

LA GONADOTROPINA HUMANA DE MENOPAUSICAS EN LA ESTERILIDAD MASCULINA¹

DR. FRANCISCO VALDÉS LA VALLINA²

El estudio de la pareja estéril, ha sido motivo de investigaciones tanto del factor masculino como del femenino en sus diversos aspectos diagnósticos y terapéuticos.

En los últimos cuatro lustros, estas investigaciones han tomado mayor incremento y corren a la par las novedades terapéuticas en uno y otro sexo.

En el presente trabajo después de una somera revisión de las recomendaciones medicamentosas hormonales, nutricionales, higiénicas y profilácticas aplicables a la esterilidad masculina, se presentan en este trabajo los resultados obtenidos en 15 casos de esterilidad masculina tratados a base de gonadotropina humana menopáusica.

Quedan anotadas las indicaciones así como la dosis, basadas en los ciclos de la serie espermatogenética; se presentan los estudios de las eliminaciones de los metabolitos hormonales urinarios y su correlación clínica con la biopsia testicular que nos indican los diferentes grados de alteración morfológica y funcional del testículo.

Cada caso es analizado en lo individual, obteniéndose controles de los resultados espermatobiopsicos a los 30, 60 y 90 días del tratamiento. (GAC. MÉD. MÉX. 97: 836, 1967)

EN ESTOS momentos de inquietudes y angustias demográficas, se antojaría considerar como una paradoja traer a colación un trabajo que persigue soluciones a problemas de esterilidad conyugal.

Sin embargo, esas mismas angustias y tan reales como positivas, son visibles

y tangibles entre los matrimonios sin hijos. Cuando don Joaquín Dicenta dice en verso "Toda mujer, porque Dios así lo ha querido, trae al nacer, en su corazón, a un niño dormido", podría añadir, aunque en prosa, anhela también el hombre ver la continuidad de su nombre y asentir con Isabel de Rumania, al comparar al matrimonio yerno: "como una campana sin badojo". Y así lo vemos en Luxor, hace más de 4,000 años, cuando Ramsés II ve

¹ Trabajo de ingreso presentado en la sesión ordinaria del 20 de octubre de 1965.

² Académico numerario. Hospital Español de México.

TABLA 1

AZOOSPERMIA

BIOPSIA TESTICULAR, HIPOESPERMATOGENESIS Y FIBROSIS PERITUBULAR

HORMONAS H.E.F. + 48 u.r. 17 K's 4.9 mlgr.

Caso Núm. 1 M.F.C.	Vol. x cc.	Cantidad x cc.	Motil %	Normal %
30 años	3 c.c.	0	0	0
30 días	2.8 c.c.	10 000	0	60
60 días	3.1 c.c.	3 000 000	10	60
90 días	3 c.c.	6 000 000	30	65

terminada su dinastía y deja esculpido en el Palacio de Karnak, de la antigua Tebas, la demostración de su virilidad y la incógnita de su esterilidad.

En 1954 se encontró que de 10 a 15% de los matrimonios eran estériles involutarios; es de esperarse que ahora estas cifras corran cuando menos en la misma proporción.¹ El número de causas etiológicas conocidas en el campo de los factores masculinos de esterilidad conyugal han aumentado, desde el momento en que día a día se mejoran los estudios y se afinan los conocimientos de esta especialidad urológica.

Dejada muy atrás la falsa ecuación de potencia coeundi igual a potencia generandi, sabemos ahora que de cien

matrimonios sin hijos, participan prácticamente a partes iguales los aspectos masculinos como los femeninos.²

Las medidas terapéuticas en la esterilidad pueden ser quirúrgicas, médicas o mixtas, mas al ser esta aportación especialmente de carácter médico, queda el uso del producto que ahora me ocupa incluida en el primer grupo, o sean los hormonales y a los que deben añadirse otras recomendaciones ya establecidas y comprobadas.³

Muy a pesar de estas numerosas y ya citadas recomendaciones, nuestros resultados no son todo lo satisfactorios para determinado tipo de hombres estériles. De aquí que se ha dirigido la mirada a esta nueva hormona gonado-

TABLA 2

OLIGOASTENOSPERMIA

BIOPSIA TESTICULAR, HIPOTUBULARISMO E HIPOESPERMATOGENESIS

HORMONAS. H.E.F. + 54 u.r. 17 K's 13 mlgr. PREGTRIOL 0.73 mg.

Caso Núm. 2 M.F.S.	Vol. x cc.	Cantidad x cc.	Motil %	Normal %
33 años	1	2 200 000	50	57
30 días	1.5	5 000 000	90	80
60 días	2	12 000 000	90	80
90 días	4	10 000 000	90	80

TABLA 3

AZOOSPERMIA

BIOPSIA TESTICULAR, HIPOTUBULARISMO E HIPOESPERMATOGENESIS

HORMONAS, H.E.F. 7.2 u.r. 17 K's 20 m*. PREGNANTRIOL 0.66 mg.

Caso Núm. 3 H.B.	Vol. x cc.	Cantidad x cc.	Motil %	Normal %
28 años	2.8	0	0	0
30 días	3	180 000	0	60
60 días	2.8	5 000 000	10	60
90 días	2.9	4 800 000	40	68

trófica obtenida de orina postmenopáusica, basado en los siguientes hechos.

1. Demostrada la acción variable e inconstante de las gonadotrofinas coriónicas de origen humano. 2. Demostrada la presencia y formación de antihormonas en la especie humana, cuando se administran en forma repetida y prolongada, las gonadotropinas extraídas de pituitarias animales o del suero de yeguas embarazadas, y debida a la especificidad de las proteínas utilizadas. 3. Solamente las gonadotropinas extraídas de pituitarias humanas postmortem o de orina humana postmenopáusica, han demostrado su acción folículo-estimulante induciendo la ovulación, en combinación con las gona-

dotrofinas coriónicas humanas, en casos de amenorrea debida a insuficiencia pituitaria, o bien, por alteraciones ováricas que no responden al estímulo gonadotrófico coriónico aislado.

En esta forma, Gemzell y cols.⁴ observan en 1958 que los tratamientos con extractos gonadotróficos de pituitarias humanas, seguidos de gonadotrofinas coriónicas humanas, indujeron la ovulación de 4 de 5 pacientes carentes de esta función. Los mismos autores en 1960⁵ y Buxton y Hermann en 1961⁶ describieron inducción de la ovulación en 6 de 7 enfermas tratadas en igual forma y con las mismas hormonas de origen humano. Estudios similares llevados a cabo por Gemzell en 1962,⁷

TABLA 4

OLIGOASTENOSPERMIA

BIOPSIA TESTICULAR, HIPOESPERMATOGENESIS

HORMONAS, H.E.F. + 54 u.r. 17 K's 13 mg. PREGNANTRIOL 1.17 mg

Caso Núm. 4 V.D.	Vol. x cc.	Cantidad x cc.	Motil %	Normal %
59 años	2.8	10 000	0	69
30 días	2.3	2 000 000	0	60
60 días	2.6	14 000 000	10	60
90 días	2.9	10 000 000	60	70

TABLA 5

OLIGOASTENOSPERMIA

BIOPSIA TESTICULAR, HIPOESPERMATOGENESIS E HIPOESPERMIOGENESIS

HORMONAS, H.E.F. 6 u.r. 17 K's 13.2 mg. PREGNANTRIOL 0.80 mg.

<i>Caso Núm. 5 E.G.</i>	<i>Vol. x cc.</i>	<i>Cantidad x cc.</i>	<i>Motil %</i>	<i>Normal %</i>
38 años	2	1 600 000	0	78
30 días	2.1	300 000	25	70
60 días	2.5	3 000 000	65	75
90 días	2.4	3 500 000	70	75

Palmer y Dorangeon⁸ y Rosenberg y cols.⁹ en ese mismo año, demostraron haber obtenido igual efectividad que con el tratamiento anterior cuando emplearon una combinación de gonadotropina coriónica humana y de gonadotropina humana menopáusica. Este hecho motivó que la atención se dirigiera a la extracción de gonadotrofinas de orinas menopáusicas, dado que la escasez de material hormonal de glándulas pituitarias humanas, obtenidas de autopsias, eliminaba la posibilidad de su uso en escalas amplias y en mayor número de casos.

En marzo de 1964, Gemzell y Kjesler,¹⁰ publican el caso de un hombre casado en 1954 y cuya esposa da a luz,

al año siguiente, una niña sana. Este sujeto sufrió en 1956 la resección de un quiste pituitario, que dejó muy escaso material de este órgano y con ello la aparición de impotencia sexual y azoospermia. Aquella se resolvió con testosterona, pero no así la espermatogénesis. La biopsia testicular mostró tubos disminuidos de calibre, signos degenerativos en la membrana basal tubular y falta de espermiogénesis.

Después de la aplicación de 5 ml., tres veces por semana, de gonadotrofina pituitaria humana, se incrementó la cuenta espermática y su motilidad, hasta alcanzar la cifra de 72 millones de zoospermos por ml. Es así como queda publicado el primer caso de un varón

TABLA 6

OLIGOASTENOSPERMIA

BIOPSIA TESTICULAR, HIPOESPERMATOGENESIS Y ENGROSAMIENTO MEMBRANA BASAL

HORMONAS, H.E.F. 28 u.r. 17 K's 11.2 mg. PREGNANTRIOL 0.5 mg.

<i>Caso Núm. 6 P.S.</i>	<i>Vol. x cc.</i>	<i>Cantidad x cc.</i>	<i>Motil %</i>	<i>Normal %</i>
38 años	2.1	2 000 000	1	80
30 días	2	1 000 000	0	60
60 días	2.5	6 000 000	0	60
90 días	3	200 000	10	80

TABLA 7

OLIGOASTENOSPERMIA

BIOPSIA TESTICULAR, HIPOTUBULARISMO E HIPOESPERMATOGENESIS

HORMONAS, H.E.F. 26 u.r. 17 K's 13 mg. PREGNANTRIOL 0.46 mg.

Caso Núm. 7 J.L.M.F.	Vol. x cc.	Cantidad x cc.	Motil %	Normal %
28 años	3	3 000 000	0	72
30 días	3.5	6 000 000	10	50
60 días	4	8 000 000	10	60
90 días	4	2 000 000	5	50

infértil, tratado con éxito con extractos gonadotróficos pituitarios de origen humano.

Dos meses después de esta comunicación, MacLeod y cols.¹¹ describen un caso semejante al anterior y en el cual se obtuvo mediante la aplicación de gonadotropina humana de menopáusicas, la restauración de la espermatogénesis. Es en esta forma que se relata el tratamiento, también con éxito, de un varón infértil, pero con gonadotrofinas extraídas de orina. Poco después, en junio de 1964, Lambillón¹² comunica cinco casos más de oligospermicos, tratados con buenos resultados con esta misma hormona.

Los hechos señalados obligan a re-

cordar que el modo de acción de las gonadotrofinas sobre los testículos humanos ha sido discutida en diversas formas y por muchos autores.¹³ La hormona estimulante del folículo actúa sobre el epitelio germinal del tubo seminífero, pero para mantener la espermatogénesis se requiere también la acción de hormona estimulante de la célula intersticial. Los detalles de la regulación por parte de las gonadotrofinas, de las diferentes etapas de la espermatogénesis, han sido más difíciles de revelar ante la deficiencia de técnicas citológicas, en el estudio de las estructuras nucleares de las células germinales.

Tonnuti¹⁴ insiste que la hormona es-

TABLA 8

OLIGOASTENOSPERMIA

BIOPSIA TESTICULAR, HIPOESPERMATOGENESIS

HORMONAS, H.E.F. 6 u.r. 17 K's 7 mg. PREGNANTRIOL 0.36 mg.

Caso Núm. 8 M.H.	Vol. x cc.	Cantidad x cc.	Motil %	Normal %
31 años	2.1	1 200 000	15	60
30 días	2.2	800 000	25	70
60 días	2.1	2 000 000	25	65
90 días	2.3	2 000 000	15	60

TABLA 9

OLIGOASTENOSPERMIA

BIOPSIA TESTICULAR, HIPOESPERMATOGENESIS

HORMONAS, H.E.F. 36 u.r. 17 K's 12 mg.

Caso Núm. 9 M.K.	Vol. x cc.	Cantidad x cc.	Motil %	Normal %
37 años	2	1 500 000	20	60
30 días	3	0	0	0
60 días	2.5	5 000 000	50	80
90 días	3	1 000 000	0	80

timulante del folículo es necesaria para que se lleve a cabo la meiosis (reducción y división) durante la espermatogénesis. Por otra parte, el hecho de que todas las etapas de la primera división meiótica y la metafase de la segunda meiosis, junto con las espermátides inmaduras, haya sido provocada y demostrada en un paciente con prolongada insuficiencia gonadotrófica y que el número de espermatozoides haya sido aumentado con las gonadotrofinas de pituitarias humanas y de las obtenidas de orina menopáusica, sugiere que la meiosis es autónoma. Por lo tanto, la influencia de esta gonadotropina está casi reducida a la espermiogénesis, es decir, a los procesos que transforman las espermátides en zoospermos maduros.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se inició el tratamiento con esta nueva hormona gonadotropa de menopáusicas, en aquellos casos seleccionados y en los que precisamente el problema fundamental era la deficiencia de la espermiogénesis y por tanto indicado el estímulo gonadotrófico.

Los datos clínicos de estos quince pa-

cientes se sintetizan en las Tablas 1 a 10, en las que quedan consignados los datos concernientes a edad, estudio espermatobioscópico previo al tratamiento, estudio histológico de la biopsia testicular, excreción de metabolitos hormonales, hormona estimulante del folículo, 17-cetoesteroides y pregnantriol.¹⁵

Las dosis empleadas fueron de una ampolleta diaria de este preparado cuyo contenido biológico activo es equivalente a 75 U.I. de hormona estimulante del folículo, medidas según la técnica de Steelman-Pohley para gonadotropinas coriónicas. Por otra parte, contiene 75 U.I. de hormona estimulante de la célula intersticial, medidas por los procedimientos de peso de la próstata ventral prostática de ratas hipofisectomizadas.

Los términos de U.I. (unidades internacionales) fueron calificadas por el Comité de Patrones Biológicos de la Organización Mundial de la Salud. Hecha la conversión de la segunda referencia internacional de preparación, queda cada unidad de hormona estimulante del folículo igual a 7 mg. y cada unidad de hormona estimulante de la célula intersticial igual a 2 mg.

TABLA 10

Caso	Nombre y edad	Biopsia testicular	Hormonas	Semen premed	Semen 30 días	Semen 60 días	Semen 90 días
10	J.S. 42	Hipoespermat. y detenimiento	H.E.F. 24 ur 17 K's 18 mg	Vol. 2.2 0	Vol. 2 0	Vol. 2.4 0	Vol. 2 ml. 0
11	A.K. 31	Detenimiento espermatogén.	H.E.F. 6 u.r. 17 K's 11 mg Ptriol 0.6 mg	3.5 cc. 0	3.4 cc. 0	3.4 cc. 0	3.5 cc. 0
12	F.M. 40	Hipoespermato- gén muy marcado	H.E.F. + 54 ur 17 K's 15 mg Ptriol 0.6 mg	3.3 cc. 0	3.5 cc. 0	2.9 cc. 0	2.8 cc. 0
13	F.G. 33	Hipoespermat. y detenimiento	H.E. F. 12 ur 17 K's 11 mg Ptriol 0.9 mg	1.9 cc. 0	2 cc. 0	2.1 cc. 0	1.8 cc. 0
14	J.B. 32	Hipoespermato y fibrosis post brucelosa	H.E.F. 26 ur 17 K's 14 mg Ptriol 0.63	2.2 cc. 0	2.3 cc. 0	2.4 cc. 0	2.5 cc. 0
15	L.C. 36	Hipoespermato y detenimiento	H.E.F. 24 ur 17 K's 12 mg	3.8 cc. 0	4.2 cc. 0	3.3 cc. 0	3.4 cc. 0

Por lo tanto se aplicaron 500 unidades diarias de gonadotrofina humana menopáusica durante sesenta días, basado en la demostración hecha por Heller y Clermont¹⁶ de que el ciclo de la espermatogénesis, en el epitelio germinal, desde espermatogonia hasta espermatozoide, requiere de 60 a 75 días. Además se añadió 5,000 U.I. de gonadotrofina coriónica humana cada tercer día, en las dos últimas semanas del tratamiento, con el propósito de corregir la relación de 4 a 1 de hormona estimulante del folículo a hormona estimulante de células intersticiales, y completar así, teóricamente, el estímulo de la maduración.

En las Tablas 1 a 10 quedan anotados los datos espermatobioscópicos a los 30 y a los 60 días, es decir, a la mitad y al final del tratamiento y finalmente un último estudio, a los 90 días, o sea un mes después de suspen-

dida la terapia. Se advierten fácilmente los principales datos de la cuenta espermática, como son volumen de eyaculado, cantidad de zoospermios por ml. motilidad a la primera hora de la emisión y el porcentaje de formas normales. Los cuatro primeros casos, deliberadamente así ordenados, muestran muy buenos resultados, los cinco siguientes no tuvieron ninguna variación y finalmente se agrupan los seis últimos, como francamente inútiles.

DISCUSIÓN

Se describen los resultados del tratamiento a base de hormona gonadotrófica de menopáusicas y de gonadotrofina coriónica humana, en quince hombres con factores masculinos de esterilidad conyugal.

Controles espermatobioscópicos a los 30 y a los 60 días en que estuvieron

recibiendo el tratamiento, y cuentas espermáticas realizadas un mes después de la suspensión del mismo, y la comparación de las cifras obtenidas con las pre-medicamentosas revelaron que se habían logrado resultados ostensibles en aquellos cuatro pacientes en quienes la biopsia testicular mostró solamente hipoespermatogénesis y franco desequilibrio del eje hipófisis-gónadas. Es decir, en hipogonadales primarios. No se observó cambio alguno en cinco casos en los cuales la biopsia testicular mostró espermatogénesis en otros tubos, con excreción normal de metabolitos hormonales.

Las consideraciones teóricas que motivaron este estudio y la disparidad de los resultados obtenidos, dejan múltiples incógnitas en el interesante campo del fenómeno de la espermatogénesis y espermiogénesis humanas. Por una parte, son muy claros y congruentes los casos en que se obtuvieron resultados favorables. Por otra, no se encuentra por ahora explicación de los mecanismos operantes en casos considerados como dudosos. El tratamiento fue totalmente inútil en los síndromes con detención de la espermatogénesis y otras disgenesias gonadales.

El efecto de duración de la actividad de esta hormona, debe considerarse por ahora, como transitorio, dado que en la mayoría de los casos las mejorías observadas en las cuentas espermáticas bajaron rápidamente a las cifras iniciales premedicamentosas. Por otra parte, no se encuentra explicación de las variaciones en la motilidad es-

permática, que por sí, está sujeta a muchas causas o condiciones.

Se concluye que si bien con esta nueva hormona gonadotrófica se logran estupendas mejorías, sus indicaciones deben ser mucho muy precisas, máxime si se tiene en cuenta su elevado costo.

REFERENCIAS

1. Valdés, la Vallina, F.: *Esterilidad masculina*. Estudios sobre esterilidad. 5: 13, 1954.
2. Gutiérrez, Murillo, E. y Valdés la Vallina, F.: *Factores etiológicos de esterilidad en 100 parejas*. Estudio sobre esterilidad. 4: 90, 1953.
3. Valdés, la Vallina, F.: *Tratamiento de la esterilidad masculina de origen endócrino*. Estudios sobre esterilidad. 10: 42, 1959.
4. Gemzell, C. A., Diczfalusy, E., y Tilling, K. G.: *Clinical effect of human pituitary follicle-stimulating-hormone (F.S.H.)*. J. Clin. Endocrinol. 18: 1933, 1958.
5. Gemzell, C. A., Diczfalusy, E. y Tilling, K. G.: *Human pituitary follicle-stimulating hormone. I. Clinical effect of a partially purified preparation*. Ciba Found. Colloquia on Endocrinology 13: 191, 1960.
6. Buxton, L. C., Hermann, W.: *Induction of ovulation in the human gonadotropins*. Am. J. Obst. Gynec. 81: 584, 1961.
7. Gemzell, C. A.: *Induction of ovulation with human gonadotrophins*. Acta Endocrinol. suppl. 67: 49, 1962.
8. Palmer, R. y Dorangeon, R.: *Premiers essais personnels de traitements de stérilités anovulaires par l'association H. M. G. + H.C.G.* C. R. Soc. Franc. Gynec. 32: 407, 1962.
9. Rosenberg, E., Coleman, J., Glibree, N. y McGillwray, W.: *Clinical effect of gonadotropins of human origin*. Fert. and Steril. 13: 220, 1962.
10. Gemzell, C. A. y Kjeslessler, B.: *Treatment of infertility after partial hypophysectomy with human pituitary gonadotropins*. Lancet 1: 644, 1964.
11. MacLeod, J., Pazianos, A. y Ray, B. S.: *Restoration of human spermatoge-*

- nesis by menopausal gonadotrophins. *Lancet*, 1: 1196, 1964.
12. Lambillón, J.: *La gonadotrophins menopausale humaine dans le traitement de l'insuffisance spermatique*. Bruxelles-Medical, 44: 689, 1964.
 13. McCullagh, E. P. y Schaffenburg, C.: *Hormonal activity in semen*. *J. Clin. Endocrinol.* 11: 403, 1951.
 14. Tonnuti, E.: *Medecine dans le Monde*, 36: 10, 1960.
 15. Valdés, la Vallina, F.: *La gonadotrofina humana en la esterilidad masculina*, Nota preliminar. xvi Reunión Nacional de Urología. Abril 1965. México. En prensa en *Revista Mexicana de Urología*.