

ESTUDIO DEL EJE HIPOTALAMO-HIPOFISIS-OVARIO, EN LA HEMORRAGIA UTERINA DISFUNCIONAL

Dr. WASHINGTON RODRIGUEZ GUTIERREZ

Es sabido que la hemorragia uterina disfuncional (HUD) se produce en aquellas etapas de la vida donde se altera la integridad funcional del eje hipotálamo-hipófisis-ovario. Por tanto es mucho más frecuente durante las edades extremas de la vida reproductiva, esto es en la adolescencia y en la menopausia. No obstante, puede producirse en otros momentos cuando fracasa la ovulación.

Con el advenimiento de los métodos radioinmunológicos para medir pequeñas cantidades de hormonas, en los últimos años se viene experimentando creciente interés en estudiar la interrelación recíproca de los esteroides ováricos con la producción de gonadotropinas, en diversas enfermedades ginecológicas de patogénesis no bien conocida.

El propósito de esta contribución es mostrar los cambios que pudimos observar en los niveles plasmáticos de FSH (hormona folículo-estimulante), LH (hormona luteinizante), estradiol y progesterona en tres casos de hemorragia uterina disfuncional de la etapa juvenil, bajo condiciones basales y usando clomifeno para estudiar la integridad funcional del eje hipotálamo-hipófisis-ovario.

MATERIAL HUMANO

Se hizo selección de tres casos, del Hospital Central N° 2, S.S.P., con hemorragia uterina disfuncional.

Los estudios en cada paciente se hicieron por 3 meses. Las diversas muestras de sangre heparinizada (plasma) se colectaron de 7 a 9 a.m. Al final del segundo mes se administró citrato de clomifeno (Clamid-Merrell) a la dosis de 50 mg por día y por 5 días. Las colecciones seriadas de sangre se continuaron por un mes adicional.

Caso 1.— BRM (CN 164-412453) de 18 años de edad, soltera. Menarquia a los 11 años. Intercala ciclos regulares (RC 2-3/30) con poli y oligomenorreas. A los 16 años presentó amenorrea de 3 meses, seguida de metrorragia de 2 meses. Un legrado presentó clásicos cambios de hiperplasia quística glandular (HQG). Una hemoglobina de 7.2 gm/% obligó a tratamiento antianémico parenteral. Le siguen oligo y amenorreas de 3-4 meses y hemorragia de 1-3 semanas. Fue controlada sintomáticamente con estrógenos y progestágenos de 18-25° día de ciclo.

Caso 2.— ABM (CN 164-477951) de 19 años, casada. Menarquia a los 12 años de edad. Luego presentó ciclos re-

gulares (RC 6/28-29) intercalando hipermenorreas por 4 años. A los 17 años presentó hemorragia vaginal de 4 semanas; después de un legrado uterino, el estudio de endometrio indicó HQ G; y por una hemoglobina de 8.5% recibe medicación antianémica oral. Recibió una combinación de estrógeno-progestágeno, en forma cíclica por 15 meses. Le siguen ciclos irregulares y nuevas hipermenorreas.

Caso 3.— MGB (CN 164-406409) de 20 años, soltera. Menarquia a los 13 años. Presentó ciclos regulares (RC 3-4/30-36). A los 18 años tiene pérdida sanguínea vaginal por 3 semanas, que cede con terapia hormonal de estrógenos-progestágenos. En los meses siguientes intercala ciclos regulares con hemorragias persistentes. En un legrado también presenta HQG.

Mediciones hormonales

Todas las determinaciones hormonales en plasma se realizaron por radioinmunoensayo. LH y FSH se midieron por el método del doble anticuerpo (1), empleando sueros de conejo anti-LH y anti-FSH, así como hormona marcada con I-125, segundo anticuerpo y standard 2nd IRP-HMG obtenidos de Bio Endocrinology Institute, BIO-RIA, Montreal, Canadá.

Para estradiol seguimos el método de Tulchinsky (2) usando suero específico anti-estradiol ó oxime conjugado con albúmina sérica bovina y estradiol tritiado (6, 7-3H) de CEA IRE-SORIN. Se hizo extracción simple con eter etílico según lo reportado por Korenman y asociados (3) y se procedió a separar el esteroide libre de la fracción unida, por absorción a carbón revestido con dextran.

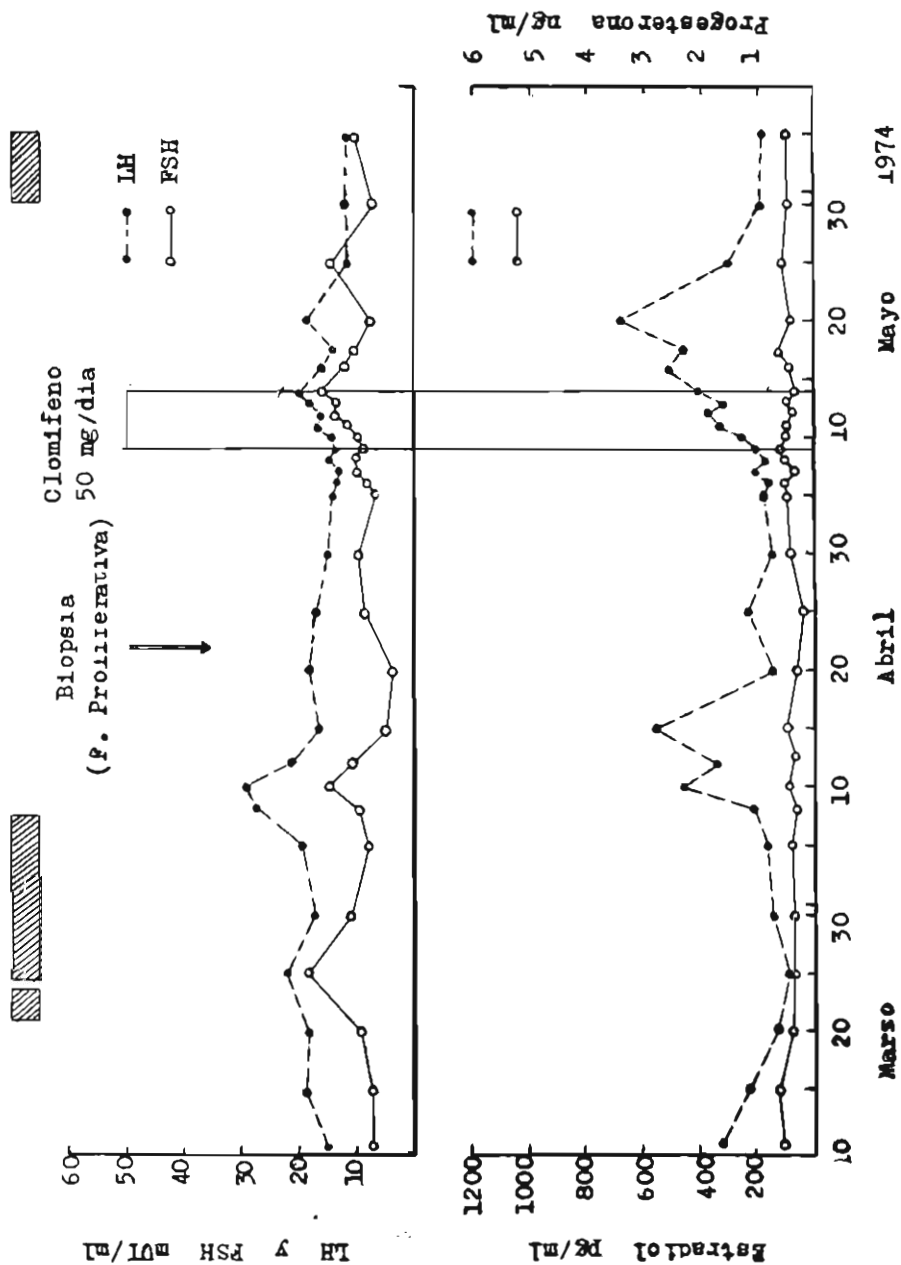
La progesterona se midió por el método de Abraham y colaboradores (4) con las modificaciones de Kutas y asociados (5); el suero específico anti-progesterona y la progesterona tritiada (1, 2-3H) también proporcionó CEA IRE-SORIN.

RESULTADOS

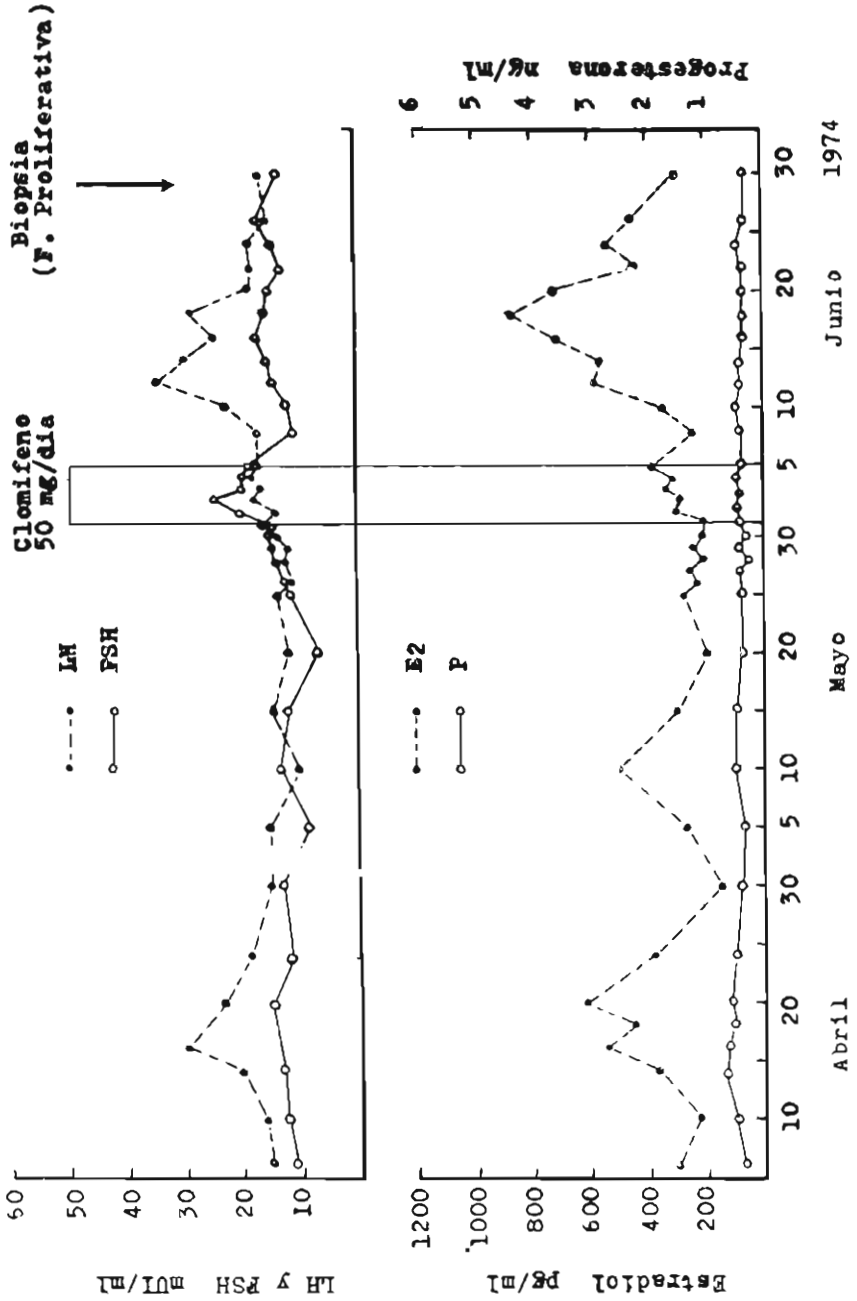
En el **caso 1**, se apreció (Fig. 1) una elevación de FSH que fue seguida de una hemorragia prolongada. Dos semanas después un aumento de estradiol se asoció a pequeño pico de LH y FSH; pero el segundo franco aumento de estradiol no fue seguido de la descarga pre-ovulatoria de LH. La progesterona plasmática no sobrepasó los 0.6 ng/ml. Una biopsia ulterior indicó endometrio proliferativo y después de la caída de estradiol no se presentó la regla. Luego de 10 días de baja secreción estrogénica se administró clomifeno, apareciendo 6 días después el pico de estradiol con pequeñas elevaciones de LH y valores disminuidos de progesterona en sangre. Después se presentó la regla.

En el **caso 2**, (Fig. 2) se observó aumento inicial de estradiol. El primer pico espontáneo del estrógeno se asoció con pequeña elevación de LH; pero después de un segundo pico de estradiol no hubo respuesta de gonadotrofinas y más bien, se cohibió una hemorragia. Durante la administración del clomifeno fue relevante los aumentos de FSH y estradiol. A continuación un pequeño incremento de LH fue seguido por ulterior elevación de estradiol. La progesterona permaneció baja durante todo el estudio a la vez que se observó pérdidas sanguíneas importantes. Una biopsia de endometrio ulterior a clomifeno

Caso:1 BRM (164-412453), 18 a. Hemorragia Uterina Disfuncional



Caso: ZABM (164-477951). 19 a. Hemorragia Uterina Disfuncional



mostró endometrio proliferativo persistente.

En el **caso 3**, los patrones hormonales demostraron (Fig. 3) un primer ciclo aparentemente ovulatorio, caracterizado por progresivo aumento del estradiol que indicaba desarrollo folicular; después del máximo nivel estrogénico, coincidente con un pequeño sangrado, se apreció incremento en la concentración de LH seguido de una caída del estrógeno; y una nueva elevación del estradiol junto a un repunte importante de progesterona fue reflejo de una producción hormonal por el cuerpo luteo. Se presentó después la regla por 4 días. Luego de la caída plasmática de ambos esteroides, se presentó una fase folicular prolongada caracterizada por elevaciones pequeñas e irregulares de LH plasmático. Al recibir clomifeno se presentó elevaciones tanto de LH y FSH con subsiguiente ciclo ovulatorio y comprobación por biopsia de fase secretoria.

Durante la administración del clomifeno en los tres casos (Tabla 1), se presentó aumentos de LH y FSH, con

significado estadístico, al comparar los niveles de ambas gonadotropinas en los 5 días de uso de la droga, con los 5 días anteriores a la prueba ($p < 0.005$).

COMENTARIO

En los dos primeros casos fue ostensible la falta de ciclos ovulatorios. Por otro lado, las elevaciones del estradiol plasmático espontáneo o después del citrato de clomifeno indicarían que hubo desarrollo folicular; pero la deficitaria descarga masiva de LH o su ausencia ulterior al pico estrogénico nos demostró que se presentó una falla, al menos parcial, en el mecanismo del feedback positivo del estradiol, tal como se observa en un ciclo ovulatorio (6) y teniendo como ejemplo al caso N° 3. Si bien, no fue posible realizar mediciones hormonales seriadas y diarias, los niveles bajos de progesterona confirmaron la falta de luteinización o formación de cuerpo luteo funcionalmente activo, en los casos 1 y 2.

Las elevaciones irregulares del estrógeno, observadas durante el estudio

TABLA N° 1

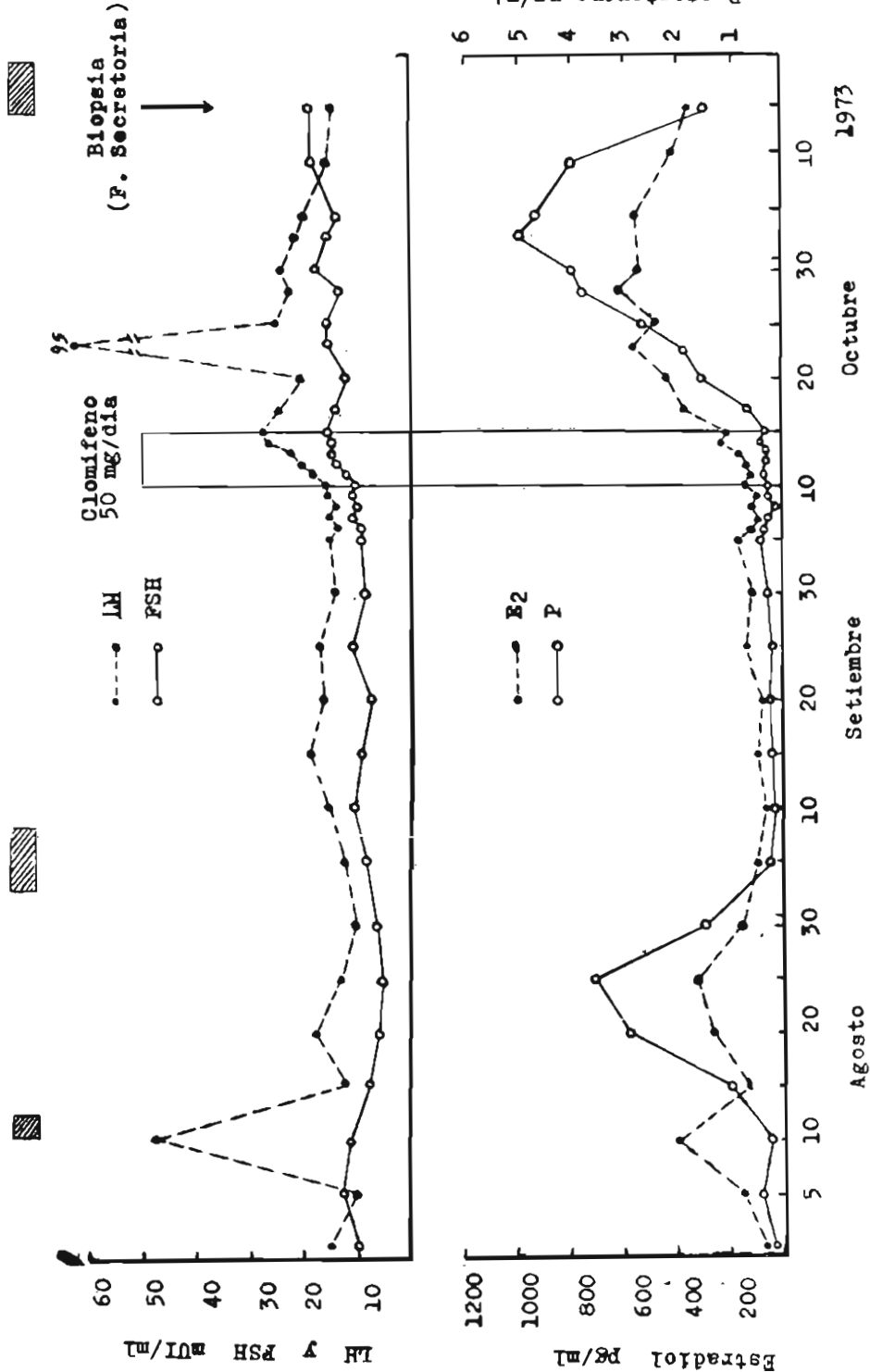
CONCENTRACIONES DE LH Y FSH EN m UI/ml. DE SUERO, EN 3 PACIENTES CON HEMORRAGIA UTERINA DISFUNCIONAL

		Antes de Clomifeno M ± ESM	Durante Clomifeno M ± ESM	p
Caso 1	FSH	8.6 ± 0.75	13.0 ± 1.00	< 0.001
	BRM LH	13.6 ± 0.40	17.0 ± 1.00	< 0.005
Caso 2	FSH	14.0 ± 0.55	20.8 ± 1.07	< 0.001
	ABM LH	13.2 ± 0.59	17.2 ± 0.86	< 0.001
Caso 3	FSH	10.2 ± 0.38	14.4 ± 0.68	< 0.001
	MGB LH	14.6 ± 0.51	22.8 ± 1.85	< 0.001

La diferencia de medias se estableció entre 5 días antes y durante los 5 días de recibir clomifeno (50 mg/día), según la prueba "t" de Student.

Caso:3 MGB (164-406409), 20 a.

Hemorragia Uterina Disfuncional



podrían tener su origen en la secreción folicular adicional, debido a pequeñas elevaciones en los niveles basales de FSH.

Administrando clomifeno se observó, en todos los casos, incremento del estrógeno plasmático durante su uso, y todavía un mayor aumento después de él. Como se sabe, esta droga tiene propiedades antiestrogénicas y actúa sobre la parte del eje que corresponde a hipotálamo-hipófisis, promoviendo la liberación de gonadotrofinas, al competir por los sitios de los receptores de estradiol (7, 8). Si esto es así, las elevaciones plasmáticas de FSH y LH durante el tratamiento con clomifeno sugeriría que podría haber actuado el efecto del feedback negativo del estrógeno sobre la liberación de gonadotrofinas.

Las hemorragias endometriales en la adolescencia por hiperplasia quística glandular no es frecuente, al menos en el grupo humano donde realizamos este estudio, y también reportado en otros sitios (9). Su incidencia es mayor con cierta patología ginecológica, a esta edad, como son por ejemplo los quistes de ovario y variantes del síndrome de ovario poliquístico (10, 11). La infrecuencia para realizar biopsias de endometrio, por razones entendibles, dificulta aún más la correlación entre los patrones endometriales con los cambios endócrinos, pudiendo presentarse cambios proliferativos en un ciclo, como en nuestro primer caso, HQG en otro y ocasionales ovulaciones (caso 3) con endometrio secretorio. Esto hace pensar que el defecto básico podría estar en el mecanismo de control hipotálamico, variable de ciclo a ciclo.

El uso del clomifeno con fines terapéuticos, en la HUD, serviría de ayuda para cohibir una hemorragia, como sucedió en el Caso 2. Así mismo, podría ser útil ayudando a regularizar las pérdidas menstruales, según se observó en los 3 casos. O sino, a juzgar por el Caso N° 3, se advierte la posibilidad de obtener respuesta ovulatoria, en cierto número de pacientes.

RESUMEN

Se ha estudiado la interrelación de hipotálamo-hipófisis y ovario durante tres meses, en tres casos de mujeres jóvenes con hemorragia uterina disfuncional, mediante determinaciones radioinmunológicas seriadas en plasma de FSH, LH, estradiol y progesterona.

En 2 de las pacientes se observaron ciclos anovulatorios, incluso después de administrar citrato de clomifeno, presentándose falla al menos parcial, en la descarga de LH como respuesta a los marcados incrementos, aunque irregulares, del estradiol, procedente de secreción folicular adicional. En un caso se presentó probable ciclo ovulatorio espontáneo y después inducido por clomifeno.

A su vez, las elevaciones plasmáticas de LH y FSH, encontradas durante el tratamiento con el clomifeno y subsiguiente desarrollo folicular, indicarían que se mantuvo indemne el mecanismo del feedback negativo entre el estrógeno y las gonadotrofinas.

A juzgar por estos hallazgos, pareciera que hay cambios en la sensibilidad del hipotálamo, de ciclo a ciclo, en la hemorragia uterina disfuncional de la adolescencia.

BIBLIOGRAFIA

- 1) MIDGLEY, A.R. Jr.: *Endocrinology* 79: 10, 1966.
- 2) TULCHINSKY, D.: *J. Clin. Endocrin. Metab.* 36: 1079, 1973.
- 3) KORENMAN, S.G., SHERMAN, B.M., STEVENS, R. and NISWENDER, G.: *J. Clin. Endocr. Metab.* 38: 718, 1974.
- 4) ABRAHAM, G.E., SWERDLOFF, R., TULCHINSKY, D. and ODELL, W.D.: *J. Clin. Endocr. Metab.* 32: 619, 1971.
- 5) KUTAS, M. CHUNG, A., BARTOS, D. and CASTRO, A.: *Steroids* 20: 698, 1972.
- 6) SPEROFF, L. and VANDE WIELE, R.L.: *Am. J. Obstet. and Gynec.* 109: 234, 1971.
- 7) IGARASHI, M., IBUKI, Y., KUBO, H., KAMIOKA, J. YOKOTA, N., EHARA, Y and MATSUMOTO, S.: *Am. J. Obstet. and Gynec.* 97: 120, 1968.
- 8) VAITUKAITIS, J.L., BERMUDEZ, J.A., CARGILLE, C.M., LIPSETT, M.B. and ROSS, G.T.: *J. Clin. Endocr. Metab.* 32: 503, 1971.
- 9) FRASER, I.S. and BAIRD, D.: *Obst. and Gynecol. Survey* 28: 433, 1973.
- 10) SOUTHAM, A.L.: *Clin. Obstet. Gynecol.* 3: 241, 1960.
- 11) SOUTHAM, A.L. and RICHART, R.M.: *Am. J. Obstet. and Gynec.* 94: 637, 1966.