LH y de FSH en estos pacientes.

No se conocen bien los mecanismos precisos que originan la lesión gonadal y la alteración de la espermatogénesis en ciertos estados tales como el síndrome de Klinefelter, la orquitis parotídea, el varicocele, las enfermedades del epidídimo o de los vasos deferentes y el síndrome de Reifenshtein.<sup>1</sup>

### 9.3 Resultados del tratamiento

#### 9.3.1 Gonadotrofinas y clomifeno

*Grupo I.* Los datos actuales indican que la mayor parte de los pacientes clasificados en los subgrupos *a* y *b* del grupo I responden a la administración terapéutica de gonadotrofinas exógenas con tasas normales de testosterona circulante y una espermatogénesis completa. También se normalizan el volumen, la composición y la concentración de espermatozoides del líquido seminal. Por otra parte, en algunos enfermos de esos subgrupos que han soportado sin tratamiento una deficiencia gonadotrófica prolongada se encuentra una hialinización completa de los espacios intersticiales y de las membranas peritubulares. En consecuencia, el Grupo Científico recomienda que en los pacientes de los subgrupos I *a*) y *b*) se practique una biopsia testicular para evaluar su capacidad de respuesta

<sup>1</sup> Bowen, P., Lee, C. S., Migeon, C. J., Kaplan, N. M., Whalley, P. J., McKusick, V. A. y Reifenshtein, E. C. (1965) Hereditary male pseudohermaphroditism with hypogonadism, hypospadias, and gynecomastia (Reifenshtein's syndrome), *Ann. intern. Med.*, **62**, 252.

al tratamiento con gonadotrofinas, ya que la hialinización completa de los túbulos es incompatible con una respuesta terapéutica positiva.

Se ha comprobado que la administración de GHH + GCH puede estimular la función testicular en los pacientes del subgrupo I c). En algunos casos es necesario añadir GMH a la GCH para obtener una espermatogénesis normal. A partir de un estado de inmadurez se ha logrado inducir una espermatogénesis normal con actividad normal de las células de Leydig, producción normal de andrógenos y embarazos bien comprobados.

Los datos relativos al tratamiento con LH humana son todavía provisionales. Sin embargo, se ha comprobado que esta hormona, administrada en dosis diarias de 400 UI, puede estimular a las células de Leydig y hacer que segreguen cantidades normales de testosterona. La dosis diaria de FSH en la GMH o la GHH que se necesita para obtener resultados satisfactorios parece estar comprendida entre 75 y 225 UI. Si la administración se hace tres veces por semana, la dosis debe ser 150-225 UI por inyección.

No se ha determinado la cantidad de LH que ha de administrarse juntamente con la FSH (en forma de GMH o de GHH). Por el momento, para lograr un estímulo suficiente de las células de Leydig se administrarán dosis de 2000-3000 UI de GCH dos o tres veces por semana, en general simultáneamente con preparaciones de GMH o GHH.

*Grupo II.* Los datos actuales indican que algunos pacientes del grupo II responden al tratamiento con gonadotrofinas y/o clomifeno; sin embargo, por ahora resulta difícil identificar a esas personas, toda vez que en los estudios realizados se han empleado diversas pautas de tratamiento y ha habido deficiencias tanto en el examen del estado hormonal y genético como en la evaluación del líquido seminal antes del tratamiento. Habida cuenta de las amplias variaciones de la cifra de espermatozoides que se observan en el varón, sea normal u oligospermico, la obtención de una sola muestra o incluso de tres muestras de líquido seminal antes del tratamiento parece insuficiente. Por lo tanto, habrá que emplear nuevas técnicas para evaluar los resultados terapéuticos de esos pacientes.

El Grupo Científico llegó a la conclusión de que todavía está por determinar la eficacia del tratamiento con gonadotrofinas o clomifeno en los varones del grupo II.

### 9.3.2 Testosterona y mesterolona

En una serie de 163 ciclos de tratamiento practicados en 157 varones de los subgrupos II a) y b), la terapéutica basada en el « fenómeno de rebote » mediante el empleo de testosterona (acompañada o no de noretandrolona) dio una incidencia de concepciones del 41 %. En otros ensayos, la incidencia de « buenos resultados » (aumento del recuento de espermatozoos y/o embarazos) osciló entre 3,9% y 18,5%. El Grupo Científico, teniendo en cuenta que el fundamento teórico de esta terapéutica aún está por aclarar

y que los resultados del tratamiento han sido tan variables, ha llegado a la conclusión de que habrá que estudiar más a fondo y de manera más sistemática el problema antes de que pueda definirse la eficacia del «tratamiento de rebote» con testosterona.

El Grupo Científico estima que los datos disponibles sobre la terapéutica con mesterolona son insuficientes para permitir una evaluación.

## 10. INVESTIGACIONES RECOMENDADAS

### A. Investigaciones prioritarias

1) Determinación de las condiciones óptimas para la inducción de la ovulación con hormonas liberadoras. Este trabajo deberá realizarse en colaboración.

2) Determinación de la proporción de embarazos malogrados, tanto en casos de gestación normal como de gestación inducida, por medio de un método preciso de valoración de la GCH. Este trabajo deberá realizarse en colaboración.

3) Investigaciones en colaboración con objeto de establecer protocolos uniformemente aceptables para la evaluación clínica de diversos estimulantes gonadales en ambos sexos.

4) Investigaciones en colaboración con objeto de preparar modelos matemáticos que faciliten la detección de las variaciones de la concentración de espermatozoides en el líquido seminal.

5) Determinación de la prevalencia de personas estériles que se beneficiarían del tratamiento con estimulantes gonadales.

6) Estudio catamnésico de los hijos nacidos después de la ovulación provocada.

7) Mejoramiento de los métodos de valoración de las hormonas liberadoras de gonadotrofinas.

8) Empleo de diversas fórmulas de hormonas liberadoras y determinación de las mejores vías de administración con fines diagnósticos y terapéuticos, así como investigación de posibles efectos metabólicos y perjudiciales.

9) Establecimiento de preparaciones internacionales de referencia apropiadas y patrones de antisueros para la valoración radioinmunológica de FSH y LH en el plasma.

10) Determinación por separado de los efectos de la FSH y la LH y sus subunidades. Para este trabajo se necesitarán preparaciones de FSH que contengan una proporción escasa o nula de LH y preparaciones de LH con una proporción escasa o nula de FSH, así como preparaciones adecuadas de las subunidades correspondientes.

**B. Otros estudios recomendados***Ambos sexos*

- 1) Obtención de pruebas de diagnóstico funcionales para la clasificación de los casos de esterilidad.
- 2) Esclarecimiento del efecto de las gonadotrofinas y de sus subunidades sobre la esteroidogénesis ovárica y testicular.
- 3) Investigación de anticuerpos frente a factores distintos de las gonadotrofinas por medio de estudios inmunológicos en pacientes sometidos a un tratamiento gonadotrófico.
- 4) Determinación del efecto de los medicamentos — con inclusión de diversos agentes neurofarmacológicos, como la levodopa — sobre las respuestas ovárica y testicular a las gonadotrofinas. (Los medicamentos estudiados deben administrarse antes o al mismo tiempo que las gonadotrofinas y comprender estrógenos diversos, progesterona, progestógenos y clomifeno.)
- 5) Investigación del mecanismo de acción de la FSH, la LH y la GCH, así como de sus subunidades, en los planos subcelular y celular.
- 6) Estudios clínicos para determinar el mecanismo de acción de las hormonas esteroideas y de las hormonas hipofisarias en los centros cerebrales superiores, así como la relación entre las hormonas liberadoras y la función hipofisaria.
- 7) Investigaciones sobre el metabolismo de los esteroides en el sistema nervioso central.
- 8) Investigación del mecanismo de acción de las hormonas liberadoras en los planos celular y subcelular.
- 9) Obtención de preparaciones de FSH, LH y GCH de acción prolongada.
- 10) Clasificación, por medio de experimentos en modelos, de los estimulantes gonadales que provocan un aumento de la FSH y de la LH. Este trabajo podría llevarse a cabo convenientemente en varones normales.
- 11) Obtención de factores que liberen principalmente FSH.

*Sexo femenino solamente*

- 1) Recogida y estudio de los ovocitos después de inducir la ovulación.
- 2) Estudio de la maduración de los ovocitos, especialmente en relación con el aumento de LH.
- 3) Estudio comparativo del cuadro hormonal del plasma y de la orina en la ovulación inducida y en la espontánea (por ejemplo, mediante la determinación del metabolismo de los estrógenos en el momento de la ovulación).

4) Elaboración de pruebas funcionales para diferenciar distintos tipos de luteinización, estableciendo una correlación entre la histología del ovario y los cambios hormonales.

5) Estudio de los cambios hormonales al comienzo del embarazo natural y del embarazo inducido.

6) Búsqueda de posibles causas autoinmunitarias en la insuficiencia ovárica secundaria.

7) Estudio de la ausencia de concepción tras la estimulación ovárica, en relación con la edad.

8) Estudio de las condiciones en las que diversos esteroides (especialmente los estrógenos administrados por vía intravenosa) provocan una liberación de gonadotropinas.

#### *Sexo masculino únicamente*

1) Perfeccionamiento de los métodos para determinar la capacidad fecundante de los espermatozoides.

2) Investigación de posibles factores patogénicos de la oligospermia idiopática.

---

### Anexo

#### BIBLIOGRAFIA SELECTA \*

##### 1. Preparaciones gonadotróficas (sección 3)

Bettendorf, G. e Insler, V., ed. (1970) *Clinical application of human gonadotrophins*, Stuttgart, Thieme

Gemzell, C., Carlborg, L., Johansson, E. D. B. y Rooss, P. (1970) Treatment of primary amenorrhoea with human pituitary and chorionic gonadotrophins, *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth*, 77, 58

Lunenfeld, B., Insler, V. y Rabau, E. (1969) *Ovulation*, París, Masson Saxena, B. B., Beling, C. G. y Candy, H. M., ed. (1972) *Gonadotrophins*, Nueva York, Willey

##### 2. Clomifeno (sección 4)

Blohm, T. R., Stevens, V. L., Kariya, T. y Alig, H. N. (1970) Effects of clomiphene *cis* and *trans* isomers on sterol metabolism in the rat, *Biochem. Pharmacol.*, 19, 2231

---

\* Para facilitar la referencia, las citas bibliográficas se han agrupado bajo diferentes epígrafes que corresponden a secciones del presente informe.

- Gambrell, R. D., Greenblatt, R. B. y Mahesh, V. B. (1971) Post-pill and pill related amenorrhea-galactorrhea, *Am. J. Obstet. Gynec.*, **110**, 838
- Greenblatt, R. B., Gambrell, R. D., Mahesh, V. B. y Scholer, H. F. L. (1971) Clomiphene and its isomers. En: Diczfalusy, E. y Borell, U., ed., *Control of human fertility. Proceedings of the Fifteenth Nobel Symposium, May 27-29 1970, Södergarn, Lidingö, Sweden*, Estocolmo, Almqvist y Wiksell, pág. 263
- Kistner, R. W. (1966) Use of clomiphene citrate, human chorionic gonadotrophin for induction of ovulation in the human female, *Fertil. and Steril.*, **17**, 569
- MacGregor, A. H., Johnson, J. E. y Bunde, C. A. (1968) Further chemical experience with clomiphene citrate, *Fertil. and Steril.*, **19**, 616
- Schulz, K.-D., Haselmayer, B. y Holzel, F. (1971) The influence of clomid and its isomers on dimethylbenzatrancene-induced rat mammary tumours. En: Hubimont, P. O., Leroy, F. y Galand, P., ed., *Basic actions of sex steroids on target organs. Third International Seminar on Reproductive Physiology and Sexual Endocrinology, Brussels, May 1970*, Basilea, Karger, pág. 274
- Wade Self, L., Holtkamp, D. E., y Kuhn, W. L. (1967) Pituitary-gonad related effects of isomers on clomiphene citrate, *Fed. Proc.*, **26**, 534

### 3. Ciclofenilo (sección 5)

- Bernard, I. y Beauchamps, G. (1971) Notre expérience du cyclofénil dans la stimulation de l'ovulation, *Bull. Féd. Soc. Gynéc. Obstét. franc.*, **23**, 32
- Bernard, I. y Beauchamps, G. (1971) Notre expérience du cyclofénil dans la stimulation de l'ovulation, *Gynéc. et Obstét.*, **70**, 207
- Bernard, I. y Grelet, M. C. (1970) Notre expérience du cyclofénil dans la stimulation de l'ovulation, *Bord. Med.*, **3**, 2717
- Cohen, J. y Merger, R. (1970) Place du cyclofénil parmi les inducteurs de l'ovulation, *Thérapie*, **25**, 61
- Netter, A., Pelissier, Cl., Dalomon, Y. y Lambert-Netter, A. (1968) Etude d'un stimulateur de l'ovulation: le cyclofénil, *C. R. Soc. franç. Gynéc.*, **38**, 427
- Persson, B. H. (1965) Clinical effects of bis (*p*-acetoxyphenyl)-cyclohexy-lidenemethane (compound F6066) on menstrual disorders, *Acta Soc. Med. upsalien.*, **70**, 1
- Sato, T., Ibuki, Y., Hirono, M., Igarasha, M. y Matsutomo, S. (1969) Induction of ovulation with Sexovid (compound F6066) and its mode of action, *Fertil. and Steril.*, **20**, 965
- Schmidt-Elmendorf, H. (1971) Klinische und experimentelle Ergebnisse mit dem Ovulationsauslöser Fertodur (cyclofenil), *Geburtsh. u. Frauenheilk.*, **31**, 693
- Thieblot, L., Boucher, D. y Halfon, R. (1969) L'influence du cyclofénil sur l'ovulation et la gestation chez la rate, *J. Physiol. (Paris)*, Suppl., **2**, 414

### 4. Epimestrol (sección 6)

- Baier, H. y Taubert, H. D. (1969) Investigations on the effect of epimestrol and stilboestrol upon the release of FSH and LH, *Hormone and Metabolic Research*, **1**, 309
- Keller, P. J. (1971) Neue Steroide zur Behandlung der sekundären Amenorrhöe, *Geburtsh. u. Frauenheilk.*, **31**, 83

Schmidt-Elmendorf, H., Kaiser, E. y Gerteis, W. (1968) Vergleichende klinische und experimentelle Untersuchungen der Ovulationsauslösenden Eigenschaften von Org. 817, Sexovid und Clomiphén. En: *Versammlung der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie, September 1968, Lübeck/Travenmünde* (Artículo 37)

Seki, M. y cols. (1971) Alteration of FSH, LH on administration of epimestrol. En: *Forty-fourth Convention of the Japan Endocrinological Society, Tokyo, April 1971*

##### 5. Hormonas liberadoras de gonadotrofinas (sección 8)

Burgus, R., Butchner, N., Ling, N., Monahan, M., Rivier, J., Fellows, R., Amoss, M., Blackwell, R., Vale, W. y Guillemin, R. (1971) Structure moléculaire du facteur hypothalamique (LRF) d'origine ovine contrôlant la sécrétion de l'hormone gonadotrope hypophysaire de lutéinisation (LH), *C. R. Acad. Sci. (Paris)*, **273**, 1611

Gual, C. (1973) Clinical effect and uses of hypothalamic releasing and inhibiting factors. En: Ganong, W. F. y Martini, L., ed., *Frontiers in neuroendocrinology*, Nueva York, Oxford University Press (en prensa)

Gual, C. y Rosemberg, E., ed. (1972) *Proceedings of the Conference on Hypothalamic Hypophysiotropic Hormones: Clinical and Physiological Studies, Excerpta Medica International Congress Series*, Amsterdam (en prensa)

Kastin, A. J., Gual, C. y Schally, A. V. (1972) Clinical experience with hypothalamic releasing hormones. Section II: luteinizing hormone-releasing hormone and other hypophysiotropic releasing hormones, *Recent Progr. Hormone Res.*, **28** (en prensa)

McCann, S. M. y Porter, J. C. (1969) Hypothalamic pituitary stimulating and inhibiting hormones, *Physiol. Rev.*, **49**, 240

McCann, S. M., Taleinsnik, S. y Friedman, H. M. (1960) LH-releasing activity in hypothalamic extracts, *Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.)*, **104**, 432

Matsuo, H., Baba, Y., Nair, R. M. G., Arimura, A. y Schally, A. V. (1971) Structure of the porcine LH and FSH releasing hormone: I. The proposed amino-acid sequence, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **43**, 1334

Schally, A. V., Arimura, A., Bowers, C. Y., Kastin, A. J., Sawano, S. y Redding, T.W. (1968) Hypothalamic neurohormones regulating anterior pituitary function, *Recent Progr. Hormone Res.*, **24**, 497

Schally, A. V., Kastin, A. J. y Arimura, A. (1972) The hypothalamus and reproduction, *Amer. J. Obstet. Gynec.* (en prensa)

##### 6. Mecanismo hipotálamo-hipofiso-gonadal en el varón (sección 9)

Heller, C. G. (1961) Endocrine dysfunction and infertility. En: Fomon, S. J., ed., *Report of the Thirty-fifth Ross Conference on Pediatric Research*, Columbus, Ohio, Ross Laboratories

Heller, C. G. y Clermont, Y. (1964) Kinetics of the germinal epithelium in man, *Recent Progr. Hormone Res.*, **20**, 545

Ludvik, W. (1970) Grundzüge moderner Androgenbehandlung, *Der Urologe*, **9**, 498

Mancini, R. E., Vilar, O., Donini, P. y Lloret, A. P. (1971) Effect of human urinary FSH and LH on the recovery of spermatogenesis in hypophysectomized patients, *J. Clin. Endocr.*, **33**, 888

Mellinger, R. C. y Thompson, R. J. (1966) The effect of clomiphene citrate in male infertility, *Fertil. and Steril.*, **17**, 94

- Rosenberg, E. y Paulsen, C. A., ed. (1970) *The human testis*, Nueva York, Londres Plenum Press
- Rowley, M. J. y Heller, C. G. (1972) The testosterone rebound phenomenon in the treatment of male infertility, *Fertil. and Steril.*, **23**, 498
- Wieland, R. G., Ansari, A. H., Klein, D. E., Doshi, N. S., Hallberg, M. C. y Chen, J. C. (1972) Idiopathic oligospermia: control observations and response to cislomiphene, *Fertil. and Steril.*, **23**, 471