

# ESTUDIO DE LA RESERVA HIPOFISARIA PARA GONADOTROFINAS EN LA INSUFICIENCIA RENAL

Drs. M. PAREDES SUAREZ, GUSTAVO SALVADOR, G. TERAN  
M. TORO, y JUAN MARCIAL

Servicio de Endocrinología  
HOSPITAL «CARLOS ANDRADE MARIN»  
Quito - Ecuador

En base a los trabajos de varios autores, entre ellos Chen, Vidt, Steward<sup>1,2</sup> quienes señalan presencia de hipogonadismo en la insuficiencia renal terminal, nos orientamos a investigar el grado de esta insuficiencia en un grupo de pacientes del Hospital "Carlos Andrade Marín" del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social.

En un trabajo anterior demostramos que esta insuficiencia cursa con características hormonales particulares y que, en definitiva, se reflejan en alteraciones de las funciones sexuales tanto en pacientes del sexo femenino como masculino.<sup>4</sup> Los datos más sobresalientes de nuestros estudios fueron: niveles normales bajos de LH y FSH, hiperprolactinemia, niveles normales de TSH, marcada oligospermia y atrofia testicular en los varones; amenorrea y esterilidad secundaria en las mujeres, así como también niveles marcadamente bajos de testosterona.

Estos hallazgos nos orientaron a pensar en el posible compromiso del eje Hipotálamo-Hipófisis-Gonadas, compromiso que puede establecerse, sea directamente por la toxemia o sea por una posible inhibición del sistema, derivado de un "ahorro fisiológico", como sugieren algunos autores que obtuvieron parámetros similares en casos de insuficiencia renal terminal.

Para dilucidar esta incógnita, se ha procedido a valorar la respuesta hipofisaria para las gonadotrofinas en el mismo grupo de pacientes objeto de nuestro trabajo preliminar, luego de la administración de LH-RH sintética.

## MATERIALES Y METODOS

Se han estudiado 9 pacientes con Insuficiencia Renal Terminal, sometidos a tratamiento dialítico en el Servicio de Nefrología del Hospital "Carlos Andrade Marín" de la ciudad de Quito. Este

grupo comprende 3 mujeres y 6 hombres en edad de 18 a 34 años.

La estimulación hipofisaria se la realizó bajo el criterio aceptado por la mayoría de autores<sup>5</sup>. Se administraron 100 mcg. de LH-RH sintética (Ralefact-LH-RH, Hoescht) por vía subcutánea, a todos los pacientes con un período de ayuno de 12 horas. Se recolectaron muestras de sangre venosa a períodos determinados de tiempo: 0 (basal), 30, 60, 120 y 180 minutos. Los sueros separados fueron congelados a -20°C hasta su procesamiento. Se determinaron niveles de LH y FSH por Radioinmunoanálisis mediante técnicas de Doble Anticuerpo<sup>6</sup>. Los resultados fueron tabulados en una Computadora Tektronix 4051, bajo el diseño estadístico de t de Student (Two Sample t Test).

Paralelamente se procesaron muestras de un grupo control de 20 hombres y 20 mujeres adultos normales, a los cuales se les administró una dosis semejante de LH-RH y cuyos resultados fueron publicados anteriormente.

## RESULTADOS

En la Tabla I se relacionan los datos de LH y de FSH de los pacientes del grupo masculino. Se puede observar que los valores de ambas gonadotropinas se hallan bajo los niveles normales. Por otro lado se puede apreciar que durante la estimulación estos valores se incrementan en una forma muy discreta, siendo constante en todos los sujetos del grupo.

TABLA I  
RESPUESTA HIPOFISARIA PARA LA LH y FSH  
EN LA INSUFICIENCIA RENAL

### GRUPO MASCULINO

LH (m I.U./ml) RIA  
FSH (m I.U./ml) RIA

LH-RH (100 mcg)

### TIEMPO (MINUTOS)

Nº	NOM.	BASAL		30'		60'		120'		180'	
		LH	FSH	LH	FSH	LH	FSH	LH	FSH	LH	FSH
1	G.C	1.9	0.0	2.5	0.0	2.36	2.2	3.16	1.8	1.9	2.7
2	M.B.	3.0	2.5	2.9	1.4	2.0	1.4	2.7	1.6	3.2	2.5
3	C.L.	1.8	0.0	3.0	2.0	3.6	3.2	2.0	1.4	1.9	2.0
4	B.M.	3.5	3.8	4.8	6.0	17.8	15.0	12.8	10.0	13.0	12.0
5	R.A.	6.0	5.2	16.0	14.0	9.8	5.2	7.5	6.4	9.0	8.0
6	L.W.	5.1	4.2	6.9	5.8	9.7	6.0	8.1	5.2	8.9	5.2

**TABLA II**  
**RESPUESTA HIPOFISARIA PARA LA LH y FSH**  
**EN LA INSUFICIENCIA RENAL**

**GRUPO FEMENINO**  
 LH (m I.U./ml) RIA  
 FSH (m I.U./ml) RIA  
 LH-RH (100 mcg)  
**TIEMPO (MINUTOS)**

Nº	NOM.	BASAL		30'		60'		120'		180'	
		LH	FSH	LH	FSH	LH	FSH	LH	FSH	LH	FSH
1	T.R.	12.0	6.4	15.0	5.4	20.0	6.4	15.0	5.2	10.8	8.0
2	A.E.	7.4	10.5	15.0	17.0	17.0	10.0	20.0	11.0	36.0	18.5
3	C.J	5.0	13.5	10.0	11.5	10.0	16.0	10.0	7.0	16.0	19.0

En la Tabla II se registran los valores de las gonadotrofinas en el grupo femenino. Las cifras basales de FSH se hallan sobre la media normal del grupo control. Sin embargo, durante la prue-

ba de estímulo no se ha podido detectar un incremento significativo de los niveles de ambas gonadotrofinas.

En la Tabla III se señala el estudio estadístico de los valores de LH y FSH

**TABLA III**  
**RESPUESTA HIPOFISARIA PARA LA LH y FSH**  
**EN LA INSUFICIENCIA RENAL**

**GRUPO MASCULINO**  
**ESTUDIO ESTADISTICO**  
 LH-RH 100 mcg

	TIEMPO (MINUTOS)										MAX. INCR. %			
	0		30		60		120		180		L.R.T		CONTROL	
	LH	FSH	LH	FSH	LH	FSH	LH	FSH	LH	FSH	LH	FSH	LH	FSH
$\bar{X}$	3.55	2.61	6.01	4.86	7.49	5.5	6.04	4.4	6.31	5.73	110.98	119.54	694.18	666.3
S.D.	1.7	2.2	5.15	5.08	6.03	4.97	4.19	3.45	4.63	4.0	LH		FSH	
S.E.	0.69	0.89	2.1	2.07	2.46	2.02	1.71	1.4	1.89	1.63	p < 0.001		p < 0.001	

LH - FSH (m. I.U./ml.) RIA

del grupo masculino a los diferentes tiempos de la prueba. Se incluye así mismo el valor del máximo incremento porcentual (MI%) relacionando el pico del valor máximo obtenido con el nivel basal. Este MI% se compara con el MI% del grupo normal control.

Es muy claro observar que los niveles de LH y FSH se hallan bajo los límites medios normales. El incremento de estos valores es muy discreto durante la prueba, observándose un pico de máximo incremento a los 60 minutos para la LH y a los 180 minutos para la FSH.

El máximo incremento porcentual (MI%) para LH ha sido de 110.98% que, en contraste con el MI% del grupo control (594.18%) lo que determina una diferencia muy significativa estadísticamente ( $p < 0.001$ ).

El MI% para la FSH, se ha encontrado en 119.54% frente a 556.35% del grupo normal, cuya diferencia es altamente significativa ( $p < 0.001$ ).

En la Tabla IV, se relacionan los valores estadísticos para la LH y la FSH en el grupo femenino. Igualmente relacionamos el MI% encontrado en este grupo de estudio con el MI% encontrado en el grupo control.

Los valores basales de LH se hallan dentro de límites normales. Sin embargo, la respuesta al estímulo es discreta, encontrándose un "pico de máxima respuesta" a los 180 minutos. El máximo incremento, porcentual (MI%) para esta hormona fue de 157.44%. Si comparamos con el MI% del grupo control, que fue de 706.59% podemos darnos cuenta de la real diferencia de respuesta ( $p < 0.001$ ).

TABLA IV  
RESPUESTA HIPOFISARIA PARA LA LH y FSH  
EN LA INSUFICIENCIA RENAL

LH-RH 100 mcg.

GRUPO	FEMENINO										ESTUDIO ESTADISTICO			
	TIEMPO (MINUTOS)										MAX. INCR. %			
	0		30		60		120		180		L.R.T		CONTROL	
	LH	FSH	LH	FSH	LH	FSH	LH	FSH	LH	FSH	LH	FSH	LH	FSH
$\bar{X}$	8.13	10.13	13.33	11.3	15.68	10.8	15.0	7.73	20.93	15.16	157.44	49.65	706.59	597.38
S.D.	3.55	3.56	2.88	5.8	5.13	4.84	5.0	2.96	13.3	6.21	LH		FSH	
S.E.	2.08	2.08	1.68	3.35	2.98	2.08	2.88	1.71	7.68	3.58	$p < 0.001$		$p < 0.001$	

LH-FSH (m. I.U. / ml.) RIA

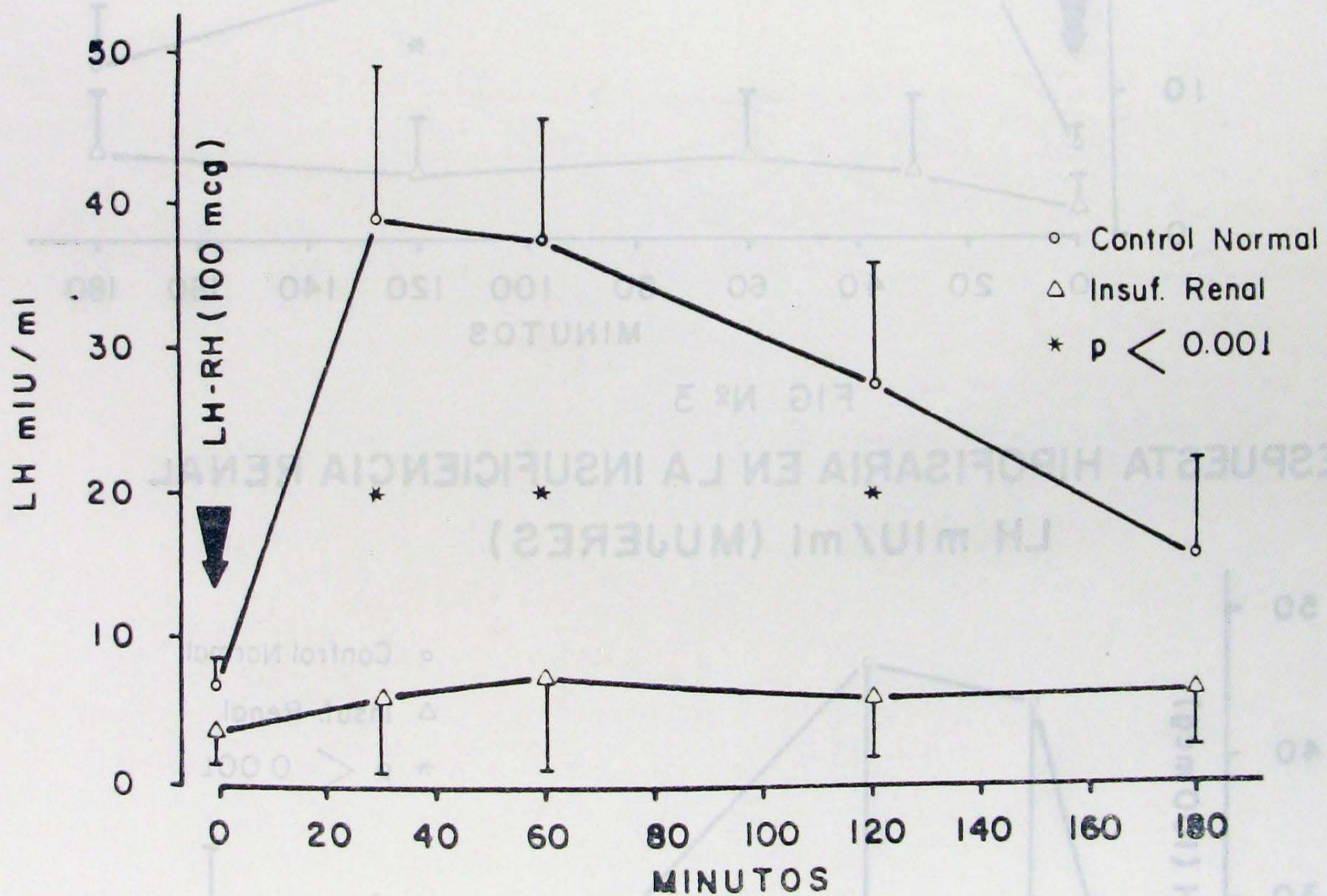
Los valores de FSH, al tiempo cero fueron algo superiores al del grupo control. Igual que para la LH, el incremento, luego de la administración de LH-RH, fue muy discreto, encontrándose el máximo de estímulo a los 180 minutos. El MI% fue de 49.65%, en contraste con 597.38% del grupo control. La diferen-

cia es clara y significativa ( $p < 0.001$ ).

En la Fig. 1 se grafican los valores de la LH en el grupo masculino frente a la curva control. Se puede observar claramente la diferencia entre las dos curvas. Esta diferencia es significativa ( $p < 0.001$ ) entre los 30 y 120 minutos.

FIG. Nº 1

### RESPUESTA HIPOFISARIA EN LA INSUFICIENCIA RENAL LH mIU/ml (HOMBRES)



La Fig. Nº 2 muestra las curvas para FSH en el grupo masculino. Esta curva es semejante a la resultante para la LH.

En la Fig. Nº 3, observamos las respuestas para los niveles de LH en el grupo femenino, objeto del estudio así como en el grupo control. Existe clara

diferencia ( $p < 0.001$ ), particularmente entre los 30 y 60 minutos. Sin embargo, podemos observar que existe un ligero incremento en los niveles de LH, aunque éste se presenta muy tardío (180 minutos) y cuyo valor no es significativo.

FIG. N° 2  
 RESPUESTA HIPOFISARIA EN LA INSUFICIENCIA RENAL  
 FSH mIU/ml (HOMBRES)

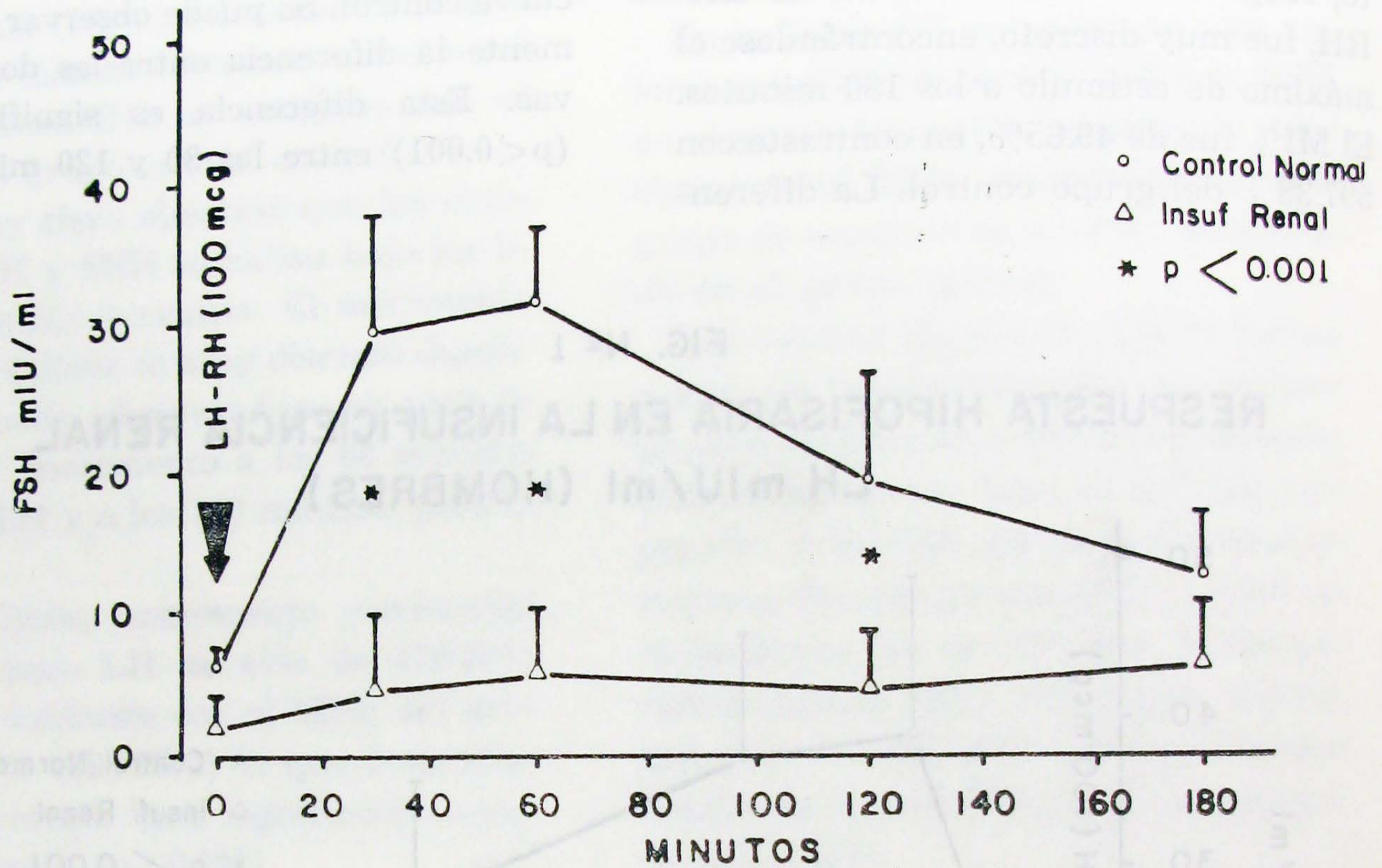
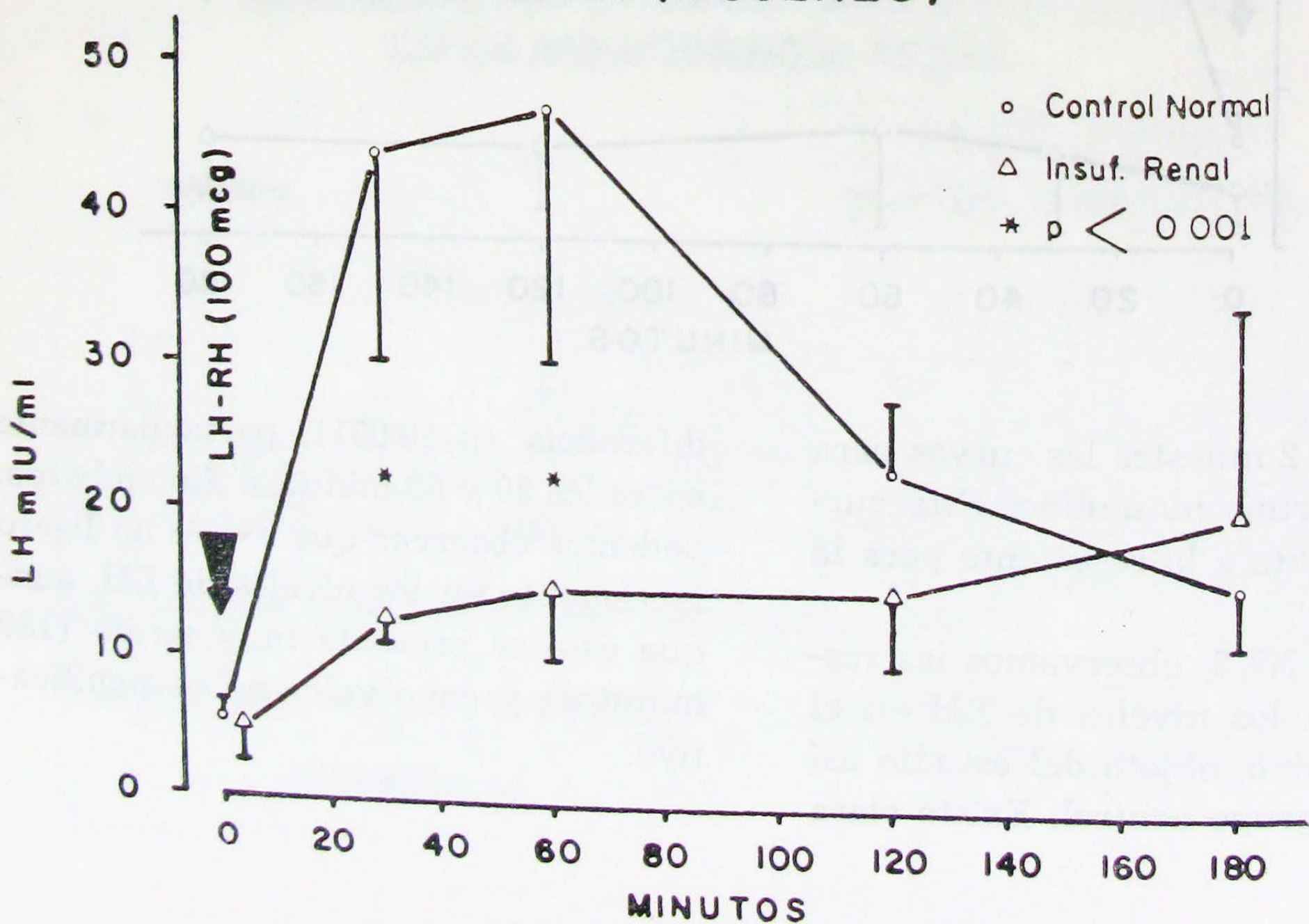


FIG. N° 3  
 RESPUESTA HIPOFISARIA EN LA INSUFICIENCIA RENAL  
 LH mIU/ml (MUJERES)

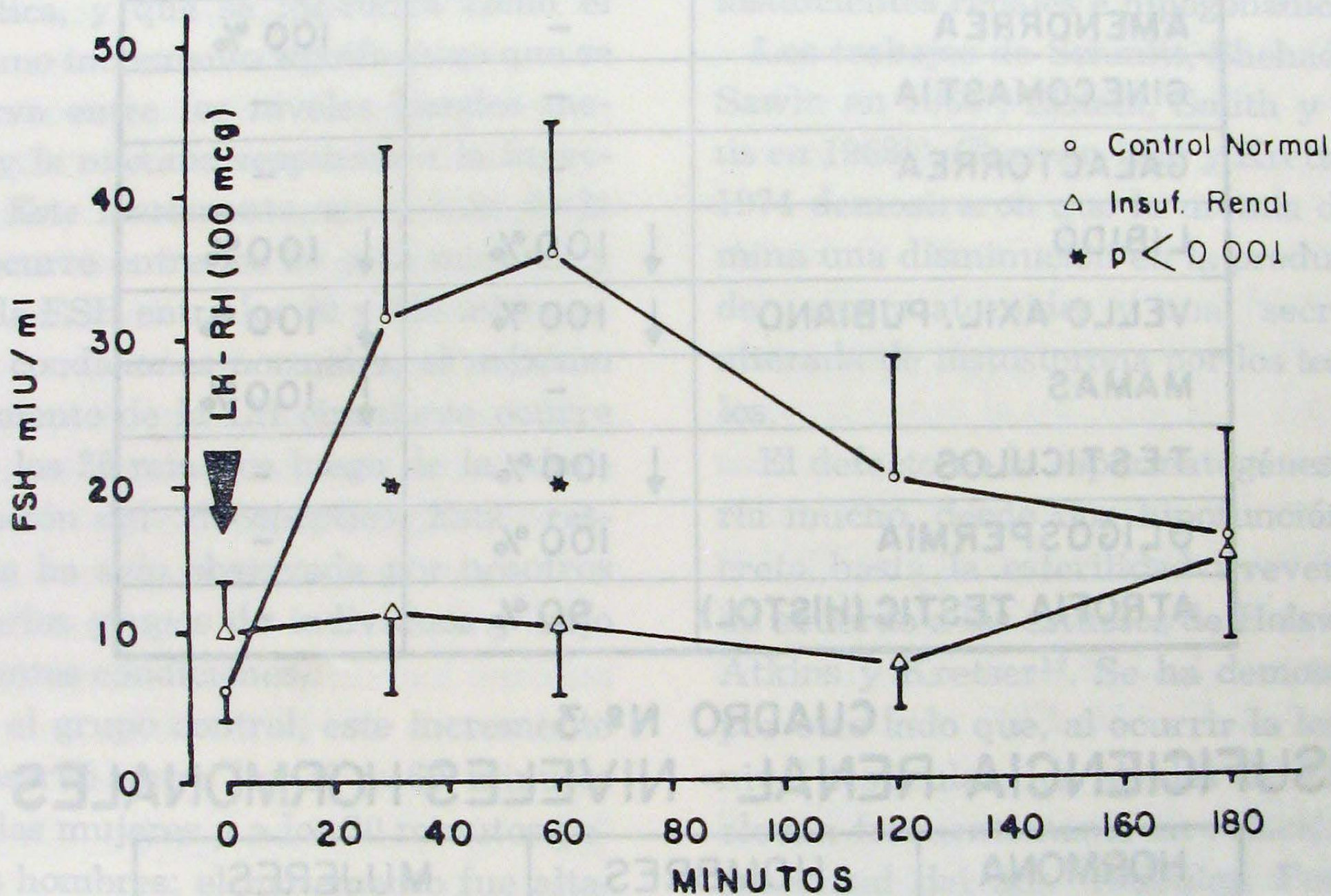


En la Fig. Nº 4 se grafican los valores de FSH durante la prueba de estímulo, del grupo femenino, en comparación con la respuesta del grupo control. A semejanza de la respuesta para la LH,

los valores no varían en una forma significativa, pues sólo podemos observar un ligero incremento al final del período de la prueba (180 minutos) y que no tiene significación estadística.

FIG. Nº 4

**RESPUESTA HIPOFISARIA EN LA INSUFICIENCIA RENAL**  
**FSH mIU/ml (MUJERES)**



CUADRO 1

**VALORACION DE LA INSUFICIENCIA RENAL**

n 15	UREA (mg/dl)	CREATININA mg/dl	CLEARENCE CREAT. ml/min
$\bar{x}$	188.4	11.53	6.26
S.D.	48.6	2.97	1.61

Finalmente, como referencia, en los cuadros Nº 1, 2 y 3, presentamos los ha-

llazgos en los diferentes parámetros observados en el grupo inicial de estudio

### CUADRO Nº 2 INSUFICIENCIA RENAL TERMINAL (ALTERAC. ESFERA GENITAL)

Hombres n 10 Mujeres n 5

INFERTILIDAD	100 %	100 %
AMENORREA	-	100 %
GINECOMASTIA	-	-
GALACTORREA	-	-
LIBIDO	↓ 100%	↓ 100%
VELLO AXIL. PUBIANO	↓ 100%	↓ 100%
MAMAS	-	↓ 100%
TESTICULOS	↓ 100%	-
OLIGOSPERMIA	100%	-
ATROFIA TESTIC (HISTOL)	90%	-

### CUADRO Nº 3 INSUFICIENCIA RENAL - NIVELES HORMONALES

HORMONA	HOMBRES	MUJERES
LH mIU/ml	$\bar{x}$ 6.64 (S.D. 4.58)	
	$\bar{x}$ 7.28 (S.D. 5.55)	$\bar{x}$ 5.38 (S.D. 1.05)
FSH mIU/ml	$\bar{x}$ 7.68 (S.D. 4.4)	
	$\bar{x}$ 7.26 (S.D. 4.46)	$\bar{x}$ 8.52 (S.D. 4.46)
TESTOST. ng/ml	$\bar{x}$ 0.8 (S.D. 0.37)	
	$\bar{x}$ 1.03 (S.D. 0.34)	$\bar{x}$ 0.4 (S.D. 0.39)
PROLACT. ng/ml	$\bar{x}$ 66.92 (S.D. 22.42)	
	$\bar{x}$ 74.13 (S.D. 20.84)	$\bar{x}$ 52.52 (S.D. 19.81)
CORTISOL mcg/dl	$\bar{x}$ 31.86 (S.D. 16.0)	
	$\bar{x}$ 31.3 (S.D. 16.02)	$\bar{x}$ 33.0 (S.D. 17.8)
TSH uU/ml	$\bar{x}$ 4.25 (S.D. 2.34)	
	$\bar{x}$ 3.44 (S.D. 0.79)	$\bar{x}$ 5.92 (S.D. 3.52)



y en los cuales nos basamos para realizar el presente trabajo. Estos datos corresponden a 15 pacientes con insuficiencia renal.

## DISCUSION

Se conoce que existe una respuesta positiva a la administración de LH-RH sintética, y que se identifica como el máximo incremento significativo que se observa entre los niveles basales medios y la máxima respuesta a la inyección. Este incremento, en el caso de la LH ocurre entre los 30 y 45 minutos y para la FSH entre los 90 y 120 minutos.

En condiciones normales, el máximo incremento de la LH circulante ocurre entre los 30 minutos luego de la administración del decapeptico. Esta respuesta ha sido observada por nosotros en varios grupos de individuos y bajo diferentes condiciones<sup>7</sup>.

En el grupo control, este incremento se observó entre los 30 y 60 minutos para las mujeres y a los 30 minutos para los hombres; el incremento fue altamente significativo ( $p < 0.001$ ).

Desde el descubrimiento de la LH-RH, en 1971, se ha tratado de determinar si esta neurohormona estimula indistintamente la síntesis y liberación de la LH y la FSH. Los estudios iniciales de Schally, Arimura y otros así lo confirman<sup>8</sup>. Sin embargo, en la actualidad existen bases para sospechar que existiría una neurohormona específica para la estimulación hipofisaria de la FSH.

En nuestra experiencia hemos podido comprobar que aunque la administra-

ción de la LH-RH incrementa los niveles de ambas gonadotropinas, este incremento es más aparente para la LH que para la FSH. En nuestro grupo control, el incremento máximo para esta hormona, se observó entre los 30 y 60 minutos de la prueba.

De acuerdo a nuestros hallazgos, hemos podido catalogar a este grupo como insuficientes renales e hipogonádicos.

Los trabajos de Schmitt, Shehadeh y Sawin en 1968<sup>9</sup>, Elstein, Smith y Curtis en 1969<sup>10</sup>; Chen en 1970 y Kretser en 1974 demostraron que la uremia determina una disminución en la producción de espermatozoides y una secreción alterada de testosterona por los testículos.

El defecto en la espermatogénesis varía mucho, desde una hipofunción discreta hasta la esterilidad irreversible, de acuerdo a los estudios de Holsworth, Atkins y Kretser<sup>12</sup>. Se ha demostrado, por otro lado que, al ocurrir la lesión a nivel testicular, los niveles de FSH se elevan frecuentemente en relación a la severidad del daño testicular. Por otro lado, se ha observado que los niveles de LH pueden estar también altos.

Estos cambios hormonales, unidos a los factores psicológicos de estos pacientes determinarían la pérdida de la libido y de la potencial sexual.

Según algunos autores, la elevación de los niveles de LH encontrados en estos pacientes, se debería en parte a una disminución del "clearance" metabólico de la LH y también puede resultar de una disminución de la inactivación de la LH-RH endógena.

Holdsworth y Col<sup>12</sup> encontraron que la administración de LH-RH en un grupo de pacientes urémicos, determinaba un pico de incremento en la LH, al mismo tiempo que en sujetos normales.

Los hallazgos observados en nuestro grupo de pacientes nos demuestran un comportamiento diferente en relación a los valores comunicados por otros autores. Podemos observar que los niveles basales de LH y FSH en el grupo masculino están bajo las medias "normales", del grupo control.

(Control: LH:  $\bar{x}$  7.07 mIU, S. D. 1.1; FSH:  $\bar{x}$  6.34 mIU/ml, S. D. 1.38. IRT: LH  $\bar{x}$  55 mIU/ml; S. D. 1.7; FSH  $\bar{x}$  2.61 mIU/ml, S. D. 2.2). En el grupo femenino estos valores están ligeramente más altos que los controles normales, particularmente para la FSH (Control: LH  $\bar{x}$  8.09 mIU/ml, S. D. 1.71; FSH  $\bar{x}$  6.57 mIU/ml; S. D. 1.25. I. R. T. LH  $\bar{x}$  8.13 mIU/ml, S. D. 3.55; FSH  $\bar{x}$  10.13 mIU/ml S. D. 3.56).

A pesar de lo niveles disminuidos de gonadotrofinas, en el grupo masculino, los niveles de testosterona también son bajos, a semejanza de los datos reportados por la literatura ( $\bar{x}$  1.03 mg/ml S. D. 0.34), lo cual, obviamente confirma el compromiso testicular en este grupo de pacientes.

La administración de 100 mcg. de LH-RH sintética en los dos grupos, nos demostró un comportamiento muy particular en este grupo de pacientes.

El grupo masculino no incrementó significativamente los valores de LH y de FSH durante todo el transcurso de

la prueba. Para la LH, se demostró el pico de máximo incremento a los 60 minutos, con un máximo incremento porcentual (MI%) de 110.98%.

Si comparamos este incremento con el obtenido en el grupo normal control, que fue de 594.18%, se observa claramente la diferencia que fue altamente significativa ( $p < 0.001$ ). Para la FSH se observó algo semejante, encontrándose el pico de máximo incremento algo más tardío, 180 minutos, con un máximo incremento porcentual (MI%) de 119.54% en contraste con el alcanzado por el grupo control, a los 69 minutos con 556.35% siendo la diferencia altamente significativa ( $p < 0.001$ ).

En el grupo femenino, el comportamiento hipofisario fue semejante, aunque con ligeras variaciones.

Los niveles de LH, alcanzaron su máximo valor a los 180 minutos con un máximo incremento porcentual (MI%) de 157.44% en comparación con el alcanzado por el grupo control: MI% 706.59%. La diferencia fue altamente significativa ( $p < 0.001$ ).

La FSH se demostró semejante a la LH. Su pico máximo se alcanzó a los 180 minutos, con un MI% de 49.65%. El MI% del grupo normal fue de 597.38% con una clara diferencia entre estos dos valores ( $p < 0.001$ ).

Por lo expuesto podemos afirmar que en el presente grupo de pacientes con IRT, la estimulación hipofisaria con 100 mcg. de LH-RH sintética no determinó

(\*) Promedio (se ha utilizado sólo una  $\bar{x}$ , por no tener el símbolo propio).

un incremento de las gonadotrofinas estadísticamente significativo.

De acuerdo a estos datos, podemos aventurar la hipótesis de que en la uremia, existe compromiso ovárico-testicular, aunque sin evidencia de una liberación de los sistemas de regulación hipofiso-gonadal, demostrado por los niveles basales bajos de LH y FSH en hombres y mujeres, lo cual estaría determinado por una alteración secundaria a nivel hipofisario. Este argumento se vería reforzado por la falta de respuesta a la administración de la LH-RH sintética. Sin embargo, el hallazgo de otros autores, que no coordina con nuestros datos, obliga que este capítulo de la Patología Endócrina sea revisado para confirmar o rechazar nuestra hipótesis a la luz de nuevas investigaciones.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1 Chen, J. C., Vidt, D. C. Zorn., E. M.: Pituitary-Leydig cell function in uremic males. *J. Clin. Endocr. Metab.* 31: 14-17, 1970.
- 2 Guevara, A., Vidt, D., Hallberg, M. C.: Serum gonadotropin and testosterone levels in uremic males undergoing intermittent dialysis. *Metabolism*, 18: 1026-1066, 1969.
- 3 Steward-Bentley, M., Gans, D. and Horton, R.: Regulation of gonadal function in uremia. *Metabolism*, 23: 1065-1072, 1974.
- 4 Paredes Suárez, M. Salvador G. D., Pacheco, V. M., Toro, M., Avilés, W.: Hipogonadismo en la Insuficiencia Renal terminal. *Rev. Méd. I.E.S.S.*, 1980 (En prensa).
- 5 Mortimer, C. H., Besser, G. M. Hook, J. McNeilly, A. S.: Intravenous, intramuscular, subcutaneous and intranasal administration of LH-RH: the duration of effect occurrence of asynchronous pulsatile release of LH and FSH. *Cl. Endocrin.* 3: 19, 1974 a.
- 6 Jacobs, H. S., Lawton, N. F.: Pituitary and placental glycopeptide hormones. *Br. Med. Bulletin.* 30: 55-61, 1974.
- 7 Paredes Suárez, M. y col.: Respuesta hipofisaria a la administración de LH-RH sintética y de un análogo de la LH-RH en sujetos normales de nivel del mar y de la altura. IAEA, Research Grant ECU. 1823/RB, 1969.
- 8 Schally, A. V., Arimura, A., Kastin, A. J., Matsuo, H. Baba, V., Redding, T. W., Nair, R. M. G., Debeljuk, L.: Gonadotrophin releasing hormone: one polipeptide regulates secretion of LH and FSH hormones. *Science*, 173: 1036-1037, 1971.
- 9 Schmith, G. W., Shehaded, I., Sawin, C. T.: Transient gynecomastia in chronic renal failure during chronic intermittent haemodialysis. *Annals of Int. Med.*, 69, 73-79, 1968.
- 10 Elstein, M., Smith, E. K. M., Curtis, J. R.: Reproductive potential of patients treated by maintenance haemodialysis. *British Med. J.* ii, 734-736, 1969.
- 11 Chen, J. C., Vidt, D. G., Zorn, E. M., Hallberg, M. C., Willard, R. G. Pituitary Leydig cell function in uremic males. *J. Cl. Endocr. and Metabolism* 31, 14-17, 1970.
- 12 Holdsworth, S., Atkins, R. C., de Kretser, D. M.: The pituitary-testicular axis in men with chronic renal failure. *New Eng. J. of Med.* 296, 1215-1249, 1977.