

EXCRECION DE GONADOTROPINAS HIPOFISIARIAS DURANTE LA ADMINISTRACION DE CLOMIFENO

Dr. Víctor Ruiz Velasco*

Tal y como hemos señalado en otras ocasiones (18, 19), conforme se va teniendo mayor experiencia con el uso del Citrato de Clomifeno en el humano, se van conociendo mejor las modificaciones que ocasiona sobre los sistemas endocrinos del organismo. Así en estudios previos, los iniciales encaminados hacia el logro de ovulación y embarazos (14, 15, 16, 21), y posteriormente los dirigidos hacia el estudio de la acción de este medicamento sobre los efectos ováricos, como son: temperatura basal, moco cervical, penetración espermática, citología vaginal, longitud del ciclo menstrual etc. (17, 18) y su efecto sobre la excreción de 17 cetosteroides, 17 hidroxisteroides, pregnandiol y Iodo proteico (19, 20), no hemos encontrado cambios que nos han ayudado a conocer los mecanismos de acción de esta sustancia.

Al respecto, el efecto de esta droga sobre la excreción de gonadotropinas hipofisarias es de gran importancia, por la interrelación tan estrecha que hay entre estas hormonas y las producidas por el ovario, para lograr la ovulación y consecutivamente el embarazo, objetivo principal del uso de estas drogas llamadas "inductoras de la ovulación". La liberación aumentada de gonadotropinas hipofisarias (GH), es un hecho aceptado (2, 3, 5, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 20, 23, 27). Sin

embargo en general, los valores de excreción no han estado bien determinados y casi siempre corresponden a datos aislados y sin relación al tipo de terapia y a la respuesta clínica, además de que muchos de estos estudios fueron hechos con pruebas biológicas cuyas limitaciones son de todos conocidas; se han empleado diversas técnicas y varias de las investigaciones fueron efectuadas en animales de experimentación. A pesar de todo lo anterior, los autores están de acuerdo en que tanto la expresión de gonadotropinas totales (GT) como la de la hormona estimulante del folículo (HEF) y la de la hormona luteinizante (HL) por separado, se han encontrado elevadas durante y después de la toma de Clomifeno. Tienen al respecto interés especial, los trabajos de Thompson y Mellinger (27) que encontraron este incremento tanto en mujeres como en varones normales y el de Plunkett y Yuzpe (10) que lograron el alza de GH en una paciente ooforectomizada, a la que se le dio Clomifeno.

Dicho efecto liberador sobre las GH debe ser conocido muy bien y

* Jefe de Enseñanza e Investigación. Hospital de Gineco Obstetricia N° 3. Centro Médico "La Raza". I.M.S.S. - Profesor Titular de Gineco Obstetricia. Universidad Nacional Autónoma de México.

cuantificado con sistemas más exactos, ya que ello es de utilidad no solo para determinar el mecanismo de acción del Clomifeno, sino también para la selección de las enfermas que van a ser sometidas a esta terapia y para la evaluación fidedigna de los resultados de un tratamiento. Es pues importante la dosificación exacta de GT o de sus fracciones HEF y HL. Sin embargo, esto en la práctica no era tan sencillo, puesto que tanto el clínico como el investigador sólo se valían de la titulación (en un principio total) de las GH por métodos biológicos, con todas las inseguridades e inconvenientes que esto trae aparejado.

Tratando de resolver este problema, en los últimos años se ha logrado demostrar que contando únicamente con la titulación de la HL, se puede precisar si hay falla hipofisaria para estimular la ovulación o para una respuesta adecuada a una liberación intencionada. Se sabe que existe un aumento en la eliminación urinaria de HL por un período breve antes de la ovulación. Esta hipersecreción en un ciclo normal precede a la liberación del óvulo alrededor de 24 horas (26, 28), por lo que existe un pico preovulatorio característico en la curva de excreción de esta hormona. El conocer la presencia de este pico preovulatorio nos ayuda para determinar si existe un adecuado estímulo para producir ovulación o una correcta respuesta a un medicamento liberador.

Sin embargo el problema subsistía, puesto que solo unas cuantas instituciones especializadas hacían la determinación de HL aisladamente, por medio de inmunoensayo (4, 8, 23), y estos métodos no están al alcance de la práctica diaria.

Por fortuna recientemente, a partir de los trabajos de Schuurs (24), ya se cuenta con un método inmunológico sencillo y práctico para la cuantificación de la HL (1, 5, 6, 24, 25, 26), el llamado Luteonosticon. Por medio de él podemos verificar si existe el pico preovulatorio característico. En casos positivos, las cifras alcanzan valores de 150 a 600 UI durante ese breve período, diferenciándose claramente porque unas horas antes y después de ese clímax, los valores solo se encuentran entre 25 y 100 UI. (Fig. 1). Por otra parte, cuando la curva es plana o no alcanza un pico las cifras señaladas, es una prueba fidedigna de ausencia de estímulo luteinizante adecuado y por ende de ovulación. En caso contrario, cuando existe aumento de HL sin ovulación, nos demuestra la existencia de una inadecuada respuesta ovárica, difícil de detectarse de otro modo.

Teniendo a mano este procedimiento, pensamos que nos sería de utilidad para determinar la respuesta gonadotrópica a la administración de Clomifeno, aún a dosis bajas o terapéuticas, y si esto se lograba, deducir el beneficio práctico de este método al alcance del clínico, para la selección de las pacientes que deben de recibir este medicamento y para el control de la respuesta a este tipo de sustancias, lo que sin duda nos será de gran valor en el estudio de las llamadas "Pruebas Dinámicas de Estimulación" del eje Hipotálamo - Hipófisis - Ovario.

El poder lograr lo anterior es el objetivo del presente trabajo. Para ello nos propusimos verificar si estaba incrementada la liberación de GH con dosis habituales de Clomifeno y si era así, entonces conocer las tasas de HL en las pacientes susceptibles de recibir esta sustancia; por último,

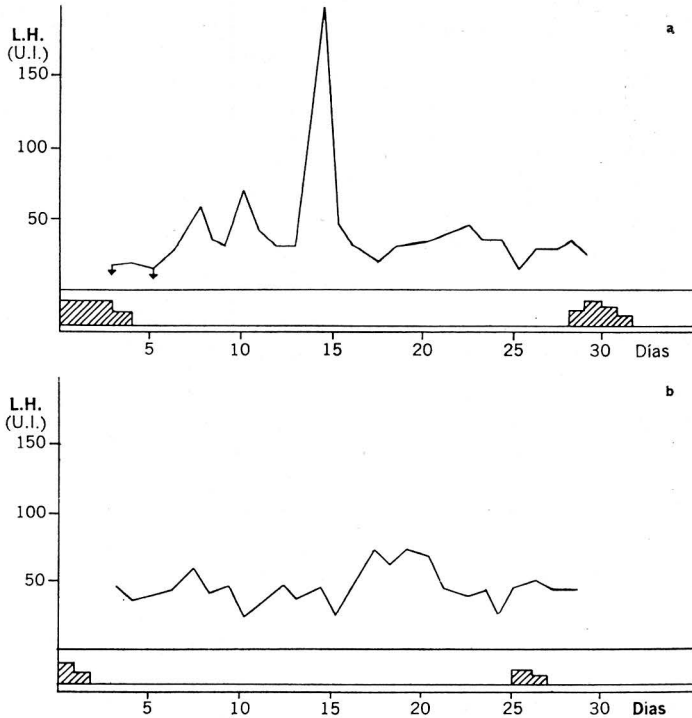


FIGURA 1 — Curva de excreción de HL (método inmunoquímico) en un ciclo normal (a) y en un ciclo anovulatorio (b), según Keller. 6

controlar la respuesta una vez administrado el medicamento. Por lo tanto, tuvimos primeramente que determinar las curvas de excreción de HL en mujeres con ciclos ovulatorios y en pacientes anovulatorias con posibilidad de beneficio con Clomifeno y después estas mismas curvas durante la toma de esta droga.

Material y Métodos

I — Determinación de GH durante la terapia con Clomifeno.

Se seleccionaron 12 pacientes sin patología general aparente y que presentaban un cuadro de Amenorrea Secundaria con actividad estrogénica, asistentes al Hospital de Gineco Obstetricia Nº 3, Centro Médico "La Raza", I.M.S.S. en la ciudad de México.

A cada una de ellas se les produjo un sangrado por privación hormonal por medio de la aplicación de progesterona, previamente a la administración del Clomifeno. Durante el ciclo en que se tomó el Clomifeno se llevaron a cabo la toma de la temperatura basal y de los caracteres del moco cervical (cristalización y filancia) y de la citología vaginal hormonal cada tres a cuatro días. Uno o dos días antes de la toma del medicamento y dos a cuatro días después se les dosificaban GHT (técnica de Klinefelter, en la mitad de los casos también se dosificaron durante la toma de las tabletas); Iodo proteico (macrométodo de Hycel); 17 Ks (Técnica de Holtorff y Koch) y 17 OH (por cromógenos de Porter Silver). A partir de cuatro días de terminadas las tabletas se dosificó Pregnan-

diol (técnica de Klopper) cada 4 días. Por último se tomó a cada una, una pequeña biopsia de endometrio premenstrual.

El Clomifeno se administró por cinco días a partir del quinto día del ciclo, en dosis de 50 mg. (seis pacientes) y 100 mg. (seis pacientes). Una vez terminados los ciclos, se verificó ovulación y la fecha de la misma y su correlación con los diferentes indicadores utilizados. Igualmente se compararon las dosificaciones obtenidas antes, durante y después de la toma del medicamento.

II — Cuantificación de HL en pacientes con enfermedad anovulatoria.

Para este fin se efectuó un estudio en 10 mujeres estériles con ciclos anovulatorios, asistentes a la consulta externa del mismo Hospital. En un primer ciclo de control, se tomaron curva de temperatura basal, moco cervical y citología vaginal hormonal seriados, pregnandiol (misma técnica) uno en la fase proliferativa y dos en la segunda mitad, y biopsia de endometrio premenstrual. Todas las pruebas mostraron anovulación en ese primer ciclo.

En un segundo ciclo se repitieron las pruebas anteriores aumentando un pregnandiol en la caída de HL (cuando existía). Pero efectuando además determinaciones urinarias de HL diariamente durante 8 días por medio del Luteonosticon (Dosificación inmunoquímica de HL), 4 antes y 4 después de la fecha probable de ovulación. Con posterioridad se analizaron las curvas de excreción obtenidas.

III — Titulación de HL en pacientes sometidas a terapia con Clomifeno.

Con este objeto se hizo el estudio de 6 pacientes de nuestro Hospital

con esterilidad anovulatoria y en quienes por sus características estaba aparentemente indicada la administración del Clomifeno. A cada una de ellas durante un ciclo completo de control se les tomó curva de temperatura basal, caracteres del moco cervical y citología vaginal hormonal a los 7, 14 y 21 días del ciclo; pregnandiol en los días 17, 20, y 23 del ciclo; cuantificación urinaria de HL (misma técnica) diariamente durante 8 días a partir del día 10 del ciclo y una biopsia de endometrio premenstrual.

Cuando por estas pruebas se había confirmado la existencia de un ciclo anovulatorio, se llevaba a cabo un segundo ciclo de estudio, durante el cual además de repetir todas y cada una de las pruebas practicadas en el ciclo de control, se le daban a la paciente 100 mg de citrato de clomifeno del día 5 al 9 del ciclo. Para terminar, se hizo la comparación entre los resultados obtenidos en la eliminación de HL, con los valores iniciales en el ciclo de control.

Por último, se hizo la correlación de todos los estudios, primeramente entre sí para cada etapa de la investigación y después conjuntamente para todo el estudio, valorándose los resultados obtenidos y sacando las conclusiones al respecto.

Resultados

I — Efecto del clomifeno sobre la excreción de las GHS.

Dicha acción está expuesta en la Tabla I y en las Figs. 2 y 3. Las dosificaciones practicadas antes de la toma del medicamento por ser tomadas en los días iniciales del ciclo, tuvieron valores bajos, con un máximo de 12.5 unidades. Pero desde el inicio de la toma de las tabletas ya se empezó a manifestar el aumento (aunque no en todos los casos). Es-

CASO No.7 AMENORREA SECUNDARIA RESPUESTA OVULATORIA

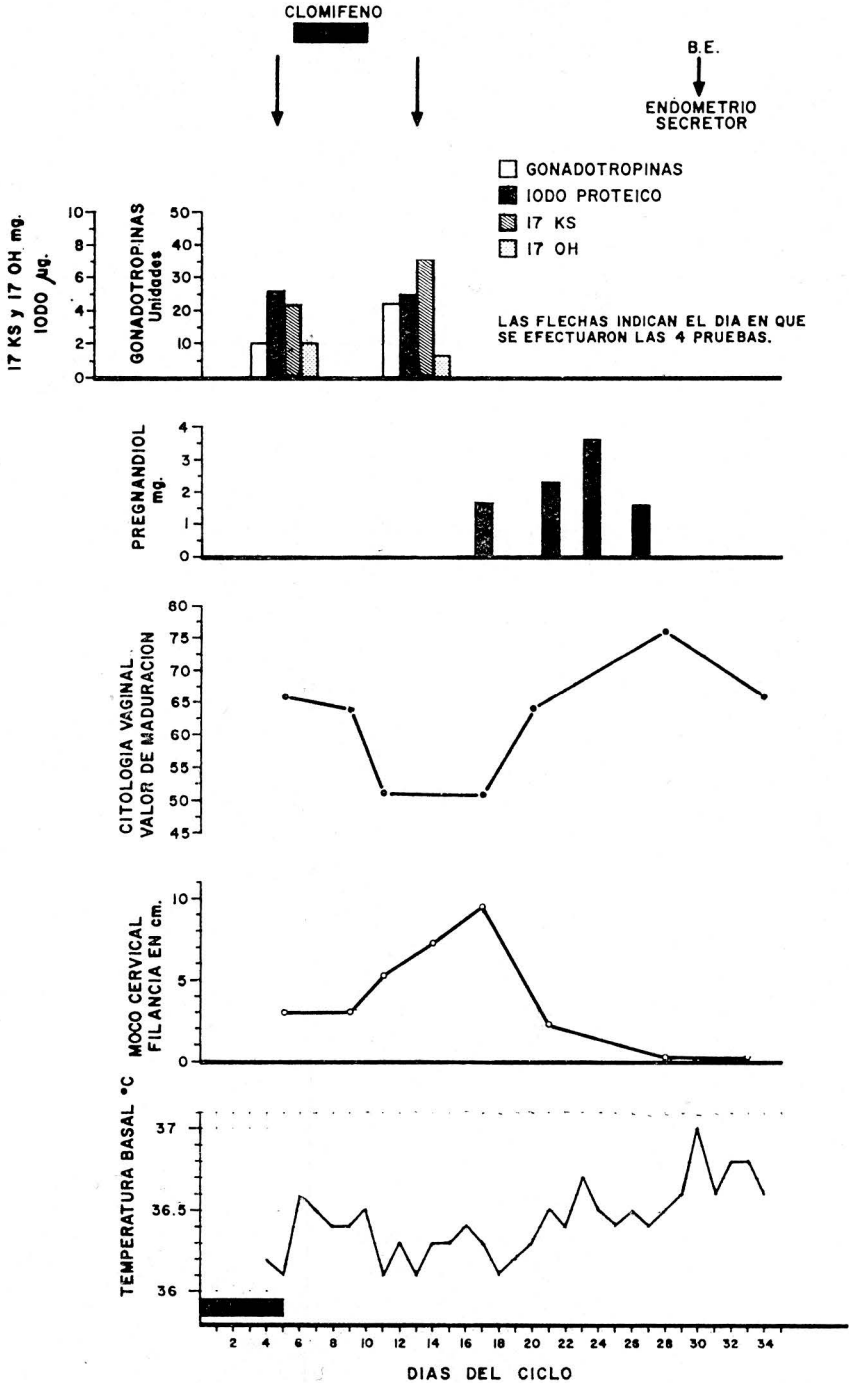


FIGURA 2 — Paciente tratada con 100 mg. de clomifeno diariamente del 5º al 9º día del ciclo, en la cual se observa claramente el aumento de excreción de gonadotropinas hipofisiarias. Respuesta ovulatoria.

CASO No. 3 AMENORREA SECUNDARIA RESPUESTA NO OVULATORIA

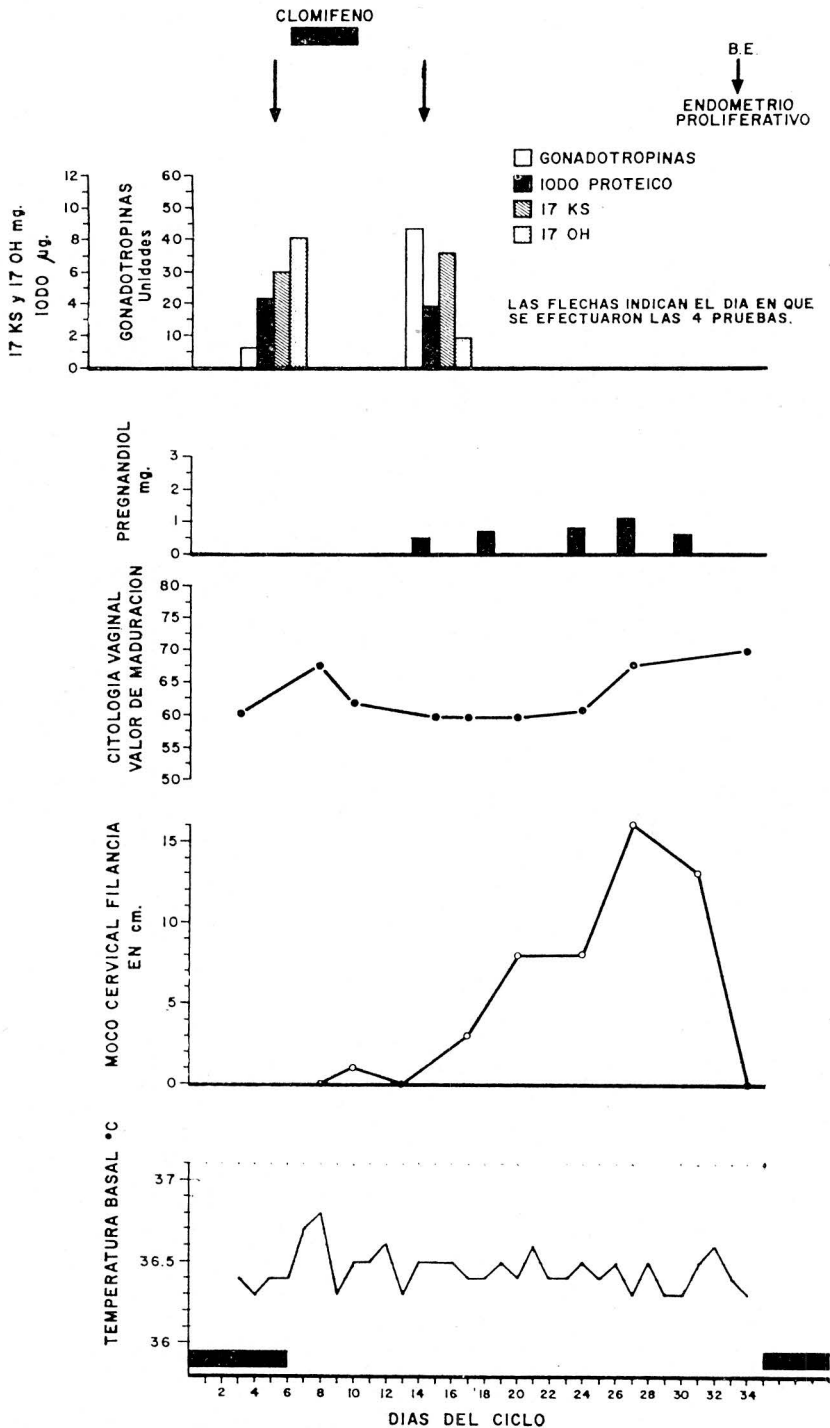


FIGURA 3 — Paciente tratada con clomifeno en la misma forma y en la que a pesar de no obtener una respuesta ovulatoria la excreción de gonadotropinas sufrió un incremento muy grande. Corresponde al Caso 3 de la Tabla I.

ta elevación se mantuvo en los días siguientes, pero nunca en tasas muy elevadas con las dosis utilizadas (especialmente con 50 mg).

La respuesta fue más temprana,

constante e intensa, cuando se usaron dosis de 100 mg. Por ello solo exponemos en la Tabla I estos casos. Las tasas con la técnica utilizada varían de menos de 6 u. a más de 54 u.

TABLA I

EXCRECION DE GONADOTROPINAS HIPOFISIARIAS CON LA TOMA DE 100 MG. DE CLOMIFENO DEL DIA 5 AL 9 DEL CICLO*

Nº del Caso	Antes de la toma	Durante la toma	2 a 3 días después
2		Menos de 6	22.6
3	Menos de 6		43
5	Menos de 6	30	
7	10		14.4
8	Menos de 6	Menos de 6	
10	Menos de 6		9

* Expresada en unidades.

Este aumento de excreción de GHT sucede aún sin respuesta ovulatoria, tal y como se puede observar en las figuras 2 y 3, que son la representación gráfica de los resultados completos en dos casos bastante demostrativos, uno con respuesta ovulatoria y otro en el que no se obtuvo ésta, mostrando en ambos un incremento muy manifiesto con el medicamento.

II — Curvas de excreción de HL en la enfermedad anovulatoria.

En la determinación de HL por medio de luteonosticon, los resultados que obtuvimos fueron los siguientes: el primer ciclo de control para todas las pacientes dio un tipo monofásico (era un requisito para incluirlas en el estudio).

Por el contrario, en el resultado del segundo ciclo, ya con la cuantificación de HL tuvimos tres tipos de respuesta: a) En 3 casos la tasa de HL fue negativa. Esto se acompañó de una respuesta anovulatoria en todos los efectores ováricos. Fig. 4 b)

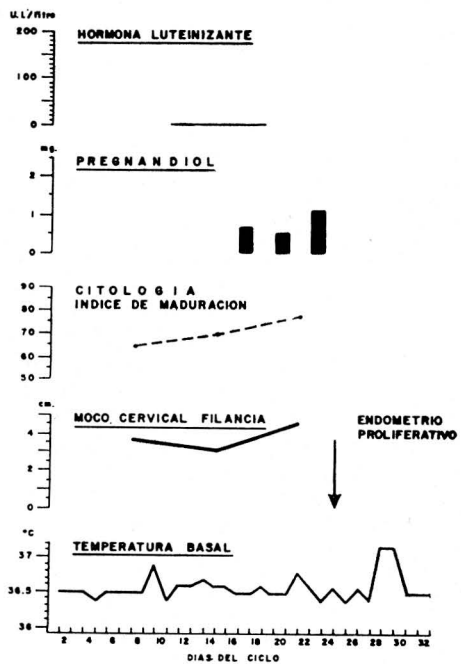


FIGURA 4 — Paciente con enfermedad anovulatoria, confirmada con las pruebas expuestas, en la cual la excreción urinaria de HL fué negativa.

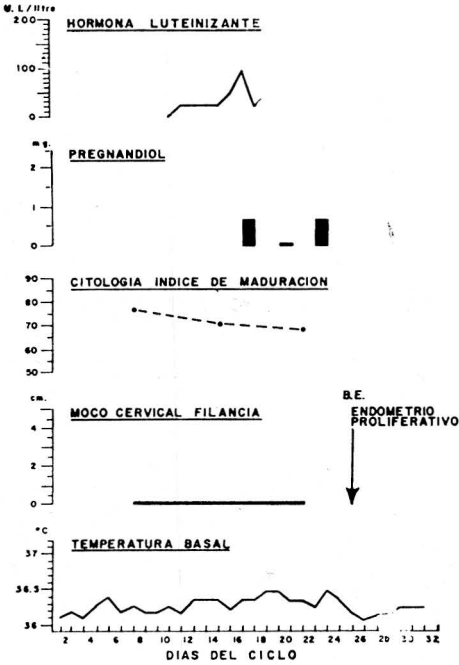


FIGURA 5 — Ciclo anovulatorio en el que la excreción de HL a pesar de tener una curva más o menos típica, no alcanzó los valores normales mínimos.

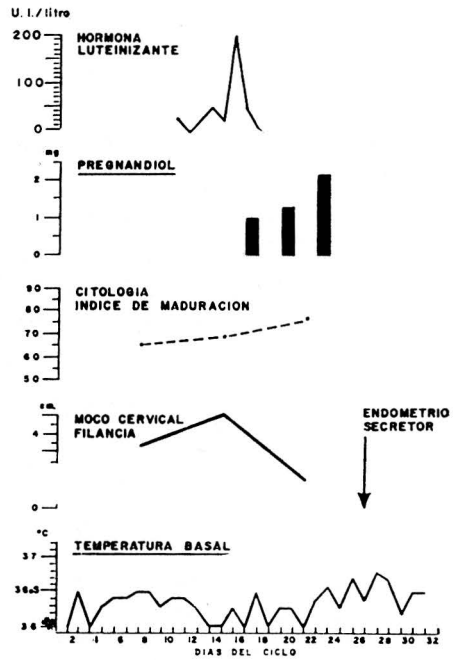


FIGURA 6 — Paciente con antecedentes de ciclos anovulatorios, que en el ciclo estudiado presentó una respuesta muy ovulatoria y una curva de excreción de HL muy típica.

En otros 5 casos existieron cifras de HL pero nunca dentro de los valores normales, aunque con curvas aparentemente típicas en 2 casos. Fig. 5; c) En 2 casos más se obtuvieron curvas de excreción típicas. Una en un ciclo ovulatorio tipo, Figs. 6 y 7 (contrariamente a lo que cabría esperarse, por tratarse de enfermas con anovulación) y el otro con curva de HL menos típica y además con una respuesta prostestacional deficiente.

III — Efecto del Clomifeno sobre la excreción de HL.

Durante la administración del medicamento, en 5 casos se obtuvo un aumento de consideración en la eliminación de HL, en relación al ciclo

previo de control, además de que la excreción se hizo casi siempre en curvas típicas, con el pico máximo entre los días 14 y 16 del ciclo (14 o 15 días antes de la siguientes regla) y que precedió casi siempre por un día a la elevación en la curva de temperatura basal. Figs. 8 y 9. En 4 de estos casos se logró la ovulación como se puede verificar por los parámetros analizados (temperatura basal, moco cervical, citología, pregnandioli y biopsia de endometrio) y en uno más, aumento de HL a pesar de no haberse logrado la liberación del óvulo. Fig. 10. Por el contrario, en un caso no se obtuvo aumento de excreción de HL con el Clomifeno, ni la respuesta fue ovulatoria. Tabla II.

TABLA II

EXCRECION DE HORMONA LUTEINIZANTE DURANTE LA TERAPIA CON CLOMIFENO*

Nº del Caso	Antes de la toma	Durante la toma	Respuesta lograda
1	25	425	Ovulatoria
2	0	400	Ovulatoria
3	50	400	Ovulatoria
4	200	250	Ovulatoria
5	200	100	No ovulatoria
6	0	100	No ovulatoria

* Expresada en unidades.

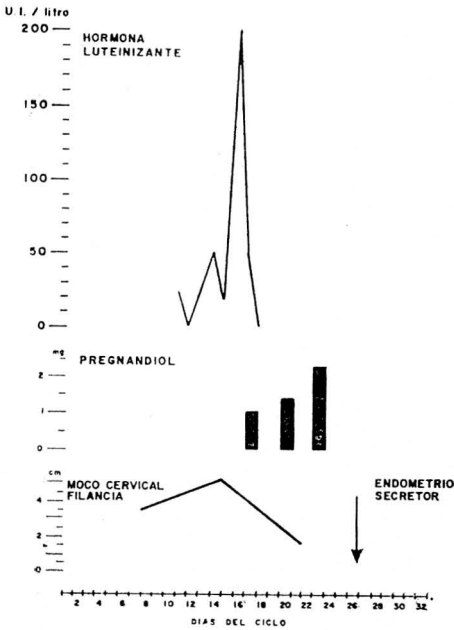


FIGURA 7 — Mismo estudio de la Figura 6, pero con una escala mayor para los valores de HL, con el objeto de demostrar lo típico de la curva de excreción con su pico preovulatorio en el día 16.

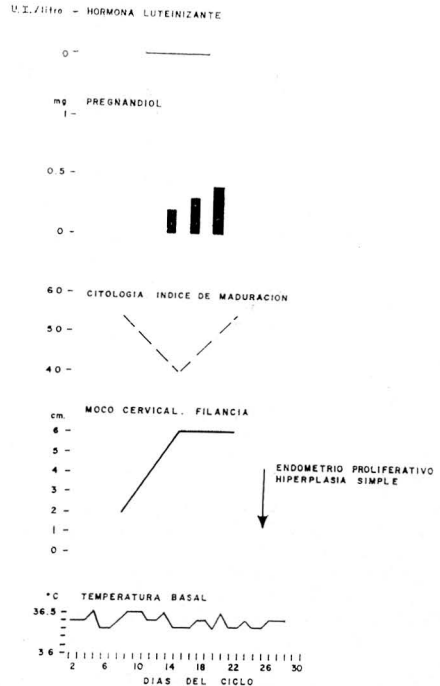


FIGURA 8-A — Ciclo de control del caso Nº 1 de la tercera etapa. Se comprueba la anovulación y las tasas ínfimas de HL.

En el análisis de esta Tabla nos llama la atención que los casos en que se manifestó más ampliamente el incremento de HL fueron aquellos que tenían previamente tasas bajas o negativas, y que por el contrario, los

que en el primer ciclo tuvieron tasas altas no elevaron sus números con el medicamento, lo que es comprensible porque podían quedar catalogados dentro del cuadro de anovulación hipergonadotrópica.

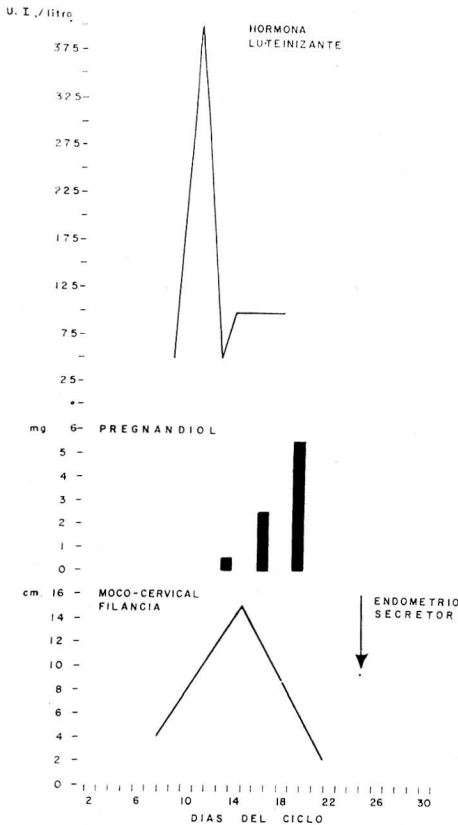


FIGURA 8-B — El caso anterior tratado con clomifeno, con el cual se obtiene una respuesta ovulatoria (observar los cambios en los efectos ováricos) y un notable incremento en la excreción de HL (más de 400 UI.).

Comentario

De los resultados que hemos obtenido en los estudios mencionados, podemos señalar algunos hechos de interés. En primer lugar, la corroboración del aumento de excreción urinaria de GHT reportado previamente (2, 3, 5, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 23, 27), ya que estas ascendieron en su concentración con la administración de la sustancia, desde los primeros días y perduraron unos días después, hasta que la respuesta estrogénica resul-

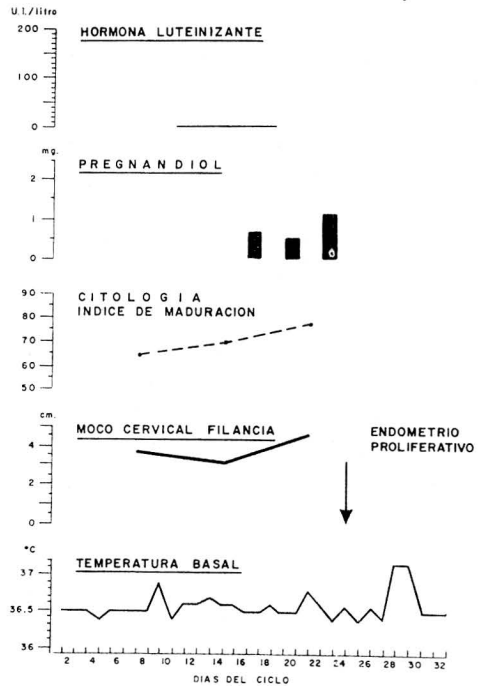


FIGURA 9-A — Caso N° 2 de la Tabla II. Primer ciclo de control. Se aprecia un ciclo anovulatorio y una excreción negativa de HL.

tante las frenó. Por tratarse de dosis bajas y administradas por pocos días nunca alcanzaron valores muy altos, pero sin duda se produce liberación por el efecto de la droga.

Sin embargo, como ya mencionábamos en la introducción, este hecho que ayuda a comprender el mecanismo de acción del medicamento, no es de gran beneficio práctico para el clínico, porque además de tratarse de una prueba biológica con sus dificultades e inseguridades, no puede utilizarse cotidianamente.

Por lo anterior, nos propusimos ensayar la utilidad de la dosificación de hormona luteinizante por medio del test desarrollado por Schuurs (24), en las pacientes con ciclos anovulatorios y por lo tanto susceptibles de ser tratadas con Citrato de Clomifeno. Ba-

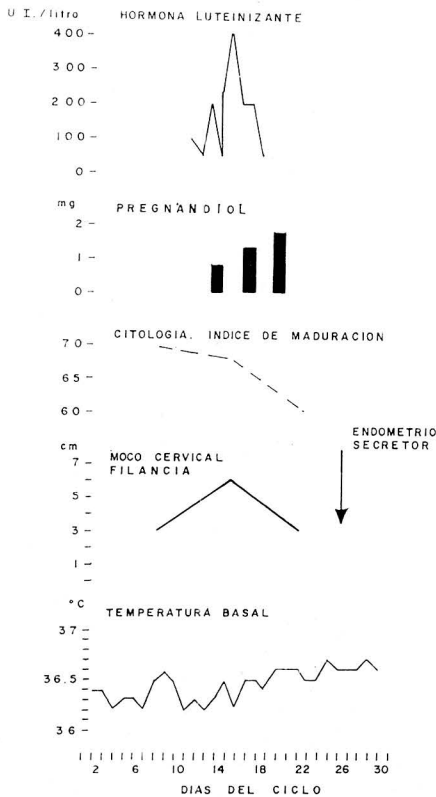


FIGURA 9-B — El caso anterior es un siguiente ciclo bajo tratamiento con clomifeno. (100 mg por cinco días). Se puede observar junto con la respuesta ovulatoria, el ostensible aumento de las tasas de HL y la típica curva resultante con el característico pico ovulatorio.

sados en la respuesta encontrada en ese estudio, deducimos que la determinación de HL por este método, a más de ser un procedimiento fácil y accesible al médico, es una prueba de gran utilidad en el estudio de la pareja estéril con problema de anovulación. Por medio de ella podemos aclarar si la falla de la ovulación es por falta de estímulo o por una respuesta inadecuada a un estímulo gonadotrópico normal. Así mismo, nos permite efectuar la selección de las pa-

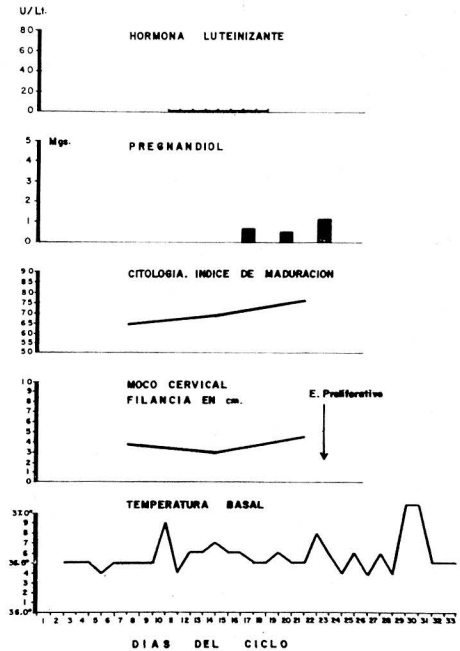


FIGURA 10-A — Caso Nº 6. Primer ciclo de control. Respuesta anovulatoria en todos los estudios practicados. Cifras negativas de HL.

cientes que obtendrían beneficio con el Clomifeno y aquellas que son susceptibles de otras terapias. Igualmente nos presta ayuda para los casos de luteinización sin ovulación y viceversa.

Ya con la certeza de la utilidad del método, por medio de él, determinamos los cambios que sufre la excreción de HL durante la administración del medicamento. Al igual que otros autores que con otros métodos demostraron ese aumento (3, 8, 12, 13, 23, 27) y la de aquellos que con el mismo procedimiento lo señalaron, como Hepp, quien trató 5 casos con la misma dosis, encontrando en 4 de ellos (normogonadotrópicos) una curva de excreción similar a la normal para un ciclo ovulatorio y en el otro (con hi-

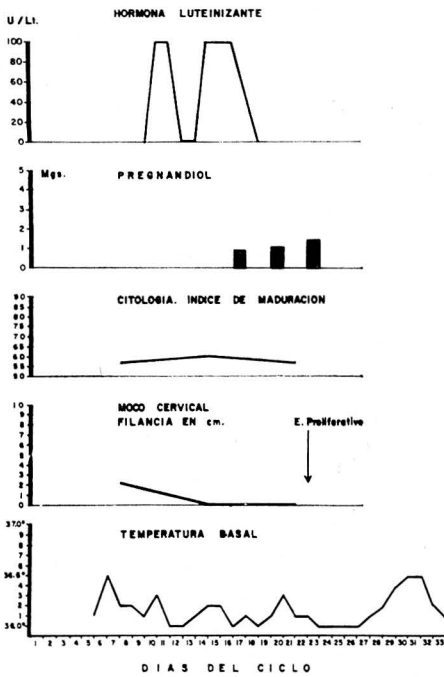


FIGURA 10-B — Mismo caso. Segundo ciclo (tratado con clomifeno). Se aprecia una liberación aumentada de HL pero por cifras abajo de 150 U y sin pico preovulatorio. Así mismo, no se consiguió un ciclo ovulatorio.

pergonadotropinuria) una ausencia de respuesta; nosotros también logramos incrementos notables de excreción en 5 de 6 casos, pero comparados con las tasas previas de un ciclo control, lo que hace la prueba de más valor. Este hecho es de importancia porque nuestras pacientes habían sido seleccionadas (por tener una anovulación con buen nivel estrogénico) como adecuadas para su manejo con Clomifeno. Pero como apreciamos en la Tabla II, la que tenía un aumento de HL sin ovulación, no respondió al tratamiento como se esperaba. De ahí que este fenómeno sea otro de los beneficios de la determinación de HL, el conocer cuales de las pacientes deban

no ser tratadas con Clomifeno, aquellas que tienen enfermedad anovulatoria con cifras altas de HL, lo que nos está indicando que el trastorno es a nivel ovárico y por lo tanto no susceptible de esta terapia.

Cabe aquí aclarar que estos tipos de excreción de HL, también se han obtenido con otros inductores químicos de acción similar al Clomifeno, como el Epinestrol (3 - metoxy - 17-epi-estriol) con el que Pulkkinen (11) logró curvas de eliminación parecidas. Del mismo modo Stamm y Zarro (25), lograron un aumento de excreción de HL con un retroesteroide (retroprogesterona Ro 4-8347).

Otra aplicación de la determinación de HL en estos casos, es su utilización como prueba dinámica. Si con cualquiera de los compuestos señalados, en especial el clomifeno, se produce la excreción típica de HL y la ovulación, podemos deducir que el eje hipotálamo ovárico está normal y que esta es la terapéutica adecuada. Si por el contrario no hay respuesta, cuando además hay HL elevada pretratamiento, el problema es ovárico y si no había HL tampoco previamente, entonces el trastorno es a nivel hipofisiario y el tratamiento debe ser con Gonadotropinas.

También es de gran utilidad la dosificación de HL durante la terapia con Clomifeno, porque además de revelar la presencia del pico preovulatorio lo que nos da idea del éxito del tratamiento, nos ayuda a adaptar la dosis individual y sobre todo (esto es de gran importancia) nos precisa el momento propicio para la fecundación y así poder hacer un programa coital para la fecha ovulatoria con lo que las posibilidades de gestación aumentan. Hay que recordar que el pico precede a la ovulación en promedio 24 hrs. Por último,

creemos que esta prueba también nos es útil para aquellos casos en los cuales tratando de provocar la ovulación, solo se consigue luteinización sin aquella (no hay curva típica de HL) eliminando así las pseudo-ovulaciones.

Summary and Conclusions

This study was undertaken in order to become acquainted with the action of Clomiphén on GHT excretion in general, and on HL in particular.

A selected first group of 12 patients treated with Clomiphén were given GH before, during and after the administration of the medicine. The GH increased their amount during administration and such increase persisted for a few days.

Since the biological determination of GH have various inconveniences and because of only having available the titling of HL, the hypophysial function may be assumed; thus, we undertook the evaluation of the usefulness of a simple immunichemical method for determining HL in the sterile women with anovulatory illness.

A study of 10 anovulatory women was undertaken for this purpose. A first cycle of control was performed with all parameters, which certified anovulation. The tests were repeated during the second cycle, adding the daily determination of HL. We had three cases with absence of HL, five with HL in amounts below 100 UI and two with typical excretion curves.

Upon being convinced of the usefulness of this method, we detected the changes in HL excretion in patients subject to Clomiphén therapy.

For such purpose we studied 6 selected patients to whom all parameters of ovaric effects were studied during the first control cycle, including the determination of daily HL. The same tests were made during the second cycle but then the patients had been receiving Clomiphén. In 5 cases (with low previous HL rates) a considerable increase of HL with typical pre-ovulatory curves were obtained and ovulatory response was obtained in four of such. No response was obtained in one case (high HL excretion during the first cycle).

The following may be concluded from the above results:

a) The administration of Clomiphén even at a therapeutical dose, increases excretion of GH.

b) The above is proven also through isolated HL excretion.

c) In turn, the HL dosification helps to:

1. Select patients susceptible to being treated with Clomiphén.

2. Perform a dynamical test of the hypothalamus axis - hypophysis - ovary.

3. Avoid that women with high HL excretion be treated with Clomiphén.

4. Evaluate the efficiency of a treatment with chemical ovulation inducers to discard same upon a negative HL response.

5. Determine the individual dose of the medicine given, according to the response.

6. Become acquainted with the appropriate time for fertilization in cycles where ovulation is induced, thus being able to plan an adequate coitus.

Resumen y Conclusiones

Con el objeto de conocer la acción que sobre la excreción de GH en general y sobre la HL en particular, tiene el Clomifeno, se hizo el presente estudio.

Para ello a un primer grupo de 12 pacientes seleccionadas tratadas con Clomifeno, se les dosificó GH antes, durante y después de la administración del medicamento. Las GH sufren un aumento en su cantidad durante la administración, incremento que perdura unos pocos días después.

Como las determinaciones biológicas de GH tienen varios inconvenientes y como contando solamente con la titulación de HL se puede presumir la función hipofisiaria, nos propusimos a continuación valorar la utilidad de un sencillo método inmunológico para la determinación HL en la mujer estéril con enfermedad anovulatoria.

Con este objeto se llevó a cabo un estudio en 10 mujeres anovulatorias. Se hizo un primer ciclo de control con todos los parámetros, los cuales certificaron la anovulación. En un segundo ciclo se repitieron las pruebas agregando la determinación cotidiana de HL. Obtuvimos tres casos con ausencia de HL, cinco con HL en cantidades menores de 100 UI y dos con curvas típicas de excreción.

Una vez convencidos de la utilidad de este método, nos propusimos detectar los cambios de excreción de HL en las pacientes sometidas a terapia con Clomifeno. Con este fin, estudiamos 6 pacientes seleccionadas a las cuales durante un primer ciclo de control se les tomaron todos los parámetros de efectores ováricos e incluyendo la determinación cotidiana de HL. Para el segundo ciclo se hicieron las mismas pruebas, pero las pa-

cientes ya estuvieron recibiendo Clomifeno. En 5 de los casos (con tasas bajas de HL, previas) se obtuvo un aumento ostensible de HL con curvas típicas de eliminación preovulatoria, y respuesta ovulatoria en 4 de ellas. En un caso (había secreción alta de HL en el primer ciclo) no se obtuvo respuesta.

De los resultados anteriores podemos concluir lo siguiente:

a) La administración, aún a dosis terapéuticas, de Clomifeno aumenta la excreción de GH.

b) Esto se corrobora igualmente en la excreción aislada de HL.

c) A su vez la dosificación de HL nos ayuda a:

1. Seleccionar las pacientes susceptibles de ser tratadas con Clomifeno.

2. Efectuar una prueba dinámica del Eje Hipotálamo - Hipófisis - Ovario.

3. Evitar que las mujeres con secreción alta de HL sean tratadas con Clomifeno.

4. Valorar la eficacia de un tratamiento con inductores químicos de la ovulación, para abandonarlos cuando la respuesta de HL sea negativa.

5. Determinar la dosis individual del medicamento administrado, según la respuesta.

6. Conocer el momento propicio para la fecundación, en los ciclos en que se induce la ovulación, pudiendo así hacer un programa coital adecuado.

BIBLIOGRAFIA

- 1 ASSENDORP R. y SCHUURS A. A survey of initial clinical results obtained with an immunochemical test for measuring urinary LH

- excretion. *Acta endocr. Suppl.* 141: 185, 1970.
- 2 BRET A. J. y COIFFARD P. Changes in hormonal excretion under clomiphene treatment. *Am. J. Obst. & Gynec.* 99: 91, 1967.
 - 3 DICKEY R. P., VORYS N., STEVENS V. C., BOSCH P. K., HAMWI G. J. y ULLERY J. C. Observations on the mechanism of action of clomiphene (MRL-41) *Fertil. & Steril.* 16: 485, 1965.
 - 4 FAIMAN C. y RYAN R. Serum follicle stimulating hormone and luteinizing hormone concentrations during the menstrual cycle as determined by radioimmunoassays. *J. Clin. endocr.* 27: 1711, 1967.
 - 5 HEPP H. Immuno-assay of LH in unconcentrated urine during stimulation of ovarian function with clomiphene. *Acta endocr. Suppl.* 141. 169, 1970.
 - 6 KELLER, P. J. Immunochemical LH estimation in young and postmenopausal women. *Acta endocr. Suppl.* 141: 105, 1970.
 - 7 KISTNER R. W. Further observations on the effects of clomiphene citrate in anovulatory females. *Am. J. Obst. & Gynec.* 92: 380, 1965.
 - 8 HISHELL D. R. Daily immunoassay of luteinizing hormone excretion in patients receiving clomiphene citrate. *Fertil & Steril.* 18: 102, 1967.
 - 9 PILDES R. B. Induction of ovulation with clomiphene. *Am. J. Obst. & Gynec.* 91: 466, 1965.
 - 10 PLUMKETT E. R. y YUZPE A. Effect of clomiphene citrate upon pituitary gonadotropins. *Am. J. Obst. & Gynec.* 100: 506, 1968.
 - 11 PULKKINEN A. Immuno-assay of LH in unconcentrated urine during stimulation of ovarian function with Clomiphene. Discussion. *Acta endocr. Suppl.* 141: 178, 1970.
 - 12 RILEY G. M. y EVANS T. N. Effect of Clomiphene citrate on anovulatory ovarian function. *Am. J. Obst. & Gynec.* 89: 97, 1964.
 - 13 ROY S., GREENBLATT R. B., MAHESH V. B. y JUNGCK E. C. Clomiphene citrate: further observations on its use in induction of ovulation in the human and on its mode of action *Fertil. & Steril.* 14: 575, 1963.
 - 14 RUIZ VELASCO V., BAILON R. y SALAS E. Resultados con el uso de Clomifeno *Ginec. Obstet. Mex.* 23: 693, 1968.
 - 15 RUIZ VELASCO V., BAILON R. y SALAS R. Tratamiento con Citrato de Clomifeno. Estudio de 50 casos. *Ginec. Obstet. Mex.* 25: 521, 1969.
 - 16 RUIZ VELASCO V. Uso de gonadotropinas y clomifeno en la mujer estéril. *El Médico. México* 19 (4): 53, 1969.
 - 17 RUIZ VELASCO V., BAILON R., CONDE B. I. y SALAS E. Estudio de la temperatura basal, moco cervical, citología vaginal, penetración espermática y duración del ciclo menstrual en las pacientes en tratamiento con clomifeno. *Ginec. Obstet. Mex.* 26: 315, 1969.
 - 18 RUIZ VELASCO V., BAILON URIZA R., CONDE B. I. y SALAS E. Changes during the therapy with Clomiphene *Fertil. & Steril.* 20: 829, 1969.
 - 19 RUIZ VELASCO V., ROSAS ARCEO J. y VILLANUEVA A. Efecto del clomifeno sobre la excreción de las glándulas endocrinas. *Ginec. Obstet. Mex.* 27: 164, 1970.
 - 20 RUIZ VELASCO V., ROSAS J. y VILLANUEVA A. Study of ovarian effectors, pregnandiol, gonadotrophins, 17 ketosteroids, 17 hydroxysteroids and proteic iodine, during therapy with Clomiphene. *Internat. J. Fertil.* 15: 214, 1970.
 - 21 RUIZ VELASCO V. Inductores de la ovulación en la mujer estéril. *Actualidades Médicas (México)* 2 (7): 88, 1971.
 - 22 RUIZ VELASCO V., RODRIGUEZ ARGUELLES J., VILLANUEVA A. y ARTEAGA G. Método inmunológico para determinar hormona luteinizante. Su uso en la mujer estéril. *Ginec. Obstet. Mex.* 31: 407, 1972.
 - 23 SCHALLY A. V., CARTER W. H., PARLOW A. F., SAITO M. ARIMURA A., BOWERS C. Y. y HOLTkamp D. E. Alteration of LH and FSH release in rats treated with clomiphens or its isomers. *Am. J. Obst. & Gynec.* 107: 1156, 1970.
 - 24 SCHUURS A. y VAN WYNGAARDEN E. A modified Haemagglutination inhibition test and its application for the stimulation of human luteinizing hormone in unconcentrated urine. *Acta endocr. Suppl.* 141: 13, 1970.
 - 25 STAMM O. y ZARRO D. Urinary excretion of luteinizing hormone during cycle disturbances and after hormonal cycle regulation. *Acta endocr. Suppl.* 141: 145, 1970.
 - 26 TAUBERT H. D., ABRAHAM R., PRINZ W. y IRMGARD F. Investigations of the use of an immunochemical test for luteinizing hormone in clinical medicine. *Acta endocr. Suppl.* 141: 133, 1970.
 - 27 THOMPSON R. J. y MELLINGER R. C. The effects of clomiphene citrate in patients with pituitary-gonadal disorders. *Am. J. Obst. & Gynec.* 92: 412, 1965.
 - 28 YUSSMAN M. y TAYMOR M. Serum levels of follicle stimulating hormone and of plasma progesterone related to ovulation by corpus luteum biopsy. *J. Clin. Endocr.* 30: 396, 1970.