

7
2020



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN



ALTERACIONES EN LA FUNCION REPRODUCTIVA
DE LA MUJER Y SU RELACION CON EL PERFIL
HORMONAL GINECOLOGICO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :

ALFREDO ARTURO CASTILLO ORTEGA

DIRECTORES: M. en C. FRANCISCO LOPEZ MEJIA
M.V.Z. BENITO LOPEZ BAÑOS

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

1994

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR

DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS



DR. JAIME KELLER TORRES
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLAN
P R E S E N T E .

AT'NI: Ing. Rafael Rodríguez Ceballos
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la F.E.S. - C.

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS TITULADA: "Alteraciones en la función reproductiva de la mujer y su relación con el Perfil Hormonal Ginecológico"

que presenta el pasante: Alfredo Arturo Castillo Ortega
con número de cuenta: 8857423-1 para obtener el TÍTULO de:
Químico Farmacéutico Biólogo

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E .

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx., a 7 de junio de 1994

PRESIDENTE	<u>Dr. Ricardo V. Santilgo Díaz</u>	
VOCAL	<u>M. en C. Francisco López Mejía</u>	
SECRETARIO	<u>J.F.B. Ma. de los R. Celene Beltrán Guerrero</u>	
PRIMER SUPLENTE	<u>J.F.B. René Ramón Santos</u>	
SEGUNDO SUPLENTE	<u>J.F.B. Héctor Cossá Garduño</u>	

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, que por medio de su apoyo y confianza he logrado alcanzar una de mis metas.

A mis hermanas y cuñados, principalmente a Hubertino Gutiérrez y Beatriz Castillo por su ayuda.

Al profesor Benito Lopez por su gran ayuda en la realización de este trabajo.

Al Doctor Francisco López por la confianza depositada en mí para realizar el presente trabajo.

Al I.Q. Dámaso Castillo por sus consejos y por el interés que siempre ha demostrado hacia mi persona.

A mis amigos y amigas que han estado siempre a mi lado desinteresadamente al paso del tiempo.

A los miembros del jurado, por su tiempo y aportaciones prestadas a este trabajo.

Al personal que labora dentro del Laboratorio Central del Hospital Regional Primero de Octubre, donde realicé mi Servicio Social y tuve la oportunidad de realizar esta investigación.

A los miembros de la fraternidad *alfa-15* ava generación de Q.F.B. por su apoyo y amistad.

A las compañeras de la generación 15 y 17 de la carrera de Q.F.B. que formaron parte del grupo control en esta investigación.

CONTENIDO

Lista de figuras.....	
Lista de tablas y diagramas.....	
Abreviaturas.....	
Resumen.....	
	Pág.
1. Introducción.....	1
1.1. Hormonas.....	1
1.1.1. Definición.....	1
1.1.2. Clasificación.....	1
1.1.3. Organización del sistema endocrino.....	2
1.1.4. Acción Hormonal.....	4
1.1.5. Regulación.....	5
1.1.6. Endocrinopatías.....	5
1.1.7. Evaluación Hormonal.....	7
1.2. Hipotálamo y Lóbulo anterior de la Hipófisis.....	7
1.2.1. Hipotálamo.....	7
1.2.2. Fisiología del Hipotálamo.....	7
1.2.3. Hipófisis.....	8
1.2.4. Fisiología de la Hipófisis.....	10
1.2.5. Hormonas de la Hipófisis anterior.....	10
1.2.6. Hormonas de la Hipófisis posterior.....	14
1.2.7. Regulación y control en la liberación de hormonas hipofisiarias.....	14
1.3. Fisiología Femenina de la Reproducción.....	16
1.3.1. Anatomía fisiológica de los órganos sexuales femeninos.....	16
1.3.2. El ciclo ovárico y el ciclo menstrual.....	16
1.3.3. Ovulación e implantación.....	18
1.4. Los ovarios.....	19
1.4.1. Embriogénesis.....	19
1.4.2. Función ovárica.....	21

	Pág
1.4.3. Desarrollo folicular.....	21
1.4.4. Ovulación.....	23
1.4.5. Cuerpo luteo.....	24
1.5. Hormonas ováricas.....	24
1.5.1. Andrógenos.....	26
1.5.2. Estrógenos.....	27
1.5.3. Acción fisiológica de los estrógenos.....	27
1.5.4. Gestagenos (Progesterona).....	29
1.5.5. Acción fisiológica de la Progesterona.....	30
1.6. Anomalías de la reproducción en la mujer.....	30
1.6.1. Retraso de la maduración sexual.....	30
1.6.2. Insuficiencia de la secreción de gonadotropinas.....	30
1.6.3. Falta de respuesta ovárica a las gonadotropinas.....	31
1.7. Alteraciones menstruales.....	33
1.7.1. Función menstrual anormal.....	33
1.7.2. Oligomenorrea.....	35
1.7.3. Amenorrea.....	35
1.7.4. Fisiopatología de la amenorrea y diagnóstico de la misma.....	37
1.7.5. Tensión premenstrual.....	48
1.7.6. Dismenorrea.....	49
1.7.7. Anovulación y ovario poliquístico.....	50
1.7.8. Hemorragias uterinas funcionales o hipermenorrea.....	53
1.7.9. Sangrado escaso o hipomenorrea.....	55
1.8. Inflammaciones genitales.....	55
1.8.1. Endometritis.....	56
1.8.2. Endometriosis.....	57
1.9. Tumores.....	58

	Pág.
1.9.1. Tumores en la vulva.....	59
1.9.2. Tumores en la vagina.....	60
1.9.3. Tumores en el utero.....	60
1.10. Neoformaciones ováricas.....	64
1.10.1. Síndrome de Stein Lventhal (POC).....	64
1.10.2. Tumores malignos.....	64
1.11. Menopausia y climaterio.....	65
1.12. Esterilidad femenina.....	66
1.12.1. Causas de la esterilidad femenina.....	66
1.12.2. Estudio de la paciente con esterilidad.....	69
1.12.3. Amenaza de aborto y aborto habitual.....	69
(infertilidad)	
2. Objetivos.....	74
3. Materiales y Métodos.....	75
3.1. Materiales.....	75
3.1.1. Material biológico.....	75
3.1.2. Toma de muestra.....	75
3.1.3. Clasificación de muestras.....	76
3.1.4. Material para la realización de los ensayos.....	77
3.1.5. Contenido de los estuches para los dos métodos..	77
3.2. Métodos de Evaluación.....	78
3.2.1. ENTREVISTAS (Pruebas de Investigación General). Aplicación de cuestionarios y elaboración del historial clínico.....	78

3.2.2. Metodología para la cuantificación hormonal....	85
3.2.3. Cuantificación hormonal según el principio - de competición.....	85
3.2.4. Cuantificación hormonal según el principio de sandwich.....	86
3.2.5. Realización del Ensayo-Procedimiento.....	88
3.2.6. Interpretación de la cuantificación hormonal....	89
3.3. Metodología para el análisis estadístico.....	89
3.3.1. Análisis estadístico.....	91
4. Resultados.....	96
4.1. Resultados obtenidos por medio de las entrevistas en el grupo problema.....	96
4.2. Resultados de la comparación de valores hormonales cuantificados entre la población problema y la control.....	99
5. Interpretación y análisis de resultados.....	104
6. Discusión de resultados.....	131
7. Conclusiones.....	149
8. Referencias Bibliograficas.....	152
9. Apéndice.....	159

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
1.- Figura 1. <i>Relación Endocrino Neuronal</i>	3
2.- Figura 2. <i>Hormonas Hipotalámicas e Hipofisarias</i>	9
3.- Figura 3. <i>Hormonas de la Hipófisis anterior</i>	13
4.- Figura 4. <i>Ciclo menstrual normal</i>	22
5.- Figura 5. <i>Niveles medios de LH, FSH, PROG, Ez y 17OH- PROG</i>	72
6.- Figura 6. <i>Concentraciones de PRL donde se observa un patrón diurno</i>	73
7.- Figura 7. <i>Principios para la cuantificación hormonal</i> ..	87

LISTA DE TABLAS

	Pág.
1.- Tabla 1. <i>Tests que incluye el Perfil Ginecológico Hormonal</i>	71
2.- Tabla 2. <i>Resultados del grupo control</i>	100
3.- Tabla 3. <i>Resultados del grupo problema</i>	101
4.- Tabla 4. <i>Análisis No. 1</i>	103
5.- Tabla 5. <i>Análisis No. 2</i>	108
6.- Tabla 6. <i>Análisis No. 3</i>	114
7.- Tabla 7. <i>Análisis No. 4</i>	120
8.- Tabla 8. <i>Análisis No. 5</i>	126

Diagramas

	Pág.
1.- Diagrama de Flujo No. 1. <i>Metodología para la cuantifica- ción hormonal en las mujeres del grupo control y el grupo problema</i>	90

ABREVIATURAS EN ORDEN ALFABETICO

- ADH = Hormona antidiurética o aldosterona.
- AMPc = Adenosin monofosfato cíclico.
- ACTH = Hormona adrenocorticotropina u hormona corticotropa.
- CRH = Hormona liberadora de la corticotropina.
- DNA = Acido desoxirribonucleico.
- E₂ = Estradiol.
- FSH = Hormona estimulante de los folículos.
- GH o STH = Hormona del crecimiento u hormona somatotropa, somatotropina.
- GHIH = Hormona inhibidora de la hormona de crecimiento.
- GHRH = Hormona liberadora de la hormona de crecimiento.
- GnRH o LHRH = Hormona hipotalámica liberadora de las - gonadotropinas.
- HCG = Gonadotropina coriónica humana.
- H-P-O = Eje hipotálamo-hipófisis-ovárico.
- λ = Longitud de onda.
- LH = Hormona luteinizante o estimulante del folículo.
- LTH = Hormona luteotropa, ahora conocida como Prolactina.
- LPH = Lipotropina.
- μ g = microgramos = La millonésima parte de un gramo.
- MSH = Hormona estimulante de los melanocitos.
- mIU o mIU = mili unidades internacionales.
- NADPH = Enzima deshidrogenasa fosfato de nicotinamida adenin-nucleótido.
- ng = nanogramos = La mil millonésima parte de un gramo.
- OXT = Oxitocina.
- PBS = Buffer phosphate solution, solución buffer de fosfatos.
- PCO = Ovario poliquistico.
- pg = picogramos = La billonésima parte de un gramo.
- PIF = Factor inhibidor de la Prolactina.

POD = Enzima peroxidasa de rábano picante.
PRF = Factor liberador de la prolactina.
PKL = Prolactina.
PROG = Progesterona.
RIA = Radioinmunoensayo.
RNA = Acido ribonucléico.
T₃ = Triyodotironina.
T₄ = Tiroxina o Tirosina.
TBG = Globulina fijadora de la tiroxina.
TBK = Índice de tiroxina libre en sangre.
TRH = Hormona liberadora de la tirotropina o tiroliberina.
TSH = Hormona estimulante del tiroides.

RESUMEN

Es bastante común que las mujeres en la etapa reproductiva de su vida acudan a atención médica por presentar alteraciones en esa función, siendo las más comunes, trastornos en su ciclo menstrual, o en su capacidad reproductiva (fertilidad). A estas pacientes se les solicita frecuentemente determinaciones hormonales; como son el *perfil hormonal ginecológico*, el *perfil tiroideo*, la determinación de *cortisol*, *ACTH*, *Testosterona*, etc. De estos exámenes los más comunmente solicitados para estas pacientes son el perfil ginecológico y/o el perfil tiroideo, dependiendo por supuesto de cual sea la *patología sospechada*.

En el presente trabajo se trata de demostrar que los valores medios hormonales del perfil hormonal ginecológico se encuentran alterados en una población de pacientes en etapa reproductiva que presentan algún tipo de alteración en su función reproductiva (problemas menstruales o de fertilidad), en comparación con los niveles hormonales medios de una población normal de mujeres sanas en la etapa reproductiva de su vida.

El perfil ginecológico hormonal trabajado incluye: La hormona luteinizante (LH), la hormona foliculo estimulante (FSH), la progesterona (PROG), la prolactina (PRL) y el estradiol (E₂).

Se entrevistaron 93 pacientes ya sea con problemas menstruales, con problemas de fertilidad, o con los dos problemas (grupo problema), así como a 32 mujeres sanas en edad reproductiva. (grupo control).

De las 93 pacientes del Grupo Problema sólo se obtuvieron 79 muestras sanguíneas para realizar la determinación del perfil hormonal ginecológico. Del Grupo Control se obtuvieron todas las muestras sanguíneas.

Dependiendo de la historia clínica de cada paciente, información obtenida directamente de el (los) médico(s), y la información obtenida mediante pruebas de investigación general (cuestionarios), podemos relacionar, hacer inferencias y sacar conclusiones acerca de a que se deben las diferencias entre las medias de los niveles hormonales cuantificados en el perfil ginecológico entre el Grupo Control y el Grupo Problema.

1. INTRODUCCION

Las funciones del cuerpo están reguladas por dos sistemas principales de control: 1) el Nervioso y 2) el Hormonal o Sistema Endocrino. (20)

El sistema nervioso regula al organismo por medio de la transmisión de impulsos eléctricos, en tanto que el endocrino, origina cambios en el funcionamiento corporal mediante la liberación de mensajeros químicos llamados hormonas que viajan por la sangre. (20)

Por otra parte, hay relaciones mutuas entre sistema hormonal y nervioso. Por ejemplo, la médula suprarrenal y la hipófisis posterior secretan sólo sus hormonas en respuesta a estímulos nerviosos. Pocas Hormonas adenohipofisarias son secretadas en cantidades importantes si no es en respuesta a la actividad nerviosa del Hipotálamo. (19)

Figura 1

1.1. HORMONAS

1.1.1. Definición

Una hormona es una sustancia química secretada en los líquidos corporales por una célula o un grupo de células y que ejerce un efecto fisiológico sobre el control de otras células del organismo. (20)

1.1.2. Clasificación

Las hormonas se pueden clasificar por su estructura química o su modo de acción a nivel celular. (19)

Estructura química

1.- Péptidos o derivados peptídicos (hormonas hipotalámicas, hipofisarias, tiroideas, paratiroides y pancreáticas). (19)

2.- Esteroides (hormonas de la corteza suprarrenal y gónadas)

3.- Aminas (hormonas de la médula suprarrenal.

Las hormonas proteínicas o peptídicas consisten en cadenas de aminoácidos unidos por enlaces peptídicos; las aminas se asemejan a las proteínas en su contenido de átomos de carbono, hidrógeno o nitrógeno, pero se diferencian de ellas al no poseer oxígeno ni presentar enlaces peptídicos. Los esteroides son lípidos parecidos al colesterol. (19.)

Modo de acción a nivel celular

1.- De efecto predominante en la superficie celular (hormonas peptídicas y aminas).

2.- De efecto intracelular (esteroides). (19.)

1.1.3. Organización del sistema endocrino

En el ser humano se deben de coordinar e integrar el funcionamiento conjunto de grupos celulares altamente especializados y órganos, esto se realiza a través del sistema nervioso y el sistema endocrino.

Figura 1

El sistema endocrino consta de varios componentes encargados de secretar una hormona, descargarla hacia las células blanco y permitir la expresión de una función física. En las células secretorias de las glándulas endocrinas se sintetizan y descargan hormonas biológicamente activas a través de las sangre que sirve de medio de transporte de las hormonas para que éstas puedan alcanzar su célula u órgano blanco y satisfacer las demandas corporales. La secreción hormonal es regulada por fuerzas estimulatorias e inhibitorias que se originan en las células blanco u otra glándula. La descarga de la hormona hacia las células efectoras requiere

Relación endócrino-neural

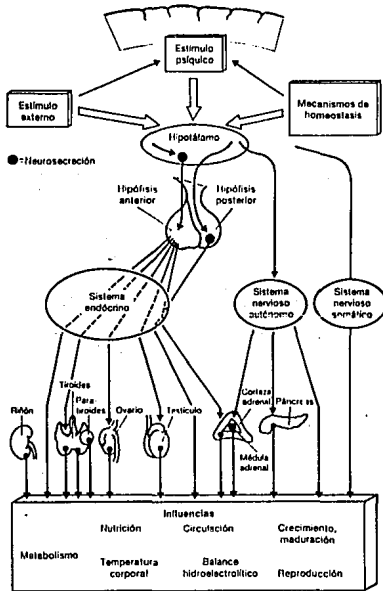


Figura 1. Relación Endócrino Neural

reconocer la señal química de estas y modificar su actividad. Una vez ocurrido el efecto biológico, la hormona se degrada para evitar que prosiga su acción. Por último las células secretoras deben de recibir el mensaje de que la actividad está completa, para detener su secreción hormonal. (26)

1.1.4. Acción Hormonal

Péptidos y Aminas

La acción hormonal comienza con la fijación de la hormona a un receptor de la membrana plasmática de gran afinidad y especificidad. (26)

La combinación hormona receptor inicia un mensaje a través de la membrana que activa a la enzima adenilciclase, localizada en la superficie interior de la membrana plasmática. Una proteína acopla al receptor con el sistema adenilciclase. La ciclase cataliza la conversión del trifosfato de adenosina (ATP) en monofosfato cíclico de adenosina (AMPC), segundo mensajero soluble que se difunde a través del citosol, dentro de la que activa una proteína cinasa, enzima que fosforila proteínas, en especial enzimas, y regula su actividad. (26)

Esteroides y Yodotironinas

Los esteroides cruzan la membrana plasmática y se fijan a un receptor citoplasmático. Después el complejo hormona-receptor se transfiere hacia el núcleo, en el que ocurre una segunda fijación a un receptor de cromatina. Entonces se sintetizan RNA y proteínas. En contraste con los esteroides, no hay receptor intracelular para la Triyodotironina. Su transferencia a través de la membrana se facilita mediante un sistema caracterizado de manera incompleta. Ocurre fijación en el receptor a nivel de la cromatina nuclear, lo que estimula la síntesis de RNAm y proteínas. (26)

1.1.5. Regulación : control por retroalimentación

La producción de cada hormona está regulada por un sistema de retroalimentación. Es característica de este mecanismo de control la relación entre el sistema hipotálamohipofisiario y los órganos efectores de las hormonas hipofisiarias. El cortisol, las hormonas tiroideas y los esteroides gonadales, ejercen un efecto de retroalimentación negativa sobre el hipotálamo o la hipófisis para inhibir la secreción de las hormonas tróficas respectivas. También puede haber retroalimentación positiva, como ocurre en el aumento de la hormona luteinizante (LH) provocado por los niveles crecientes de Estradiol justo antes de la ovulación en las mujeres. (19)

1.1.6. Endocrinopatías

Los síndromes endocrinos se deben a producción excesiva o insuficiente de una o más hormonas, o a la falta de reacción tisular a las hormonas que circulan en concentraciones normales (*resistencia hormonal, falta de reacción del órgano terminal*). Las manifestaciones clínicas características representan la intensificación o ausencia de las acciones fisiológicas de la hormona en cuestión, por ejemplo : Debido a que el ciclo menstrual es inducido por las gonadotropinas, estrógenos y otras hormonas, se suelen observar anomalías o irregularidades menstruales en mujeres con disfunción endocrina. (26)

Los síndromes de deficiencia hormonal se deben a destrucción o atrofia de una glándula endocrina; los síndromes de exceso hormonal se deben al crecimiento de la glándula o presencia de un tumor, los tumores son autónomos , la sobreproducción hormonal no se suprime por el mecanismo normal de retroacción. (26)

a) Estados de deficiencia

La deficiencia hormonal causa enfermedad. Los mecanismos por los cuales puede ocurrir deficiencia hormonal primaria son diversos, e incluyen infecciones, inflamación, autoinmunidad, tumores, trastornos hereditarios. Sin embargo, en muchos casos el mecanismo primario de la deficiencia se desconoce.

(26)

b) Producción excesiva

Un exceso hormonal suele producir enfermedad. La hormona puede producirse en mayores cantidades en la glándula o tejido que normalmente la produce. En el caso de una glándula, la sobreproducción puede ser por un tumor o el estímulo anormal de la producción hormonal. En el caso de que sea un tejido, la dediferenciación que acompaña la transformación maligna puede provocar la producción de hormonas peptídicas en ciertos tejidos. Otros mecanismos que causan exceso de hormonas incluyen producción periférica mayor de algunas hormonas a partir de prohormonas que se secretan en cantidades normales (aumento de la transformación periférica de andrógenos en estrógenos al haber hepatopatía) y quizá el síndrome más frecuente de exceso hormonal, ingestión de hormonas exógenas.

(26)

c) Resistencia

Actualmente se han descrito enfermedades debidas a resistencia en el caso de la mayor parte de hormonas. Los mecanismos de resistencia hormonal incluyen defectos en los receptores y mecanismos efectores postreceptores; formación de tipos incompletos o anormales de hormonas; anticuerpos contra hormonas o receptores hormonales y falta de células efectoras. La existencia de niveles hormonales normales o mayores, al no haber un efecto hormonal normal, es característico de la resistencia hormonal. (26)

1.1.7. EVALUACION HORMONAL

Se emplean dos tipos de pruebas para valorar a los pacientes con síntomas sugerentes de una disfunción endocrina. Las *pruebas de investigación general* que sugieren una anomalía endocrina o la descartan; las *pruebas definitivas o diagnósticas* que establecen la localización de la anomalía. En general estas pruebas miden la concentración sanguínea de una hormona secretada por una glándula en particular. (26)

Una vez establecida una anomalía de determinada glándula, es esencial recurrir a otras pruebas diagnósticas para saber si el problema está allí o en otro sitio. (26)

1.2. Hipotálamo y Lóbulo anterior de la Hipófisis

1.2.1. Hipotálamo

El Hipotálamo es una pequeña porción del diencefalo, en relación con las otras partes del encéfalo. Forma el suelo y parte de las paredes laterales del tercer ventrículo, y está protegido por el hueso esfenoides. A pesar de su pequeño tamaño incluye núcleos que regulan muchas actividades corporales, la mayor parte de ellas vinculadas a la Homeostasis. (20)

1.2.2. Fisiología del Hipotálamo

1.- Regula e integra las funciones del sistema nervioso autónomo, que estimula el músculo liso, la rapidez de las contracciones del músculo cardíaco, y las secreciones de muchas glándulas.

2.- Recibe impulsos sensoriales de las vísceras.

3.- Es el intermediario principal entre el sistema nervioso y el endocrino. El hipotálamo se encuentra arriba de la

hipófisis. Cuando el Hipotálamo recibe señales de cambios corporales, libera sustancias químicas llamadas *hormonas de regulación*, que estimulan o inhiben la actividad del lóbulo anterior de la hipófisis. Figura 1

4.- Es la zona de integración de los fenómenos emocionales. Cuando la corteza cerebral interpreta alguna emoción, con frecuencia envía impulsos por los tractos que la comunican al hipotálamo. Este a su vez transmite otros impulsos por medio del sistema nervioso autónomo y libera sustancias químicas que estimulan al lóbulo anterior de la hipófisis.

5.- Guarda relación con la ira y la agresividad.

6.- Regula la temperatura corporal.

7.- Regula la ingestión de alimentos por medio de dos centros: *el centro del hambre* que recibe estímulos provenientes del estómago cuando está vacío; cuando se ha ingerido una cantidad suficiente de alimentos, *el centro de la saciedad* recibe estímulos adecuados y envía impulsos que inhiben el centro del hambre.

8.- *El centro de la sed*, contiene células que reciben impulsos cuando el volumen del líquido extracelular disminuye, que provoca la sensación de sed.

9.- Es uno de los centros que regulan el sueño y la vigilia.
(20, 55)

1.2.3. Hipófisis

La Hipófisis es una pequeña glándula de 1 cm de diámetro y aproximadamente de 0.5 a 1 gramo de peso, que se halla dentro de la silla turca en la base del cerebro. Desde el punto de vista fisiológico se divide en dos porciones : la *hipófisis anterior* o *adenohipófisis* y la *hipófisis posterior* o *neurohipófisis*. (12)

Hormonas hipotalámicas e hipofisarias

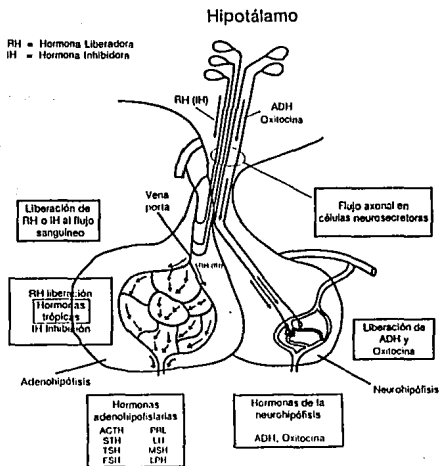


Figura 2. Hormonas Hipotalámicas e Hipofisarias

1.2.4. Fisiología de la Hipófisis

Las relaciones entre hipófisis e hipotálamo no se limitan a mera vecindad topográfica; de hecho, entre el hipotálamo y el lóbulo posterior de la hipófisis existen conexiones nerviosas, mientras que entre hipotálamo y el lóbulo anterior existen importantísimas conexiones de índole vascular, y es a través de éstas que la sangre que fluye de los capilares hipotalámicos es recogida por una serie de venas que posteriormente alcanzan el pedículo hipofisiario, formando, a nivel del lóbulo anterior una nueva red de capilares. (1)

Figura 2

1.2.5. Hormonas de la hipófisis anterior

De las hormonas producidas por la hipófisis anterior cinco regulan la función de otros órganos endocrinos, mientras que la GH u hormona somatotropa, actúa regulando el crecimiento corporal. (12)

Figura 2

1. La *hormona del crecimiento* (GH), que estimula el crecimiento modificando muchos metabolismos en el organismo, en especial el de proteínas. (20)

El crecimiento es un fenómeno muy complejo, regulado por la GH, la tiroxina, los andrógenos y la insulina y expuesto igualmente a factores extrínsecos y genéticos. La hormona del crecimiento actúa fundamentalmente sobre la matriz ósea de los huesos largos estimulando su crecimiento. Tras la osificación del cartílago de crecimiento, ya no es posible el crecimiento en altura, y por tanto si la GH se halla eventualmente presente a niveles superiores a lo normal , produce deformaciones óseas y tisulares llamada *acromegalia*. El hipotálamo induce la secreción de GH a través de una hormona liberadora, el GHRH, un péptido que vertido al torrente

sanguíneo alcanza la hipófisis anterior donde ejerce su acción estimuladora. (12, 20)

2. La *hormona adrenocorticotropina* u *hormona corticotropa* ACTH controla la secreción de algunas hormonas corticosuprarrenales que a su vez afectan el metabolismo de la glucosa, proteínas y grasas. (20)

La acción de esta hormona es específica y va dirigida a las células de la corteza suprarrenal, concretamente a sus receptores. Entre otros efectos a destacar es que actúa sobre las células endocrinas del páncreas, estimulando la secreción de insulina, así como la acción estimulante sobre las células productoras de GH. La ACTH ejerce una acción anabolizante, sobre la masa muscular, aumentando a este nivel la captación de azúcares y aminoácidos. (26)

La secreción de esta hormona está sometida a un doble control. El primero es ejercido por el hipotálamo, a través del factor liberador de la corticotropina o CRF. De esta forma es posible la regulación de la secreción de ACTH por parte de numerosos estímulos neurogénicos (ansiedad, dolor, fiebre, etc.). Esta hormona tiene una importancia vital en respuesta a un estímulo nocivo. Algunas de las hormonas suprarrenales cuya acción es estimulada por la ACTH, constituyen una parte integrante de la reacción de defensa del organismo. El segundo mecanismo de regulación se debe a el cortisol, producto de la glándula suprarrenal que inhibe la secreción de ACTH. (12, 20)

3. La *hormona estimulante del tiroides* (TSH), controla la intensidad de secreción de la tiroxina (T₄) y triyodotironina (T₃) por el tiroides, que a su vez controlan la intensidad de la mayor parte de reacciones químicas en el organismo. La actividad de la función tirotrópica se encuentra sometida al control de las hormonas tiroideas, de forma que cuando el

nivel de estas es bajo, se detectan niveles elevados de TSH, mientras que si hay hiperfunción tiroidea, aparecen concentraciones muy débiles de la misma. El hipotálamo también controla esta hormona mediante la liberación de TRH, hormona liberadora de la tirotrópina. (12, 20)

4. La *prolactina* (PRL), estimula el desarrollo de la glándula mamaria y la producción de la leche. Esta hormona antes se conocía como hormona luteotropa LTH. (20)

La lactancia es un fenómeno muy complejo que requiere para producirse de otras hormonas como la progesterona, corticoides suprarrenales y la insulina. Sólo cuando las glándulas mamarias se encuentran preparadas por la acción de estas hormonas, la PRL es capaz de actuar sobre ellas y producir entonces la secreción láctea. A su vez al ser estimuladas (al mamar el bebé), las glándulas mamarias inducen una masiva secreción hormonal. La propia succión provoca una estimulación nerviosa del hipotálamo, con el consiguiente incremento de uno o más factores de liberación de la PRL, entre los cuales se incluye la hormona liberadora de la tirotrópina (TRH). (12)

Se ha notado que al determinar el nivel plasmático de la PRL, puede sufrir notables incrementos en ausencia de gestación o lactancia por situaciones de estrés psicofísico o por la administración de ciertos fármacos. Se ha comprobado que algunos tipos de amenorrea, se encuentran ligados a algún tipo de hiperprolactinemia. (12)

GONADOTROPINAS

5. La *hormona estimulante de los folículos* (FSH)

6. La *hormona luteinizante* (LH)

Estas hormonas ejercen su acción sobre los órganos reproductores. En la mujer la FSH estimula el crecimiento de los folículos ováricos (primera parte del ciclo menstrual) y la LH hace que estos maduren y ovulen (segunda parte del ciclo). (12, 20)

Hormonas de la hipófisis anterior

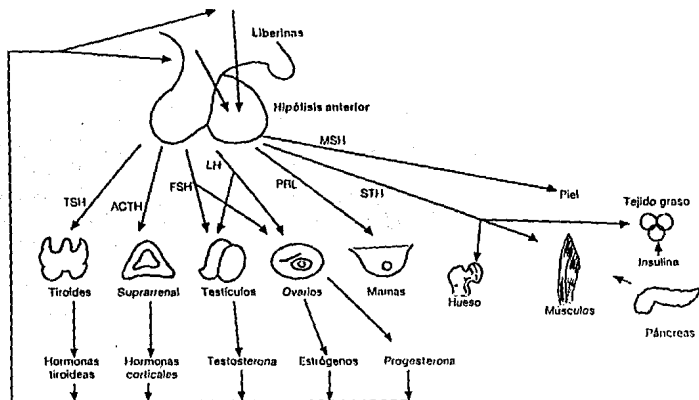


Figura 3. Hormonas de la Hipófisis anterior

La vida sexual y reproductiva dependen del control de estas dos hormonas: ambas están presentes en todas las etapas de la vida, aumentando su concentración en la fase de la pubertad. En la mujer en edad fértil, tanto una como la otra presentan variaciones periódicas o incrementos característicos en la fase de ovulación, a mitad del ciclo. Tras la menopausia, una vez que cesa la inhibición por parte del ovario, que ha dejado de ser funcional, aumentan los niveles de FSH y LH. (12, 20)

La secreción de estas dos hormonas está regulada por una única hormona hipotalámica de liberación, el LHRH o GnRH, que estimula la producción de las dos hormonas. (12, 20)

La hormona GnRH es el neurotransmisor más importante para el sistema reproductor. Su liberación depende de complejas y coordinadas relaciones entre neurohormonas, gonadotropinas hipofisiarias y esteroides gonadales. (12, 20)

7. La hormona estimulante de los melanocitos MSH. En el humano parece tener la única misión de aumentar la pigmentación, favoreciendo la síntesis de melanina. (12) Figura 3

1.2.6. Hormonas de la Hipófisis posterior

La *hipófisis posterior* secreta dos hormonas :

1. La *hormona antidiurética o vasopresina* (ADH) que regula el índice de excreción de agua en al orina y ayuda así a controlar los líquidos orgánicos. ADH
2. La *oxitocina* (OXT) que ayuda al transporte de leche desde las glándulas mamarias hasta los pezones durante la succión y al nacimiento normal después de la gestación. (20) Figura 2

1.2.7. Regulación y control en la liberación de las hormonas hipofisiarias.

La secreción de estas hormonas está regulada por el hipotálamo. El cual está conectado funcionalmente a la

hipófisis por un sistema venoso porta que suministra el riego sanguíneo principalmente del lóbulo anterior de la hipófisis. Este riego sanguíneo es el medio por el cual se comunican estos dos tejidos. Existen mecanismos de control positivos y negativos. La relación general entre el hipotálamo y la hipófisis anterior es la estimulación, la excepción es la prolactina, pues la interrupción de la influencia hipotalámica produce un aumento de su secreción. (19)

La secreción de hormonas hipofisarias está controlada por factores fisiológicos de regulación que funcionan a nivel de la hipófisis, el hipotálamo o ambas estructuras. En el caso de las hormonas con órganos endocrinos efectores (gonadotropinas, tirotropina), el regulador principal es normalmente, la hormona u hormonas más importantes que se producen en el órgano efector. Las hormonas tiroideas y esteroides gonadales son reguladores que suelen funcionar en forma negativa para inhibir la secreción de la hormona hipofisaria trópica. La retroalimentación positiva en el sistema hipotalámico-hipofisario es mucho menos frecuente que la retroalimentación negativa, como es la inducción del aumento de LH por el estradiol durante el ciclo menstrual. La liberación cíclica de gonadotropinas se elimina por las combinaciones de estrógeno y progesterona que se usa en anticonceptivos orales. (20)

Las gonadotropinas, en especial la LH, muestran un aumento de la secreción durante el sueño. La GH y la PRL no afectan las glándulas efectoras específicas, y muestra una regulación mucho más compleja. El estrés, los aminoácidos y el ejercicio estimulan la liberación de GH, y que se inhibe por efecto de la glucosa. La estimulación del pezón, el estrés, el ejercicio y problemas renales aumentan la secreción de PRL. (12, 20)

1.3. FISILOGIA FEMENINA DE LA REPRODUCCION

Las funciones reproductoras femeninas pueden dividirse en dos fases principales : 1) Preparación del organismo para la concepción y la gestación, y 2) El periodo de la gestación. (20)

1.3.1. Anatomía fisiológica de los órganos sexuales femeninos

En la anatomía del aparato genital femenino es necesario distinguir como principales a :1) los genitales externos, 2) la vagina, 3) los ovarios, 4) las trompas de Falopio, y 5) el útero. La reproducción comienza con el desarrollo de óvulos en los ovarios. Un sólo óvulo es expulsado de un folículo ovárico hacia la cavidad abdominal a mitad de cada ciclo menstrual. Este óvulo sigue luego por una de las trompas de Falopio hasta el útero; si ha sido fecundado por un espermatozoide se implanta en el útero, donde se desarrolla formando un feto, una placenta y membranas fetales. (20)

1.3.2. El ciclo ovárico y el ciclo menstrual

Es posible vincular los principales fenómenos del ciclo menstrual con los del ciclo ovárico y los cambios en el endometrio, ya que son fenómenos sujetos a una regulación hormonal. (55)

El ciclo menstrual es una serie de cambios en el endometrio de la mujer no embarazada. El endometrio se prepara aproximadamente cada mes para la recepción del huevo fecundado, que se transforma en embrión y luego en feto, los cuáles permanecen en el útero hasta que ocurra el parto. En caso de que no haya fecundación, el endometrio se desprende y ocurre la menstruación. (55)

Menstruación. La menstruación es la descamación del endometrio que se produce a causa de la ausencia de estímulos por estrógenos y progesterona. La menstruación consiste en la expulsión periódica de 25 a 65 ml de sangre, líquido tisular, moco y células epiteliales, que ocurre en promedio durante los primeros cinco días del ciclo. La expulsión de este material, predominantemente sanguíneo es debido a los cambios endometriales de degeneración de la capa funcional y aparición de pequeñas zonas hemorrágicas. En un momento dado se desprenden áreas minúsculas de la capa funcional, hay expulsión del contenido de las glándulas uterinas, colapso de las mismas y expulsión de líquido tisular. El *flujo* menstrual pasa desde la cavidad uterina al cuello y la vagina, y finalmente al exterior, el cual cesa alrededor del quinto día, cuando se ha desprendido totalmente la capa funcional, y el endometrio es muy delgado, ya que sólo permanece la capa basal. (20, 55)

El ciclo ovárico es un conjunto de fenómenos que guardan relación con la maduración del óvulo.

Los ciclos menstrual y ovárico, y otros cambios que se inician con la pubertad, están sujetos a la acción de factores hipotalámicos. Al llegar la pubertad, los centros hipotalámicos- hipofisarios ya han adquirido el desarrollo suficiente para provocar la maduración o rotura de los folículos ováricos y, por tanto, la ovulación cuyo resultado es la formación y posterior regresión del cuerpo lúteo. (55)

Además de estas modificaciones del ovario, esencialmente morfológicas, se producen otras funcionales que definen al aspecto hormonal del ciclo ovárico de aproximadamente 28 días. La primera es la *fase folicular* en donde tiene lugar la maduración del folículo; durante la segunda fase, o *fase luteínica*, la progesterona interviene en la formación y regresión del cuerpo lúteo. El fenómeno ovulatorio se intercala entre estos dos períodos, por lo que el ciclo

ovárico se puede dividir en :

- 1.- Fase folicular
- 2.- Fase ovulatoria
- 3.- Fase luteínica (20, 55)

Figura 4

1.3.3. Ovulación e Implantación

Una mujer normal con una vida reproductiva de aproximadamente 30 años, sólo libera unos cientos de óvulos. Las otras células germinales presentes desde el nacimiento no llegan a la madurez. Las células germinales se hallan en la corteza ovárica, cerca de la superficie. Las células germinales primordiales emigran hacia el centro del ovario y son rodeadas por otras células. Cuando la masa celular llega a la parte más interna se forma una hendidura o *antro*. Hasta este momento el desarrollo es independiente de la participación de las gonadotropinas hipofisarias. (58)

El proceso de formación del antro se realiza en un número de masas celulares simultáneamente. En general una sola prosigue, para formar el folículo de *Graaf* maduro. Después del desarrollo del antro se requiere de FSH para la maduración folicular. Esta hormona produce una acumulación de fluido en el interior del antro cuando la masa celular se mueve progresivamente hacia la periferia. La cavidad folicular se hincha como resultado de la secreción del líquido folicular. Cuando el folículo ha llegado a un grado completo de desarrollo se forma un abultamiento en la superficie del ovario. Alrededor del estigma o área de la superficie folicular, donde se producirá la ovulación, existe un anillo de vasos sanguíneos que constriñen y determinan la necrosis de la pared folicular. Durante el tiempo de la ovulación, la pared celular se hace lo suficientemente débil como para romperse, y el líquido viscoso, que ha sido anteriormente situado en posición central y ha rodeado al óvulo, estalla y

se lleva consigo al óvulo y su acumulación. (58)

La lisis de la pared folicular en el estigma puede ser debido a una alteración en la vitalidad de las células de la granulosa del folículo, como consecuencia de la exposición a la LH. Esta hormona puede producir la ovulación por medio de las alteraciones de la integridad y cohesión de las células de la granulosa. (58)

Después de la ovulación las fimbrias transportan al óvulo hasta la trompa de Falopio. Hay un flujo continuo de líquidos y materias particulares a la cavidad peritoneal. El óvulo parece ser impelido hacia la trompa mediante un peristaltismo tubárico y por la acción ciliar del epitelio. (58)

La fertilización se verifica por lo general en la trompa. El óvulo flota libre de 7 a 8 días, antes de producirse la implantación en la cavidad uterina. (58)

La eficiencia en la secreción del endometrio regula la localización, calidad y eficacia de la implantación. Un endometrio con secreción óptima tiende a atraer al *blastocito* más intensamente y determina una implantación en el *fundus*, donde se produce el primer contacto. (20, 58)

1.4. LOS OVARIOS

Los ovarios son un par de cuerpos ovoides, situados en la parte superior de la cavidad pélvica, uno a cada lado del útero. El ovario tiene una longitud de unos 3 cm y una anchura de no más de 1.5 cm. Es el órgano destinado a la reproducción y desarrolla además otra función de tipo endocrino íntimamente relacionada con la función reproductora. (12, 55)

1.4.1. Embriogénesis

El ovario deriva de tres elementos : las células germinales, la corteza y la médula.

Las células germinales se separan de las originarias durante las fases de división y emigran hacia la gónada primordial durante la quinta semana del desarrollo embrionario. Estas células son el único origen de los gametos de ambos sexos. (58)

La corteza deriva de una banda de epitelio peritoneal, que arranca del borde mediano de los cuerpos mesonefricos. Aporta las células foliculares, que se convierten en células de la granulosa, y es el área en la cual se produce la ovogénesis.

La médula se origina en el blastema mesonefrico mediano (como la corteza suprarrenal). Aporta los elementos intersticiales e hiliares del ovario, y cuando la ovogénesis se halla avanzada, contribuye a la formación de la teca folicular. (58)

Las células germinales que no emigran a la gónada permanecen indiferenciadas. El lugar al que emigran determina su diferenciación, las que van a las áreas medulares se convierten en espermios, y las situadas en la corteza, en óvulos. El gonocritismo o separación de las gónadas masculinas o femeninas es también resultado de las acciones de sustancias inductoras formadas por la médula y la corteza.

Los gonocitos quedan sometidos a una fase de multiplicación, que se inicia a la onceava semana, y un proceso de maduración paralelo cuyo resultado es el desarrollo de unos 5 a 6 millones de ovocitos, los cuales siguen madurando de tal forma que al nacer, los ovarios contienen un total de unos 5 a 6 millones de ovocitos o folículos. (58)

En la mujer los conductos de Müller crecen se unen y se diferencian en trompas de Falopio, útero y parte superior de la vagina. El sistema de Müller posee una capacidad inherente de diferenciar el conducto reproductor femenino. En ausencia del andrógeno testicular (Testosterona), el sistema de Müller se diferencia independientemente del sexo genético, la presencia del andrógeno induce la diferenciación del sistema de Wolff. (58)

1.4.2. Función ovárica

El ovario cumple el doble papel de la gametogénesis y la síntesis de hormonas esteroides, estas dos funciones son controladas por el sistema hipotálamohipofisiario. (55)

1.4.3. Desarrollo folicular

La unidad reproductora fundamental es el *foliculo primordial* que consiste en un oocito, una capa única de células de la *granulosa* y una *membrana basal* que separa al foliculo del tejido intersticial adyacente. (19) .

Durante el ciclo ovárico, un bajo porcentaje de foliculos comienzan a crecer, al parecer independientemente de las gonadotropinas hipofisiarias. Después de la formación de una zona pelúcida entre el oocito y las células de la granulosa, las cuáles se dividen y toman una forma cúbica. El foliculo entonces se llama *foliculo primario*. En este periodo aparecen en las células de la granulosa receptores para la FSH, estrógenos y testosterona. Se forman uniones de hendidura (contactos especializados de la membrana que permiten el intercambio de moléculas pequeñas) entre las células de la granulosa y células del oocito; se forma una capa adyacente externa que consiste en una red capilar con racimos de células secretorias de esteroides. El foliculo primario pasa a *secundario* con la aparición de un antro o cavidad llena de liquido. Se necesitan dos semanas para que uno de los foliculos secundarios complete su crecimiento y diferenciación para formar el *foliculo preovulatorio*. En este lapso además de la formación del liquido folicular, ocurre la inducción del complejo enzimático aromatasa que transforma andrógenos en estrógenos y aparecen por primera vez o aumentan en número los receptores para la LH, PRL y prostaglandinas. El estradiol (estrógenos) no se detecta en foliculos secundarios de fase

Ciclo menstrual normal

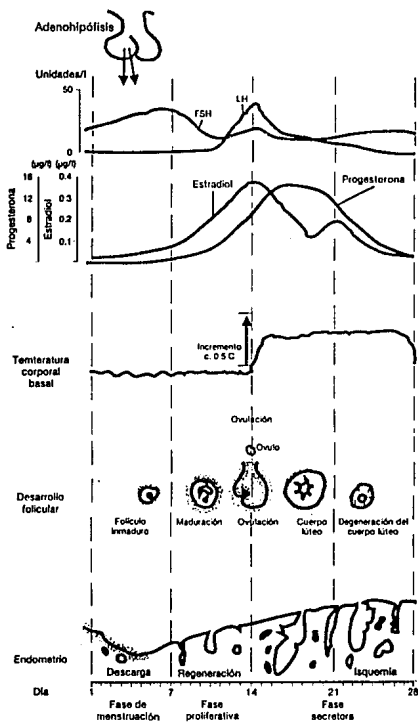


Figura 4. Ciclo menstrual normal

temprana, se descubre a altas concentraciones en el *foliculo preovulatorio*. (19)

Son necesarias las células de la teca interna y de la granulosa para la síntesis de estrógenos, y se requiere LH y FSH. La FSH induce al complejo enzimático aromatasa en las células de la granulosa, y también provoca la aparición de *receptores* de LH en las células de la teca interna, estas reaccionan a la LH al sintetizar sobre todo *andrógenos*, que se difunden por la membrana basal hacia las células de la granulosa, donde en respuesta a la FSH, se aromatizan y forman los estrógenos. La alta concentración de estradiol en el líquido folicular y la capacidad de aromatización de FSH es primordial para la formación del foliculo. Además los estrógenos provocan *cornificación* del epitelio vaginal, producción de moco cervical y proliferación de la mucosa uterina (19)

1.4.3. Ovulación

El Ez aumenta en plasma durante la fase folicular hasta cierto nivel; entonces ejerce un efecto de *retroalimentación positiva* sobre el hipotálamo e hipófisis y provocar en la fase media del ciclo el aumento de la liberación de LH. La continuación del ciclo depende de una concentración constante de estrógenos. (19)

En respuesta a la estimulación por LH y FSH las células en el epitelio ovárico de superficie aumentan de tamaño, llenas de vesículas que contienen *enzimas proteolíticas*. 24 horas antes del aumento de LH estas células degeneran y liberan *proteasas* que degradan el tejido y facilita la expulsión del oocito hacia la cavidad peritoneal. La LH produce alteraciones en la integridad y cohesión de las células de la granulosa. (19, 58)

1.4.4. Cuerpo Lúteo

Se forma a partir del folículo recién roto, es una estructura cuya función principal es la síntesis de Progesterona (PROG). (19)

Las células de la granulosa se transforman en células del cuerpo lúteo (Luteinización), aparecen características histológicas típicas de las células secretorias de esteroides.

La Progesterona provoca un cambio secretor en el endometrio del útero, que lo hace adecuado para la implantación del óvulo fertilizado, además tiene un efecto termógeno ya que aumenta la temperatura corporal 0.5 °C. (19)

En la fase lútea media la PROG aumenta , y en la fase lútea tardía baja a niveles casi inapreciables. (19)

1.5. Hormonas ováricas

Las gónadas, la unidad fetoplacentaria y la corteza suprarrenal forman las hormonas esteroideas . (58)

Se ha demostrado una serie de reacciones de condensación dependientes de la NADPH que producen *escualeno* a partir de dos fragmentos de carbono de la *acetil coenzima A* activada. A través de procesos cíclicos y eliminación de tres grupos metilo se forma el *colesterol*. Esto se produce en el hígado y muchos otros tejidos, además de las glándulas formadoras de esteroides. (58)

La escisión de la cadena lateral del *colesterol* produce Δ^3 pregnelonona y ácido isocaproico. En la suprarrenal, la ACTH actúa primariamente para estimular esta reacción. La LH puede originar un aumento en la producción in vitro de precursores de *colesterol* como el *escualeno* por el cuerpo lúteo. (58)

Al parecer la *pregnenolona* es el sustrato común para todos los esteroides hormonales. La *pregnenolona* requiere de -

$\Delta^3\beta$ -hidroxisteroide deshidrogenasa, la cual oxida el grupo hidroxilo en la posición 3, y una isomerasa que cambia el doble enlace Δ^5 a Δ^4 , originando la progesterona. Así la progesterona puede servir como un precursor de los andrógenos y los estrógenos tanto en los ovarios como en los testículos.

Las vías más importantes de la síntesis de andrógenos son :

- 1) pregnenolona--->progesterona--->17 α -hidroxiprogesterona
---> androstenediona
- 2) pregnenolona--->17 α -hidroxipregnenolona--->dehidroepian
drosterona ----> androstenediona.

Los estrógenos proceden de los andrógenos en las glándulas formadoras de esteroides y otros tejidos no endocrinos. (58)

La conversión de andrógenos en estrógenos se efectúa a través de los intermediarios 19-hidroxilados de la Δ^4 androstenediona y la aromatización del anillo A para formar estrona y estradiol : la testosterona se transforma en estrógenos en forma similar. (58)

Todas las porciones del ovario forman los esteroides (estrógenos, andrógenos y gestágenos). Sin embargo, las estructuras foliculares tienden a formar los estrógenos; los elementos del estroma, los andrógenos; y el cuerpo lúteo, la mayor parte de gestágenos. (58)

Las hormonas esteroideas circulan en una forma conjugada, por ejemplo, unidas a proteínas plasmáticas. Los conjugados son reservorios de precursores metabólicamente inertes para las transformaciones biosintéticas. (58)

El hígado es el lugar más importante de inactivación de esteroides. La circulación enterohepática parece estar relacionada con la inactivación de los estrógenos los cuales se excretan por la bilis y se reabsorben en el intestino. (58)

Los esteroides ováricos ejercen una influencia reguladora sobre la secreción de gonadotropinas, a través de los centros

hipotalámicos que van a la hipófisis. Los estrógenos inhiben la secreción de FSH. Las mujeres sin función ovárica, presentan en general una elevada secreción de FSH y LH. (58)

La medición plasmática de FSH y LH son sobre todo útiles para diferenciar la Insuficiencia ovárica Primaria de la Secundaria. Un nivel normal de FSH y LH con datos de una secreción ovárica inadecuada de estrógenos indica probablemente una enfermedad *hipotálamohipofisaria*. (19)

1.5.1. Andrógenos

La producción de andrógenos en mujeres depende de la función ovárica y suprarrenal.

En la mujer existe cierto número de hormonas esteroideas con cierta potencia andrógena (dehidroepiandrosterona, androstenediol, androstenediona, dehidrottestosterona), el principal *andrógeno* fisiológicamente activo es la Testosterona. (26)

La Testosterona circulante actúa en forma directa o después de metabolizarse en dehidrottestosterona y androstenediol en los tejidos blanco. (26)

Los *andrógenos* en cantidades excesivas causan *Hirsutismo*, *desfeminización* y *virilización*.

Los niveles plasmáticos de Testosterona se deben a :

- La secreción directa del ovario 25 %
- La secreción directa suprarrenal 25 %
- Transformación de precursores secretados en ovarios y suprarrenales 50 %

La depuración en el hígado y tejidos extrahepáticos. (26, 58)

La concentración de Testosterona varía menos que las gonadotropinas y el E2 durante el ciclo menstrual. El límite superior es cerca de 60 ng/100 ml. Las cifras mayores a 200 ng/100 ml se asocian a *tumores ováricos*. (26)

1.5.2. Estrógenos

Los estrógenos más importantes son el *estradiol-17 β* , la *estrona* y el *estriol*. Todos los estrógenos son esteroides.

Las fuentes importantes de estrógenos son el *ovario*, la corteza suprarrenal, la unidad fetoplacentaria y las células de *Leydig* del testículo en el hombre. (26, 58)

Se considera al *estradiol* como el más potente al administrarse por vía parenteral. (58)

La *estrona* y el *estradiol* se producen en el ovario. El *estriol* es considerado como un producto metabólico de estos estrógenos. Los estrógenos llegan a obtener un pico durante el tiempo de la ovulación, y se mantienen a una concentración elevada durante la vida del cuerpo lúteo. Los niveles de estrógenos plasmáticos más elevados, tanto de *estrona libre* y *estradiol*, se encuentran en la fase luteínica del ciclo. (58)

1.5.3. Acción fisiológica de los estrógenos

Los estrógenos son responsables de la feminización en la mujer. Los tejidos genitales aumentan en tamaño y volumen. Aumenta la actividad mitótica, tanto del miometrio como del endometrio. Los estrógenos actúan sobre los tejidos sexuales secundarios, y presentan efectos sistémicos tanto en el hombre como la mujer. (58)

En el endometrio y por la acción de los estrógenos, aumenta el contenido de agua, electrolitos, proteínas, nucleótidos y número de enzimas. La mucosa vaginal se engruesa y las células superficiales se cornifican. Aumenta la secreción dentro del útero y la vagina. El pH ácido de la vagina es resultado del aumento de la concentración de glucógeno dentro de las células de la mucosa, y por la acción de los bacilos de *Döderlein* se

forma el ácido láctico. El engrosamiento de la mucosa, su cornificación y el pH ácido de la secreción tienden a proteger a la vagina contra la infección. La secreción vaginal durante el coito disminuye con el déficit de estrógenos y aumenta con el tratamiento estrogénico. (58)

Los estrógenos tienen un intenso efecto sobre el moco cervical, produciendo una gran cantidad del mismo y fluidificándolo. (58)

El estímulo inicial de crecimiento de la mama se debe a los estrógenos. La característica distribución de la grasa femenina es también un efecto de los estrógenos, que aumentan la cantidad de grasa subcutánea depositada. Los estrógenos aumentan así mismo el contenido de agua y grosor de la piel. Tienden a antagonizar la acción de los andrógenos, la cual consiste en incrementar la actividad de las glándulas sebáceas y la secreción oleosa de la piel, especialmente en la cara y la espalda. Por esta razón los estrógenos son útiles en el tratamiento del acné. (58)

Un importante efecto extragenital es el retraso del ritmo del crecimiento. Antes de la pubertad el crecimiento es más rápido en las extremidades. En el tiempo de la maduración sexual el crecimiento en los dos sexos se debe a los andrógenos. La mujer adulta cuya pubertad fué atrasada presenta unas extremidades proporcionalmente más largas. Por el contrario una maduración precoz da origen a extremidades cortas. (58)

Los estrógenos son anabolizantes, esta acción se manifiesta principalmente en los tejidos periféricos específicos, los órganos sexuales secundarios. Sin embargo ejerce un efecto generalizado sobre las proteínas. Las mujeres con insuficiencia ovárica sufren de la destrucción de proteínas, especialmente grave y molesta en la matriz protéica de la columna vertebral. La osteoporosis resultante, que se presenta en la mujer adulta posmenopáusica, o en la joven que se

presenta una ausencia de secreción gonadal, puede ser una enfermedad grave y causa de invalidez. La osteoporosis es rara en una paciente con insuficiencia ovárica debida a una destrucción hipofisiaria. Esto sugiere que la osteoporosis no sólo se debe a una insuficiencia estrogénica, sino que requiere también de la presencia de otras hormonas, posiblemente los esteroides corticoadrenales, que ejercen un efecto catabólico.

Los estrógenos aumentan la concentración de proteína conjugadora de los corticosteroides y de las hormonas tiroideas. (58)

La concentración plasmática de estrógenos es útil para evaluar el grado de estimulación ovárica. Los efectos fisiológicos de los estrógenos se pueden observar por la estimulación de la producción del moco cervical y la cornificación de las células epiteliales vaginales, que son un indicio clínico útil de la producción normal de estrógenos. (58, 60)

1.5.4. Gestágenos.

La progesterona es el mejor conocido y el más importante de los esteroides que poseen actividad progestacional. Se secreta en grandes cantidades a la sangre por el tejido luteínico y la placenta, su función principal en la corteza suprarrenal y los testículos es de servir de precursor a los productos secretorios de estas glándulas. Se reduce para formar *pregnandiol*, y se excreta principalmente como glucoronido de *pregnandiol*. (58)

La mujer normal presenta valores de PROG en el plasma que oscilan entre $0.14 \mu\text{g}/100 \text{ cm}^3$ durante la fase folicular, y $1.05 \mu\text{g}/100 \text{ cm}^3$ durante la fase luteínica. Los índices de producción plasmática se han calculado en $2.9 \text{ mg}/24 \text{ horas}$ durante la fase folicular y $22.1 \text{ mg}/24 \text{ horas}$ durante la luteínica. (58)

1.5.5. Acción fisiológica de la Progesterona

Aunque es necesario un tratamiento anterior con estrógenos para obtenerse una respuesta normal a la progesterona, en muchas formas la progesterona ejerce un efecto *antiestrogénico*. Una de las acciones sobre el endometrio consiste en bloquear el crecimiento producido por los estrógenos. También altera las características del endometrio. La progesterona antagoniza los efectos de los estrógenos sobre el moco cervical. Puede reducir la capacidad de penetración de los espermios. (58, 4)

1.6. ANOMALIAS DE LA REPRODUCCION EN LA MUJER

1.6.1. Retraso de la maduración sexual

La edad a la cual se produce la maduración sexual es muy variable. Sin embargo, cuando no han aparecido signos definidos de maduración sexual a los 15 o 16 años, se debe estudiar a la joven para determinar si existe alguna enfermedad. El defecto puede deberse a uno o dos mecanismos:

- 1.- Insuficiencia del aparato secretor de niveles normales de gonadotropinas.
- 2.- Insuficiencia de la respuesta ovárica a las gonadotropinas.

La falta de menarquia (amenorrea primaria), puede ser debida además a la falta congénita del útero, vagina o a un himen imperforado. (58)

1.6.2. Insuficiencia de la secreción de gonadotropinas

La falta de secreción de gonadotropinas puede deberse a lesiones destructivas (neoplásicas, hemorrágicas o infecciosas), de cualquiera de los centros hipotalámicos o de

la hipófisis. La compresión del hipotálamo anterior pueden producir una lesión de los centros de los que dependen la síntesis y liberación de gonadotropinas. (58)

Los tumores localizados en la silla turca son raros en los niños. Los tumores intrasellares más frecuentes producen un ensanchamiento de la silla y cambios endocrinos. (58)

Muchas pacientes cuyas hipófisis fallan en lo que concierne a la producción de gonadotropinas no presentan neoplasia. Tales pacientes tienen un defecto en el hipotálamo o la hipófisis que se traduce en insuficiencia para la liberación de gonadotropinas. (58)

Los mecanismos coordinadores hipotálamo-hipofisiarios que producen maduración sexual a una edad normal, pueden organizarse más lentamente de lo normal, lo cual se traduce en una maduración retrasada. Estas pacientes en general presentan una excreción baja de gonadotropinas, muy raramente hay niveles elevados. (58)

1.6.3. Falta de respuesta ovárica a las gonadotropinas

La falta de respuesta del tejido ovárico produce un déficit en la maduración, Esto puede ocurrir después de una extirpación de los ovarios, en la disgenesia gonadal, en la menopausia o en el período perimenopáusico, donde hay insuficiencia o falta de respuesta ovárica. (58)

Disgenesia gonadal.

En el síndrome de Turner, las pacientes son fenotípicamente hembras que presentan cierto número de defectos congénitos asociados. La mayoría de las pacientes son bajas, la altura promedio es de 1.37 m. Puede presentar cúbito valgo, peculiar ángulo abierto del brazo, paladar hendido, defectos ortopédicos, tórax en escudo, microtelia, coartación de la aorta, tumefacción de la cara dorsal en manos y pies, o

implantación muy baja del cabello en el cuello, y a menudo, un segundo dedo del pie más largo que el dedo gordo. En lugar de las gónadas existe por lo general una pequeña banda de tejido fibroso. Se ha producido la fusión mülleriana, pero las estructuras de Müller son inmaduras. Los genitales externos suelen mostrar una configuración femenina, pero a veces el clitoris está aumentado en volumen, así como los labios mayores más grandes.

La mayoría de estas pacientes presentan cromatina sexual negativa. Tienen sólo 45 cromosomas, la fórmula cromosómica sexual es XO. También puede encontrarse mosaicismo o presencia de anomalías cromosómicas en distintos órganos de la misma paciente. En pacientes cromatinoposivas los efectos se manifiestan mucho menos y son menos frecuentes. Su crecimiento es normal hasta la pubertad. Debido al déficit de estrógenos, el crecimiento prosigue en un período más largo, por lo que las extremidades pueden ser excesivamente largas. A veces puede producirse un pequeño desarrollo mamario. Por el déficit de estrógenos las gonadotropinas se encuentran aumentadas.

(58)

Pacientes con anomalías en los genitales

Síndrome de testículos feminizantes. Consiste en una alteración congénita rara, que produce un fallo en la maduración sexual normal. Estos pacientes son genéticamente varones con cromosomas XY normales. Sus testículos producen una cantidad de Testosterona normal, y el nivel de estrógenos en plasma y orina se hallan dentro de lo normal para la mujer. Parece probable que la causa básica de este síndrome sea la falta de respuesta a los efectos de los andrógenos pre y postnatales. (4, 58)

Los genitales tienen varios grados de defectos en su diferenciación. La fusión mülleriana es defectuosa, y es típico que no exista útero. En general la vagina y genitales son normales. A veces el clitoris es grande y hay fusión

parcial de los labios. Los testículos suelen descender a los pliegues labioescrotales, aunque pueden situarse en posición abdominal o inguinal. El grado de defecto estrogénico es variable. (58)

Debido a lo común de que los testículos puedan sufrir una transformación maligna, se recomienda la orquidectomía. (4)

1.7. ALTERACIONES MENSTRUALES

El ciclo menstrual absolutamente regular constituye una rareza. En la mujer sana no tiene importancia la ausencia ocasional de una menstruación o menstruaciones irregulares. Sin embargo siempre debe de examinarse extensivamente la irregularidad menstrual intensa, y la amenorrea. Es necesario un detenido estudio médico, ya que las irregularidades menstruales acompañan comúnmente a enfermedades orgánicas graves, y pueden ser el único síntoma que lleva a la enferma a consulta médica. En ausencia de enfermedades generales debe investigarse el sistema endocrino de la paciente. (58)

Un fallo menstrual en una mujer que hasta entonces ha sido normal, puede deberse a un déficit hipofisiario en la liberación de gonadotropinas o una falta de respuesta ovárica. Cuando aparecen irregularidades menstruales en el climaterio, es debido a la senectud de los ovarios. (58)

1.7.1. Función menstrual anormal

La función ovulatoria normal del ovario en el sistema menstrual se mantiene por una coordinación dinámica de acciones complejas. La función anormal puede representar la discordancia alguno o de todos los niveles de este mecanismo integrado. Afortunadamente las manifestaciones clínicas de disfunción son predecibles y se diagnostican con facilidad, sin que importe cual es la causa inicial del problema. En

aquellas pacientes que tienen una función menstrual anormal o ausente, y que no tienen otro problema médico, la causa etiológica de dicha función anormal puede ser alguna de las siguientes : (60, 26)

a) Insuficiencia ovárica

El hipogonadismo hipergonadotrópico, que es la incapacidad del ovario para responder a la estimulación por gonadotropinas, se debe por lo general a una ausencia congénita de tejido folicular y se asocia con niveles altos de FSH y LH. (60)

b) Insuficiencia central

Si después de un embarazo no aparece la menstruación, puede pensarse en una necrosis posparto de la hipófisis (síndrome de Sheehan). Este diagnóstico es más probable si existe una historia de un parto hemorrágico y ausencia de lactación. En algunas pacientes se halla destruida la mayor parte de la hipófisis y existe insuficiencia de sus hormonas tóxicas. En otros casos el infarto sólo es parcial, pudiendo faltar la insuficiencia suprarrenal o tiroidea, o bien presentarse en forma insidiosa. En muchos casos la única evidencia de insuficiencia hipofisiaria sería la incapacidad reproductora. El hipogonadismo hipogonadotrófico por infarto hipofisiario causa atrofia de las estructuras sexuales secundarias. (58, 60)

Una insuficiencia hipofisiaria también puede ser consecutiva a una neoplasia. En general la excreción de gonadotropinas es baja, pero debe tomarse en cuenta que su presencia no excluye la posibilidad de haber una neoplasia hipofisiaria, como ocurre con adenomas cromóforos que pueden aparecer por causa de un estímulo excesivo de la hipófisis por parte del hipotálamo y que secreta gonadotropinas. (58)
El hipogonadismo hipogonadotrópico, es secundario a una falta

de respuesta del hipotálamo o de la hipófisis y se manifiesta por niveles normales o anormalmente bajos de gonadotropinas séricas. (60)

c) Disfunción anovulatoria

Una producción asincrónica entre gonadotropinas y estrógenos, conducen a una falla de la ovulación que se asocia en grado variable con amenorrea, sangrados uterinos disfuncionales, hirsutismo y con ovario poliquístico. (60)

1.7.2. OLIGOMENORREA

La oligomenorrea ocurre cuando la paciente tiene un ciclo menstrual muy variable, es decir que la paciente menstrúa en intervalos de tiempo no predecibles y muy variables. La paciente es muy irregular. (60)

1.7.3. AMENORREA

El diagnóstico de *amenorrea* debe hacerse en las siguientes circunstancias :

- 1) No existen períodos menstruales a la edad de 14 años, sin la presencia o aparición de caracteres sexuales secundarios.
- 2) No hay períodos menstruales a los 16 años, sin tener en cuenta la presencia de caracteres sexuales secundarios.
- 3) La ausencia de períodos menstruales por un período no menor de 6 meses en una mujer que hasta entonces había menstruado.

Es tradicional el clasificar a la *amenorrea* en primaria y secundaria. Algunos clínicos no consideran necesaria esta clasificación, ya que el manejo de estas pacientes es el mismo para los dos casos de amenorrea. (4)

Hay dos tipos de amenorrea :

- a) Amenorrea Primaria. Ocurre cuando la paciente nunca ha menstruado. Su causa más frecuente es la disgenesia gonadal.

En segundo y tercer plano está la inexistencia congénita de vagina y la feminización testicular. (4, 19)

b) Amenorrea Secundaria. Ocurre cuando hay una suspensión de la menstruación, después de antecedentes de menstruación normal. Es causada frecuentemente por un PCO. (19)

Amenorrea sin enfermedad orgánica demostrable

La amenorrea se presenta frecuentemente en pacientes sin enfermedad orgánica demostrable. Muchas de estas mujeres habían tenido una menarquia normal y ciclos normales por muchos años. La amenorrea se presenta a menudo bruscamente, o precedida de períodos de oligomenorrea, ciclos algo irregulares, o por una hemorragia uterina funcional. (58)

A menudo se encuentra una historia de stress psicológico agudo. Se halla desorganizada la función hipotálamo-hipofisiaria por el stress emocional intenso y agudo. No presentan síntomas de enfermedad orgánica, y al examen físico no se detectan anomalías, excepto en los órganos pélvicos, los cuales son muy variables. Algunas pacientes muestran evidencia de déficit estrogénico, con una mucosa vaginal atrófica y un útero pequeño, mientras que otras no presentan ni estas alteraciones. En estas pacientes parece hallarse interrumpida la liberación de neurohumores que regulan la secreción de gonadotropinas. En otras pacientes que es menos obvia la causa de estrés psicológico, parece probable que pueda causar los mismos defectos una hiperactividad emocional. A menudo la gonadotropinuria es baja o se halla ausente. Cuando se encuentra inicialmente elevada, en general desciende a niveles bajos, o desaparece conforme avanza la enfermedad.

(58)

Amenorrea y lactación persistente

Durante las fases iniciales de la lactación se halla suprimida la ovulación, y en general se produce amenorrea o se instauran períodos irregulares. Este es el resultado de una

regulación recíproca de liberación de gonadotropinas y prolactina. El estímulo continuo para secretar PRL inhibe la liberación de gonadotropinas. (4, 58)

El síndrome de Chiari-Frommel consiste en *amenorrea* y *galactorrea* después del puerperio. Estas pacientes pueden presentar lesiones mínimas en el hipotálamo que interfieren en la liberación normal de hormonas gonadotrópicas. Pueden presentar atrofia genital. Por lo general las gonadotropinas están bajas o ausentes. (58)

La *galactorrea* se observa también en mujeres que no han quedado embarazadas. La mayoría de estas pacientes son amenorreicas, pero en algunas se observan ciclos normales. En la mayoría de las mujeres amenorreicas disminuye la lactación al tratarse con estrógenos y progestágenos cíclicos. (58)

Debe de tenerse en cuenta que la galactorrea se encuentra con frecuencia en pacientes con *neoplasias hipofisarias*, así como en pacientes con interrupción del tallo hipofisario. Por esto debe siempre de examinarse radiográficamente la silla turca de pacientes con galactorrea. (58)

La *amenorrea* puede originarse en cualquiera de un conjunto de varios órganos y sistemas, de tal manera que el médico debe de considerar una gran variedad de alteraciones y enfermedades. El diagnóstico puede requerir de estudios de laboratorio y técnicas a veces muy sofisticadas. (26)

1.7.4. FISIOPATOLOGIA DE LA AMENORREA

Clinicamente la función menstrual se manifiesta por la evidencia externa de la descarga menstrual. Esto requiere: Primero, de la presencia de un conducto de salida que conecte la fuente del flujo menstrual localizada en los genitales internos con el exterior. Específicamente este conducto de salida consiste en el orificio vaginal, el canal vaginal, el endo cérvix y la cavidad uterina. Segundo, la presencia de un

flujo menstrual depende de la existencia y desarrollo del endometrio que tapiza la cavidad uterina. El tejido se estimula por una cantidad y secuencia adecuada de hormonas esteroides (estrógenos y progesterona), las cuáles a su vez se originan en el ovario y cuya función se desarrolla a través del desarrollo del folículo, de la ovulación y de la función del cuerpo amarillo. Tercero, la maduración del aparato folicular tiene como guía los estímulos que suministran las dos gonadotropinas que se originan en la hipófisis anterior (FSH y LH). Finalmente, la secreción de estas hormonas se dirige por una hormona liberadora que se produce en el hipotálamo y que es transportada por vía sanguínea a través de los vasos portales hacia la hipófisis. (4)

Este análisis de la fisiología de la función menstrual revela cuatro sistemas que forman cuatro compartimientos de los que depende la menstruación adecuada. (4)

Compartimiento I : Ducto de salida del útero

Compartimiento II : Ovarios

Compartimiento III : Hipófisis anterior

Compartimiento IV: Sistema nervioso central (factores hipotalámicos) (4)

COMPARTIMIENTO I

La primera etapa para diagnosticar las causas de una amenorrea es determinar hasta donde el conducto de salida está funcionando adecuadamente. Esto se hace administrando un agente progestágeno puro. Después de 2 a 7 días de terminar el tratamiento progestacional debe de ocurrir el sangrado. El sangrado, en cualquier cantidad que vaya más allá de unas cuantas gotas se considera como una respuesta positiva. La aparición de sólo unas cuantas gotas implica la presencia de niveles marginales de estrógenos endógenos, siendo una

respuesta positiva marginal, que puede progresar hasta ser negativa, por lo que la paciente debe de ser seguida y reevaluada periódicamente. (4, 19, 31)

Si la paciente sangra, la prueba confirma la presencia de un conducto de salida funcional y de un útero tapizado por un endometrio preparado para la acción de los *estrógenos*. La presencia de *estrógenos* indica por lo menos un mínimo de funciones del ovario, de la hipófisis y del sistema nervioso central. Si bien la integración de estos sistemas no se ha logrado, el sangrado indica que todos funcionan, y el médico puede hacer entonces un diagnóstico confiable de *falta de ovulación*. (4, 19, 31)

Bajo estas circunstancias no es necesario realizar pruebas para la detección de tumores hipofisarios si no hay presencia de *galactorrea* y los niveles de *prolactina* sean normales. De lo contrario habría que realizar una politomografía de la silla turca. (4)

Si la paciente no sangra después del tratamiento progestacional, significa que el conducto de salida no está funcionando porque el endometrio no está preparado por los *estrógenos*. En una segunda etapa se administran *estrógenos* por vía oral por 21 días. Además es útil prescribir un agente progestacional. Esta dosis de *estrógenos* es suficiente para estimular al endometrio y producir un sangrado de discontinuación, dado que existe un útero reactivo y un conducto de salida. (4, 19)

Si la paciente sigue sin sangrar, se debe repetir la estimulación *estrogénica*. Si tampoco se presenta el sangrado, se puede diagnosticar con confianza que existe un defecto en los sistemas que integran al compartimiento I. (4)

Las anomalías del compartimiento I no son muy comunes. (4)

Síndrome de Asherman. La amenorrea secundaria sigue a la destrucción del endometrio, resultado por lo general de un

curetaje postparto demasiado energético, lo cual produce cicatrices intrauterinas que muestran un modelo típico de sinequias múltiples observadas en un histerograma. (4)

Anomalías Mülllerianas. La amenorrea primaria aparece como resultado de una discontinuidad de disrupción del tubo müllleriano, la cual puede deberse a un himen imperforado, una alteración del orificio vaginal, o una interrupción del canal vaginal, a la falta de útero y cérvix, a un útero que carece de cavidad o falta de endometrio. La mayoría de estas condiciones pueden detectarse si se practica un examen pélvico cuidadoso. (4)

Ageneias Mülllerianas. La falta del desarrollo müllleriano es una causa relativamente común de amenorrea primaria (se le llama *síndrome de Mayer, Rokistansky-Kuster-Hauser*). Estas pacientes carecen de vagina, si bien su crecimiento y desarrollo son normales. La función ovárica es normal. El útero así mismo puede ser normal, faltándole solamente un conducto que lo comunique con el introito. Si existe una cavidad endometrial parcial, la paciente puede quejarse de dolores abdominales cíclicos. Los síntomas de retención de los productos menstruales van a identificar a estas pacientes.

(4)

Feminización Testicular (Disgenesia gonadal). El paciente que posee esta alteración es un varón pseudohermafrodita. El nombre varón se refiere al sexo gonadal, el individuo tiene testículos y cariotipo XY. *Seudohermafrodita* significa que sus genitales son lo opuesto de lo que son sus gónadas. Estos individuos son fenotípicamente mujeres, aunque tienen muy poco vello púbico y axilar. Esta alteración se transmite por un gen recesivo ligado al cromosoma sexual X. Este diagnóstico puede sospecharse en pacientes como: una niña con hernia inguinal, una paciente con amenorrea primaria a la cuál le falta el

Útero, o una paciente con nada de vello corporal. Más del 50 % de pacientes tienen hernia inguinal, donde se localizan por lo general los testículos y que tienden a degenerar a neoplasias.

(4)

COMPARTIMIENTO II

La paciente presenta una incapacidad para suministrar cantidades adecuadas de *estrógenos*, y es claro que la paciente no tiene alteraciones en el primer compartimiento. La siguiente etapa es someter a prueba los sistemas que forman el compartimiento II para encontrar hasta donde son incapaces de producir *estrógenos*. La producción de *estrógenos* requiere que existan gónadas que contengan un aparato folicular normal y requiere de gonadotropinas hipofisiarias en cantidades suficientes para estimular a ese aparato. En otra etapa se determina hasta donde estos dos componentes de crucial importancia están funcionando en forma adecuada, por medio de la medición de gonadotropinas. (4, 19)

Dos puntos importantes deben de señalarse: Primero, la etapa dos involucra la administración de *estrógenos* exógenos. Con este tratamiento se pueden alterar los niveles naturales de gonadotropinas, siendo necesario esperar 2 semanas para la etapa tres; en donde la medición de gonadotropinas es preferible en suero que en orina. (4, 19)

El rango normal de LH en suero es de 5 a 25 mIU/ml. Por debajo de 5 mIU/ml, se considera anormalmente bajo; y por encima de 25 es alto. Un nivel de FSH por debajo de 5 mIU/ml es anormalmente bajo, y por arriba de 40mIU/ml, es anormalmente alto. (4)

Una LH baja indica *hipogonadotropismo*, y una FSH alta es un indicador confiable de *insuficiencia ovárica*.

Si la FSH está por arriba de 40 mIU/ml la paciente no responde a drogas ovulatorias y se considera estéril. La

asociación entre un valor alto de FSH, acompañado de un valor alto de LH e insuficiencia ovárica, es tan confiable, que no es necesaria la realización de otros estudios de los ovarios.

Las pacientes con un valor más alto de FSH de 40 mIU/ml deben de estudiarse por medio de un cariotipo a fin de descartar la presencia de un cromosoma Y, que indicaría una disgenesia gonadal XY, con la sospecha de un tumor maligno en las gónadas disgenéticas. El cariotipo deja de ser necesario después de los 35 años, ya que un valor elevado de FSH puede más bien asociarse a una menopausia prematura. (4)

Hay algunas alteraciones en las cuales hay una deficiencia de una sola de las gonadotropinas. Una paciente que tenga una deficiencia aislada de FSH, tendrá una amenorrea primaria, un alto nivel de LH y una FSH no detectable indican un PCO. Otras situaciones raras con valores altos de gonadotropinas son el síndrome de ovario resistente, el período perimenopáusico, los tumores productores de gonadotropinas y la amenorrea primaria por deficiencia de la *17 hidroxilasa*. Algunas de las alteraciones más comunes con gonadotropinas altas son: El síndrome de Turner, el mosaicismo y la agenesia gonadal. (4)

Síndrome de Turner. Tiene ciertas características inconfundibles : estatura baja, pecho en escudo, un ángulo de desplazamiento aumentado y una amenorrea de tipo *hipergonadotrófico e hipoestrogénico*. Se debe de realizar siempre un cariotipo para confirmar la presencia de una línea celular cromosómica única de 45 X. (4)

Mosaicismo. En el mosaicismo se desarrollan varias líneas celulares, cada una de las cuales varía con relación a la otra en lo que respecta a sus cromosomas sexuales. Es importante conocer la composición exacta de estas líneas celulares por lo que es necesario realizar cariotipos en todos los casos que las gonadotropinas están aumentadas. La presencia de un

cromosoma Y requiere una laparotomía y la extirpación del área donde están las gónadas. (4)

Aún en ausencia de una línea celular que contenga el cromosoma Y, el impacto del mosaicismo es significativo. (4)

Agenesia gonadal. En algunas pacientes el sistema ovárico falta o está desarrollado sólo parcialmente. Entre las causas posibles de agenesia gonadal se encuentran influencias virales y metabólicas en el período temprano de la gestación. En general estos problemas no son acompañados de problemas clínicos complicados, pero el resultado final es un *hipogonadismo hipergonadotrófico*. (4, 19)

Síndrome del ovario resistente. Ocasionalmente una paciente puede tener valores altos de gonadotropinas, a pesar de la presencia de folículos ováricos. Estas pacientes requieren cantidades muy grandes de gonadotropinas exógenas para producir un crecimiento folicular y estrógenos. Esta condición es muy rara y la posibilidad de obtener en ella un embarazo es limitada. (4)

Se puede encontrar una situación similar al síndrome de ovario resistente en el período perimenopáusico. Este período va de los 30 a los 38 años, donde los pocos folículos restantes pueden fracasar en su respuesta a no ser que aparezca un nivel muy alto de gonadotropinas. (4)

COMPARTIMIENTO III - LA HIPOFISIS

Si el estudio de las gonadotropinas es anormalmente bajo (*hipogonadotropismo*) o se encuentra en el rango normal, se requiere una maniobra final para distinguir entre una causa hipofisiaria, o del hipotálamo y el sistema nervioso central (compartimiento IV) para la amenorrea. (4)

Deben de obtenerse estudios de Rayos X de cráneo para

examinar la silla turca en busca de situaciones anormales. La amenorrea puede ser indicador de un tumor hipofisiario que va creciendo lentamente y el síntoma puede aparecer años después de que pueda ser detectado por las técnicas radiológicas. A veces se sospecha de la existencia de un tumor hipofisiario por signos clínicos de *acromegalia*, de *síndrome de Cushing*, o de *lactación inapropiada o fuera de tiempo (Galactorrea)*, sin embargo muchas veces la única señal de un tumor no funcionante es la *amenorrea*, la cual puede estar asociada con *galactorrea*. (4, 60)

Galactorrea. El camino final que conduce a a la *galactorrea* de los sistemas fisiopatológicos es la secreción elevada de la *Prolactina* que se encuentra en general inhibida por la secreción hipotalámica de la hormona inhibidora de la PRL o PIH. Actualmente se sabe que es la *Dopamina*.

Deben considerarse los siguientes factores causales :

- El exceso de estrógenos (*hiperestrogenismo*) puede llevar a la secreción de leche por la supresión de la función hipotalámica, que produce una reducción del PIF (*Dopamina*) y liberación de prolactina hipofisiaria.
- La succión intensiva prolongada produce reducción de la *Dopamina*.
- Diversas drogas pueden inhibir la producción de *Dopamina*, como los derivados de la fenotiazina, anfetaminas, etc. Estos compuestos producen una depresión de los niveles de la *Dopamina* o bloquean sus receptores.
- El estrés puede inhibir la *Dopamina* e inducir la *galactorrea*,
- Las lesiones hipotalámicas, sean del tallo hipofisiario o sea de una compresión del tallo reducen la producción de *Dopamina* o su suministro a la hipófisis.
- El hipotiroidismo puede asociarse con una *galactorrea*. Con niveles disminuidos de hormonas tiroideas, la producción de

TRH es excesiva, y puede actuar como hormona liberadora de la prolactina o PRH.

- Los tumores hipofisarios pueden ser la consecuencia de la elaboración de la prolactina y de sus secreción a partir de células hipofisaria que funcionan independientemente de los controles que está a cargo la *Dopamina*. Estos tumores son potencialmente peligrosos. Más allá de la producción de la PRL el tumor puede suprimir el parénquima de la hipófisis por expansión y compresión, lo cual puede interferir con la producción de otras hormonas. (4)

Microadenomas Tumores Hipofisarios pequeños. La asociación entre la amenorrea y los tumores hipofisarios pequeños o *microadenomas* que van de 5 a 10 mm de diámetro, se están encontrando con mucha frecuencia. (4)

- Probablemente la tercera parte de pacientes con amenorrea secundaria pueden tener un adenoma hipofisario. Si además hay galactorrea, un porcentaje tan elevado como la mitad de ellas pueden tener una silla turca anormal.

- Un nivel alto de PRL puede aparecer en un 20 % de las pacientes que no tienen causas obvias de amenorrea. En mujeres con una causa obvia de amenorrea, los niveles de PRL no están aumentados.

- Sólomente un tercio de las pacientes con niveles altos de PRL tendrán galactorrea, probablemente debido a que el bajo entorno de estrógenos que se asocia con la amenorrea evita una respuesta normal a la PRL por parte de los senos.

- Las pacientes con tumores hipofisarios tienden a tener niveles altos de la PRL.

La alta incidencia de pacientes con tumores hipofisarios en pacientes con amenorrea, con o sin galactorrea, han orientado las investigaciones hacia la búsqueda de un método más confiable para diagnosticar esta condición. Los niveles de PRL, radiografías y tomografía de la silla turca son los

procedimientos de detección más importantes. (4, 7)

Debido a que hay casos ocasionales de hipotiroidismo primario con niveles altos de PRL, la evaluación del funcionamiento tiroideo está indicada y debe agregarse al procedimiento de detección. (4, 58)

La causa de que exista amenorrea asociada con niveles altos de PRL no es clara. La PRL puede interferir con la respuesta ovárica de las gonadotropinas, así como con la respuesta hipofisiaria de la LHRH. No importa cuál sea el mecanismo, cualquier tratamiento que baje los niveles circulantes de PRL, restaura la respuesta ovárica y la función menstrual. Como la bromocriptina. (4, 58)

Síndrome de la silla turca vacía, o Aracnodocele. Una paciente puede tener una silla turca anormal, pero en lugar de un tumor, puede tener el síndrome de la silla turca vacía. Hay un diafragma de la silla congénitamente incompleto, lo que permite una extensión del espacio subaracnoideo hacia el interior de la fosa hipofisiaria. La glándula hipófisis se puede aplanar, y el piso de la silla puede desmineralizarse debido a la presión del líquido cefalorraquídeo. El síndrome de la silla turca vacía puede ocurrir también secundariamente a una operación o radioterapia. (4, 8)

Al encontrarse la silla turca vacía, hay una disminución de las gonadotropinas (LH y FSH), y una reducción de la respuesta de la hormona del crecimiento GH frente a la hipoglucemia. La función tiroidea y suprarrenal rara vez son afectadas. (4)

El mayor riesgo para estos pacientes es el de recibir una terapia propia de un tumor hipofisiario. El aumento del tamaño de la silla turca indica mayor probabilidad de que se trate del síndrome de la silla turca vacía. (4)

COMPARTIMIENTO IV - Sistema Nervioso Central (Hipotálamo)

Después de excluirse las lesiones hipofisarias la causa de la amenorrea se puede atribuir al compartimiento IV. Los problemas hipotalámicos son la causa más común de las amenorreas hipogonadotrópicas. Frecuentemente se asocia con estrés. En algunos estudios se ha demostrado que el estrés psicológico pronunciado tenía una frecuencia más alta en mujeres con amenorrea secundaria que mujeres controles de la misma edad. También hubo una proporción mayor de mujeres con peso por debajo de lo normal y una ocurrencia más alta de alteraciones menstruales previas. (4)

Anorexia. Es un tipo especial de amenorrea hipotalámica que se asocia con pérdida de peso. Clínicamente, este problema va desde amenorrea asociada con una dieta pobre, hasta pacientes con una enfermedad muy severa llamada *anorexia nerviosa*. (4)

La anorexias que están en el límite, se presentan comúnmente en adolescentes con bajo peso corporal, amenorrea e hiperactividad. La amenorrea puede preceder, seguir o aparecer o coincidir con la pérdida de peso. Los estudios endocrinos indican que el nivel de FSH es normal, el nivel de LH es bajo, los 17-cetoesteroides y 17-hidroxiesteroides pueden estar bajos, el cortisol puede perder sus variaciones diurnas, el perfil tiroideo es casi normal, la T₃ puede estar baja, indicando una dificultad periférica de conversión de T₄ en T₃, y los niveles de PRL son normales. (4, 33)

Si bien la causa de este tipo de amenorrea no se conoce, se cree que las pacientes evitan la ganancia de peso para evitar consecuencias y responsabilidades de la maduración sexual.

(4)

Diagnóstico

Para el diagnóstico de la amenorrea, debemos :

- Descartar un embarazo (midiendo la concentración de la

hormona del embarazo o *gonadotropina coriónica humana HCG*).

- Evaluar el *efecto de los estrógenos* por administración oral de una Progestina, como el acetato de medroxiprogesterona, y midiéndose el nivel de PRL en sangre. (19)

Si hay endometrio proliferativo, hay secreción normal de estrógenos. El endometrio se transformará por la acción de la progestina, y en el transcurso de la semana después de su suspensión, debería ocurrir hemorragia por supresión. (19)

Si no hay sangrado, la paciente sufre uno de los trastornos que produce *anovulación crónica*, siendo el más común el ovario poliquístico. La falta de sangrado indica deficiencia de *estrógenos* o *endometrio*. Para saber si es una deficiencia estrogénica se administran estrógenos y PROG. La falta de hemorragia por suspensión, sugiere un defecto en el órgano terminal, como *esclerosis endometrial* por un legrado. Si hay hemorragia, la paciente tiene una deficiencia estrogénica, ya sea por deficiencia de gonadotropinas o de estrógenos, lo cual se confirma al medir la concentración de LH y FSH en sangre. (19)

La medición de la Prolactina en una amenorrea secundaria, es útil en la fase inicial de evaluación, ya que una *Hiperprolactinemia* puede conducir a una amenorrea por un microadenoma hipofisiario. (19, 58)

1.7.5. Tensión Premenstrual

Es frecuente una ligera molestia durante dos semanas o 10 días antes de la menstruación y muchas mujeres aceptan esto como parte normal de su vida. Pero algunas veces las molestias son tan intensas que la mujer acude al medico. (58)

Estas molestia puede deberse a retención del agua. Algunas mujeres llegan a aumentar 5.5 kg hasta 9 kg de peso. La retención acuosa puede causar edema en pies y manos, así como meteorismo por la retención intestinal de agua. (58)

También se encuentran otros síntomas no relacionados con la retención de agua. No es rara la depresión premenstrual. Son frecuentes la astenia general, la fatiga, dolor en las piernas, la espalda, irritabilidad, reblandecimiento mamario. El acné aumenta con frecuencia por la elevación de los niveles de andrógenos en la ovulación y fase lútea, y las alergias se exacerban con frecuencia. Una molestia interesante es la sordera premenstrual. Es más común en los últimos años de la vida reproductiva, con más frecuencia en la mujer de 30 a 40 años. (58)

Estas pacientes se pueden beneficiar con la aplicación de progestágenos. Si a pesar de ésto se sigue presentando la tensión premenstrual, en especial por retención acuosa, puede ser útil la restricción de sal y terapia diurética. (58)

1.7.6. Dismenorrea

Los espasmos menstruales que imposibilitan a la paciente pueden ser adquiridos o idiopáticos, en los cuáles no se encuentra enfermedad orgánica. La dismenorrea adquirida puede ser resultado de una enfermedad pélvica concomitante como la *endometriosis* o la *pelvipéritonitis*. El dolor puede aumentar durante la hemorragia y persistir durante todo el período menstrual. El tratamiento de la dismenorrea adquirida se relaciona con la corrección de los factores primarios causales. (58)

Bajo la influencia de la PROG, después de la ovulación aumentan en amplitud y disminuyen en frecuencia las contracciones espontáneas del útero. Cuando disminuye la PROG las contracciones son más fuertes. Este parece ser la base de la dismenorrea idiopática. La dismenorrea no se presenta frecuentemente en ausencia de ovulación, y la adición de PROG a un tratamiento estrogénico produce espasmos durante ciclos artificiales, parece claro que la PROG desempeña un papel

importante en cuanto a sensibilizar el útero a la oxitocina para causar los espasmos. En la mujer que ovula y presenta *dismenorrea* sugiere no tanto la importancia de la presencia de PROG, sino más bien el nivel absoluto de PROG, o bien que es más significativa la relación de progesterona a estrógeno. En la *Dismenorrea idiopática* quizás dentro de los agentes causales más importantes sea la sobreproducción de Prostaglandinas por el endometrio; por lo que aquellos medicamentos que las inhiban, son útiles en el tratamiento de la *Dismenorrea*. (58, 60)

La paciente puede beneficiarse con sedantes y analgésicos, o emplear baños calientes sobre el abdomen. Muchas pacientes se benefician con sustancias progestágenas. (58)

1.7.7. Anovulación y Ovario poliquístico

Mientras que un valor de LH normal o alto en presencia de una valor bajo o subnormal de FSH puede ser diagnóstico, en realidad el diagnóstico se hace fácilmente por la presentación clínica solamente. Los síntomas son una consecuencia de la pérdida de ovulación : sangrado disfuncional, oligomenorrea, amenorrea, hirsutismo e infertilidad. Además de estos problemas, el efecto de un nivel de estrógenos interrumpido, y que no tiene una oposición , coloca a la paciente en un riesgo considerable de cáncer de endometrio y cáncer de seno. (60)

Típicamente la paciente acude a consulta por anovulación, infertilidad, pérdidas menstruales irregulares. Si no hay signos de virilización, la evaluación de la producción de *andrógenos* no es necesaria. En las pacientes cuyo único problema es la *anovulación*, especialmente si tiene más de 35 años, está indicada una biopsia del endometrio, porque existe una asociación entre el síndrome y cambios anormales del endometrio. (60)

La mayoría de las pacientes con *hirsutismo* tienen exceso de *andrógenos* debido a la anovulación persistente. La anovulación acompañada de menstruaciones irregulares y de amenorrea, y de frecuentemente *hirsutismo* se ha denominado como síndrome de *Stein Leventhal* o también como *ovario poliquistico*. (58)

La *anovulación* es el signo clave de este síndrome y la paciente se encuentra con amenorrea en un 50 % de los casos y con un sangrado irregular en un 30 % de los casos. La *virilización* verdadera es rara, pero el 70 % de las pacientes *anovulatorias* se queja de un cierto grado de *hirsutismo* que les produce alteraciones desde el punto de vista cosmético. La *obesidad* ha sido contemplada clásicamente como un aspecto común, pero su presencia es variable y no tiene un valor diagnóstico. (60)

Se ha establecido en la actualidad que la *anovulación* acompañada de *hirsutismo* y *ovario poliquistico* refleja una *desorganización* entre los elementos del eje *hipotálamo-hipofisiario-ovárico*. (58)

En la mayoría de las pacientes, la *disfunción* se asocia con el síndrome de *oligomenorrea*, *hirsutismo*, *anovulación* e *infertilidad*, y representa un espectro de *disfunciones* posibles en el eje *hipotálamo-hipofisiario-ovárico*. En contraste con los niveles fluctuantes de *estradiol* característicos de un ciclo normal, un estado de equilibrio de *gonadotropinas* y de *esteroides gonadales* se mantienen constantes. (4)

Las pacientes con *anovulación* persistente se caracterizan por niveles aumentados de producción de *estrógenos* y *andrógenos*. Se pueden medir niveles circulatorios altos de *testosterona*, *androstero*na y de *estrógenos*, fundamentalmente de *estrona* derivada de la conversión periférica de la *androstenediona*. Estas pacientes también tienen niveles altos de LH, en el rango de la oleada de la mitad del ciclo, o equivalente a valores posmenopáusicos, así como valores

normales o anormalmente bajos de FSH. La LH aumentada se debe a una sensibilidad aumentada de la hipófisis con relación a la estimulación de la hormona liberadora, probablemente efecto de los niveles aumentados de estrógenos. (4, 58)

El estado relativamente estable de anovulación persistente, el crecimiento de nuevos folículos es estimulado en forma continua, pero no se logra una maduración completa y, desde luego tampoco la ovulación. La vida de estos folículos puede extenderse a lo largo de varios meses en forma de múltiples quistes foliculares cuyo diámetro va de 2 a 6 mm. (3, 4)

La acumulación de tejido folicular en diferentes etapas de desarrollo permite una producción aumentada y relativamente constante de esteroides en respuesta a la estimulación de gonadotropinas. Como varios folículos van hacia la atresia son reemplazados inmediatamente por folículos nuevos, cuyo potencial de crecimiento está igual de limitado. El tejido derivado de la atresia folicular se mantiene asimismo por el estado de equilibrio y contribuye a formar parte del compartimiento del estroma del ovario. Este tejido estromatoso funcional segrega cantidades significativas de androstenediona y testosterona. En respuesta a los niveles elevados de LH, la tasa de producción de andrógenos aumenta. A su vez, los niveles elevados de andrógenos, a través del proceso de conversión extraglandular, tienen como resultado niveles elevados de estrógenos. Este estrógeno, elevado en forma constante es de gran importancia, ya que deprime los niveles de FSH y aumenta la secreción de LH, incrementando la respuesta hipofisiaria a la LHRH. Los andrógenos aumentados también contribuyen a los efectos morfológicos en el interior del ovario bloqueando la acción del Ez sobre la estimulación de la maduración de las células de la granulosa, por lo que se induce atresia prematura. (4)

De esta manera se llega al cuadro clásico del PCO que

exhibe numerosos folículos en todos los estados de desarrollo a atresia, y un tejido estromatoso denso. El ovario poliquístico se encuentra aumentado a la palpación y se caracteriza por una cápsula blanca, lisa y perlada. (4)

El PCO es consecuencia de la falta de ovulación y la llegada a un equilibrio de anovulación persistente. Las características histológicas demuestran su estado disfuncional. La acumulación de tejido atrésico y la LH elevada manteniendo un valor constante que produce estimulación dan como resultado una hiperplasia del estroma.
(4)

1.7.8. Hemorragias Uterinas Funcionales o hipermenorrea

Una función menstrual reproducible se debe a la respuesta estable de sangrado que se produce luego de la discontinuación preovulatoria de *estrógenos* y *progesterona*. (4)

La duración usual de la menstruación durante los años de edad reproductiva de la mujer es de 4 a 6 días de sangrado, con un rango de 2 a 8 días. La duración de ciclos puede ser de 21 hasta 35 días; una minoría presentan un ciclo clásico de 28 días. (60)

Las hemorragias uterinas funcionales o *metropatía hemorrágica*, se presentan en los periodos de la vida reproductiva en que no es óptima la eficacia del sistema *hipotálamo-hipofisario-ovárico* y la ovulación tiende a producirse en forma irregular (adolescencia y climaterio en la mujer). Sin embargo se pueden presentar en otros periodos que falla la ovulación. Son el resultado de un estímulo continuo del endometrio por *estrógenos* solos, sin las alteraciones típicas en el endometrio causadas por la PROG.

(58)

El estímulo estrogénico continuo se traduce en un crecimiento excesivo del endometrio. Muchas de las glándulas

endométricas se dilatan, de tal forma que en el examen histológico el endometrio tiene la apariencia típica de un queso suizo. Debido a que los niveles de esteroides no fluctúan en forma normal, no se produce la descamación cíclica del endometrio y probablemente el endometrio crece tanto que impide un adecuado aporte sanguíneo arteriolar. Esto puede causar necrosis en áreas localizadas las cuáles sangran. La hemorragia no se produce cíclicamente, de tal forma que puede ser muy irregular. Debido a que no existe una disminución del estímulo esteroideo, no se produce una descamación completa, y por lo tanto la hemorragia no se limita a sí misma. La hemorragia puede durar mucho tiempo, ser abundante, y puede ser peligrosa. (58)

La Hemorragia en una mujer mayor de 35 años debe estudiarse y descartar un carcinoma. (58)

El sangrado uterino disfuncional se define como una variedad de manifestaciones propias de los ciclos anovulatorios. En ausencia de la PROG, la cuál limita el crecimiento y produce la descamación periódica, el endometrio alcanza un tamaño anormal sin un soporte estructural concomitante. Este tejido es frágil y va a romperse espontáneamente y sangrar en porciones al azar. El tejido se vuelve propicio a la rotura y al sangrado debido a la falta de rigidez estructural del endometrio, un cambio morfológico que requiere de PROG. (4)

El manejo de estas hemorragias se puede dividir en dos pasos :

- 1.- Realizar una hemostasis de urgencia. (Detener hemorragias)
- 2.- Restablecer los ciclos regulares y la ovulación.

El objetivo del tratamiento médico es crear las condiciones que se asocian con el sangrado por discontinuación y desaparición de los estrógenos y la progesterona. Cualquiera de las píldoras anticonceptivas puede ser utilizada. Si

después del tratamiento la paciente sigue sangrando en forma significativa, se pueden sospechar otras causas patológicas.

En algunos casos el sangrado no responde a una terapia con píldoras anticonceptivas como en pacientes con hemorragias prolongadas que dejan poco tejido residual, así como pacientes con una mínima estimulación estrogénica. (26)

1.7.9. Sangrado escaso o hipomenorrea.

Cuando el sangrado es muy escaso puede ser debido a que hay una respuesta o producción marginal de *estrógenos*. Cuando existe un endometrio insuficiente, los efectos benéficos del tratamiento con *progesterona* no se producen, ya que falta una base tisular sobre la que los progestágenos puedan ejercer su acción organizativa. Bajo estas circunstancias se recomiendan altas dosis de *estrógenos*. (26)

Algunos ejemplos especiales de sangrados anovulatorios son aquellos estados anovulatorios inducidos farmacológicamente por medio de terapéutica con progestágenos. Un problema que se asocia frecuentemente con los anticonceptivos orales es el del sangrado anticipado. La respuesta endometrial a los tratamientos endometriales incluye atrofia y decidualización. El endometrio es frágil, y en consecuencia sangra anticipadamente. (26)

Los sangrados intermenstruales son conocidos como *menorragia*, pueden ocurrir en ciclos anovulatorios, donde no hay producción de *progesterona*. (26)

1.8. INFLAMACIONES GENITALES

Son tres condiciones esenciales que favorecen las inflamaciones:

Alteración de los dispositivos locales y generales de defensa del organismo, *anatómicos*, como el himen, el istmo y

el tapón mucoso cervical; o biológico como una tasa normal de estrógenos, acumuladores del glucógeno en el epitelio vaginal, que se transforma en ácido láctico y por acidez defiende a la vagina de gérmenes. (12)

El aborto y el parto constituyen otro posible origen de procesos inflamatorios, ya que al desaparecer las barreras anatómicas, se forman heridas en la mucosa uterina. (12)

La tercera causa se puede producir por una flegmasia genital en el contagio sexual, o enfermedad venérea. (12)

1.8.1 ENDOMETRITIS

Los procesos inflamatorios del endometrio son casi siempre de origen bacteriano y se debe a la implantación de gérmenes en la mucosa, sobre todo, durante el parto y el aborto; en la menopausia, la atrofia endometrial típica de este período suele ser la causa más frecuente. (12)

Los síntomas son muy variables, pudiendo aparecer dolores en los cuadrantes abdominales inferiores, alteraciones menstruales en la forma crónica y fiebre y malestar general en las agudas; en la forma crónica suele ser necesario un raspado de la cavidad uterina para extraer la mucosa enferma. Por lo general se da la extensión del proceso inflamatorio a la musculatura uterina (metritis), o presentándose un cuadro de dolores, alteraciones menstruales y aumento del volumen del útero. (12)

Anexitis. Inflamación de la trompa y el ovario. Actualmente este cuadro representa el 10 % de toda la patología ginecológica. (12)

- Las anexitis crónicas o subagudas son mucho más frecuentes que las agudas.

- Generalmente se presentan en mujeres en edad fértil y baja condición socioeconómica.

- Tienen a recidivar, y al hacerlo afectan la anatomía y

función tubo-ovárica, provocando alteraciones en la reproducción.

- Generalmente las inflamaciones anexiales están causadas por gérmenes, asimismo existen anexitis abacterianas causadas por histerosalpingografía, dispositivo intrauterino (DIU), aunque son muy poco frecuentes. (12)

1.8.2. ENDOMETRIOSIS

El endometrio es la mucosa que recubre a la cavidad uterina. Durante el periodo fecundo de la mujer sufre una serie de modificaciones cíclicas a causa de la acción de los estrógenos y la Progesterona producidos en los ovarios. (12)

La endometriosis consiste en implantes endométricos en posiciones ectópicas, que son resultado de un reflujo del flujo menstrual a través de la trompa, o el resultado de la metaplasia del epitelio celómico. Este implante de tejido endometrial está, sometido por tanto a la acción hormonal en localizaciones distintas de la cavidad uterina. Este tejido sufre los mismos estímulos que el uterino normal, por lo tanto prolifera y sangra según se desarrolle el ciclo menstrual; estas modificaciones provocan la evolución de la enfermedad y así aparece claro el origen de sus principales síntomas. El implante se estimula mediante los Estrógenos, se produce una estructura secretora mediante la PROG y cuando se eliminan dichos estímulos se presenta la hemorragia. Por lo tanto la endometriosis es una enfermedad de la vida fértil, coincide con la actividad ovárica; no aparece antes de la pubertad y desaparece con la menopausia. (12)

Más frecuentemente el tejido endometrial se encuentra en los órganos genitales internos, poco común en los genitales externos y otros órganos abdominales. (12)

Su causa puede ser por diseminación quirúrgica o por diseminación por vía hemática o linfática. (12)

El síntoma más característico es el dolor, que al principio sólo aparece en la época menstrual. algunos días antes del flujo, persistiendo y acentuándose incluso después del inicio de la menstruación, no desapareciendo hasta el final de ésta. Según evoluciona la enfermedad el dolor se hace más intenso y constante con dolorosas crisis menstruales y tensión continua en el bajo abdomen. Este tipo de cuadros alcanzan una intensidad máxima sobre los 35 años, y con frecuencia se tiene que realizar intervenciones destructivas. También es muy frecuente el dolor en relaciones sexuales; sobre todo si la endometriosis es a nivel pelviano. (4, 12)

Como la endometriosis se agrava con la acción de los estrógenos y mejora durante el embarazo, pues la alta tasa de PROG contrarresta la acción estrogénica. (12)

La supresión de los implantes mediante cirugía es la forma de tratamiento más favorable, pero los preparados hormonales ofrecen también un gran beneficio al disminuir la actividad de los implantes y facilitar su extirpación quirúrgica. (58)

1.9. TUMORES

Los tumores del aparato genital femenino son algo menos frecuentes que los de mama, y comprenden a los que se localizan en la vulva, ovario, útero. Sin embargo el 75 % afectan el útero, ya sea a nivel del cuerpo o en el cuello. Para hablar hoy en día del cáncer cervico uterino, significa hablar de la prueba de Pap, donde se extraen células cervicovaginales con una espátula, para estudiarlas en el microscopio. (12)

Los fibromas uterinos son tumores benignos del útero que afectan al 15-20 % de las mujeres a partir de los 35 años, de igual forma los pólipos de cuello uterino y del endometrio. Se debe de tomar en cuenta la gran influencia de la acción hormonal en el desarrollo de este tipo de procesos. A esta

acción se añaden las de tipo irritativo, traumático, infeccioso y viral como cofactores coadyuvantes parecen estar en la raíz de algunas neoplasias, donde la célula empieza a multiplicarse sin límites. (12)

Es posible llevar a cabo intervenciones en un área muy limitada, conservando por ejemplo el cuello uterino, en aquellos tumores detectados en una fase precoz, generalmente diagnosticados por la prueba de Pap en el cuello uterino. La posibilidad de curación es mayor cuanto más precoz es el diagnóstico. (12)

1.9.1 Tumores en la Vulva

a) Tumores benignos. El más característico es el quiste, el más frecuente es el de Bartolini. Se forma por la oclusión del conducto secretor de la glándula o representa la formación de un absceso formado dentro de ella. La glándula se sitúa en la parte posterior de los labios mayores, adoptando una forma ovoidal. (12)

Este quiste se descubre por lo general durante una exploración ginecológica, en otros casos hay inflamación por el absceso. (12)

Distrofias. Conjunto de afecciones, algunas características precancerosas, que suelen aparecer con la menopausia, siendo poco habituales en la edad fértil. (12)

Entre los mecanismos que dan su aparición se encuentra la carencia de *estrógenos*, de hecho la vulvitis distrófica senil se relaciona con esta carencia. Los labios mayores adelgazan y adquieren una coloración blanquecina, mientras que los menores y los vestibulos sangran con facilidad. Los síntomas principales son el prurito y sensación de quemazón. (12)

b) Tumores malignos. El carcinoma de la vulva es poco frecuente, afecta generalmente a mujeres de más de 60 años. El

tumor aparece una de cada cinco veces al mismo tiempo en varios puntos de la vulva. las mujeres con menopausia precoz tienen una mayor predisposición. El tumor puede presentarse como una ulceración, o un nódulo, afectando generalmente el labio mayor. El prurito es también uno de los síntomas principales. (12)

1.9.2. Tumores en la Vagina

a) *Tumores benignos.* Todos los tumores de esta porción del aparato genital femenino son muy poco frecuentes, exceptuando los quistes vaginales, por lo general son originados a partir de los residuos de la porción del canal mesonéfrico de la vagina en toda su extensión. Normalmente no hay ninguna sintomatología, no hay problema en extirparlas. (12)

b) *Tumores malignos.* No son usuales. Su denominación depende si provienen del epitelio o del tejido conjuntivo vaginal. Estos tumores, exceptuando las formas muy poco habituales que afectan a niñas, podrían ser vencidos si se llevan a cabo exploraciones ginecológicas periódicas y exámenes citológicos rutinarios. (12)

1.9.3. Tumores en el Utero

a) *Tumores benignos.* Se trata de procesos muy frecuentes; sin lugar a dudas son la enfermedad más extendida entre las mujeres de 30 a 50 años. (12)

Se presentan generalmente como pólipos cervicales y endometriales que derivan del epitelio, y como fibromas procedentes del conectivo. Los pólipos son pequeños y no sobrepasan los 2-3 cm, su consistencia es blanda, su color rosáceo o rojizo y suelen sangrar fácilmente. La hemorragia es su única manifestación. El tratamiento siempre es quirúrgico. (12)

El fibroma, tumor benigno distinto del pólipo deriva de otro tejido, es muy común pudiendo presentarse como nódulo único o como formación múltiple afectando y deformando todo el cuerpo uterino. La localización en el cuello es mucho menos habitual. El útero puede aumentar de tamaño hasta pesar varios Kg. La variada sintomatología se debe a la localización y la dimensión de la tumefacción. El síntoma más frecuente es la menstruación abundante y prolongada y a veces anticipada, por lo que la mujer puede pasar gran parte del ciclo menstruando.

(12)

El 15 % de casos no presenta trastornos, cuando el tumor está en la subserosa. Sin embargo cuando los nódulos son submucosos, tienen lugar pérdidas de sangre entre una menstruación y la otra, debido a las ulceraciones. El aumento de flujo es típico de los nódulos intramurales, en el interior de la musculatura uterina, impiden una contracción regular al finalizar el flujo y provocan una congestión local; si las hemorragias se repiten puede llevar a una anemia. El dolor también se presenta frecuentemente, en la porción inferior del abdomen.

(12)

Cuando el tumor se asocia a un hiperestrogenismo, puede dar lugar a una menopausia tardía.

(12)

La asociación entre fibroma y esterilidad o infertilidad no se relaciona por lo general, con los ciclos anovulatorios, sino que son otros factores, como es el hecho de la proximidad del nódulo a las trompas dé lugar a la obstrucción de estas últimas con la consiguiente dificultad del embarazo; estas mujeres sufren un alto número de abortos, partos prematuros, patología gravídica, anomalías del parto y posparto. La terapéutica siempre es quirúrgica, especialmente indicado en hemorragias que no responden al tratamiento médico, cuando las neoformaciones son muy voluminosas o fenómenos compresivos o dolorosos. La histereotomía se recomienda si existen múltiples nódulos que afecten extensamente las paredes

uterinas, o a las mujeres en el período de la menopausia.

b) *Tumores malignos.* Los más frecuentes son los del cuello y cuerpo uterino. que si bien afectan al mismo órgano, no son idénticos, obedecen a distintas causas y su frecuencia, pronóstico y evolución también difiere. (12)

El *tumor del cuello uterino* tiene una incidencia mundial muy variable. No sólo entran en juego factores raciales, sino también costumbres locales, condiciones sociales y económicas. Las relaciones sexuales favorecen la aparición del tumor debido a la escasa higiene genital del hombre sobre la mucosa del cuello uterino y al consiguiente mayor riesgo de aparición de procesos infecciosos e irritativos locales. Todos estos factores favorecen la instauración del tumor en mujeres entre los cuarenta y cuarenta y cinco años. Tampoco se puede descartar la hipótesis de una infección viral. (12)

La posibilidad de diagnosticarlos precozmente es mucho mayor en estos tumores, gracias a la prueba del Papanicolaou. Esta prueba sólo tiene un valor orientativo para seleccionar a las mujeres posiblemente afectadas por una neoplasia. Esta sospecha se confirma o no por el examen histológico. Mediante el examen oncocitológico y la colposcopia, seguidos por una *biopsia* y de la incisión de cuña del cuello, es posible identificar lesiones muy poco extendidas (*carcinoma in situ*).

En una fase más avanzada el tumor invade los tejidos vecinos, manifestándose en la exploración. La valoración de este estado invasivo, sobre todo de muestra operatoria, permite un pronóstico confiable; cuando no hay afección de los ganglios linfáticos, la posibilidad de curación es del 80 %, mientras que si se encuentra metástasis en ellos, la supervivencia disminuye al 30 %. El carcinoma del cuello se extiende hacia la vagina, el recto o la vejiga, según el caso, y por medio de los ganglios linfáticos llega a afectar todas

las estaciones linfáticas de la pelvis, aunque no suele avanzar más allá de la pelvis menor. (12)

Los síntomas iniciales son muy escasos, la mujer consulta al médico por pérdidas anómalas de sangre, el tumor está entonces ya muy avanzado. El dolor y transtornos vesicales y rectales son síntomas muy tardíos, al igual que las fistulas rectales y vesicales que se forman en etapas ya muy avanzadas. También es frecuente la aparición de procesos infecciosos del tumor, especialmente a nivel urinario. (12)

La terapia de estos tumores es muy variable y depende del estado en que se encuentra en la intervención. (12)

El *cáncer del endometrio* afecta con mayor frecuencia a mujeres de edad más avanzada. Desde el punto de vista epidemiológico, se observa que mientras la incidencia del carcinoma cervical va disminuyendo, gracias a las campañas precancerosas, el endometrial no controlado con el estudio citológico vaginal, va aumentando progresivamente. El carcinoma endometrial es favorecido por el *hiperestrogenismo*, evoluciona más lentamente que el cervical. Además de una alteración hormonal estrogénica, parece que la herencia también desempeña un papel importante. (12)

El síntoma más frecuente es una pérdida de sangre más o menos abundante y generalmente, el diagnóstico se lleva a cabo cuando la mujer acude a consulta. Por lo tanto la mujer debe de saber que las pérdidas de sangre, aunque sea en cantidad mínima, fuera del periodo menstrual o después de la menopausia, pueden ser la primera manifestación de un *carcinoma endometrial*. Una vez instaurado puede extenderse por contigüidad y por vía linfática, aunque puede extenderse a través de las trompas y el canal cervical. (12)

El diagnóstico precoz del *carcinoma endometrial* es más difícil que el cervical; la prueba de Pap no es significativa en este caso, si no incluye también la obtención directa de

células de la cavidad uterina, lo que todavía no se realiza rutinariamente ya que presenta mayor complejidad. Por lo que el diagnóstico depende del raspado de esa cavidad después de la aparición de pérdidas atípicas de sangre. (12)

1.10. NEOFORMACIONES OVÁRICAS

Existen numerosas neoformaciones ováricas, llamadas quistes, a las que no es posible considerar neoplasias, ni siquiera benignas, pues se trata de una simple distensión de un folículo (quistes foliculares u ovario poliquístico), o de un cuerpo lúteo (quistes luteínicos), que causan irregularidades menstruales, manifestaciones dolorosas o sensación de opresión. Los quistes se pueden reabsorber espontáneamente, y una vez identificados es necesario poner atención en su origen, para diferenciarlos de los tumores malignos de ovario. El tratamiento es muy variable, según dimensiones y trastornos que provoque. (12)

1.10.1. Síndrome de Stein Lventhal- ovario poliquístico

Los ovarios reflejan una cápsula de mayor grosor y quistes abortivos múltiples. La secreción excesiva de testosterona puede en general eliminarse por la administración de estrógenos y estimularse con *gonadotropina* *coriónica*. Aparentemente las hormonas suprarrenales y de los ovarios pueden suprimir la testosterona. (véase anovulación y ovario poliquístico en el inciso 1.7.7.) (12)

1.10.2. Tumores malignos ováricos

Tumores malignos. Actualmente estos tumores representan la tercera causa de muerte por neoplasia ginecológica. Estos tumores pueden aparecer prácticamente en todas las edades de

la vida, exceptuando la infancia, aunque se observa más entre 40 y 70 años. Estos tumores se extienden por contigüidad, por vía linfática y por diseminación hematológica. (12)

Las metástasis más frecuentes se encuentran en el peritoneo, el útero y en los ovarios . No es fácil el diagnóstico precoz , y el diagnóstico tardío es la causa principal de la falta de éxito en el tratamiento. (12)

1.11. Menopausia y Climaterio

La disminución de la capacidad ovárica es progresiva. El aumento en la frecuencia de molestias premenstruales después de los 35 años se halla asociado con la disminución de la capacidad del cuerpo lúteo. A medida que avanza la senilidad ovárica se hace menos regular la ovulación. Esto puede originar una menstruación irregular, y a veces períodos prolongados. Una mayor senectud determina el cese de la ovulación y entonces la hemorragia constituye el resultado de variaciones en los niveles de estrógenos. En este período es frecuente la hemorragia uterina funcional. En contraposición con la hemorragia uterina funcional de la adolescente, en la cual son escasos los temores de un carcinoma endométrico; en cambio, es esencial que la mujer premenopáusica con hemorragia uterina prolongada sea sometida a un examen para descartar cáncer. (58)

A medida que prosigue el envejecimiento ovárico, disminuye la capacidad de respuesta al estímulo con gonadotropinas, hasta el punto de que la secreción de *estrógenos* ováricos llega a ser tan escasa que cesa el crecimiento endométrico. Entonces cesa la menstruación y se instaura la menopausia.

Por los niveles bajos de *estrógenos* se producen cambios en todo el organismo. Los tejidos genitales se atrofian. La falta de inhibición de la hipófisis se traduce en formación de grandes cantidades de gonadotropinas, especialmente de FSH.

Hay una disminución general del anabolismo, que se refleja en un adelgazamiento de la piel, disminución de la matriz protéica del hueso, disminución del dispendio calórico por lo que muchas mujeres tienden a la obesidad. Aparecen molestias como sofocaciones con enrojecimiento de la piel, sensación de calor y sudoración. Además pueden aparecer serios trastornos emocionales. Muchas mujeres se quejan de artralgias que se acompaña a veces de artritis. Otras pueden presentar hipertensión. Aumenta la frecuencia de Diabetes, así como la instauración de una enfermedad grave conocida como la osteoporosis, debida a la disminución del anabolismo protéico, que causa una pérdida de proteínas en la matriz ósea, especialmente en columna vertebral. (58)

1.12. ESTERILIDAD FEMENINA

Esterilidad. Es la falta de concepción después de un año de cópula sin protección anticonceptiva.

Esterilidad Primaria. Ocurre cuando la mujer nunca ha sido capaz de concebir.

Esterilidad Secundaria. Ocurre en aquellas mujeres que ya han tienen descendencia y que sin embargo desean tener otro hijo, sin lograrlo después de un año hasta la fecha. (60)

1.12.1. Causas de la Esterilidad Femenina

La esterilidad puede deberse a :

Factores mecánicos. Obstrucción de las trompas de Falopio (20-25%).

Anovulación. Menstruación con sangrado anovulatorio o disfuncional (20 %). Una de las causas más frecuente de la esterilidad es el hecho de No producirse la ovulación. Esto depende de la Hiposecreción de Hormonas Gonadotróficas, en cuyo caso la intensidad de los estímulos hormonales

simplemente no basta para causar la ovulación, o puede resultar de ovarios anormales que no permiten la ovulación. (19, 60)

Por la elevada frecuencia de los ciclos anovulatorios, se utilizan métodos especiales para determinar si se puede o no dar la ovulación. Todos ellos se fundamentan en los efectos de la PROG sobre el cuerpo, ya que no es secretada en la segunda mitad de ciclos anovulatorios. Si no hay efectos progesterónicos, el ciclo es anovulatorio. Una de las pruebas es buscar pregnandiol, en orina, que es el producto final del metabolismo de la progesterona, durante la segunda mitad del ciclo, su ausencia indica la No ovulación. (58, 60)

La menstruación anovulatoria no es regular, cíclica o previsible y puede ser dolorosa. La pérdida de sangre puede ser excesiva y posiblemente ocurra hemorragia intermenstrual oligomenorrea o períodos de amenorrea temporal. Para detectar una menstruación anovulatoria lo mejor es medir la PROG plasmática. Se considera que una concentración en sangre de PROG menor a 3 ng/ml, es indicativo de un ciclo anovulatorio.

La secreción de PROG eleva la Temperatura en la segunda mitad del ciclo en medio grado, en el tiempo de ovulación. Para evaluar la PROG podemos observar también los cambios en el moco cervical, en el endometrio y su respuesta secretora, inducidos por esta hormona. (58, 60)

La menstruación anovulatoria incluye los siguientes mecanismos :

- *Transtornos Hipotálamohipofisiarios.* Hiperprolactinemia, Fármacos que afectan a los neurotransmisores y prostaglandinas, tumores hipofisiarios, deficiencia de gonadotropinas. (19)

- *Retroalimentación inapropiada.* Ovario poliquístico, administración de estrógenos, estrógenos extraglandulares excesivos (obesidad y hepatopatías), tumores productores de andrógenos y estrógenos. (19)

- *Otras endocrinopatías.* Insuficiencia suprarrenal, Síndrome de Cushing, Hipertiroidismo e Hipotiroidismo. (19)

La causa más frecuente es la retroalimentación inapropiada, la mayoría de estas mujeres sufren ovario poliquístico.

Si no hay Hiperprolactinemia, la medición de Tiroxina sérica, T₃ y T₄ sería una prueba adicional para el estudio de infertilidad con anovulación. (19)

La Hiposecreción gonadal puede tratarse por administración de *gonadotropina coriónica humana*, obtenida de la placenta humana, que tiene una acción igual a la LH, por lo que es un estímulo potente de la ovulación. (60)

- Una de las causas más frecuentes de esterilidad, es la *Endometriosis*, que provoca fibrosis de toda la pelvis, la cual frecuentemente afecta y rodea los ovarios, y no puede liberarse el óvulo hacia la cavidad abdominal. Otras veces ocluye las trompas de Falopio en sus extremos fimbriados.

- Otra causa frecuente es la *salpingitis*, o inflamación de las trompas de Falopio, causando fibrosis de la trompa, la cual se ocluye. (4, 12)

- Otra causa importante es la *secreción anormal del moco* por el cuello uterino. El tiempo de la ovulación, el medio hormonal de estrógenos, provoca la secreción de un moco poco espeso, con características especiales que permite la movilidad de los espermatozoides, penetrando en el útero.

- Anomalías del cuello, infecciones, inflamaciones de poca intensidad, o una estimulación hormonal anormal, puede producir un tapón de moco viscoso, que impide la fertilización. (12)

- Algunas mujeres con problemas de fertilidad si ovulan, pero hay una falla en la implantación del huevo, o no presentan un citotrofoblasto floreciente cuando hay implantación. En general son el resultado de una respuesta secretora pobre del endometrio y tal vez de una inadecuada síntesis de PROG (58)

1.12.2. Estudio de la paciente con esterilidad

La mujer con una función menstrual normal y bien feminizada debe de ser sometida , ante todo a una histereosalpigografía, o insuflación gaseosa tubárica, para determinar si hay bloqueo anatómico de la fertilidad. Si existe permeabilidad tubárica debe de valorarse la función endocrina, estos estudios deben de realizarse aunque exista una fusión anormal del sistema mülleriano que causa un útero bicórneo, el cuál no implica necesariamente la imposibilidad de un embarazo. (19, 60)

Los estudios de la función endocrina se relacionan sobre todo a la aparición de la ovulación y a la eficacia del cuerpo lúteo. Para saber si hubo ovulación hay estos métodos :

- Demostración mediante la biopsia de endometrio de que éste ha adquirido un carácter secretor
- Apreciación del efecto fisiológico de la PROG al determinar la temperatura basal del cuerpo, esperando un aumento de la misma durante la última parte del ciclo.
- Comprobar la función del cuerpo lúteo al excretar una cantidad aumentada de pregnandiol en la orina durante la fase lútea del ciclo.
- Cuantificación en plasma de PROG.
- Probablemente el método más seguro para detectar el día de la ovulación es la demostración de un pico en la secreción de estrógenos. (58)

1.12.3. Amenaza de Aborto y Aborto Habitual- INFERTILIDAD

Las causas de la elevada ineficiencia reproductiva se debe a factores *genéticos* y a factores *ambientales*. (58)

Los factores genéticos son importantes en la pérdida precoz del embarazo, lo cual se establece por estudios citogenéticos. (58)

Las anomalías más frecuentes son la trisomía autosómica, la

triploidia y la monosomía X. La demostración de un mosaicismo cromosómico o un cambio estructural en los cromosomas puede ir asociado a abortos repetidos. (58)

La información sobre los aspectos hormonales de la mujer embarazada se puede obtener por la determinación urinaria de pregnandiól, estriol y *Gonadotropina Coriónica Humana* (HCG), o la determinación plasmática de PROG, Ez, y HCG. La concentración de HCG refleja la masa de tejido trofoblástico viable. El pregnandiól varía con la producción de la Progesterona, en el primer trimestre por un cuerpo lúteo que se estimula por HCG en las últimas fases, por la placenta. El estriol refleja la eficacia de la unidad fetoplacentaria integrada (producción de estrógenos). (58)

La mayoría de las pacientes que pierden sus productos precozmente se encuentran bajas excreciones de HCG y Progesterona. Si las dos hormonas disminuyen en su concentración progresivamente, el aborto es inevitable. Si se detecta la presencia de la HCG, estas mujeres parecen abortar por una incapacidad del cuerpo lúteo para responder ante la HCG, en ellas se registran valores elevados de la HCG, con valores de pregnandiól o de PROG bajos (58)

La excreción de HCG es un índice de la función del citotrofoblasto. Durante el primer período del embarazo, cuando hay gran cantidad de estas células, una elevada concentración de HCG sugiere una buena función placentaria. Durante las últimas fases del embarazo, la placenta ha madurado, el citotrofoblasto puede ser sustituido por el sincitio. La concentración elevada de HCG y pequeñas cantidades de PROG y Ez sugiere una afección placentaria (primer síntoma de la preclampsia). (58)

La insuficiencia placentaria puede estar asociada a una falta de aumento de las globulinas conjugadoras de la hormona tiroidea (TBG). (58)

PERFIL HORMONAL GINECOLOGICO

TEST	Principio del test	Intervalos de referencia
LH	ELISA/SANDWICH	FASE FOLICULAR 0.5-18.0 mUI/ml
		MITAD DEL CICLO 15.0-88.0 mUI/ml
		FASE LUTEA 0.5-18.0 mUI/ml
		POSTMENOPAUSIA 16.0-64.0 mUI/ml
FSH	ELISA/SANDWICH	FASE FOLICULAR Hasta 18.0 mUI/ml
		MITAD DEL CICLO Hasta 29.0 mUI/ml
		FASE LUTEA Hasta 8.0 mUI/ml
		POSTMENOPAUSIA Hasta 139.0 mUI/ml
PRL	ELISA/SANDWICH	0-25 ng/ml
PROG	ELISA/COMPETICION	FASE FOLICULAR 0.2-1.5 ng/ml
		FASE LUTEA 2.5-28.0 ng/ml
		POSTMENOPAUSIA < 0.3 ng/ml
E ₂	ELISA/COMPETICION	FASE FOLICULAR 30.0-200.0 pg/ml
		MITAD DEL CICLO 150.0-500.0 pg/ml
		FASE LUTEA 30.0-200.0 pg/ml
		POSTMENOPAUSIA < 25.0 pg/ml

TABLA 1. TESTS QUE INCLUYE EL PERFIL HORMONAL GINECOLOGICO, PRINCIPIO DEL TEST E INTERVALOS DE REFERENCIA PARA CADA UNO.

(5, 19, 52, 57)

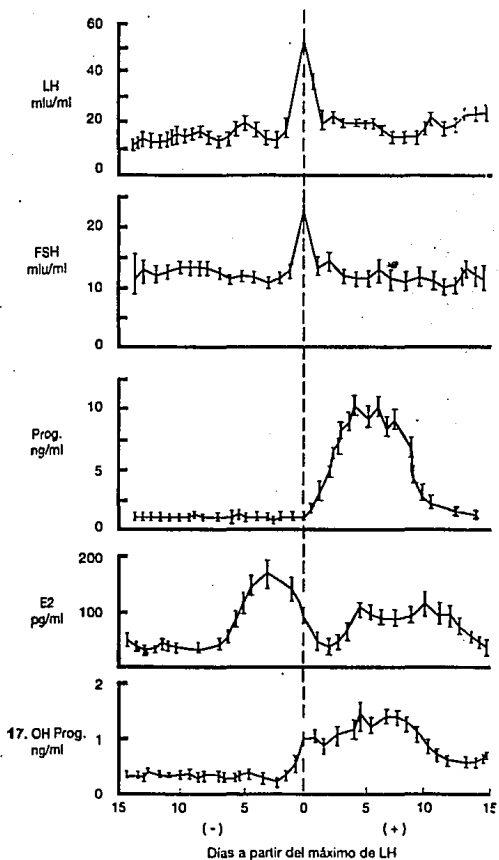


Figura 5. Niveles medios de LH, FSH, PROG, E₂ y 17OH-*Progesterona* en muestras de sangre recogidas a lo largo de supuestos ciclos menstruales ovulatorios de mujeres normales

Variaciones en la concentración de PRL durante el día

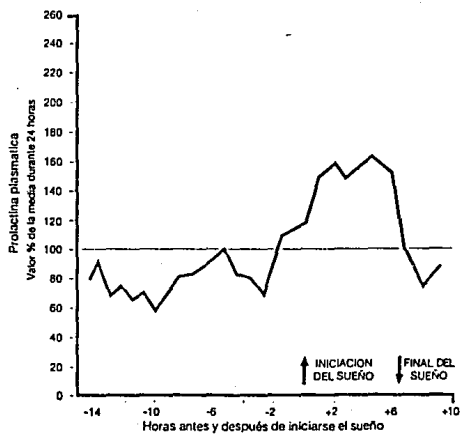


Figura 6. Concentraciones de Prolactina donde se observa un patrón diurno

2. OBJETIVOS

2.1. Determinar los valores medios de las hormonas incluídas en un Perfil Hormonal Ginecológico (LH, FSH, PRL, PROG y Ez) a un Grupo de mujeres en edad reproductiva que presentan alteraciones en dicha función, (problemas menstruales o problemas de fertilidad), y compararlos con los obtenidos de una población de mujeres sanas o Grupo Control.

2.2. Observar si existen diferencias significativas al comparar los niveles hormonales medios de las mujeres con alteraciones en su función reproductiva y mujeres del Grupo Control.

2.3. Determinar a que se deben las diferencias entre los niveles hormonales medios del Grupo Control y el Grupo Problema, y relacionarlas con las alteraciones presentes en el segundo grupo.

3. MATERIALES Y METODOS

3.1. MATERIALES

3.1.1. Material Biológico (Pacientes y Grupo Control)

a) *Pacientes (Grupo Problema)*

Se entrevistaron en total 93 pacientes del sexo femenino en edad reproductiva que acudieron a la Sección de Inmunología y Pruebas Especiales del Laboratorio Central del H.R. Primero de Octubre, que por orden de médicos de diversos departamentos del mismo hospital (Endocrinología, Ginecología y Obstetricia, Biología de la Reproducción, Medicina Interna, Consulta Externa, etc.) o de otras clínicas y Hospitales, se les solicitaba alguna determinación Hormonal en relación con su función reproductiva.

Estas pacientes tenían problemas menstruales, problemas de fertilidad, o una combinación de los dos; se suponía que tal vez éstos problemas fuesen causados por una disfunción endocrina.

La edad entre estas pacientes oscilaba entre los 17 y 46 años.

b) *Grupo control*

Se entrevistaron 32 mujeres sanas, en edad reproductiva sin ningún tipo de alteración menstrual. La mayor parte de ellas eran estudiantes de la licenciatura de Q.F.B. de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.

La edad de estas pacientes estaban entre los 19 y los 34 años, (más del 80 % estaban entre los 19 y 24 años de edad).

3.1.2. Toma de muestra

Se colectaron en total 79 sueros de las pacientes del grupo

problema. Las demás pacientes no acudieron a su cita respectiva para la toma de muestra, y por lo tanto no fue posible obtener los 93 sueros del total de pacientes entrevistadas. En cuanto a las mujeres del Grupo Control se obtuvieron 32 sueros en total.

Con la obtención de 5 ml de sangre era más que suficiente para tener suero necesario para los ensayos hormonales posteriores.

Las muestras sanguíneas se colocaban en tubos de ensaye sin anticoagulante, aunque también podía ser utilizado plasma. Después de centrifugar la sangre coagulada y obtener el suero, cada muestra era rotulada, sellada y guardada en refrigeración a 0-4 °C; siendo estables aproximadamente (según la hormona a cuantificar) 7 días para los ensayos hormonales, aunque lo más recomendable era realizar la cuantificación hormonal lo más pronto posible.

3.1.3. Clasificación de muestras

Los sueros fueron clasificados, según fueran pacientes del Hospital, o mujeres sanas del grupo control.

Grupo P (Grupo Problema) con 79 sueros

Grupo C (Grupo Control) con 32 sueros

Hay que aclarar que en algunas pacientes además de la indicación de la realización del Perfil Ginecológico Hormonal se les debía realizar un Perfil Tiroideo. (Apéndice, Tabla A y B págs. 161, 162)

Grupo P : 79 pacientes

1) A 35 sueros se indica la realización del Perfil Hormonal Ginecológico; que incluye las hormonas LH, FSH, Prolactina, Estradiol, y Progesterona, y el Perfil Tiroideo (T₃, T₄, TBG y TSH).

2) A 44 sueros, solamente se les indica la realización del

Perfil Hormonal Ginecológico.

En el grupo problema (pacientes con problemas en su función reproductiva) se encuentran : pacientes con problemas en su ciclo menstrual, con problemas de fertilidad y con problemas menstruales así como de fertilidad.

Grupo C : 32 mujeres sanas.

A los 32 sueros se les realizaría solo el Perfil Hormonal Ginecológico, ya que estas pacientes se consideran Eutiroides (sanas).

3.1.4. Material para la realización de los ensayos

Para la cuantificación hormonal de las muestras se utilizó un aparato automatizado llamado Sistema ES-300 de *Lakeside* que trabaja en base a ELISA, por el principio de competición o el de sandwich realizando una medición fotométrica (absorbancia o extinción) de complejos coloridos y evaluando los resultados con curvas de calibración mediante la utilización de estándares.

3.1.5. Contenido de los estuches para los dos métodos (sandwich y competición)

Contenido del estuche

- 1.- Solución Tampón de incubación
- 2.- Conjugado X-POD (anticuerpo marcado para sandwich o antígeno marcado para competencia)
- 3.- Estándares
- 4.- Substrato/ Solución Tampón
- 5.- Cromógeno (H_2O_2)
- 6.- Tubos de plástico recubiertos con el anticuerpo X-POD

3.2. METODOS DE EVALUACION

3.2.1. Entrevistas (Pruebas de Investigación General)

Aplicación de Cuestionarios y elaboración del Historial Clínico.

El objeto de las entrevistas es el de la aplicación de cuestionarios que nos permita elaborar una historia clínica de la paciente, así como conocer con ayuda del diagnóstico previo proporcionado por el médico, los exámenes que se le solicitan y poder solicitar otros más si es que se cree necesario, ya que además del Perfil Hormonal Ginecológico (FSH, LH, PRL, PROG, y Ez), al detectar quizá un probable problema tiroideo, se podía indicar también la realización de un Perfil Tiroideo (T₃, T₄, TSH, y TBG).

Después de cada entrevista se programaba la cita respectiva para la toma de muestra sanguínea de cada paciente, indispensable para realizar la determinación de las hormonas que incluye el Perfil Ginecológico Hormonal en forma adecuada.

A las mujeres regulares en su menstruación se les citaba a los 20-21 días después del primer día de hemorragia menstrual, esto es debido a que se procura realizar la cuantificación hormonal en la segunda parte del ciclo, es decir la fase lútea temprana. La razón principal de esto es la de cuantificar adecuadamente la PROG, ya que en la fase folicular no se detectan concentraciones de esta hormona, y en la fase lútea tardía los niveles de PROG disminuyen a niveles muy bajos.

Las pacientes irregulares se citaban según un promedio de

sus últimos tres ciclos menstruales, calculando los días para la toma de muestra en la fase lútea temprana, y cuantificar adecuadamente sobre todo a la Progesterona. Si los ciclos variaban demasiado de la misma forma que las pacientes con amenorrea, se citaban cualquier día para la toma de muestra.

Cabe mencionar que tanto en pacientes que son muy irregulares como pacientes amenorréicas, lo óptimo sería tomar y cuantificar 2 muestras con una diferencia de aproximadamente una semana; sin embargo esto no fué posible debido al escaso presupuesto del Hospital y la disponibilidad de las pacientes.

Las mujeres del Grupo Control se entrevistaban de la misma forma y se citaban aproximadamente a los 20-21 días de su primer día de sangrado ya que todas son regulares en su menstruación.

Después de aplicar este cuestionario podemos identificar aquellas pacientes del grupo problema que tienen problemas menstruales, (cuáles los tienen sólo de fertilidad y cuáles tienen los dos). Además podemos identificar aquellas pacientes que probablemente tengan alguna disfunción tiroidea.

**CUESTIONARIO PARA EVALUCACION DE LA FUNCIÓN REPRODUCTIVA
HISTORIA CLINICA**

1. Datos de identificación

Fecha :
Nombre :
Edad :

2. Antecedentes Médicos

Peso :

Estatura :

¿ Ha perdido peso (más de 10 kg el año pasado) últimamente ?

¿ Ha aumentado de peso en un período corto de tiempo ?

¿ Tiene o ha tenido usted :

- Dolor en los senos
- Endometriosis
- Flujo de leche en los senos (galactorrea)
- Problemas tiroideos
- Quistes ováricos
- Vaginitis (triconomiasis, levaduras)
- Miomatosis
- Hirsutismo

3. Antecedentes de menstruación y embarazos

Edad a la que tuvo su primer regla:

¿Cuál fué la fecha de su último sangrado menstrual ?

¿ Tiene periodos regulares o irregulares ?

Si la respuesta es positiva, ¿Cuál es el número habitual de días entre periodos ?

Si la respuesta es negativa, ¿ Que tan irregular es Ud., y cuántas veces al año menstrúa ?

¿Cuál es la duración habitual del sangrado ?

¿ Sufre calambres o dolores, durante o después de la menstruación? Estos calambres son : ¿ leves, moderados o severos ?

¿ Tiene sangrados o mancha su ropa interior entre sus periodos?

Su sangrado es : normal o anormal

Si es anormal ¿ cómo es ? : muy abundante (hemorragias), o muy escaso (unas cuantas gotas)

¿ Tiene ud. o ha sufrido de amenorrea ?

¿ Cuántos embarazos ha tenido (incluyendo abortos) ?

¿ Desea actualmente embarazarse ?

¿ Desde cuándo intenta embarazarse ?

4. Antecedentes sexuales y anticonceptivos

¿ Ha tenido relaciones sexuales ?

¿ Lleva una vida sexual activa ?

¿ Qué métodos anticonceptivos usa o ha usado y por cuánto tiempo ?

5. Exámenes relacionados con la función reproductiva

¿ Cuáles de las siguientes pruebas se le han practicado, en que fecha aproximadamente y cuáles fueron sus resultados ?

- Ensayos hormonales (FSH, LH, Prolactina, Progesterona, Estradiol, Testosterona)
- Biopsia del endometrio
- Pruebas Tiroideas
- Histereosalpinografía
- Laparoscopia
- Ultrasonido
- Otras-Precise :

¿Se le ha realizado algún tipo de operación quirúrgica (apendicicectomía, de los ovarios, la tiroides, lisis de adherencias, reversión de trompas, cauterización cervical, etc. ?

¿ Está su pareja consultando a un médico para la evaluación de la esterilidad ?

¿ Considera el médico que su pareja presenta un problema de esterilidad ?

CUESTIONARIO PARA FUNCIONAMIENTO TIROIDEO

I HIPOTIROIDISMO

- 1.-DEBILIDAD GENERALIZADA ()
- 2.-CANSANCIO, LETARGO Y ()
SOMNOLENCIA
- 3.-INTOLERANCIA AL FRIO ()
- 4.-PIEL SECA ()
- 5.-CAIDA DE PELO ()
- 6.-ALTERACION DE LA MEMORIA ()
- 7.-CAMBIO DE LA VOZ ()
- 8.-CONSTIPACION ()
- 9.-AUMENTO DE PESO ()
- 10.-DISNEA ()
- 11.-ANOREXIA ()
- 12.-DOLOR DE PECHO ()
- 13.-EDEMA FACIAL Y ()
PERIFERICO
- 14.-SENSACION DE HORMIGUEO,
ENTUMECIMIENTO DE MANOS
Y PIES ()
- 15.- MENSTRUACIONES ABUNDANTES
Y PROLONGADAS ()
- 16.- AMENORREA ()
- 17.- GALACTORREA ()
- 18.-DOLOR DE CABEZA O MAREO ()
- 19.-SORDERA ()
- 20.-HIPERQUERATIVO CODOS,
RODILLAS ()
- 19.-HIPERCAROTENIA ()
- 20.-DEMENCIA, DEPRESION
Y PSICOSIS ()
- 21.- HIPOTENSION ()

II HIPERTIROIDISMO

- 1.-PERDIDA DE PESO ()
- 2.-DEBILIDAD MUSCULAR ()
- 3.-PERDIDA DE CABELLO ()
- 4.-PIEL DELGADA ()
- 5.-ONICOLESIS ()
- 6.-NERVIOSISMO ()
- 7.-TAQUICARDIA ()
- 8.-INTOLERANCIA AL CALOR ()
- 9.-SUDORACION ()
- 10.-TEMBLOR ()
- 11.-BOCIO ()
- 12.-OFTALMOPATIA ()
- 13.-INSOMNIO ()
- 14.- IRREGULARIDADES MENSTRUALES ()
- 16.- AMENORREA ()
- 17.- DISMINUCION DE LA LIBIDO ()
- 18.- PROBLEMAS DE CONDUCTA
 - A) ANSIEDAD ()
 - B) DEPRESION ()
- 19.-DIARREA ()
- 20.-HIPERTENSION ()

3.2.2. Metodología para la cuantificación hormonal (Pruebas Definitivas o Diagnósticas)

PRINCIPIOS PARA LA CUANTIFICACION HORMONAL (ELISA)

La cuantificación hormonal y protéica se manejó por dos principios en base a ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*):

El principio de Sandwich y el principio de Competición.

3.2.3. Principio de Competición

Según Boehringer Mannheim Inmunodiagnosics

Test enzimoinmunológico para la determinación in vitro de Hormonas, proteínas, drogas, etc.

Ensayo de Competición :

El método se basa en el principio de competición. En la primera incubación (inmunorreacción), la sustancia sérica a cuantificar (hormona, proteína, o antígeno.) y la marcada (conjugado antígeno marcado POD), compiten por una cantidad de anticuerpos específicos, ligados a la pared interior de los tubos. La cantidad de complejo anticuerpo-antígeno X-POD formado constituye una medida de la sustancia X en la muestra. En la fase de la separación, se elimina el conjugado X-POD no ligado, así como todos los componentes séricos. En la segunda incubación (*reacción indicadora*), después de la adición de H_2O_2 y el cromógeno, se forma un colorante, cuya concentración corresponde a la actividad enzimática ligada a la pared de los tubos.

Después del tiempo preestablecido se mide la intensidad del color formado frente a la solución sustrato-cromógeno.

Mediante el principio de competición, la cantidad de la

Hormona o Proteína X marcada con enzima disminuye, mientras que aumenta la cantidad de X sérica en la muestra. Por ello se mide una cantidad enzimática inferior cuando aumenta la concentración de x sérica. La extinción de color se mide con un espectrofotómetro a una $\lambda = 405 \text{ nm}$, en unidades de Absorbancia o Transmitancia.

La evaluación se efectúa mediante una curva de calibración que se construye con los estándares de suero incluidos en el equipo diagnóstico.

Por competición se determinan : T₄, T₃, TBG, E₂ y PROG.

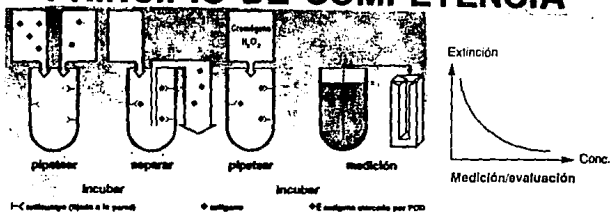
3.2.4. Principio de Sandwich

Según Boehringer Mannheim Immunodiagnosics. Test enzimoinmunológico para la determinación in vitro de Hormonas, proteínas, drogas, etc. in vitro.

Ensayo de Sandwich : En la primera incubación, la Hormona o Proteína X contenida en la muestra ,reacciona o es ligada por los anticuerpos correspondientes que se hayan fijados en los tubos. Las Hormonas y Proteínas poseen varios determinantes antigénicos. Por lo tanto en la segunda incubación los anticuerpos antihormonales o antiprotéicos con POD, anti X-POD, se forman complejos Sandwich-X-POD, formados en la medida de X en la muestra. El conjugado POD no ligado es eliminado en la fase de separación.

Después de la adición de H₂O₂ y cromógeno se determina fotométricamente la actividad del conjugado POD ligado a la pared del tubo. Al cabo del tiempo preestablecido se mide la intensidad del color formado frente a la solución sustrato-cromógeno. La intensidad de la reacción de color es directamente proporcional a la concentración de la hormona en la muestra. La intensidad de color se mide con un espectrofotómetro a una $\lambda = 405 \text{ nm}$, en unidades de Absorbancia o Transmitancia.

PRINCIPIO DE COMPETENCIA



PRINCIPIO DE SANDWICH

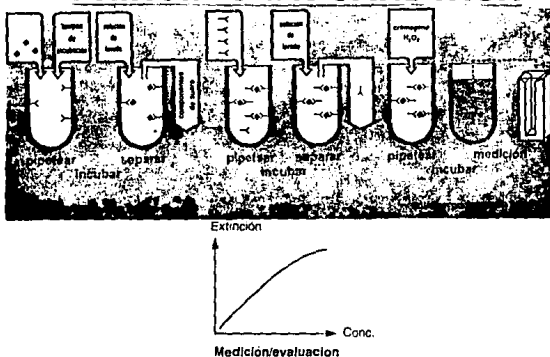


FIGURA 7. PRINCIPIOS PARA LA CUANTIFICACION HORMONAL

La evaluación se efectúa mediante una curva de calibración que se construye con los estándares de suero incluidos en el equipo diagnóstico

Por el principio de sandwich se determinan : TSH, PRL, LH y FSH.

3.2.5. REALIZACION DEL ENSAYO - PROCEDIMIENTO

La cuantificación hormonal o protéica se realiza utilizando *Enzimun-Test* de *Lakeside* Diagnósticos. Representante y Distribuidor exclusivo en México de Boehringer Mannheim.

El procesamiento de muestras fué realizado utilizando el Sistema Es-300, que es un sistema automatizado.

El procedimiento para la cuantificación de X, varía para cada una, sin embargo, de acuerdo a los objetivos de este trabajo no se considera pertinente el realizar una descripción exhaustiva de cada uno de los procedimientos para la cuantificación de cada hormona o proteína. En su lugar presentamos el esquema o figura 7 de la página 87, el cual proporciona la información necesaria para comprender la metodología que se siguió según ELISA, ya sea en su modalidad del principio de sandwich o de competición.

Utilizando el sistema ES-300, todos los pasos de incubación y lavado de los tubos recubiertos en forma automática, los únicos procedimientos manuales son el pipeteo de la muestra, preparación de reactivos (hidratación) y colocación de tubos recubiertos y reactivos en el aparato. Además todo el procedimiento se efectúa a temperatura ambiente.

3.2.6. Interpretación de la cuantificación hormonal

Después de realizar la cuantificación hormonal y protéica, el Perfil Hormonal Ginecológico y en algunos casos también el Perfil Tiroideo indicados en cada paciente, debe darse una interpretación de cada uno de los perfiles, evaluando aquellas determinaciones que los constituyen y así poder dar una interpretación diagnóstica adecuada.

Cada una de las hormonas cuantificadas tiene un intervalo o rango de valores normales y cada resultado puede caer dentro de este rango normal, o estar por arriba o por abajo de él, lo que nos indica una posible disfunción fisiológica.

El estudio por realizar es poblacional y no individual, por lo que es necesario estimar el comportamiento que sigue una población de mujeres enfermas en comparación con una población de mujeres sanas por medio de la obtención de los valores hormonales promedio correspondientes a cada población. De esta forma podremos comparar entre sí a las dos poblaciones para posteriormente observar si hay diferencias entre ellas.

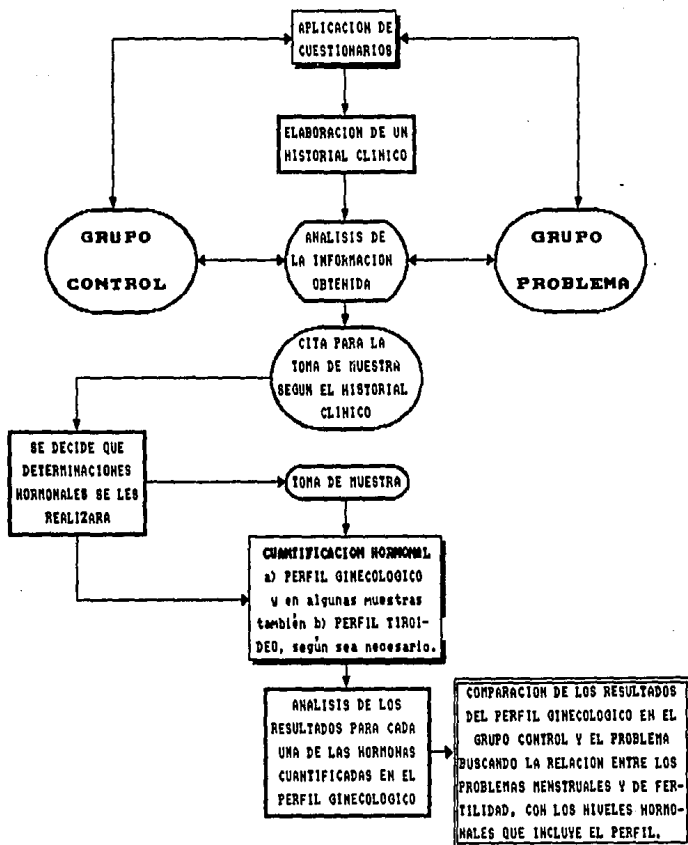
3.3. Metodología para el Análisis Estadístico

Compararemos los niveles hormonales promedio obtenidos en las pacientes con alteraciones menstruales, con los obtenidos del Grupo Control.

Compararemos los niveles hormonales promedio obtenidos en las pacientes que presentan problemas de fertilidad, con los obtenidos de mujeres de fertilidad conocida del mismo Grupo Problema, así como también los compararemos con los niveles hormonales promedio obtenidos en el Grupo Control.

El Grupo Problema puede dividirse en varias poblaciones a su vez, dependiendo del cuadro clínico de cada paciente, habiendo diversas clasificaciones o poblaciones dentro del

DIAGRAMA DE FLUJO No. 1 METODOLOGIA A SEGUIR
 PARA LA DETERMINACION HORMONAL EN LAS MUJERES
 DEL GRUPO CONTROL Y EL GRUPO PROBLEMA (PACIENTES).



Grupo Problema. Cada población es diferente y por lo tanto debe tratarse en forma independiente al compararlas entre sí y con el Grupo Control para observar si realmente hay diferencias entre los valores hormonales promedio.

3.3.1. ANALISIS ESTADISTICO

Se obtienen los valores de las siguientes hormonas, tanto del Grupo Control como el Problema : LH, FSH, PRL, PROG y E2. Después de obtener los valores hormonales, se desea entablar comparaciones entre los valores promedio de cada una de las hormonas entre la Población Control y la Problema. Para comparar las medias de sólo dos poblaciones se utiliza una Prueba T, sin embargo, cuando se comparan más de dos medias es necesario realizar un análisis de variancia, que es una técnica mediante la cual se estudia como es que la variación total presente en un conjunto de datos se distribuye en las diferentes poblaciones; tratando de averiguar la magnitud de las contribuciones de cada una de las fuentes específicas de variación asociada a cada población a la variación total, en comparación con la población normal. El análisis de variancia evita que se cometa un error de tipo 1, al comparar entre sí más de dos medias poblacionales. (13, 48)

PRUEBA T

La prueba T (estadística t de student), sirve para probar hipótesis acerca de si las medias de dos grupos de observaciones son iguales. La prueba T, analiza si es verdadera la hipótesis nula la cual dice que las dos medias son iguales.

$$H_0: \mu_1 = \mu_2$$

Valor F'

(13, 48)

La distribución t es usada comunmente para probar la igualdad entre medias (\bar{x}_1 y \bar{x}_2) de dos muestras independientes.

Se evalúa si las dos variancias son iguales.

$$t = (\bar{x}_1 - \bar{x}_2) / \sqrt{s^2 (1/n_1 + 1/n_2)} \quad (48)$$

Para n_1 y n_2 se incluye una término de variancia común s^2 :
 $s^2 = ((n_1-1)s_1^2 + (n_2-1)s_2^2) / (n_1+n_2-2)$, donde s_1^2 y s_2^2 son las variancias de los dos grupos y dependen de la suposición de que $\sigma_1^2 = \sigma_2^2$

Se puede utilizar la distribución F, donde el valor F', prueba la suposición de que las dos variancias son iguales.

(48)

$F' = (\text{la mayor variancia de } s_1^2, s_2^2) / (\text{la menor de } s_1^2, s_2^2)$

La prueba F' es bilateral, si no especificamos cual de los valores de s^2 esperamos que sea mayor. $PROB > F$, nos indica la probabilidad de que el valor de F esté dentro del intervalo de la hipótesis nula que indica: $\sigma_1^2 = \sigma_2^2$.

(48)

Si se supone que las variancias son diferentes el valor de t es se obtiene:

$$t = (\bar{x}_1 - \bar{x}_2) / \sqrt{(s_1^2/n_1 + s_2^2/n_2)}$$

La fórmula de Satterthwaite (1946), para obtener los grados de libertad es la siguiente:

$$df \text{ o } gl = \frac{(s_1^2/n_1 + s_2^2/n_2)^2}{(s_1^2/n_1^2/n_2 - 1) + (s_2^2/n_2^2/n_1 - 1)}$$

(48)

ANALISIS DE VARIANCIA

El análisis de variancia se utiliza con el fin de estimar y probar las hipótesis acerca de las medias de más de dos poblaciones, así como las variancias de estas poblaciones. Las conclusiones referentes a las medias de las poblaciones dependen de las magnitudes de las variancias de las poblaciones. (13)

$$H_0 : \mu_1 = \mu_2 = \mu_3 \dots \mu_k$$

El análisis de variancia es un proceso mediante el cual la variación total presente en un conjunto de datos se distribuye en componentes atribuibles a diferentes fuentes. El término *variación* se refiere a la suma de las desviaciones al cuadrado de las observaciones respecto a la media, *la suma de cuadrados*.

Esta suma total de cuadrados debe de partirse en Suma de cuadrados dentro del grupo (suma de cuadrados residual o de error y Suma de cuadrados entre los grupos.

$$SC_{dentro} = \sum_{j=1}^k \sum_{i=1}^{n_j} x_{ij}^2 - \sum_{j=1}^k \frac{(T_{.j})^2}{n_j}$$

$$SC_{entre} = \sum_{j=1}^k \frac{T_{.j}^2}{n_j} - T_{..}^2 / N$$

k = NUMERO DE TRATAMIENTOS
O POBLACIONES INDEPENDIENTES

x_{ij} = LA i -ESIMA OBSERVACION DEL
 j -ESIMO TRATAMIENTO

(13)

$T_{.j}$ = TOTAL DE LA j -ESIMA
 COLUMNA O TRATAMIENTO
 n_j = NUMERO POR CADA TRATAMIENTO
 O TAMAÑO DE MUESTRA
 $T_{..}$ = TOTAL O SUMA TOTAL DE DE
 COLUMNAS O TRATAMIENTOS
 N = NUMERO TOTAL DE DATOS

A partir de las sumas de cuadrados pueden obtenerse dos estimaciones de la variancia común de la población, σ^2 .

Una primera estimación de σ^2 es la variancia dentro los grupos (CM dentro), es la suma de cuadrados entre los grupos dividida entre los grados de libertad apropiados (N-k).

$$CM_{dentro} = \frac{SC_{dentro}}{N - k}$$

La segunda estimación de σ^2 puede obtenerse a partir del cuadrado medio entre los grupos.

$$CM_{entre} = \frac{SC_{entre}}{k - 1}$$

Si la hipótesis nula es verdadera, se espera que estas dos estimaciones de σ^2 tengan una magnitud muy semejante. Si es falsa, las medias correspondientes a cada grupo no son iguales, se espera entonces que el CM_{entre} sea mayor al CM_{dentro} .

CM_{entre} es una estimación válida de σ^2 cuando las variancias son iguales en las poblaciones y H_0 es verdadera.

(13)

Prueba DVS de Tukey.

Este proceso se utiliza con frecuencia para probar hipótesis nulas de que todas las parejas posibles de medias de los tratamientos o poblaciones son iguales. En esta prueba se

selecciona un nivel de de importancia total de α . La probabilidad es entonces de α de que una o más de las hipótesis nulas sean falsas. (13)

La prueba de Tukey o DVS (*diferencia verdaderamente significativa*), utiliza un solo valor con el cual se comparan todas las diferencias.

DVS está dado por la siguiente expresión :

$$DVS = q_{\alpha, k, N-k} \sqrt{\frac{CM_{residual}}{n}}$$

α = nivel de significancia = 0.05

k = número de medias

N = número total de observaciones

CM_{residual} = CM_{error} = CM_{dentro}

q = valor de tablas (*puntos de porcentaje de rangos corregidos por student*)

Se calculan todas las diferencias posibles entre las parejas de medias y cualquier diferencia que proporcione un valor absoluto que exceda de la DVS se considera como significativa.

Cuando todas las muestras no son del mismo tamaño se hace una corrección donde n_j^* es la más pequeña de los tamaños de muestra asociado con las muestras cuyas medias van a compararse, obteniendo una nueva DVS*

$$DVS^* = q_{\alpha, k, N-k} \sqrt{\frac{CM_{residual}}{n_j^*}} \quad (13)$$

Los datos del presente trabajo para el análisis estadístico fueron realizados utilizando una computadora personal y el programa Statistical Analysis System SAS. (48)

4. RESULTADOS

4.1. Resultados obtenidos por medio de las entrevistas al Grupo Problema (Pruebas de Investigación General)

EDAD

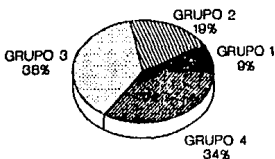
Las edades de las pacientes del grupo problema iban de 16 años a 46 años.

Dividimos el grupo de 93 mujeres del grupo problema en cuatro grupos de edad :

Grupo	Edad	No.	%
1	Entre 16 y 18 años	8	8.60
2	Entre 19 y 25 años	18	19.35
3	Entre 26 y 32 años	35	37.63
4	Entre 33 y 46 años	32	34.40

Más del 70 % de las pacientes son mayores de 26 años, lo cual nos indica que conforme aumenta la edad de la mujer, aumenta la predisposición a enfermedades relacionadas con la función reproductiva, ya sea por senectud ovárica, envejecimiento folicular, y otros factores como: relaciones sexuales frecuentes, embarazos, abortos, uso de anticonceptivos orales e inyectables, estrés, etc.

GRUPOS DE EDAD



93 pacientes entrevistadas

ALTERACIONES EN LA FUNCION REPRODUCTIVA

De las 93 pacientes que conforman el grupo problema, acuden a consulta por dos motivos principales : 1) 70 pacientes acuden por presentar problemas menstruales y 2) 23 mujeres acuden a consulta por problemas de fertilidad.

Después de las entrevistas, se determinó que 44 de las 93 pacientes tenían problemas menstruales y problemas de fertilidad (esterilidad o infertilidad con abortos habituales), 11 pacientes sólo problemas de fertilidad y 38 pacientes indican sólo padecer alteraciones menstruales sin problemas de fertilidad o cuya fertilidad es desconocida (mujeres que no desean embarazarse y utilizan algún método anticonceptivo, mujeres que son núbiles, mujeres que no llevan una vida sexualmente activa).

En total 55 mujeres indican tener problemas de fertilidad y 82 problemas menstruales.

I. - ALTERACIONES MENSTRUALES

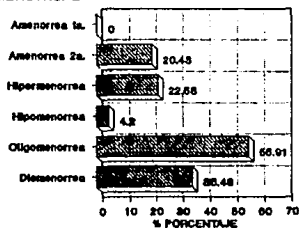
ALTERACION	No.	%
1. - Amenorrea 1a	0	00.00
2. - Amenorrea 2a	19	20.43
3. - Hipermenorrea	21	22.58
4. - Hipomenorrea	4	4.30
5. - Oligomenorrea	52	55.91
6. - Dismenorrea	33	35.48

Hipermenorrea. Incluye a Hemorragia o Sangrado Funcional y Disfuncional Uterino

Hipomenorrea. Incluye a Sangrado Escaso y Sangrado Intermenstrual.

ALTERACIONES MENSTRUALES

ALTERACION MENSTRUAL



98 pacientes entrevistadas; 82 con alteraciones menstruales

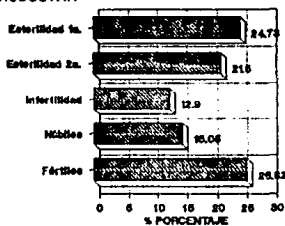
II. - FERTILIDAD

FERTILIDAD	No.	%
1. - Esterilidad 1a	23	24.73
2. - Esterilidad 2a	20	21.50
3. - Infertilidad	12	12.90
4. - Mujeres Núbiles	14	15.05
5. - Fértiles	24	25.82

(Fertilidad conocida)

FERTILIDAD

CAPACIDAD REPRODUCTIVA



98 pacientes entrevistadas; 55 con problemas de fertilidad

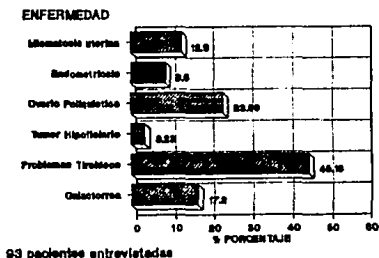
ENFERMEDADES ASOCIADAS

Después de entrevistar a las 93 pacientes encontramos que las patologías asociadas a la disfunción reproductiva presentes en estas pacientes son las siguiente :

PATOLOGIA	No.	%
1.- Miomatosis uterina	12	12.90
2.- Endometriosis	8	8.60
3.- Ovario poliquístico	22	23.65
4.- Tumor hipofisario	3	3.23
5.- Probablemente Problemas Tiroideos (Hipertiroidismo e Hipotiroidismo)	42	45.16
6.- Galactorrea	16	17.20

Estas enfermedades han sido observadas y diagnosticadas con anterioridad por los médicos, a excepción de los problemas tiroideos que se suponen después de haber aplicado el cuestionario de funcionamiento tiroideo a cada paciente.

ENFERMEDADES ASOCIADAS



4.2. RESULTADOS OBTENIDOS POR MEDIO DE LA CUANTIFICACION HORMONAL EN EL GRUPO PROBLEMA Y EL GRUPO CONTROL (Pruebas de investigación específica)

El análisis estadístico fue realizado con una computadora utilizando el programa estadístico SAS. (48)

RESULTADOS
GRUPO CONTROL

NUM.	LH mUI/ml	FSH mUI/ml	PRL ng/ml	PROG ng/ml	E2 pg/ml
1	8.86	8.88	9.96	11.68	153.88
2	2.47	6.13	31.76	8.22	282.36
3	5.65	5.86	26.84	11.58	138.68
4	4.84	6.69	18.85	19.38	129.38
5	4.85	4.88	22.88	8.83	58.14
6	11.82	8.83	18.83	8.55	33.97
7	6.48	8.55	11.63	8.55	25.77
8	8.27	3.98	28.19	19.78	73.28
9	5.61	2.58	17.46	5.55	231.68
10	1.11	8.88	13.95	12.65	132.25
11	4.54	8.46	17.21	1.25	93.78
12	3.31	18.16	14.58	8.55	21.47
13	3.44	5.98	17.67	13.13	88.56
14	3.94	5.82	15.75	13.38	66.68
15	7.81	4.28	15.98	7.73	62.33
16	2.91	3.76	13.14	15.71	173.87
17	12.81	7.29	14.95	8.55	35.36
18	7.87	5.79	12.45	5.91	51.51
19	4.28	2.33	16.33	13.18	141.88
20	4.27	3.26	17.63	6.15	159.34
21	2.84	8.88	14.68	8.55	8.88
22	13.83	4.17	16.85	13.67	188.45
23	18.19	7.71	36.44	11.48	64.89
24	2.58	3.39	6.28	8.55	15.79
25	6.48	6.56	11.84	15.78	262.33
26	9.92	3.39	16.47	5.42	53.76
27	7.59	5.94	12.68	6.74	49.54
28	4.71	3.58	14.68	18.13	189.19
29	4.18	5.29	9.58	22.96	95.85
30	9.76	7.88	13.71	14.88	181.54
31	9.83	6.23	11.59	6.15	181.46
32	6.28	5.58	12.78	5.42	118.48

TABLA 2. RESULTADOS DE LA CUANTIFICACION HORMONAL DE LH, FSH, PRL, PROG y E2; EN EL GRUPO CONTROL DE 32 MUJERES SIN PROBLEMAS MENSTRUALES Y FERTILIDAD DESCONOCIDA.

GRUPO PROBLEMA

NUM.	No. de Paciente	LH mUI/ml	FSH mUI/ml	PRL ng/ml	PROG ng/ml	E2 pg/ml
1	1	6.62	7.88	14.41	0.55	***
2	2	7.74	4.75	11.34	0.55	***
3	3	3.58	6.37	8.77	0.55	***
4	4	10.21	6.82	16.62	0.55	***
5	5	6.31	6.37	36.67	2.24	***
6	6	1.75	0.80	29.28	9.72	***
7	7	2.99	3.75	0.68	0.75	***
8	8	4.48	3.32	23.56	13.72	***
9	9	10.77	5.86	16.64	9.74	***
10	13	21.88	10.77	8.74	0.55	***
11	14	28.44	12.37	19.89	0.55	***
12	16	0.84	0.18	13.88	0.55	***
13	17	6.15	6.20	29.28	11.65	69.68
14	18	3.26	5.14	6.35	18.45	54.35
15	20	6.12	7.22	11.21	14.73	69.83
16	21	3.73	6.15	49.56	0.55	***
17	23	6.79	3.64	33.89	15.75	95.58
18	25	4.88	2.79	41.77	0.55	13.87
19	26	5.88	4.92	12.81	28.87	177.78
20	27	10.13	7.98	11.12	0.55	33.63
21	28	11.91	7.76	32.88	0.55	23.11
22	30	1.85	6.99	24.78	0.55	25.37
23	31	35.76	61.72	5.73	0.55	3.37
24	32	2.54	2.22	14.34	11.23	149.88
25	33	9.62	6.98	12.76	0.55	48.24
26	34	2.35	3.77	21.57	14.79	188.54
27	35	11.12	7.94	14.56	0.55	57.33
28	36	5.25	2.77	27.12	21.28	***
29	37	10.35	3.63	16.78	22.78	63.89
30	38	9.84	2.81	61.86	15.81	154.32
31	39	5.48	2.67	69.98	7.78	226.42
32	40	14.73	12.67	44.71	0.55	26.48
33	42	0.61	2.83	34.78	0.55	2.93
34	43	2.67	4.65	29.52	11.35	186.94
35	44	8.32	9.38	48.72	0.55	25.78
36	45	10.22	10.33	38.17	0.55	9.43
37	46	6.55	8.22	11.77	0.55	49.16
38	47	2.38	2.38	39.97	15.75	188.98
39	48	6.64	3.78	23.97	2.34	13.29

Num.	No. de Paciente	LH mUI/ml	FSH mUI/ml	PRL ng/ml	PROG ng/ml	E2 pg/ml
40	49	12.85	7.33	17.15	0.55	35.79
41	50	10.66	9.78	24.09	0.55	15.80
42	51	13.09	8.17	16.51	0.55	22.09
43	52	2.59	4.01	20.04	19.20	264.28
44	53	7.63	8.57	5.83	0.55	37.61
45	54	11.49	7.63	12.76	0.55	36.54
46	55	36.21	84.63	8.00	0.55	0.69
47	56	3.63	11.18	8.28	0.55	37.08
48	57	7.11	6.20	16.20	11.65	59.68
49	58	6.21	7.51	19.51	0.88	19.66
50	59	24.38	79.85	7.95	0.55	0.80
51	61	6.81	14.63	38.58	24.83	199.13
52	62	15.85	13.40	14.13	0.55	200.17
53	63	12.88	8.44	29.02	0.55	30.54
54	64	18.83	16.34	25.86	0.55	0.80
55	65	4.27	8.92	83.36	0.55	18.24
56	66	18.37	8.73	9.24	0.55	66.41
57	67	18.54	7.77	18.54	0.55	25.61
58	68	4.27	8.92	83.36	0.55	0.80
59	69	26.61	58.73	38.21	0.55	0.80
60	70	7.35	9.36	14.81	0.55	49.12
61	71	11.98	5.26	19.86	0.55	56.62
62	72	4.12	1.66	11.73	6.48	189.87
63	73	23.23	11.37	19.82	0.55	77.34
64	74	4.98	6.86	29.82	0.55	0.80
65	75	6.96	3.64	17.08	14.66	232.96
66	76	11.40	7.15	16.75	1.17	15.62
67	79	6.88	7.24	11.73	5.81	158.49
68	80	7.19	5.44	24.51	0.55	178.99
69	81	3.37	9.87	17.38	0.55	14.87
70	84	8.58	1.48	19.85	0.55	235.84
71	85	3.94	5.82	15.75	13.38	66.68
72	86	2.96	5.82	11.18	6.19	4.27
73	87	2.19	4.82	18.58	0.55	48.44
74	88	17.18	6.88	13.48	1.88	28.84
75	89	16.56	9.38	11.85	3.68	171.77
76	90	13.11	18.81	48.77	0.55	32.83
77	91	7.67	11.26	13.84	0.55	74.79
78	92	5.33	***	38.78	0.55	12.11
79	93	2.88	2.74	23.51	11.89	219.76

TABLA 3. RESULTADOS DE LA CUANTIFICACION HORMONAL DE LH, FSH, PRL, PROG Y E2 EN EL GRUPO PROBLEMA DE 93 PACIENTES CON ALTERACIONES MENSTRUALES Y/O PROBLEMAS DE FERTILIDAD.

RESULTADOS

ANALISIS 1

GRUPO 0 = GRUPO CONTROL N=32
 GRUPO 1 = GRUPO PROBLEMA N=79

HIPOTESIS NULA $H_0: \bar{x}_0 = \bar{x}_1$

HIPOTESIS ALTERNIA $H_1: \bar{x}_0 \neq \bar{x}_1$

PRUEBA T

$\alpha = 0.05$

HORMONA	Grupo	\bar{x}	DESU. ESTANDAR s	Prob>T
LH mUI/ml	0	5.9655	3.2681	0.0000 ***
	1	9.1210	7.4618	
FSH mUI/ml	0	5.0559	2.4789	0.0000 ***
	1	9.9679	14.5709	
PRL ng/ml	0	16.0856	6.5063	0.0000 ***
	1	23.1896	16.5256	
PROG ng/ml	0	8.8037	6.4101	0.6815
	1	5.0519	6.8695	
E2 pg/ml	0	100.2406	64.3389	0.3833
	1	72.5752	74.2898	

*** Hay diferencia significativa

TABLA 4. Analisis No 1

5. ANALISIS DE RESULTADOS

ANALISIS 1

En este análisis sólo se compararon los valores medios de cada hormona entre el Grupo Control y el Grupo Problema.

Gonadotropinas (LH y FSH)

En el análisis 1 encontramos diferencia significativa entre los niveles de gonadotropinas LH y FSH entre las mujeres del Grupo Control (0) y el Grupo Problema (1), siendo las medias de LH y FSH del Grupo Problema significativamente mayores, por lo que podemos decir que prevalece en estas pacientes el hipergonadotropismo, debido probablemente a una insuficiencia ovárica primaria, como es la insuficiencia ovárica prematura o el síndrome de ovario resistente a las gonadotropinas, donde hay alteraciones y respuestas autoinmunitarias o anomalías entre los receptores de gonadotropinas. La senectud ovárica en mujeres perimenopáusicas y menopáusicas trae consigo el Hipergonadotropismo; en cambio el Hipogonadotropismo puede deberse en forma común a desórdenes o desacoplamientos en el sistema o eje Hipotálamo-Hipófisis-ovárico, que traen como consecuencia el síndrome de anovulación crónica, donde se excluye al ovario como un factor etiológico en el desarrollo de las alteraciones menstruales y es causado por defectos en el sistema hipotálamo-hipofisiario o por desórdenes en la secreción exógena de esteroides o de otras hormonas proteicas. Bajo estas circunstancias ocurre una gran variedad de manifestaciones clínicas, incluyendo desbalance de andrógenos y estrógenos que reflejan cambios funcionales en los ovarios o de origen extraovárico. Esto trae consigo retroalimentación inadecuada que afecta la secreción de gonadotropinas. (60)

El 90 % de las pacientes del Grupo Problema sufren trastornos menstruales.

Aproximadamente el 70 % de las pacientes son mayores de 30 años, muchas de ellas tiene más de 40 años por lo que pueden estar cerca de la menopausia, donde se presenta insuficiencia ovárica; en otras puede presentarse esta condición en forma prematura trayendo consigo hipergonadotropismo por falta de respuesta ovárica, la cual se traduce en ciclos anovulatorios y por tanto en trastornos del ciclo menstrual. (60)

En la historia clínica de las pacientes sólo en dos hay sospecha de tumor hipofisiario, donde por lo general hay hipogonadotropismo, sin embargo habría que revisar los niveles de PRL, y otros datos clínicos de aquellas pacientes que presenten galactorrea (radiografías o tomografías de la silla turca), así como los niveles bajos de gonadotropinas para detectar alguna paciente que pudiese tener un tumor hipofisiario. Cabe recordar que algunos adenomas y tumores son productores de Gonadotropinas. La anovulación crónica causada por problemas hipofisarios o hipotalámicos puede estar también asociada a hipergonadotropismo. (60)

Prolactina

Encontramos diferencia significativa entre los niveles de PRL entre las mujeres del Grupo Control y el Grupo Problema siendo la media en estas últimas significativamente mayor, por lo que podemos decir que prevalece en estas pacientes la Hiperprolactinemia.

La concentración alta de PRL ejerce un efecto inhibitorio sobre el eje hipotálamo-hipófisis-ovárico H-P-O. (60)

La *Hiperprolactinemia* esta relacionada con el hipogonadotropismo, la PRL reduce la intensidad, frecuencia y amplitud de la secreción pulsátil de la LH. La hiperprolactinemia inhibe la actividad de la LHRH al interactuar con los sistemas Dopaminérgicos y opioides hipotalámicos. Podemos decir que prevalece en estas pacientes la hiperprolactinemia, debido probablemente a un

desacoplamiento o alteración en el eje H-P-O e instaurándose un estado de anovulación crónica. (60)

Puede ser que la PRL participe en la regulación de la esteroidogénesis en los ovarios y que la hiperprolactinemia interfiera en dicha función. La producción de esteroides se vería afectada habiendo hipoestrogenismo, además de también interferir en la secreción de Progesterona por el folículo. Esto trae como consecuencia alteraciones en la capacidad reproductiva de la mujer (alteraciones menstruales y problemas de fertilidad).

Concentraciones elevadas de PRL producen anovulación, problemas menstruales e infertilidad.

El hiperestrogenismo causado generalmente por producción exógena o periférica de estrógenos causa hiperprolactinemia por inhibición de la Dopamina. (60)

Progesterona

No se encontró diferencia significativa entre las medias del grupo control y el problema, aunque observamos que la concentración de PROG se presentó con mas frecuencia baja en las pacientes del grupo problema, ya que estas pacientes sufren de problemas menstruales y de fertilidad, que son consecuencia por lo general de anovulación, insuficiencia ovárica o por una fase lútea inadecuada en donde hay ausencia de secreción de PROG o secreción insuficiente por parte del cuerpo lúteo.

Estradiol

Al obtener las concentraciones de E₂ que es el estrógeno de mayor actividad, tanto en el Grupo Control como en el Grupo Problema, encontramos una gran variación entre los niveles de E₂, esto se debe al rango tan amplio de valores de este

esteroide. Se reporta que el rango normal en la fase lutea va desde 30 a 200 pg/ml.

En las mujeres del Grupo Control se encontraron niveles desde 0 hasta 203 ng/ml; en las pacientes del Grupo Problema desde 0 hasta 264 ng/ml y las desviaciones estándares entre los datos de los dos grupos fueron de 64.34 y 74.29, por lo tanto al realizar el analisis estadístico de pruebas T, no encontramos diferencia significativa entre las medias.

Además hay perdida de datos ya que a 14 pacientes no fue posible la determinación de estrógenos debido a la carencia de reactivos en el Laboratorio.

Dentro del Grupo Problema algunas pacientes tienden al Hipoestrogenismo, quizás por la prevalencia de insuficiencia ovárica en las pacientes, no hay respuesta ovárica y por lo tanto anovulación, trastornos menstruales y anovulación, presentándose hipergonadotropismo. Otras pacientes, presentan Hiperestrogenismo por exceso de estrógenos ováricos o por exceso de estrógenos exógenos o periféricos, que por medio del mecanismo de retroalimentación negativa sobre el hipotálamo, detienen la secreción de LHRH, produciéndose Hipogonadotropismo por parte de la adenohipófisis e instaurándose la anovulación crónica.

Es por lo anterior que los valores de E₂ varían tanto, además de que el intervalo de referencia es muy amplio.

ANALISIS 2

GRUPO 0 = GRUPO CONTROL (MUJERES SIN PROBLEMAS MENSTRUALES	N=32
GRUPO 1 = GRUPO DE PACIENTES CON SANGRADOS INTERMENSTRUALES	N= 8
GRUPO 2 = GRUPO DE PACIENTES CON OLIGOMENORREA	N=20
GRUPO 3 = GRUPO DE PACIENTES CON HIPERMENORREA	N= 5
GRUPO 4 = GRUPO DE PACIENTES CON HIPOMENORREA	N= 8
GRUPO 5 = GRUPO DE PACIENTES CON AMENORREA SECUNDARIA	N= 7
GRUPO 6 = GRUPO DE PACIENTES CON DISMENORREA	N= 5
GRUPO 7 = GRUPO DE PACIENTES SIN PROBLEMAS MENSTRUALES, SOLO DE FERTILIDAD	N= 9
GRUPO 8 = GRUPO DE PACIENTES CON PROBLEMA MENSTRUAL MIXTO (2 ALTERACIONES)	N=27
GRUPO 9 = GRUPO DE PACIENTES CON PROBLEMA MENSTRUAL MIXTO (3 ALTERACIONES)	N= 4
GRUPO 10 = GRUPO DE PACIENTES CON PROBLEMA MENSTRUAL MIXTO (4 ALTERACIONES)	N= 2

HIPOTESIS NULA $H_0: \bar{x}_0 = \bar{x}_1 = \bar{x}_2 = \bar{x}_3 = \bar{x}_4 = \bar{x}_5 = \bar{x}_6 = \bar{x}_7 = \bar{x}_8 = \bar{x}_9 = \bar{x}_{10}$

HIPOTESIS ALTERNA $H_1: \bar{x}_0 \neq \bar{x}_1 \neq \bar{x}_2 \neq \bar{x}_3 \neq \bar{x}_4 \neq \bar{x}_5 \neq \bar{x}_6 \neq \bar{x}_7 \neq \bar{x}_8 \neq \bar{x}_9 \neq \bar{x}_{10}$

ANALISIS DE VARIANCIA

 $\alpha = 0.05$

HORMONA	Grupo	\bar{x}	DESU. ESTANDAR	Prob>'F'	Parejas
LH mU/mI	0	5.9665	3.2681	0.1483	0-2 3-6 7-10
	1	?	?		0-3 3-7 8-9
	2	11.6555	8.1334		0-5 3-8 8-10
	3	5.3468	4.1478		0-6 3-9 9-10
	4	?	?		0-7 3-10
	5	7.1842	3.2944		0-8 5-6
	6	11.3678	13.7654		0-9 5-7
	7	9.3627	9.6835		0-10 5-8
	8	8.2514	6.6335		2-3 5-9
	9	8.3275	1.5358		2-5 5-10
10	5.9758	8.2474	2-6 6-7		
				2-7 6-8	
				2-8 6-9	
				2-9 6-10	
				2-10 7-8	
				3-5 7-9	

CONTINUA →

ANALISIS DE VARIANCA

< = 0.05

HORMONA	Grupo	\bar{x}	DESU. ESTANDAR	Prob>F'	Parejas		
FSH mUI/ml	0	5.8568	2.4764	0.5713	0-2	3-6	7-10
	1	?	?		0-3	3-7	8-9
	2	11.8285	17.5640		0-5	3-8	8-10
	3	5.3875	2.2324		0-6	3-9	9-10
	4	?	?		0-7	3-10	
	5	8.7988	1.5985		0-8	5-6	
	6	16.7888	25.5484		0-9	5-7	
	7	7.1111	4.5348		0-10	5-8	
	8	18.9548	16.5598		2-3	5-9	
	9	5.7273	3.4685		2-5	5-10	
	10	5.5688	8.9858		2-6	6-7	
PRL ng/ml	0	16.8856	6.5863	0.8225	0-2	3-6	7-10
	1	?	?		0-3	3-7	8-9
	2	17.2585	7.6784		0-5	3-8	8-10
	3	22.7848	9.627		0-6	3-9	9-10
	4	?	?		0-7	3-10	
	5	33.2285	28.5641		0-8	5-6	
	6	15.2688	7.9283		0-9	5-7	
	7	28.2788	18.1548		0-10	5-8	
	8	25.9678	18.7289		2-3	5-9	
	9	34.8288	25.9298		2-5	5-10	
	10	28.6858	12.1551		2-6	6-7	
			2-7	6-8			
			2-8	6-9			
			2-9	6-10			
			2-10	7-8			
			3-5	7-9			

CONTINUA ⇒

ANALISIS DE VARIANCIA

 $\alpha = 0,05$

HORMONA	Grupo	\bar{x}	DESU. ESTANDAR	Prob>F'	Parejas			
PROG ng/ml	0	8.8837	6.4181	0.0005 ***	0-2	3-6	7-10	
	1	?	?		0-3	3-7	8-9	
	2	4.3338	6.5638		0-5	3-8	8-10	
	3	5.4568	7.9926		0-6	3-9	9-10	
	4	?	?		0-7	3-10		
	5	8.8558	8.8888		0-8***	5-6		
	6	18.2289	7.7828		0-9	5-7		
	7	9.8122	7.9137		0-10	5-8		
	8	2.6733	4.9167		2-3	5-9		
	9	8.1658	8.7938		2-5	5-10		
10	16.2688	6.5195	2-6	6-7				
E2 pg/ml	0	188.2489	64.3384	0.1414	0-2	3-6	7-10	
	1	?	?		0-3	3-7	8-9	
	2	72.8486	78.4163		0-5	3-8	8-10	
	3	89.8868	115.3351		0-6	3-9	9-10	
	4	?	?		0-7	3-10		
	5	27.1758	11.9481		0-8	5-6		
	6	24.7733	36.2958		0-9	5-7		
	7	134.8988	63.6316		0-10	5-8		
	8	67.8145	79.4518		2-3	5-9		
	9	83.1425	54.2462		2-5	5-10		
10	123.6988	76.3816	2-6	6-7				
			2-7	6-8				
			2-8	6-9				
			2-9	6-10				
			2-10	7-8				
			3-5	7-9				

*** Hay diferencia significativa

TABLA 5. Analisis 2

ANALISIS 2

(Análisis de variancia)

En este análisis el Grupo Problema se divide en varios subgrupos, clasificándolos según la alteración menstrual presente y se comparan los niveles hormonales promedio entre los diferentes Subgrupos y el Grupo Control por medio de un análisis de variancia.

Una paciente puede tener más de dos alteraciones menstruales a la vez, por lo que para tratarlas y poder hacer comparaciones en forma independiente se crearon subgrupos mixtos, grupos con más de una alteración menstrual.

PROBLEMAS MENSTRUALES

Gonadotropinas

No se encontró diferencia significativa al comparar entre sí las concentraciones medias para LH y FSH de los 10 grupos o subgrupos que forman este análisis.

Prolactina

Se encontró diferencia significativa al comparar entre sí las concentraciones medias para PRL del Grupo 8 (grupo mixto con dos alteraciones menstruales) y el Grupo Control, siendo la primera significativamente mayor.

Aproximadamente el 35 % de las pacientes tienen 2 alteraciones menstruales, la mayoría son pacientes con oligomenorrea y dismenorrea; y entre otras, pacientes con hipermenorrea y dismenorrea o pacientes con amenorrea y dismenorrea; donde se presentan ciclos anovulatorios que pueden estar relacionados con hiperprolactinemia.

Deberíamos de haber encontrado diferencias significativas entre algunas otras de las medias respecto al Grupo Control, como el Grupo 9 (con 3 alteraciones menstruales), el Grupo 3 (con hipermenorrea) o el Grupo 5 (amenorrea 2a); sin

embargo el tamaño de muestra demasiado pequeño para poder hacer inferencias estadísticas adecuadas sobre si existe realmente diferencia, sobre todo respecto al Grupo Control.

La hiperprolactinemia se asocia frecuentemente a alteraciones menstruales, ya que la PRL interfiere en la esteroidogénesis, secreción de PROG y liberación de gonadotropinas (Hipogonadotropismo), presente en la anovulación crónica. (60)

Progesterona

Al comparar las medias del Grupo Control (0) y el Grupo de pacientes con un problema mixto de dos alteraciones menstruales (Grupo 8), se encontró que la concentración media de PROG del Grupo Control es significativamente mayor que la de pacientes con una combinación de dos problemas menstruales; pacientes con amenorrea y dismenorrea, oligomenorrea e hipermenorrea, hipermenorrea y dismenorrea, oligomenorrea y dismenorrea, etc. Los problemas menstruales pueden ser causados por ciclos anovulatorios, oligo-ovulación o anovulación, es por ello que la PROG se encuentra en baja concentración o se encuentra ausente.

La concentración media de PROG en las pacientes con amenorrea 2a (grupo 5) es más baja aún que la concentración del grupo 8, sin embargo el tamaño de muestra es muy pequeño, por lo que no podemos decir que haya diferencia significativa respecto al valor del Grupo Control.

Ez

No se encontró diferencia significativa entre las medias de ninguno de los 4 grupos, debido a las mismas razones que en el análisis 1. La desviación estándar es muy alta entre los datos de las dos poblaciones, no es posible realizar inferencias estadísticas adecuadas. Sin embargo pudimos observar que las menores concentraciones medias de Ez, son de 27.17 pg/ml para

el grupo de pacientes con amenorrea secundaria y de 24.77 ug/ml para el grupo de pacientes con Dismenorrea. En el Grupo Control la concentración de media de Ez fué de 64.33 pg/ml

La pacientes con amenorrea secundaria son anovulatorias. Al ocurrir la anovulación, no se forma el lúteo y por lo tanto no se produce la PROG, y se tiende al *Hipoestrogenismo*; sin embargo hay que mencionar que muchas veces el *Hiperestrogenismo*, ya sea ovárico o extraovárico puede ser causa de la propia anovulación por retroalimentación inadecuada y causar hipogonadotropismo.

Este análisis 2 nos sirvió para darnos cuenta de que para no perder datos en los diferentes grupos de alteraciones menstruales y poder compararlos en forma independiente, había que comparar uno por uno contra el Grupo Control por medio de pruebas T.

PROBLEMAS MENSTRUALES

HIPOTESIS NULA Ho: $X_0 = X_1$ X_0 = Pacientes del grupo controlHIPOTESIS ALTERNA H1: $X_0 \neq X_1$ X_1 = Pacientes con problemas menstruales
(amenorrea, oligomenorrea, hipermenorrea, hipomenorrea, sangrados intermenstruales y dismenorrea)

PRUEBA T

LH	PACIENTES	N	\bar{x}	DESV. ESTANDAR	Prob>P'
	Control				$\alpha-1$
	Amenorrea 2a	16	7.2986	6.6172	0.0040 ***
	Oligomenorrea	44	9.6128	6.9284	0.0000 ***
	Hipermenorrea	17	8.1964	6.1391	0.0026 ***
	Hipomenorrea	3	5.8600	2.5983	0.9149
	Sangrado intermenstrual	4	7.7000	2.1359	0.5382
	Dismenorrea	27	8.4833	7.4670	0.0000 ***

FSH	PACIENTES	N	\bar{x}	DESV. ESTANDAR	Prob>P'
	Control				$\alpha-1$
	Amenorrea 2a	16	12.2933	18.9345	0.0000 ***
	Oligomenorrea	44	9.3787	13.5557	0.0000 ***
	Hipermenorrea	17	11.8623	18.8678	0.0000 ***
	Hipomenorrea	3	4.7933	8.7184	0.1687
	Sangrado intermenstrual	4	5.2575	2.4853	0.8872
	Dismenorrea	27	9.5751	13.8298	0.0000 ***

CONTINUA \Rightarrow

PRL ng/ml	PACIENTES	N	\bar{x}	DESV. ESTANDAR	Prob>P'
	Control				0-1
	Amenorréa 2a	16	29.6743	25.5438	0.0000 ***
	Oligomenorrea	44	22.8136	14.4982	
	Hipermenorrea	17	19.4889	28.4388	0.0000 ***
	Hipomenorrea	3	15.7888	7.6611	0.5297
	Sangrado in- termenstrual	4	28.3475	23.3419	0.0000 ***
	Dismenorrea	27	23.8359	16.7278	0.0000 ***

PROG ng/ml	PACIENTES	N	\bar{x}	DESV. ESTANDAR	Prob>P'
	Control				0-1
	Amenorréa 2a	16	1.2526	2.7214	0.0015 ***
	Oligomenorrea	44	4.6348	6.7713	
	Hipermenorrea	17	5.9817	3.9288	0.7988
	Hipomenorrea	3	7.3233	11.7317	0.8964
	Sangrado in- termenstrual	4	12.2288	8.6453	0.3285
	Dismenorrea	27	6.5181	7.5831	0.3992

CONTINUA →

E ₂ pg/ml	PACIENTES	N	\bar{x}	DESV. ESTANDAR	Prob>P'
		Control	32	100.2406	64.3389
	Amenorrea 2a	16	53.7228	75.1197	0.4642
	Oligomenorrea	44	68.5383	66.8133	0.8972
	Hipermenorrea	17	52.6229	69.8731	0.6711
	Hipomenorrea	3	135.8433	75.8834	0.5436
	Sangrado in- termenstrual	4	188.8325	68.3134	0.7863
	Dismenorrea	27	98.2898	80.2363	0.2588

*** Hay diferencia significativa

TABLA 6. Analisis 3

ANALISIS 3 (Prueba T)

Este análisis sólo se basó en la aplicación de pruebas T para comparar en forma independiente los promedios hormonales obtenidos en el Grupo de pacientes que padecen alteraciones menstruales con los del Grupo Control y tratar de vislumbrar diferencias enmascaradas entre las medias de las concentraciones hormonales. El Grupo Problema fué dividido en varios subgrupos, según las alteraciones menstruales que presentaban. Fueron 70 pacientes las que presentaron alguno o a varios problemas menstruales de las 79 pacientes que conforman al grupo problema, ya que las otras 9 solamente presentan problemas de fertilidad.

Gonadotropinas

Se encontró diferencia significativa entre las medias del Grupo de pacientes que padecen amenorrea secundaria, oligomenorrea, hipermenorrea y dismenorrea en donde fueron significativamente mayores las medias de LH y FSH, respecto a las medias del Grupo Control.

En estas pacientes donde se presentan alteraciones menstruales causadas muy probablemente por problemas de oligo-ovulación o anovulación, se observa que prevalece el *hipergonadotropismo*, que se ve asociado frecuentemente con insuficiencia ovárica, quizá por envejecimiento ovárico alrededor de la menopausia, o insuficiencia ovárica prematura.

El hipogonadotropismo y normogonadotropismo, en cambio se asocian a anovulación crónica por desórdenes en el sistema H-P-O, o desbalances y perturbaciones en el metabolismo de esteroides (andrógenos o estrógenos), más que a problemas en los ovarios. (60)

Prolactina

Se encontró diferencia significativa entre las medias del grupo de pacientes con amenorrea secundaria, oligomenorrea, hipermenorrea y dismenorrea, en donde fueron significativamente mayores a la media de PRL del Grupo Control. También se encontró diferencia significativa en el grupo de pacientes con sangrado intermenstrual, sin embargo el tamaño de muestra es muy pequeño como para poder reafirmar y hacer inferencias acertadas.

Por lo tanto podemos decir que la hiperprolactinemia se ve, asociada a la anovulación y por consiguiente a problemas menstruales.

Progesterona

Se encontró diferencia significativa entre las medias del Grupo de pacientes con amenorrea secundaria y oligomenorrea en donde fueron significativamente menores a la media de PROG del Grupo Control (0).

En las pacientes que se presenta amenorrea, y que no se debe a causas anatómicas, se presenta anovulación, ya sea crónica (desórdenes en el sistema H-P-O, o en el metabolismo de esteroides) o por insuficiencia ovárica, no hay ovulación, formación de cuerpo lúteo y producción de PROG. En las pacientes estudiadas se observa que es más probable en ellas anovulación y oligo-ovulación por deficiencias ováricas, lo cual está relacionado directamente con la edad de las mismas y la probabilidad de estar en el periodo perimenopáusico de su vida o quizás ya en la menopausia, tal vez prematuramente.

La oligo-ovulación y oligomenorrea, se relaciona con problemas de fertilidad. Algunas pacientes menstrúan cada 3 ó 4 meses por lo que es difícil decir si son ovulatorias o

anovulatorias. La PROG es la hormona que nos indica la ovulación; para decir que ha habido ovulación, la concentración debe ser mayor de 3 o 4 ng/ml. Además durante la fase lútea media los valores de PROG deben de ser mayores de 10 ng/ml, niveles menores en esta fase indican una secreción inadecuada por parte del cuerpo lúteo, dando como resultado una estimulación inadecuada del endometrio. (60)

Algunas de estas pacientes presentan *hiperprolactinemia* que interfiere en la producción de PROG. (60)

Hay que observar que era de esperarse que se encontrara menor la concentración de PROG en las pacientes que padecen hipermenorrea, hipomenorrea o sangrado intermenstrual respecto a la concentración media en el Grupo Control; sin embargo el número de pacientes que conforman a las 2 últimas alteraciones es muy pequeño, y en el caso de las pacientes con hipermenorrea, a pesar de que se observa que casi el 70 % de estas pacientes presentan baja la PROG, la diferencia de concentraciones medias de esta hormona entre este Grupo y el Grupo Control no fue significativa.

E2

No se encontró diferencia significativa en ninguno de los tipos de problemas menstruales respecto al Grupo Control, la desviación estándar entre los datos es muy grande, no es posible aseverar que haya diferencia significativa alguna; sin embargo hay que mencionar que las concentraciones más bajas de E2, son las de las pacientes con amenorrea 2a, oligomenorrea, e hipermenorrea, donde puede observarse una tendencia hacia el *hipoestrogenismo*, quizás por insuficiencia ovárica por ser la mayoría de las pacientes mujeres mayores de 30 años y quizás en período perimenopáusico.

ANALISIS 4

En este ANALISIS 4 el grupo problema es dividido segun el motivo por el cual acuden a consulta las pacientes.

P
R
O
B
L
E
M
A

- GRUPO 0 = GRUPO CONTROL (MUJERES SIN PROBLEMAS MENSTRUALES Y FERTILIDAD DESCONOCIDA) N=32**
- GRUPO 1 = GRUPO DE PACIENTES CON PROBLEMAS MENSTRUALES N=23**
- GRUPO 2 = GRUPO DE PACIENTES CON PROBLEMAS DE FERTILIDAD (INFIERTILIDAD O ESTERILIDAD) N= 9**
- GRUPO 3 = GRUPO DE PACIENTES CON PROBLEMAS MENSTRUALES Y PROBLEMAS DE FERTILIDAD N=36**
- GRUPO 4 = GRUPO DE PACIENTES CON PROBLEMAS MENSTRUALES Y FERTILIDAD DESCONOCIDA N=11**

HIPOTESIS NULA $H_0: \bar{x}_0 = \bar{x}_1 = \bar{x}_2 = \bar{x}_3 = \bar{x}_4$

HIPOTESIS ALTERNA $H_1: \bar{x}_0 \neq \bar{x}_1 \neq \bar{x}_2 \neq \bar{x}_3 \neq \bar{x}_4$

ANALISIS DE VARIANCIA

$\alpha = 0,05$

HORMONA	Grupo	\bar{x}	DESV. ESTANDAR	Prob>F'	Parejas
LH mUI/ml	0	5.9665	3.2681	0.0077 ***	0-1*** 2-3
	1	12.6652	18.1818		0-2 2-4
	2	9.6812	18.2128		0-3 3-4
	3	7.3767	4.4179		0-4
	4	7.2868	4.9395		1-2 1-3*** 1-4
FSH mUI/ml	0	5.8559	2.4789	0.0021 ***	0-1*** 2-3
	1	18.3777	25.4838		0-2 2-4
	2	6.1712	3.7959		0-3 3-4
	3	6.5843	2.6654		0-4
	4	6.8558	4.7829		1-2 1-3*** 1-4
PRL ngl/ml	0	16.8856	6.5863	0.8236	0-1 2-3
	1	19.8869	16.7655		0-2 2-4
	2	18.9912	18.8399		0-3 3-4
	3	23.1413	17.8884		0-4
	4	33.7688	16.4284		1-2 1-3 1-4

CONTINUA \Rightarrow

ANALISIS DE VARIANCIA

< = 0.05

HORMONA	Grupo	\bar{x}	DESV. ESTANDAR	Prob>F'	Parejas
PROG ng/ml	0	8.0837	6.4181	0.0011 ***	0-1*** 2-3
	1	3.2768	5.2964		0-2 2-4
	2	7.9358	5.9436		0-3 3-4
	3	5.6238	5.8881		0-4
	4	2.7938	5.8881		1-2 1-3 1-4
E2 pg/ml	0	188.2486	64.3389	0.1331	0-1 2-3
	1	71.7761	88.7868		0-2 2-4
	2	118.8488	68.6596		0-3 3-4
	3	66.5162	66.5168		0-4
	4	68.6638	79.9562		1-2 1-3 1-4

*** Hay diferencia significativa

TABLA 7. Analisis 4

ANALISIS 4

(Análisis de variancia)

En este análisis el Grupo Problema se dividió en varios grupos, dependiendo del motivo por el cual las pacientes acuden a consultar al médico.

- El Grupo 0 incluye a las pacientes del grupo control, mujeres sanas que no presentan alteraciones menstruales y cuya capacidad reproductiva es desconocida.

- El Grupo 1 incluye a aquellas pacientes que acuden por presentar problemas menstruales y se consideran fértiles, son mujeres que han tenido dos, tres o más embarazos, y cuyos productos han sido viables.

- El Grupo 2 incluye a pacientes que acuden solamente por tener problemas para embarazarse (Problemas de fertilidad).

- El Grupo 3 incluye a pacientes que acuden a consulta por tener problemas menstruales que traen como consecuencia problemas de fertilidad. Se consideran infértiles y es la razón por la cual acuden a consulta, más que por las alteraciones menstruales.

- El Grupo 4 incluye a pacientes que acuden a consulta por presentar problemas menstruales y que desconocen su capacidad reproductiva o fertilidad por ser mujeres que no desean embarazarse, que no tienen una vida sexual activa o que son núbiles (vírgenes).

Se compararon los valores hormonales promedio de los 5 grupos entre sí por medio de una análisis de variancia.

Gonadotropinas

Tanto para LH como FSH encontramos diferencia significativa entre las medias del Grupo Control (0) y las medias del Grupo de pacientes que se presentaban con solo problemas menstruales a consulta (1), el hipergonadotropismo en este último grupo es

característico de ciclos anovulatorios que repercuten en alteraciones menstruales. Así mismo se encontró diferencia significativa entre las medias de las pacientes que presentaban sólo por problemas menstruales a consulta (1) y las pacientes que presentaban problemas menstruales asociados a infertilidad, es decir, pacientes que acuden a consulta por el deseo de concebir y que presentan problemas en su ciclo menstrual (3). Las medias de la concentración de LH y FSH del grupo 1 son mayores que las del grupo 3, a pesar de que en las últimas, la causa obvia de infertilidad sería la anovulación persistente que está causando las alteraciones menstruales, la infertilidad puede deberse a muchas otras causas más. El *hipergonadotropismo* está asociado a anovulación y problemas menstruales por insuficiencia ovárica, por lo que deberían de obtenerse concentraciones similares de LH y FSH en estos dos grupos, y sin embargo son diferentes, lo cual puede tener como explicación el hecho de que las pacientes que acuden a consulta más que nada por problemas menstruales tienen alteraciones más serias como amenorrea o hipermenorrea, son pacientes de mayor edad, la mayoría multiparas, y cuyos ciclos irregulares o anovulatorios probablemente se asocian a insuficiencia ovárica (periodo perimenopáusico). Las pacientes del Grupo 3 que acuden a consulta por problemas de fertilidad, más que por problemas menstruales a pesar de tenerlos, en su mayoría presentan alteraciones como oligomenorrea y oligo-ovulación asociadas quizás a anovulación crónica, donde se encuentra con menor frecuencia el *hipergonadotropismo* y más frecuentemente el *hipogonadotropismo* y el *normogonadotropismo*.

Prolactina

Según el valor $PROB > F$ de 0.0236 , hay una probabilidad menor a 0.05 de rechazar una hipótesis nula verdadera, por lo

que debería de haber diferencia significativa entre las medias de algunos de los grupos analizados, sin embargo, por el tamaño de muestra, como el del Grupo 4 ($\mu = 33.76$ ng/ml), no es posible decir que haya una diferencia significativa mayor respecto al Control ($\mu = 16.08$ ng/ml). Observamos una tendencia a la hiperprolactinemia en este Grupo 4 y el Grupo 3. En los dos las pacientes presentan problemas menstruales. Estos problemas menstruales son causa de anovulación e infertilidad en el grupo 3; en el grupo 4, la fertilidad es desconocida, ya sea porque la paciente no ha tenido relaciones sexuales, no lleva una vida sexual activa o no tiene deseos de embarazarse, pero es obvio que los problemas menstruales, quizá causados por anovulación, afectará a la capacidad reproductiva de estas mujeres.

En el Grupo de pacientes que acuden a consulta del médico con problemas menstruales y fertilidad desconocida, al observar la historia clínica de estas pacientes, nos dimos cuenta que por lo general eran pacientes jóvenes, y en ellas estaba presente amenorrea e hipermenorrea. En 7 de ellas además de las alteraciones menstruales, se presentaba galactorrea e hiperprolactinemia. Estos problemas asustan a estas pacientes jóvenes y es por ello que deciden consultar al médico. Podemos decir que prevalece en estas pacientes la hiperprolactinemia, debido probablemente a un desacoplamiento o alteración en el eje H-P-O e instaurándose un estado de anovulación crónica (sin embargo no presentan hipogonadotropismo).

En las pacientes que se presenta galactorrea y alteraciones menstruales, sobre todo amenorrea se debe de descartar la presencia de un tumor hipofisario que cause la galactorrea y los problemas menstruales.

Progesterona

Se encontró diferencia significativamente mayor al comparar

la concentración media de PROG del Grupo Control y el Grupo de pacientes que acuden a consulta por presentar problemas menstruales (Grupo 1), los cuales son por lo general severos (amenorrea o hemorragias), ya que de otro modo, la mayoría de las pacientes no le dan importancia a dichos trastornos y por lo tanto no acuden a consultar al médico.

Los problemas menstruales son producto de ciclos o desórdenes anovulatorios causados a nivel de ovario (resistencia o insuficiencia ovárica), por anomalías en eje H-P-O (anovulación crónica) o anomalías en el metabolismo de esteroides. En estas pacientes la secreción de PROG puede estar ausente al no formarse el cuerpo lúteo en la anovulación, o la secreción ser insuficiente para estimular en forma adecuada al endometrio en mujeres con *fase lútea inadecuada*.

Ez

No se encontró diferencia significativa entre las medias de ninguno de los 4 grupos, debido a las mismas razones que en el análisis 1.

ANALISIS 5

El grupo problema se divide en varios grupos en cuanto a su fertilidad o capacidad reproductiva

P R O B L E M A	GRUPO 0 = GRUPO CONTROL (MUJERES SIN PROBLEMAS MENSTRUALES Y FERTILIDAD DESCONOCIDA) N=32	
	GRUPO 1 = GRUPO DE PACIENTES CON PROBLEMAS MENSTRUALES Y FERTILIDAD DESCONOCIDA	N=11
	GRUPO 2 = GRUPO DE PACIENTES CONSIDERADAS INFERTILES	N= 9
	GRUPO 3 = GRUPO DE PACIENTES CON ESTERILIDAD PRIMARIA	N=19
	GRUPO 4 = GRUPO DE PACIENTES CON ESTERILIDAD SECUNDARIA	N=16
	GRUPO 5 = GRUPO DE PACIENTES DE FERTILIDAD CONOCIDA CON PROBLEMAS MENSTRUALES	N=23

$$H_0: \bar{x}_0 = \bar{x}_1 = \bar{x}_2 = \bar{x}_3 = \bar{x}_4 = \bar{x}_5$$

$$H_1: \bar{x}_0 \neq \bar{x}_1 \neq \bar{x}_2 \neq \bar{x}_3 \neq \bar{x}_4 \neq \bar{x}_5$$

ANALISIS DE VARIANCIA

< = 0.05

HORMONA	Grupo	\bar{x}	DESU. ESTANDAR	Prob>F'	Parejas	
LH mUI/ml	0	5.9665	3.2681	0.8159 ***	0-1	2-3
	1	7.1788	4.6875		0-2	2-4
	2	8.1966	6.4763		0-3	2-5
	3	6.8885	4.2838		0-4	3-4
	4	8.4231	7.2882		0-5***	3-5
	5	12.6652	18.1818		1-2	4-5
FSH mUI/ml	0	5.8568	2.4769	0.8854 ***	0-1	2-3
	1	7.5688	5.1875		0-2	2-4
	2	5.7211	3.1696		0-3	2-5
	3	6.1226	2.7776		0-4	3-4
	4	8.4237	7.2882		0-5****	3-5***
	5	18.3777	25.4838		1-2	4-5
				1-3		
				1-4		
				1-5		

CONTINUA=>

ANALISIS DE VARIANCIA

 $\alpha = 0.05$

HORMONA	Grupo	\bar{X}	DESV. ESTANDAR	Prob>P'	Parejas
PRL ng/ml	0	16.0056	6.5863	0.0070 ***	0-1*** 2-3
	1	33.4781	15.6150		0-2 2-4
	2	28.8822	17.9485		0-3 2-5
	3	24.5657	18.0454		0-4 3-4
	4	7.1425	2.8434		0-5 3-5
	5	19.8869	17.7665		1-2 4-5
PROG ng/ml	0	8.0037	6.4181	0.1297	0-1 2-3
	1	4.7963	8.2126		0-2 2-4
	2	6.5555	6.9182		0-3 2-5
	3	5.9822	6.6483		0-4 3-4
	4	6.2593	8.4878		0-5 3-5
E2 pg/ml	0	106.2489	64.3384	0.3399	0-1 2-3
	1	73.2518	86.5827		0-2 2-4
	2	101.0150	65.4438		0-3 2-5
	3	46.4742	48.4243		0-4 3-4
	4	88.1858	67.7736		0-5 3-5
	5	71.7776	80.7856		1-2 4-5
					1-3
					1-4
					1-5

*** Hay diferencia significativa

TABLA 8. Analisis 5

ANÁLISIS 5

(Análisis de variancia)

FERTILIDAD

En este análisis se divide a las pacientes del Grupo Problema en varios grupos según presenten o no problemas de fertilidad. Las pacientes que tienen problemas de fertilidad se subdividen en tres grupo diferentes :Con Esterilidad primaria (Grupo 3), con Esterilidad secundaria (Grupo 4), y con infertilidad o aborto habitual (Grupo 2). El Grupo 1 incluye pacientes que sólo presentan problemas menstruales y que desconocen su capacidad reproductiva; son mujeres muy jóvenes que no desean embarazarse, no llevan una vida sexual activa, o son núbiles.

El Grupo 5 incluye mujeres, la mayoría multíparas, que pertenecen al Grupo 3 o 4 de edad. El 65 % son mayores de 30 años.

En este análisis se comparan entre sí las medias de cada hormona de los diferentes grupos de pacientes con alteraciones en su función reproductiva y el Grupo Control.

Gonadotropinas

Se encontró que la media del Grupo de pacientes con problemas de menstruales y que no se consideró que tuvieran problemas de fertilidad con anterioridad (1). Estas mujeres, la mayoría multíparas, presentaron una concentración media significativamente mayor que la concentración media de LH y FSH de las mujeres del Grupo Control. Hay una tendencia al hipergonadotropismo, tal vez debido a que la mayoría (90 %) de estas mujeres forman parte del Grupo de edad 4, mujeres entre 33 y 46 años y del Grupo de edad 3, mujeres entre 26 y 32 años. Aproximadamente el 65 % tienen más de 30 años. Es posible que empiece a presentarse los efectos de la senectud

ovárica en estas pacientes y haya una insuficiencia ovárica, quizás en algunas pacientes en forma prematura (menopausia prematura).

También se encontró diferencia significativa entre las pacientes que presenten esterilidad de tipo primario (Grupo 3) y las pacientes que forman parte del Grupo 5, pero sólo para FSH. La concentración media de las pacientes con esterilidad primaria es significativamente menor al compararla con la del Grupo 5. Las pacientes del Grupo 3 son más jóvenes, los problemas de fertilidad pueden estar más bien asociados a anovulación crónica (hipogonadotropismo, normogonadotropismo y concentración baja de FSH). También se debería observar esta diferencia entre el Grupo 5 y el Grupo 2 de pacientes infértiles pero el tamaño de muestra del Grupo 2 es muy pequeño.

Prolactina

Se encontró diferencia significativa entre las medias del Grupo de pacientes con problemas menstruales y fertilidad desconocida (Grupo 1) y el Grupo Control, siendo la concentración media de PRL significativamente mayor respecto al Control. Las pacientes del Grupo 1 tienen problemas menstruales bastante severos, y son la causa que las obliga a consultar al médico, en algunas de ellas hay amenorrea, en otras hipermenorrea o sangrados disfuncionales (hemorragias), y además galactorrea, casi todas estas pacientes son muy jóvenes; lo cual explica la fertilidad desconocida; algunas son núbiles o no tienen una vida sexual activa y por lo tanto no acuden al médico por problemas de fertilidad, sino como antes mencionamos sólo por problemas menstruales, acompañados o no por galactorrea. Estas pacientes tienden a la hiperprolactinemia que se relaciona con anovulación.

En otras condiciones, los pacientes del Grupo 1 presentarían seguramente problemas de fertilidad.

Progesterona

No se encontró diferencia significativa entre las medias de los 5 grupos analizados. Por lógica deberíamos haber encontrado una concentración mucho menor de PROG en las pacientes que presentan esterilidad primaria, secundaria e infertilidad, las cuáles están relacionadas con ya sea la anovulación o la fase lútea inadecuada y en las cuales la secreción de PROG es nula o insuficiente a pesar de formarse el cuerpo lúteo después de la ovulación. Así mismo, a pesar de que las pacientes del Grupo 1 no se quejan, ni se preocupan de su fertilidad, ya sea porque no intentan embarazarse, no tienen vida sexual activa o son núbiles, es casi seguro que si intentaran embarazarse, estas pacientes tendrían problemas para conseguirlo. Los niveles promedio de PROG son más bajos en los 5 grupos problema al compararlos con la concentración del Grupo Control, sin embargo esta diferencia no es significativa.

E2

No se encontró diferencia significativa entre las medias de ninguno de los 5 grupos, debido a las mismas razones que en el análisis 1. La desviación estándar es muy alta, no es posible realizar inferencias estadísticas adecuadas.

6. DISCUSION DE RESULTADOS

GONADOTROPINAS (LH y FSH)

Las Gonadotropinas hoy en día son medidas comunmente en suero por medio de inmunoensayos, principalmente para fines diagnósticos, estando entre los más comunes la cuantificación por medio de ELISA, ya sea por el principio de sandwich o el principio de competencia, así como la medición por RIA. (60)

A pesar de que las gonadotropinas se secretan en forma pulsátil, su determinación en una sola muestra sérica puede ser de gran ayuda para el médico al buscar un diagnóstico en pacientes que presentan alteraciones en su función reproductiva. Niveles de FSH por arriba de 30 mUI/ml generalmente indican una insuficiencia ovárica. Un nivel elevado de LH, con niveles bajos o normales de FSH son característicos en el ovario poliquístico y en forma menos común con un cuadro clínico característico, podrían indicar una insensibilidad androgénica completa. Por lo general los niveles de LH son mayores de 25 mUI/ml en más del 80 % de las pacientes que presentan ovario poliquístico (PCO) cuando por primera vez acuden a consulta. (42, 43, 61)

Niveles bajos de las gonadotropinas (LH y FSH) en una mujer con *amenorrea* nos sugiere una disfunción hipotalámica o hipofisiaria y puede ir acompañada de niveles bajos de estrógenos (E₂). Cuando se consideran bajos los niveles de las dos gonadotropinas o si esta presente *hiperprolactinemia* o *galactorrea*, deben de realizarse estudios craneales de la silla turca para detectar la posible presencia de un tumor hipofisiario. (53)

La elevación de las gonadotropinas pueden ser resultado de tumores hipofisarios productores de gonadotropinas o

neoplasias ectopicas productoras de gonadotropinas o por falta de respuesta ovárica, resistencia a las gonadotropinas, senilidad ovárica, etc. (53)

Un aumento de FSH con más de 30 mUI/ml, nos indica insuficiencia ovárica. La realización de un cariotipo solo se indica en mujeres jóvenes (menores de 30 años). (60)

En las pacientes del Grupo Problema observamos 4 pacientes No. 31,55,59 y 69) que tienen concentraciones muy elevadas de FSH, y a la vez pudimos observar que se detectaban concentraciones muy bajas tanto de PROG como de E₂, por lo que podemos confirmar una insuficiencia ovárica en las cuatro pacientes, En estas pacientes también se observan concentraciones altas de LH, debido a que al no secretarse esteroides, no se llevan a cabo la retroalimentación negativa que detenga la secreción de gonadotropinas por parte de la hipófisis.

Observamos otras 8 pacientes (13,14,40,45,50,51,66 y 73) donde las gonadotropinas están aumentadas (FSH < 30mUI/ml pero mayor de 8 mUI/ml considerada como el límite normal en la fase lútea), así como también se observa un valor menor de 0.55 ng/ml en la concentración de PROG en las 8 y E₂ en niveles bajos en 6 de ellas, por lo que podemos decir que probablemente estas pacientes también tengan una insuficiencia ovárica.

Después de haber realizado varios análisis estadísticos y comparar entre sí los valores promedio de LH y FSH entre la Población Control y la Población Problema y subgrupos de la misma, observamos que había una tendencia hacia el *Hipergonadotropismo* en la Población Problema. Podríamos decir que en esta población se encuentra un gran porcentaje de mujeres mayores de 30 años, hasta 46 años. Muchas de ellas probablemente perimenopaúsicas, tienden al hipergonadotropismo por falta de respuesta ovárica. Sin embargo, no podemos

descartar que algunas otras pacientes (más jóvenes), presenten anovulación crónica asociada a otros patrones de secreción gonadotrófica en la hipófisis.

La anovulación crónica se debe a desacoplamientos en el eje H-P-O y a alteraciones a nivel hipófisis e hipotálamo y se asocia a tres patrones de secreción gonadotrófica por parte de la hipófisis: 1) *hipogonadotrófica*, 2) *normogonadotrófica* y 3) *inapropiado incremento del radio LH:FSH* (aumento de LH)

La anovulación crónica puede ser causada tanto por defectos en el sistema hipotálamo hipofisiario, como defectos en el metabolismo de esteroides y hormonas protéicas. Bajo estas circunstancias ocurre una gran variedad de manifestaciones clínicas, incluyendo desbalance de andrógenos y estrógenos que reflejan cambios funcionales en los ovarios o de origen extraovárico. Esto trae consigo retroalimentación inadecuada que afecta la secreción de gonadotropinas. (60)

Anovulación crónica hipotalámica. Disfunción en la secreción pulsátil de la GnRH. Defectos en la función integral del SNC-hipotálamo del sistema o eje H-P-O.

Anovulación crónica hipofisiaria. Defectos o disfunción de los gonadotropos.

Anovulación crónica por retroalimentación inapropiada.

1) Uso de anticonceptivos, 2) Producción excesiva de estrógenos en forma extraglandular, 3) Exceso de andrógenos (suprarrenal u ovárico), 4) Tumores productores de andrógenos o estrógenos, 5) Desórdenes autoinmunes.

Anovulación crónica por retroalimentación inapropiada causada por disfunciones periféricas y centrales.

1) Ovario poliquístico, 2) Exceso de producción cortisol y andrógenos (síndrome o enfermedad de Cushing), 3) Deficiencia o exceso de hormonas tiroideas, 4) Exceso de Prolactina u hormona del crecimiento y 5) Malnutrición. (60)

PROLACTINA

Según varios estudios realizados se considera que cerca del 75 % de las mujeres con amenorrea y galactorrea tienen hiperprolactinemia y como cerca del 15 % de mujeres amenorreicas tienen hiperprolactinemia, las concentraciones de PRL deben de obtenerse siempre en todos los casos de mujeres anovulatorias. Además la galactorrea puede estar presente en un 5 a 10 % en mujeres con un ciclo menstrual normal, en las cuales en más del 90 %, la concentración de PRL es normal, indicando que algunas mujeres anovulatorias consideradas normoprolactinemicas aparentemente tienen una respuesta exagerada a estímulos que provocan la liberación de PRL.

(37)

Muchos endocrinólogos consideran necesario la toma de una serie de muestras a diferentes intervalos de tiempo o en distintas ocasiones con el objeto de obtener los niveles de PRL basal, ya que esta es secretada en forma pulsátil. (60)

La forma ideal para la toma de muestra para la cuantificación de la PRL sería al despertar la paciente, sin estar en situaciones estresantes y sin haber tomado ningún tipo de medicamento que pudiera interferir en la cuantificación. Se ha demostrado que ciertas drogas pueden aumentar la secreción de la PRL, como son las fenotiazinas, los anticonceptivos, antidepresivos, la reserpina, estrógenos, etc. Disminuye al administrar progestágenos y Dopamina, agonistas de la Dopamina y corticosteroides. (39)

La medición de la PRL es muy importante en mujeres amenorréicas o anovulatorias, así como en aquellas pacientes que presentan secreción láctea sin haberse embarazado o galactorrea y que probablemente tengan hiperprolactinemia.

(18)

Se han realizado grandes esfuerzos para saber la incidencia que tiene la secreción anormal de PRL en mujeres con

infertilidad sin explicación conocida, sin embargo no se ha podido concretar algún resultado. Se ha sugerido que la hiperprolactinemia moderada nocturna esta presente frecuentemente en algunas mujeres con ciclos menstruales regulares e infertilidad sin explicación. (60)

Se sabe que la TRH induce la liberación de la PRL, cuando se detecta hiperprolactinemia o presencia de galactorrea en una paciente, es conveniente determinar la concentración de TSH o la realización de un perfil tiroideo, en el que se determina por lo menos la concentración de TSH, T₃ y T₄. La respuesta de la PRL sérica hacia la TRH puede ser evaluada al administrar esta última por vía intravenosa. La concentración de PRL y TSH pueden ser medidas en las mismas muestras séricas. Debe de considerarse al Hipotiroidismo como la posible causa de la hiperprolactinemia. (23, 60)

La hiperprolactinemia puede ser el dato más temprano de tumoración *adenohipofisaria*; niveles aumentados de PRL alertan al médico sobre la posibilidad de un neoplasma hipofisario, siendo mayor la sospecha en mujeres con galactorrea donde se hayan descartado otras posibles causas, así como por la presencia de otras anomalías endocrinas. En estas pacientes debe hacerse una evaluación radiográfica de la silla turca, sin embargo debe de considerarse que la hipófisis aumenta de tamaño también en el hipotiroidismo primario debido a una hiperplasia. (41, 59)

Debe hacerse notar el hecho de que los niveles de PRL en pacientes con un tumor hipofisario secretor de PRL son significativamente más altos que los de las mujeres con galactorrea. (17)

En pacientes que se sospecha un hipopituitarismo se requiere de exámenes dinámicos para evaluar la función de la

hipófisis. El diagnóstico de un tumor hipofisario no puede establecerse con un solo examen, muchos pacientes con hipopituitarismo responden normalmente a estímulos o agentes que provocan o inhiben la liberación de hormonas hipofisarias liberadores, otros sólo muestran síntomas relacionados con el tumor (dolor de cabeza o trastornos visuales). La administración de hormonas liberadoras sintéticas de hormonas hipofisarias son de gran valor para evaluar el funcionamiento de la glándula. (51, 60)

En aquellas pacientes que se ha diagnosticado una lesión hipofisaria se ha establecido que es imperativo determinar el funcionamiento del eje tiroideo y el suprarrenal. (60)

En las pacientes Control sólo hay una que tiene mas de 25 ng/ml de PRL, tal vez debido a ciertos estímulos como el estrés, ejercicio, administración de algunos medicamentos, estímulo del pezón, coito, etc.

En las pacientes Problema son 25 pacientes (el 32 %) que tiene arriba de 25 ng/ml de PRL, a estas pacientes se les indicaría un perfil tiroideo, y si presentaran gonadotropinas bajas, radiografías de la silla turca.

La *Hiperprolactinemia* se relaciona con la anovulación y el *Hipogonadotropismo*. Sin embargo en el Grupo Problema se observó una tendencia al hipergonadotropismo relacionado con anovulación por insuficiencia ovárica en las pacientes, muchas de ellas perimenopáusicas.

La *Hiperprolactinemia* esta relacionada con el hipogonadotropismo, ya que la PRL reduce la intensidad, frecuencia y amplitud de la secreción pulsátil de la LH. La hiperprolactinemia inhibe la actividad de la LHRH al interactuar con los sistemas Dopaminérgicos y Opioides hipotalámicos. (35, 60)

Las pacientes 40,65 y 92 presentaron galactorrea y amenorrea secundaria, a ellas se les indicaría radiografía de la silla turca, y aunque en ellas se encuentran las gonadotropinas elevadas o normales, se sabe que existen también tumores hipofisarios secretores de gonadotropinas.

El papel que desempeña la PRL en la regulación de la función ovárica es poco conocido en la actualidad. Puede ser que la PRL participe en la regulación de la esteroideogénesis en los ovarios y que la hiperprolactinemia interfiera en dicha función. Se ha encontrado que la concentración de PRL en el fluido folicular de los ovarios varía marcadamente junto con el tamaño folicular cuando no hay cambios en los niveles circulantes de PRL, las concentraciones más altas de PRL se encuentran en el fluido de folículos pequeños, encontrándose de 5 a 6 veces más alta que en suero. Las concentraciones de PRL son más bajas (aproximadamente iguales a las concentraciones en suero) en folículos ya maduros. MacNatty y Sawers demostraron que la secreción de PROG en cultivos de células de la granulosa obtenidas de folículos ováricos humanos, está casi completamente inhibida por la acción de la PRL. Esto sugiere que las concentraciones de PRL en las fases tempranas del crecimiento folicular inhiben la secreción de PROG y los niveles más bajos de PRL en folículos maduros, permiten la secreción de PROG. (35, 60)

Esto podría ser la explicación de la relación entre la hiperprolactinemia asociada con la anovulación, problemas menstruales y por tanto con la infertilidad en las pacientes que presentan concentraciones altas de PRL. La concentración alta de PRL ejerce un efecto inhibitorio sobre el eje hipotálamo-hipófisis-ovárico. (60)

El 54 % de las pacientes con hiperprolactinemia presentaron secreción nula de la Progesterona (menos de

0.55 ng/ml) y un 35 % secreción baja de Ez (menor de 30 pg/ml). Sin embargo a pesar de que la PRL afecta o inhibe la secreción de LHRH y por lo tanto de FSH y LH (hipogonadotropismo), no se presentaron casos en los cuales pudiéramos corroborar esta afirmación.

PROGESTERONA

En al mayoría de las pacientes con Oligomenorrea (más del 60 %) a las que se les determinó la PROG se encontró por debajo de 0.55 ng/ml, que es la mínima concentración que detecta el aparato, por lo que nos damos cuenta que muchas de ellas tiene quizás algún problema en el eje hipotálamo-hipófisis-ovárico y anovulación crónica, insuficiencia ovárica o trastornos en los niveles y metabolismo de esteroides; los cuáles tienen como reflejo a la anovulación que acarrea con sí la irregularidad menstrual en estas pacientes y por consecuencia problemas de fertilidad.

El 60 % de las pacientes con oligomenorrea tiene problemas de fertilidad, siendo esta la razón principal por la cual acuden a consultar al médico y que representan casi el 75 % del total de pacientes entrevistadas.

Un valor de PROG por arriba de 3 ng/ml es indicativo de que se ha producido la ovulación. En la fase lútea media algunos autores consideran que la concentración de PROG debe de aumentar por lo menos a 10 ng/ml entre la ovulación y la subsecuente menstruación; por lo tanto niveles más bajos indican producción insuficiente de Progesterona por el cuerpo lúteo. Esta deficiencia trae consigo una *fase lútea inadecuada*. (60)

El término de *fase lútea inadecuada*, puede aplicarse a una fase con un intervalo corto de tiempo entre la ovulación y la

menstruación, con niveles relativamente normales de PROG, o más comunmente una fase lútea de duración normal con niveles bajos de PROG. Ambos casos dan como resultado una estimulación inadecuada del endometrio. La fase lútea inadecuada puede presentarse en ciclos aislados en mujeres normales, y solamente si esta condición se repite frecuentemente es que puede ser considerada como un factor significativo de infertilidad. Aproximadamente un 4 % de las mujeres con infertilidad tienen fase lútea inadecuada y esta incidencia aumenta con un historial de aborto habitual. Las causas pueden ser muchas; niveles bajos de FSH en la fase folicular, así como de LH y FSH en la ovulación pueden estar implicados. (80)

Al comparar los niveles de PROG entre el Grupo Control y las pacientes del Grupo Problema, a pesar de que la concentración media es menor en las pacientes problema, no se encontró diferencia significativa, sin embargo al comparar por separado sólomente las pacientes con amenorrea secundaria y oligomenorrea en el análisis 3, se encontró que era significativamente menor la concentración media de PROG respecto a la media del Grupo Control debido a que las primeras probablemente tienen : Una alteracion en el eje hipotálamo-hipófisis-ovario, una alteración en la función de los ovarios (insuficiencia o resistencia ovárica) o en el metabolismo y niveles periféricos de los esteroides y por lo tanto no se presenta la ovulación o el endometrio no es estimulado en forma adecuada.

Dentro de las pacientes del Grupo Problema más del 70 % de las pacientes tienen problemas de fertilidad probablemente consecuentes a anovulación crónica o a una insuficiencia ovárica con anovulación aguda o por alteración en los niveles de esteroides. Estos transtornos por lo general son acompañados de problemas munstruales como la amenorrea, oligomenorrea y sangrados disfuncionales. Los problemas de

Dismenorrea pueden estar asociados a una deficiencia de producción de PROG por parte del cuerpo lúteo (fase lútea inadecuada). La dismenorrea raramente ocurre en ciclos anovulatorios. Se sabe también que el endometrio secretor en la menstruación se relaciona con la producción de prostaglandinas que si es excesiva causa la dismenorrea debida a espasmo del miometrio y los vasos. (60)

Observamos en las pacientes que por lo general la Dismenorrea acompaña a otros problemas menstruales.

La anovulación y oligo-ovulación son la causa de que se instauren problemas menstruales como sangrado disfuncional uterino, metrorragia o hipermenorrea, menorragia, amenorrea e hipomenorrea, así como oligomenorrea, donde se observa deficiencia o ausencia de producción de PROG.

ESTROGENOS (ESTRADIOL)

La determinación de los niveles de hormonas esteroides puede realizarse tanto en suero como en orina. Hoy en día, las concentraciones séricas de estas hormonas se realiza casi exclusivamente con inmunoensayos por competición (1, 36)

Al obtener las concentraciones de Ez que es el estrógeno de mayor actividad, tanto en el Grupo Control como en el Grupo Problema, encontramos una gran variación entre los niveles de Ez, esto se debe al rango tan amplio de valores de este esteroide. Se reporta que el rango normal en la fase lútea va desde 30 a 200 pg/ml. (Tabla 1, pág. 71)

En las mujeres del Grupo Control se encontraron niveles desde 0 hasta 203 ng/ml; en las pacientes del Grupo Problema desde 0 hasta 264 ng/ml y las desviaciones estándares entre los datos de los dos grupos fueron de 64.34 y 74.29,

respectivamente, por lo tanto al realizar distintos análisis, pruebas T y análisis de variancia en los cuales se compararon las medias del Grupo Control con los del Grupo Problema que a su vez se dividió en diversas poblaciones de interés; sin embargo en ninguna de las comparaciones se observó diferencia significativa, por la discrepancia entre datos.

Cuando ocurre la ovulación, y hay una estimulación continua del endometrio por parte de los estrógenos, el endometrio se engruesa relativamente. No obstante sin ovulación y PROG, el endometrio anovulatorio es muy frágil y se desprende superficial e irregularmente, dando como resultado una hemorragia anormal (sangrado disfuncional uterino o hemorragia muy irregular). (60)

En mujeres perimenopáusicas, muchos de sus folículos son capaces de producir estrógenos, pero no de progresar hasta la ovulación y producción de PROG. Esto produce menstruación anormal o irregular y amenorrea. Así pues la declinación de la función folicular e insuficiencia ovárica que causa producción inadecuada de estrógenos y alteración de la ovulación, puede provocar disfunción menstrual. (60)

La producción temporal e inadecuada de estrógenos puede no provocar el crecimiento endometrial causando amenorrea. Sin embargo la amenorrea puede aparecer apesar de que la producción de estrógenos sea adecuada, ya que si se presenta anovulación y ausencia de PROG, no se produce la maduración del endometrio, ni la menstruación. (60)

La menorragia y metrorragia pueden ser causadas por una producción inadecuada de estrógenos. Los folículos ováricos en decadencia, con una producción inadecuada de estrógenos puede dar como resultado a hemorragia disfuncional por privación de estrógenos. (2, 11, 40)

La anovulación perimenopáusica puede también causar menorragia o metrorragia, ya que en la anovulación, los estrógenos pueden estimular al endometrio en forma continua, causando a veces hiperplasia endometrial y un riesgo aumentado de carcinoma de endometrio. (2, 11, 40)

Pacientes con amenorrea

En las mujeres con amenorrea, primero que nada hay que descartar la posibilidad de un embarazo, o si hay anomalías en los conductos que permiten la secreción menstrual. Si se cree que se debe a una disfunción endocrina por lo general se indica por lo menos la determinación de PRL, FSH, y TSH. Un aumento de TSH indicaría un hipotiroidismo y una concentración baja de TSH hipertiroidismo, así como también puede observarse un aumento en la concentración de PRL, liberadas por la TRH. (60)

Un aumento de FSH con más de 30 mUI/ml, nos indica insuficiencia ovárica. Si la PRL, TSH y FSH están dentro de los límites bajos de los rangos normales, debe de repetirse las pruebas después, tomando en cuenta el estado clínico de cada paciente. (60)

Para diferenciar entre desórdenes como el PCO y disfunción hipotálamo-hipofisiaria, se deben determinar los niveles de las hormonas tiroideas si es que hay evidencia de disfunción tiroidea, con niveles bajos o altos en la TSH. Sería recomendable la medición de Testosterona a aquellas pacientes que tengan un historial clínico compatible con PCO, aunque no presenten hirsutismo. La medición de los niveles circulantes de LH pueden ser de gran ayuda para distinguir PCO de disfunción o insuficiencia hipotálamo-hipofisiaria, los niveles de LH aumentan, aunque no siempre en el PCO, por lo que el ratio LH/FSH aumenta también. Los niveles de FSH pueden encontrarse bajos o normales. (60)

Radiografías de la silla turca están indicadas cuando las dos gonadotropinas están bajas. (60)

Dentro del Grupo Problema sólo encontramos pacientes con amenorrea secundaria, ninguna con amenorrea primaria. Por lo general la amenorrea primaria ocurre en mujeres con obstrucciones o defectos anatómicos que impiden la salida del sangrado menstrual, o en mujeres con hipogonadismo hipergonadotrófico relacionado con una insuficiencia gonadal primaria. La amenorrea primaria es más común en mujeres jóvenes que presentan alteraciones en su desarrollo. (60)

En el presente trabajo no se encontró ninguna paciente que tuviese amenorrea primaria, no porque esta condición no sea común, sino porque estas pacientes son generalmente detectadas antes de solicitar la realización de ensayos hormonales. La disfunción es anatómica, por obstrucción o carencia de los conductos y órganos relacionados con el flujo menstrual; o por insuficiencia gonadal primaria, relacionada comunmente con alteraciones citogenéticas del cromosoma X. Las anomalías citogenéticas en productos viables como el síndrome de Turner, de Klinefelter, mosaicismos, disgenesia gonadal, Insuficiencia ovárica primaria, etc; presentan hipogonadismo hipergonadotrófico, causado por una insuficiencia gonadal. Estos individuos presentan por lo general infantilismo o pubertad retardada, asociada con amenorrea primaria. Sin embargo el infantilismo y la pubertad retardada también puede presentarse en individuos con hipogonadismo hipogonadotrófico y anovulación crónica con retraso constitucional causado por diversas enfermedades como: *Enfermedad de Cushing, Síndrome de Kallmann's, Tumores, Anorexia nerviosa, Hipotiroidismo, Malnutrición Malformaciones congénitas, Formas idiopáticas y genéticas de deficiencia hipofisaria, Hiperprolactinemia, etc.* (60)

SANGRADO DISFUNCIONAL UTERINO

La asociación entre el sangrado disfuncional uterino y la anovulación es bien conocida. La variación en la duración de los ciclos y/o la cantidad del sangrado, se deben a una disminución de la respuesta ovárica a la estimulación de las gonadotropinas, resultando una maduración irregular de los folículos ováricos. El defecto primordial en pacientes jóvenes con sangrados anovulatorio se debe a una deficiencia en el sistema Hipotálamo-hipofisiario, en cambio en mujeres cerca de la menopausia, el sangrado disfuncional uterino se debe primordialmente a la declinante capacidad funcional del ovario. Por lo general en las primeras se encuentran niveles fluctuantes de LH, estrógenos y andrógenos. La LH y estrona se elevan por lo general. Parece ser que la causa inicial del sangrado disfuncional uterino en estas mujeres es la inapropiada retroalimentación positiva de los estrógenos sobre la hipófisis. Los niveles inadecuados de estrógenos y PROG producen el sagrado disfuncional. (2, 40)

La perimenopausia precede a la menopausia y se inicia con características clínicas que reflejan una reducción de la función ovárica que incluyen reducción de la fertilidad, alteración del ciclo menstrual y quizá la aparición de síntomas vasomotores. Las irregularidades menstruales que van de amenorrea a menorragia y metrorragia son la causa principal por la que acuden al médico las mujeres que están en el período perimenopáusico. (40)

En el sangrado disfuncional uterino se deben de descartar causas locales y generalizadas que incluyen complicaciones de embarazo (aborto, embarazo ectópico, mola hidatidiforme) y defectos de coagulación. Otros posibles factores son el hemangioma, cuerpo extraño en la vagina, traumatismo.

vaginitis grave. Las causas uterinas incluyen leiomioma, pólipos cervicales, adenomiosis, etc. Las causas ováricas varían de neoplasia a ovario poliquístico e insuficiencia ovárica prematura. También puede deberse a adenosis o cáncer cervical y vaginal. (2, 40)

Las causas generalizadas incluyen endocrinopatías (endocrinopatía tiroidea, adrenal, hiperprolactinemia); patología generalizada (diabetes, trastornos renales, tuberculosis); medicamentos; y factores de estilo de vida.

(2)

Las pruebas a solicitar en estas pacientes con frecuencia incluyen una biometría hemática completa para valorar la magnitud de la pérdida de sangre y pruebas de coagulación. Otras pruebas a considerar son, químicas sanguíneas, y pruebas más específicas como es el perfil Ginecológico Hormonal, el perfil Tiroideo, la ultrasonografía abdominal y pélvica, tomografía o resonancia magnética de cráneo en presencia de niveles elevados de PRL, o galactorrea. (2, 40)

Como esta condición puede estar asociada a miomas submucosos, polipos endometriales, hiperplasia endometrial, carcinoma endometrial; se recomiendan exámenes histereoscópicos y biopsia endometrial. (60)

Disfunción Tiroidea

En las entrevistas se detectaron 35 pacientes del Grupo Problema que posiblemente tuvieran alguna disfunción tiroidea. Aproximadamente a un 43 % de las pacientes del grupo problema se les realizó un Perfil Tiroideo que incluye la determinación de la *hormona hipofisaria estimulante del tiroides (TSH)*, las *hormonas tiroideas Triyodotironina (T₃)* y la *Tiroxina (T₄)*, así como la cuantificación sérica de la *globulina fijadora de la tiroxina (TBG)* y el índice de *Tiroxina libre (TBK)*.

Después de analizar los resultados, se encontraron :
15 de las pacientes pueden considerarse eutiroides
9 pacientes posiblemente hipertiroideas
11 pacientes posiblemente hipotiroideas
Ver Apéndice, Tabla B.

Tanto el *hipertiroidismo*, como el *hipotiroidismo* se asocian con distintos desórdenes menstruales, que van desde el sangrado uterino excesivo y prolongado, hasta el cese completo de la menstruación. La deficiencia o el exceso de las hormonas tiroideas induce cambios significativos en el metabolismo y la interconversión de *andrógenos* y *estrógenos*. Así la anovulación crónica resulta de una retroalimentación inapropiada en estos pacientes. En las pacientes con Hipertiroidismo se encuentra con mayor frecuencia anovulación crónica con *amenorrea*, *oligomenorrea* y reducción en la fertilidad. En el hipotiroidismo se encuentra comunmente el sangrado disfuncional uterino anovulatorio o menorragia.
(60)

En el Hipertiroidismo, las concentraciones de *Testosterona* se elevan y se incrementa significativamente su conversión a *androstenediona*. Consecuentemente se incrementan en plasma el estradiol y la estrona. La elevación de los niveles de estrógenos trae como consecuencia una retroalimentación inapropiada, resultando en *ciclos anovulatorios* (*amenorrea*) con niveles altos de LH y niveles normales de FSH. Los niveles de estrógenos y LH pueden estar dos o tres veces más altos que en mujeres eutiroides. (60)

En el Hipotiroidismo la conversión de *androstenediona* a *testosterona* se incrementa, así como se mejora la aromatización de la *testosterona* a *estradiol* y *androstenediona*. Se ve alterado el metabolismo del *estradiol*, con la preferencia de la formación de *estriol*. Al verse

alterado el metabolismo de andrógenos y estrógenos puede presentarse una liberación inapropiada de gonadotropinas con anovulación crónica y frecuentemente *sangrado disfuncional*.

(60)

INFERTILIDAD

Se han encontrado evidencias de que el envejecimiento del eje H-P-O puede jugar un papel importante en la aneuploidia relacionada con la edad de la mujer. La dinámica de las gonadotropinas puede jugar un papel importante en la aneuploidia relacionada con la edad materna. La ovulación retrasada o la prolongación del periodo preovulatorio del ciclo traen consigo anomalías en la meiosis I con la producción de gametos no balanceados y por lo tanto con la aneuploidia. La transmisión de rearrreglos, deleciones, translocaciones cromosómicas y defectos en la segregación meiótica pueden resultar en gametos no balanceados. (9, 34)

Dentro de la evaluación de la infertilidad (aborto habitual) y esterilidad en parejas se sabe que son frecuentemente causa de cigotos no balanceados, es decir con un complemento cromosómico no balanceado de los gametos masculino o femenino. (60)

Las anomalías citogenéticas en el número cromosómico (aneuploidias, poliploidias) o en su estructura son causa común de infertilidad o abortos habituales, por errores gametogénicos y cigotos no balanceados, por lo que el médico deba descartar anomalías citogenéticas en las parejas antes de sospechar causas endocrinas o inmunológicas. Sin embargo, si la mujer presenta signos clínicos que indiquen una posible disfunción endocrina como por ejemplo, problemas menstruales, se recomienda la evaluación de su estado hormonal ginecológico. (60)

La infertilidad en la mujer puede ser causada comúnmente por obstrucción o daño tubárico en las trompas de falopio y puede asociarse a una historia clínica en la que la paciente presenta inflamación pélvica, abortos, ruptura del apéndice, embarazo ectópico, cirugía en las trompas, etc. La *Histereosalpinografía* es la prueba de primer opción en estas pacientes, y si es necesaria, la laparoscopia. (60)

Otras posibles causas son los desórdenes en la ovulación, ya sea *oligo-ovulación* o *anovulación* en las pacientes que presentan problemas menstruales. La *oligo-ovulación* resta posibilidades a estas mujeres de embarazarse ya que la ovulación es muy irregular. Si no ocurre la ovulación no se forma el cuerpo lúteo, por lo tanto no se secreta PROG y el endometrio no es estimulado adecuadamente por esta hormona, además de que el folículo ovárico degenera y es imposible que se lleve a cabo la fecundación. (60)

Para saber si ha ocurrido la ovulación puede ser por medio de cartas de temperatura basal, ya que la temperatura corporal se incrementa durante la ovulación; la biopsia endometrial y examen del moco cervical que nos ayudan a determinar si el endometrio ha sido estimulado en forma adecuada en la fase lútea por la PROG; y aún más importante es la cuantificación de los niveles de PROG que nos indican si ocurrió la ovulación. (11, 60)

Los niveles de PROG en circulación indican si ha ocurrido la ovulación. Si la secreción ha sido inadecuada en la fase lútea, los niveles de PROG serán deficientes, trayendo como consecuencia una estimulación inadecuada del endometrio.

La fase lútea inadecuada se aplica a dos casos : que la fase lútea sea muy corta (menor de 11 días, entre la ovulación y la menstruación), o en forma más común que la secreción de PROG sea deficiente a pesar de que la fase lútea tenga una duración normal. (60)

Las causas de la fase lútea inadecuada pueden ser múltiples. Niveles bajos de FSH durante la fase folicular del ciclo, y niveles bajos tanto de FSH como LH en el periodo donde debe de ocurrir la ovulación, pueden estar implicados. La hiperprolactinemia se encuentra comunmente asociada a la fase lútea inadecuada. (60)

La fase lútea inadecuada puede sospecharse en mujeres que tienen ciclos menstruales normales y esterilidad inexplicable, mujeres con fase lútea muy corta y mujeres infértiles con un historial de aborto habitual. (60)

Otra causa común de infertilidad o esterilidad en la mujer es la endometriosis que puede envolver a los ovarios y bloquear la motilidad en las trompas de Falopio e impedir la salida del huevo de la superficie ovárica. La endometriosis se asocia comunmente a dismenorrea. (14, 50)

7. CONCLUSIONES

La disfunción menstrual es el síntoma más característico y comun de una función reproductiva alterada en la mujer, y esta disfunción se asocia frecuentemente a problemas de fertilidad. Estos problemas son los dos motivos más importantes por los cuales una mujer con una posible disfunción endocrina acude a consultar al médico.

Las alteraciones en la función reproductiva se vuelven más frecuentes conforme aumenta la edad de la paciente, debido a diversos factores que van desde los fisiológicos, como es la senectud ovárica, instauración de la menopausia, la actividad sexual, embarazos, etc; hasta los psicológicos (situaciones de estrés emocional) y sociales.

El Perfil Ginecológico Hormonal , es importantísimo en la

evaluación de pacientes en las que se sospecha una disfunción endocrina la cual afecta directamente la función reproductiva de estas mujeres, aunque hay que también considerar la importancia de otros estudios como el perfil tiroideo y la evaluación suprarrenal en estas pacientes; desde luego después de haber hecho una evaluación cuidadosa de cada paciente, elaborando una historia clínica y tratando de llegar a un diagnóstico previo que permita al médico solicitar los exámenes adecuados que le ayuden a llegar a un diagnóstico acertado y definitivo.

Además de las hormonas LH, FSH, PRL, Prog y Ez, dentro del perfil ginecológico se podría incluir a otras hormonas como la Testosterona, la 17-OH Progesterona; sin embargo, la realización de estos ensayos se sujetan a casos más específicos, como sería en la evaluación de hirsutismo para la primera, y la evaluación de un posible síndrome de Cushing para la segunda.

Las hormonas tiroideas y su fisiopatología son muy importantes. La disfunción tiroidea ocurre de cuatro a cinco veces más frecuente en las mujeres que en los hombres. Esta disfunción interviene en la fisiología de la reproducción, por lo que es muy importante evaluarla en aquellas pacientes que se sospeche dicha disfunción, presentando cuadros clínicos característicos ya sea de hipertiroidismo o de hipotiroidismo. (60)

Es importante incluir a la PRL dentro del perfil ginecológico, por tener un papel dentro de la regulación de la esteroidogénesis en los ovarios; una hiperprolactinemia puede interferir en dicha función, así como también en la liberación de la LHRH por medio de una inhibición dopaminérgica, trayendo consigo un hipogonadotropismo. Además se sabe que puede interferir en la producción de PROG en los ovarios (60)

Las cinco hormonas fueron determinadas por medio de inmuncensayos basados en el principio de de ELISA/sandwich; para LH, FSH y PRL; y el Principio de Elisa/competición para PROG y Ez. Es importante indicar que los anticuerpos detectan la presencia de un antígeno (hormona), sin embargo los anticuerpos no nos proporcionan información alguna sobre la real actividad biológica de la hormona (antígeno) que está siendo medida. El hecho importante es que al medir hormonas peptídicas las cuales pueden circular como prohormonas, moléculas grandes y pesadas que son inactivas así como metabolitos pequeños con poca o ninguna actividad biológica, además de la hormona activa circulante. Lo ideal sería que al seleccionar un inmuncensayo a practicar, se desarrolle también un test relacionado con la bioactividad de la hormona. Desafortunadamente esta relación ideal entre inmunoreactividad y bioactividad casi nunca se toma en cuenta en la práctica. Además casi todas las hormonas se secretan en forma pulsátil y muchas varían durante el día y la noche en respuesta a varios estímulos exógenos y endógenos. A pesar de estas limitaciones no hay que menospreciar los valores obtenidos en una muestra sanguínea que pueden ser de gran ayuda antes de proceder a aplicar pruebas más sofisticadas.

En este estudio analizamos una población de mujeres que tenían un problema en su función reproductiva, cuya etiología era muy diversa. Encontramos diferencias entre los niveles hormonales medios del Grupo Control y el Grupo Problema.

Si que la etiología involucra alguna glándula del sistema endocrino o alguna de las hormonas que se producen en ella, por lo general encontramos alteraciones en las concentraciones hormonales, ya sea o niveles altos o niveles bajos de ellas, dependiendo de la fisiopatología correspondiente que involucre el eje, sistema, o glándula afectada y las hormonas que están relacionadas.

APENDICE

Perfil Tiroideo

TEST	Principio del test	Intervalos de referencia
TSH	ELISA/SANDWICH	Eutiroidismo: 0.25-3.1 μ U/ml
TBG	ELISA/COMPETICION	Eutiroidismo: 9.6-10.5 μ U/ml
TBK o TBI	ELISA/COMPETICION modificada	Eutiroidismo: 0.75-1.25 Hipertiroidismo: < 0.75 Hipotiroidismo: > 1.25 Concentracion alta de TBG: > 1.25
T ₃	ELISA/COMPETICION	Eutiroidismo: 0.8-1.26 ng/ml Hipertiroidismo: > 2.8 ng/ml Hipotiroidismo: < 0.8 ng/ml
T ₄	ELISA/COMPETICION	Eutiroidismo: 5-11.5 μ g/dl Hipertiroidismo: < 5 μ g/dl Hipotiroidismo: > 11.5 μ g/dl

TABLE A. TESTS QUE INCLUYE EL PERFIL TIROIDEO, PRINCIPIO DEL TEST E INTERVALOS DE REFERENCIA PARA CADA UNO.

Perfil Tiroideo

EU = EUTIROIDEO
 NIPER = HIPERTIROIDEO
 NIPO = HIPOTIROIDEO

Num. de paciente	TSH μU/ml	TBG μg/ml	TBM TBI	T3 ng/ml	T4 μg/dl	
3	2.89	19.38	1.02	1.02	6.99	NIPER
4	2.14	12.20	0.81	0.94	5.22	EU
5	3.20	13.21	0.83	0.92	5.80	NIPO
17	2.98	10.20	1.13	1.16	5.54	EU
20	1.39	10.25	0.82	1.35	5.00	EU
21	1.44	12.17	0.99	1.11	4.24	NIPO
23	2.47	9.13	0.94	1.57	0.62	NIPER
28	1.44	12.00	0.93	1.27	10.11	EU
34	2.41	9.60	0.90	1.53	9.10	EU
35	1.13	8.94	1.03	1.23	0.30	NIPER
37	0.80	9.63	0.57	2.40	13.85	NIPER
39	1.26	8.21	1.12	1.41	9.24	NIPO
43	2.26	10.60	1.28	1.50	9.12	EU
44	2.35	9.94	1.26	1.63	9.75	EU
45	1.30	9.84	1.23	2.15	9.56	EU
48	0.77	18.18	1.25	1.53	0.40	EU
49	1.24	16.23	1.20	2.02	11.44	EU
50	2.89	16.00	1.23	1.26	7.26	EU
56	0.65	17.49	1.20	0.70	3.40	NIPO
58	6.35	18.67	1.17	1.79	11.67	NIPER
61	16.76	18.17	1.40	1.79	8.27	NIPER
63	1.32	18.02	1.23	2.56	13.14	NIPER
64	0.40	24.57	1.28	2.43	16.63	NIPER
65	0.82	18.23	1.24	1.57	10.90	EU
68	2.47	20.17	1.28	2.35	2.30	NIPER
69	2.07	23.40	1.35	2.35	14.79	NIPER
70	1.17	19.20	1.20	1.14	12.35	NIPER
71	1.87	18.02	1.13	1.35	4.50	NIPO
72	4.64	20.70	1.33	2.10	11.01	NIPER
73	3.02	12.92	1.13	1.38	6.50	EU
79	10.00	17.43	1.21	1.67	11.50	NIPO
80	2.80	15.77	1.10	1.43	10.75	EU
81	4.59	15.40	1.77	1.15	9.92	NIPO
85	5.43	20.05	0.80	1.23	11.34	NIPO
89	1.67	17.00	0.96	0.97	9.72	EU

TABLA B. RESULTADOS DEL PERFIL TIROIDEO REALIZADO A 35 PACIENTES CON POSIBLE DISFUNCION TIROIDER

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Abraham G.E. The application of steroid immunoassay to gynecologic endocrinology. In Taymor ML, Green TH Jr(eds). Progress in Gynecology. Vol VI. New York, Grune and Stratton, 1975, p 111.
- 2.- Altchek Albert. Hemorragia uterina disfuncional en la adolescente. The Female Patient. 16: 4:53, 1993.
- 3.- Bardin C.W.; Lipsett MB. Testosterone and androstenedione blood production rates in normal women and women with idiopathic hirsutism or polycystic ovaries. J Clin Invest. 46:891, 1967.
- 4.- Baxter D. John; et al.(1983): Endocrinología y Metabolismo. Editorial McGraw-Hill. México D.F.; 95, 711-773.
- 5.- Beastall G.H.; y cols. LH. Ann Clin Biochem. 24:246-262, 1987.
- 6.- Board J.A.; Storlazzi E.; Schneider V. Nocturnal prolactin levels in infertility. Fertil Steril. 36:720, 1983.
- 7.- Boroditisky R.S.; Faiman C. Galactorrhea-amenorrhea due to primary hypothyroidism. Am. J. Obstet Gynecol. 116:661, 1973.
- 8.- Brisman R.; Hughes J.E.D.; Holub D.A. Endocrine function in 19 patients with empty sella syndromc. J. Clin Endocrinol Metab. 34:570, 1971.
- 9.- Brook J.D.; Gosden R.G.; Chandley A.C. Maternal aging and aneuploid embryos. Human Genet. 66:41-45, 1984.

- 10.- Canfield C.J.; Bates R.W. Nonpuerperal galactorrhea. N Engl J Med. 273:897, 1965.
- 11.- Coulam C.B.; Annegers J.F.; Kranz J.S. Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. Obstet Gynecol. 3:189, 1993.
- 12.- Cooley A. Denton; et al. (1986): Escuela de la Salud (La Salud) Editorial UTEHA. Volumen 7, 11 y 12. México-Italia.; 582-672, 967-1053, 1062-1072.
- 13.- Daniel W. Wayne. (1987): Bioestadística. Primera Edición. Editorial Limusa. México D.F.; 283-312.
- 14.- DeLeon F.D.; Vijayakumar R.; Brown M.; Rao C.V.; Schultz G. Peritoneal fluid volume, estrogen, progesteron, prostaglandin and epidermal growth factor concentrations in patients with endometriosis. Obstet Gynecol. 68:189, 1986.
- 15.- DeVane G.W.; Gusick D.S. Bromocriptine therapy in Normoprolactiemic women with unexplained infertility and galactorrea. Fertil Steril 46:1026, 1986.
- 16.- Farmacéuticos Lakeside. Perfil Ginecológico (Una Visión Integral). Lakeside Boehringer Mannheim. Vol 10: 1-23, 1993.
- 17.- Fournier P.R.J.; Desjardins P.D.; Friesen H.G. Current understanding of human prolactin physiology and its diagnostics and therapeutic applications: A review. Am J Obstet Gynecol. 118:337, 1974.
- 18.- Frantz A.G. Prolactin. New Engl J Med. 298:201-207, 1978.

19.- Griffin E.; James M.D. (1982): Endocrinología y Metabolismo, Manual de Endocrinología. Editorial McGraw Hill. México; 1-37, 131-185.

20.- Guyton C. Arthur. (1986): Tratado de Fisiología Médica. Séptima Edición. Editorial Interamericana McGraw-Hill. México; 959-986.

21.- Harsoulis P.; Marshall J.C.; Kuku S.F.; Burke C.W.; London D.R.; Fraser T.R. Combined test for assesment of anterior pituitary function. Br Med J. 4:326, 1973.

22.- Jacobs L.S.; Snyder P.J.; Utiger R.D., Daughaday W.H. Prolactin respose to thyrotropin releasing hormone in normal subjects. J Clin Edocrinol Metab. 36:1069, 1973.

23.- Jaffe R.B.; Yuen G.H.; Keye W.R. Jr.; Midgley A.R. Physiologic and pathologic profiles of circulating human prolactin. Am J Obstet Gynecol. 177:757, 1973.

24.- Job J.C.; Garnier P.E.; Chaussain J.L.; Milhaud G. Elevation serum of gonadotropins after realising hormone injection in normal children and in patients with disorders of puberty. J. Clin Edocrinol Metab. 35:475, 1972.

25.- Jones G.E.; Aksel S.; Wentz A.C. Serum progesteron values in the lutheal phase defects. Obstet Gynecol. 56:26, 1974.

26.- Jubiz William. (1988). Endocrinología clínica. Segunda Edición. Editorial El Manual Moderno. México; 1-150, 479-518.

27.- Judd H.L.; Hamilton C.R.; Barlow J.J.; Yen S.S.C.; Kliman B. Androgenand gonadotropin dynamics in testicular feminization syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 34:229, 1972.

- 28.- Judd S.J.; Lazarus L.; Smythe G. Prolactin secretion by metoclopramide in man. J Clin Endocrinol Metab. 33:873, 1971.
- 29.- Kaupplin A.; Leinonen P.; Vikho R; Ylostalo P.; Metoclopramide induced hyperprolactinemia impairs ovarian follicle maturation and corpus luteum function in women. J Clin Endocrinol Metab. 54:955, 1982.
- 30.- Kleinberg D.L.; Noel G.L.; Frantz A.H. Chlorpromazine stimulation and L-Dopa supression of plasma prolactin in man. J Endocrinol Metab. 33:873, 1971.
- 31.- Kleitzky D.A.; Davaja V.; Nakamura R.M.; Thorneycroft I.H.; Mishell D.R. Jr. Clinical categorization of patients with secondary amenorrhea using progesterone-induced uterine bleedig ad measuramet of goadotropis levels. Am J Obstet Gynecol. 121:695, 1975.
- 32.- Koreman S.H.; Kirschner M.A.; Lipsett M.B. Testosterone production in normal and virilized women and in women with the Stein-Leventhal syndrome or idiopathic hirsutism. J Clin Endocrinol Metab 25:798, 1965.
- 33.- Loriaux D.L.; Thomson R.H.; Andersen A.E.; Lipsett M.B. Hypothalamic disfunction in patients with anorexia nervosa. Medicine 53:147, 1974.
- 34.- Martin-DeLeon P.A.; Boice M.L. Sperm aging in the male and cytogenetic anomalies. Human Genet. 62:70-77, 1984.
- 35.- McNatty K.P.; Sawers R.S. Relationship between the endocrine enviroment within graafian follicle and the subsequent secretion of progesterone by human granulosa cells in culture. J Endocrinol 66:391, 1975.

- 36.- Midgley A.R. Jr, Niswender G.D. Radioimmunoassays of steroids. Acta Endocrinol Suppl. 147:163, 1970
- 37.- Molitch M.E.; Reinchlin S. Hyperprolactinemic disorders. Disease-A-Month 28:1, 1982.
- 38.- Murray K. Robert; Mayes A.Peter; Granner K.D.; Rodwell W.V. (1988): Bioquímica de Harper. Undécima Edición. Editorial El Manual Moderno. México D.F.; 530-546.
- 39.- Muller E.E. y cols.(1983). Prolactin-Lowering and realising drugs, Mechanism of action and Therapeutic Applications, Drugs 25; 399-432.
- 40.- Nelson M. Lawrence. Progestágenos y disfunción menstrual perimenopáusica. The Female Patient, Excerpta Medica Inc. 17; 5:57, 1993.
- 41.- Pontiroli, A. E. y cols. (1987). Clinical, Endocrine, Roentgenographic and Inmune Characterization of Hyperprolactinemic Women. Int. J. Fert. 32; 81-85.
- 42.-Rebar R.W.; Connolly H.V.Clinical features of young women with hypergonadotropic amenorrhea. Fertil Steril. 53:804, 1990.
- 43.- Rebar R.; Judd H.L.; Yen S.S.C.; Rakoff J.; VandeBerg G.; Naftolin F. Characterization of the innaproopriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. J Clin Invest 57:1320, 1976.
- 44.- Reid R.L.; Leopold G.R.; Yen S.S.C. Induction of the ovulation and pregnancy with pulsatile Luteinizing hormone-releasing factor. dosage and mode of delivery. Fertil Steril. 36:553, 1981.

45.- Ross G.T. (1971): Biological methods for the measurement of gonadotropins in man, and their clinical application. In Sunderman FW Jr (eds). Laboratory Diagnosis of Endocrine Disease. St. Louis, Warren H. Green, Inc.; 138, 1971.

46.- Ryan R.Y. A comparison of biologic and immunologic potency estimates of LH and FSH hormones. Acta Endocrinol Suppl. 142:300, 1969

48.- SAS Inc. (1982): Statistical Analysis System User's guide. Edition 1982 by SAS Institute Incorporation; 113-137, 217-221.

49.- Sassin J.F.; Frantz A.G.; Weitzman E.D.; Kapen S. Human prolactin: 24-hour pattern with increased release during sleep. Science. 177:1205, 1972.

50.- Sgarlatta CS, Hertelendy F, Mikhail G. The prostanoid content in peritoneal fluid and plasma of women with endometriosis. Am. J. Obstet. Gynecol. 147:563, 1983.

51.- Sheldon W.R. Jr; Debold C.R.; Evans W.S.; DeCherny G.S.; Jackson R.V.; Island D.P.; Thorner M.D.; Orth D.N. Rapid sequential intravenous administration of four hypothalamic releasing hormones as a combined anterior pituitary function test in normal subjects. J. Clin Endocrinol Metab. 60:623, 1985.

52.- Siekerman L. y Bruer H. Progesteron. J Clin Biochem. 20:883-892, 1982.

53.- Snyder P.J.; Sterling F.H. Hypersecretion of LH and FSH for pituitary adenoma. J. Clin Endocrinol Metab. 42:544, 1976.

54.- Stites P. Daniel; Stobo D. John y Wells V.J. (1988).
Inmunología Básica y Clínica. Editorial El Manual Moderno.
México D.F.; 584-600.

55.- Tortora J. Gerard; Anagnostakos P. Nicholas (1984).
Tercera Edición. Principios de Anatomía y Fisiología.
Editorial Harla. México. ; 490-502, 515-518.

56.- Tredway D.R.; Mischell D.R. Jr.; Moyer D.L. Correlation
of edometrial dating with luteinizing hormone peak. Am J
Obstet Gynecol.; 117:1030, 1973.

57.- Workshop Report LH/FSH. Boehringer Mannheim (Lakeside);
1991.

58.- Williams H. Robert. (1979). Tercera Edición. Tratado de
Endocrinología. Salvat Editores S.A. Barcelona. España.
Capítulo 2; 464-542.

59.- Yamada T.; Tsukui T; Ikejiri K, Yokimura Y. Volumen of
the sella Turcica in normal subjects and in patients with
primary hipothyroidism and hyperthyroidism. J Clin Endocrinol
Metab. 42:817, 1976.

60.- Yen S.S.C.; Jaffe R.B.; et al.(1991): Reproductive
Endocrinology. Third Edition. W. B. Saunders Company. Printed
in USA. 1016 páginas;

61.- Yen SSC, Tsai CC, Naftolin G, VandenBerg G, Ajabor
L. Pulsatile patters of goadotropin release in subjects with ad
without ovarian function. J Clin Endocrinol Metab. 34:671,
1972.

62.- Yen SSC, Vela P, Rankin J. Inappropriate secretion of follicle stimullatin hormone ad luteinzig hormone in polycystic ovaria disease. J. Clin Edocrinol Metab. 30:435