

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE QUERETARO



FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

TESINA TEORICA

"Hormonas Gonadales"

Que para obtener el Titulo de

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

Presenta

MONICA LUZ VERAZA PEÑALOZA

J50734

QUERETARO, QRO.

1992

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE QUERETARO



FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

TESINA TEORICA

"Hormonas Gonadales"

FACULTAD DE
QUIMICA



BIBLOTECA

Que para obtener el Título de

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

Presenta

MONICA LUZ VERAZA PEÑALOZA

QUERETARO, QRO.

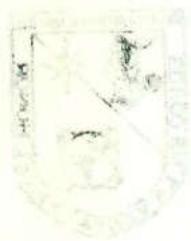
1992

No. Adq. 250734

No. Título

Clas. G. 12. 405

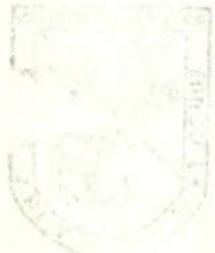
V 476h



FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

SECRETARÍA

UNIVERSITARIA



QUERÉTARO

TESINA TEORICA

"Hormonas Gonadales"

Que para obtener el título de

QUIMICO FARMACEUTICO BIÓLOGO

Presenta

MONICA LUZ VERAZA PEÑALOZA

1983

SECRETARÍA DE C.

" SI YO TUVIERA EL DON DE LAS PROFECIAS
CONOCIENDO LAS COSAS SECRETAS CON TODA CLASE
DE CONOCIMIENTOS, Y TUVIERA TANTA FE COMO
PARA TRASLADAR LOS MONTES, PERO ME FALTARA
AMOR, NADA SOY " .

1 COR 13,2

A MI FAMILIA, EN ESPECIAL A MI MADRE . CON AMOR .

A MI PADRE Y ABUELOS QUE EN PAZ DESCANSAN . CON RESPETO .

A MIS AMIGOS . CON CARINO .

A MIS MAESTROS, EN ESPECIAL A : AL Q.B. SERGIO PACHECO HERNANDEZ .

A LA Q.B. PATRICIA VILLALOBOS A. .

A LA Q.B. MARIA ELENA VILLAGRAN H. .

CON ADMIRACION .

H O R M O N A S G O N A D A L E S .

EL SIMBOLO BIOLOGICO DEL SEXO FEMENINO (♀)
REPRESENTA EL ESPEJO DE MANO DE VENUS,
Y EL DEL SEXO MASCULINO (♂)
EL ESCUDO Y LA LANZA DE MARTE .

I N D I C E

INTRODUCCION	1
HORMONAS EN GENERAL	
HORMONAS GONADALES	
HISTORIA	
ANATOMIA	
HISTOLOGIA	
FISIOLOGIA	
BIOSINTESIS	
CLASIFICACION DE LAS HORMONAS GONADALES Y SU MECANISMO DE ACCION	
CAPITULO 1.- METABOLISMO, DEGRADACION Y EXCRECION DE LAS HORMONAS GONADALES	
EN LA MUJER	14
EN EL HOMBRE	16
CAPITULO 2.- REGULACION DE LAS HORMONAS GONADALES	
CONTROL POSITIVO POR RETROACCION	19
CONTROL NEGATIVO POR RETROACCION	19
FENOMENOS FISIOPATOLOGICOS	21
FARMACOS Y OTRAS SUSTANCIAS QUE ALTERAN LOS NIVELES DE HORMONAS GONADALES.	21
CAPITULO 3.- EFECTOS FISIOLOGICOS DE LAS HORMONAS GONADALES	
EN LA MUJER	
MADURACION PUBERAL	22
CARACTERISTICAS DEL CICLO MENSTRUAL	24
OVOGENESIS	26
ACCIONES BIOLÓGICAS DE ESTROGENOS Y PROGESTERONA	29
EN EL HOMBRE	
MADURACION PUBERAL	31
ESPERMATOGENESIS	32
CAPITULO 4.- DETERMINACION EN EL LABORATORIO DE LAS HORMONAS GONADALES	
METODOLOGIAS	36
DETERMINACION DE HORMONA LUTEINIZANTE (LH)	37
DETERMINACION DE HORMONA FOLICULO ESTIMULANTE (FSH)	39

DETERMINACION DE HORMONA GONADOTROPINA CORIONICA (HCG)	41
DETERMINACION DE ESTRADIOL Y ESTRONA	44
DETERMINACION DE ESTRIOL	47
DETERMINACION DE PROGESTERONA	49
DETERMINACION DE TESTOSTERONA	52
DETERMINACION DE 17 CETOESTEROIDES (17 KS)	55
DETERMINACION DE 17 HIDROXICORTICOIDES (17 OHCS)	57

CAPITULO 5.- UTILIDAD CLINICA DE LAS HORMONAS GONADALES

ESTROGENOS	59
PROGESTERONA	59
TESTOSTERONA	59
HORMONA GONADOTROPINA CORIONICA	59
17 HIDROXICORTICOIDES	60
17 CETOESTEROIDES	60
PREGNANDIOL	60

CAPITULO 6.- PATOLOGIA Y ETIOLOGIA DE LAS HORMONAS GONADALES

EN LA MUJER

SINDROME PREMENSTRUAL	61
ALTERACIONES DE LA FUNCION OVARICA	61
HIPOGONADISMO	61
(SINDROME DE KALLMAN, HIPOPITUITARISMO, SINDROME DE TURNER, MENO- PAUSIA PREMATURA, S.O.P., ESTERILIDAD)	
PUBERTAD PRECOZ, PSEUDOPUBERTAD PRECOZ	65

EN EL HOMBRE

HIPOGONADISMO	66
(PANHIPOPITUITARISMO, EUNUCOIDISMO, SINDROME DE KLINEFELTER Y SUS VARIANTES, ANORQUIA BILATERAL, APLASIA DE CELULAS DE LEYDIG, CRIP- TORQUIDIA, SINDROME DE NOONAN, DISTROFIA MIOTONICA, INSUFICIENCIA DE CELULAS DE LEYDIG EN ADULTO, INSUFICIENCIA DE TUBULOS SEMINIFE- ROS EN EL ADULTO, ESTERILIDAD).	
PRECOCIDAD (ISOSEXUAL Y HETEROSEXUAL), PUBERTAD TARDIA	69

CAPITULO 7.- TRATAMIENTOS

EN LA MUJER	70
(SINDROME DE KALLMAN, HIPOPITUITARISMO, SINDROME DE TURNER, MENOPAUSIA PREMATURA, S.O.P., ESTERILIDAD, PUBERTAD PRECOZ, PSEUDOPUBERTAD PRECOZ,	

ANTICONCEPCION) .

EN EL HOMBRE..... 72

(PANHIPOPITUITARISMO, EUNUCOIDISMO, S. DE KLINEFELTER Y SUS VA--
RIANTES, ANORQUIA BILATERAL, APLASIA DE CELULAS DE LEYDIG, CRIP--
TORQUIDIA, S. DE NOONAN, DISTROFIA MIOIONICA, INSUFICIENCIA DE
CELULAS DE LEYDIG EN EL ADULTO, INSUFICIENCIA DE TUBULOS SEMINI--
FEROS EN EL ADULTO, ESTERILIDAD, PRECOCCIDAD) .

ACRONIMOS UTILIZADOS EN LA TESINA..... 74

BIBLIOGRAFIA..... 75

" H O R M O N A S G O N A D A L E S "

I N T R O D U C C I O N

HORMONAS EN GENERAL

Un rasgo distintivo de los seres multicelulares son los tejidos diferenciados que realizan funciones especializadas necesarias para la supervivencia. Existe una comunicación intracelular que asegura la coordinación de las respuestas necesarias para ajustarse al medio interno y externo en constante cambio. Dos sistemas generales han evolucionado para realizar funciones : SISTEMA NERVIOSO que lleva la conducción de mensajes a través de un sistema estructural fijo y el SISTEMA ENDOCRINO, en el que hormonas secretadas por glándulas-específicas son transportadas como mensajes móviles para actuar en tejidos adyacentes y distantes. (13)

HORMONA significa "iniciar a la actividad".

El humano posee dos tipos de glándulas: endo y exócrinas. Las glándulas exócrinas liberan sus secreciones en conductos que los transportan hacia cavidades o hacia la superficie corporal; incluyen las glándulas sudoríparas, sebáceas, mucosas y digestivas. Las glándulas endócrinas liberan sus secreciones - en el espacio intracelular que rodea a las células secretorias. Después de que ocurre su liberación, la secreción pasa a los capilares y la transporta en la sangre; se incluyen : Hipófisis, el tiroides, las paratiroides, y las suprarrenales: páncreas, ovarios, testículos; el cuerpo pineal y el timo. (25)

HORMONAS GONADALES

HISTORIA

La primera demostración de la actividad hormonal se debe a BERTHOLD quien probó que el trasplante de un testículo en un pollo castrado provocaba el crecimiento de la cresta. CLAUDE BERNARD (1855) por primera vez empleó el término de secreción interna refiriéndose a la secreción hepática de glucosa en sangre. Sin embargo el concepto moderno de secreción endócrina fué formulado por BROWN SEQUARD (1869 - 1889) y comprobado después por BOYLISS Y STARLING (1902). (11)

En 1971 se aisló un peptido lineal con 10 aminoácidos que mostró ser capaz de liberar tanto hormona luteinizante (LH) como hormona folículo estimulante (FSH) en ratas. Ahora llamado hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) u hormona liberadora de gonadotropinas (GNRH). (17)

ANATOMIA

La glándula hipófisis (pituitaria) se localiza dentro de la silla turca del esfenoides en la base del cráneo y se compone principalmente de lóbulos anterior (adenhipófisis) y posterior (neurohipófisis). La hipófisis pesa entre 0.5 y 0.9 gr en una persona normal.

La hipófisis está separada del cerebro por la tienda de la hipófisis, extensión de la duramadre. Entre su cara inferior y anterior y el seno esfenoidal hay una capa delgada de hueso. Las paredes laterales de la silla turca terminan en los senos cavernosos, que contienen las arterias carótidas internas y los nervios craneales. El quiasma óptico se encuentra por delante del tallo hipofisario y encima de la tienda.

El hipotálamo se extiende hacia adelante hasta el borde del quiasma óptico, y hacia atrás hasta incluir los tubérculos mamilares. Por arriba, el surco hipotalámico del tercer ventrículo separa al tálamo del hipotálamo. La base inferior del hipotálamo, redondeada, forma el túbulo cinereum. La porción central de la base (infundíbulo o eminencia media) está formada por el piso del ventrículo y se continúa hacia abajo para dar origen al tallo hipofisario. La comunicación entre hipotálamo e hipófisis anterior es química no física. (8)

OVARIO.- Cada ovario mide alrededor de 4 X 2.1 cm y pesa unos 3 g. Cada uno de ellos está dentro de los dos ligamentos anchos del útero a lo largo de la pared lateral de la pelvis en sentido caudal a su trompa de Falopio -

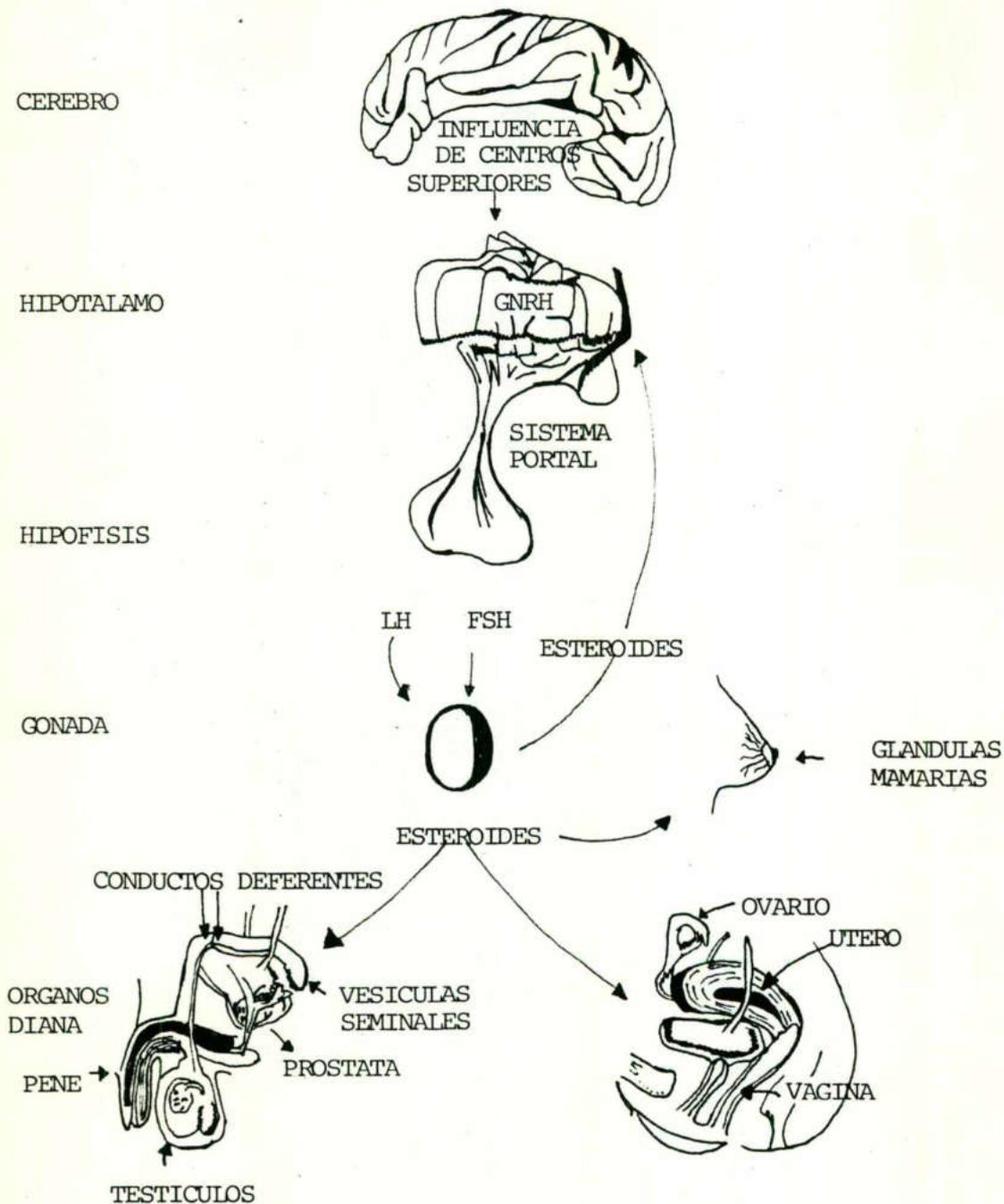
El ovario se divide en tres porciones: 1) Externa o cortical donde se localizan las estructuras foliculares; 2) Interna o medular, compuesta por vasos sanguíneos, linfáticos, tejido nervioso y conectivo; 3) Hiliar que contiene células semejantes a las de Leydig del testículo y que como éstas sintetizan andrógenos. (10 ,11)

TESTICULO.- Los dos testículos están ubicados en el escroto. Cada uno es ovoide, mide alrededor de 5 X 2 X 2 cm, pesa unos 12 g y consiste en varios cientos de lobulillos compactos separados por paredes fibrosas. Cada lobulillo es cónico y su ápice señala el hilio medio del testículo.

El testículo está cubierto de afuera hacia adentro por la túnica vaginalis y la túnica albugínea, la cual emite ramificaciones, que lo subdivide en lóbulos formados por túbulos seminíferos.

Cada túbulo tiene unos 75 cm de largo y 0.2 mm de diámetro. Los túbulos - que contienen el tejido germinativo en donde se producen las células espermáticas, se apoyan en tejido conjuntivo laxo. Este último también contiene las células de Leydig, que secretan andrógeno. (23)

FIG. A. EJE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL-HIPOFISIS-GONADAS-ORGANOS EN VARONES Y MUJERES .



HISTOLOGIA

OVARIO.- Los ovarios tienen innumerables depresiones por la liberación de oocitos, precursores de los ovarios, dichos oocitos son producidos en forma cíclica por la corteza del ovario dentro de vesículas epiteliales esféricas llamadas folículos. Durante toda la fase reproductora de la mujer hasta la menopausia, uno de los folículos que entra en etapa de maduración cada mes en uno u otro ovario madura y sobresale a través de la superficie de la glándula, cada 28 días; lo anterior da lugar a la liberación del oocito secundario, fenómeno llamado OVULACION. El resto del folículo se transforma en una estructura llamada cuerpo amarillo.

Salvo que la mujer se embarace, el cuerpo amarillo deja de funcionar 10 a 12 días después de su formación y a partir de este momento comienza a degenerarse para ser sustituido por un tejido cicatrizal. Esto provoca las depresiones de la superficie ovárica. Si se embaraza la mujer se interrumpe la ovulación, por lo común hasta que nace el bebé y el Cuerpo amarillo sigue su desarrollo y funciona hasta casi el tercer mes de gestación, fecha en que se genera. (7, 11)

TESTICULOS.- Los testículos están compuestos de asas contorneadas de tubulos seminíferos, donde se forman los espermatozoides a lo largo de sus paredes, a partir de las células germen primitivas (espermatogénesis).

Los espermatozoides pasan a través de la cola del epidídimo hacia el conducto deferente. Entran por conductos eyaculadores a la uretra en el cuerpo de la próstata durante la eyaculación. Entre los túbulos de los testículos hay nidos de células que contienen gránulos de lípidos, las células intersticiales de Leydig. (12)

La capa mesotelial es la porción visceral de la túnica vaginal del testículo, cubierta membranosa de un saco seroso evaginado desde el peritoneo. En plano profundo de la capa mesotelial existe una cápsula gruesa de tejido conectivo ordinario (túnica albugínea) de aspecto blanco fibroso. En esta túnica se extienden tabiques fibrosos al interior del testículo y lo subdividen en lobulillos. Los tabiques convergen en el mediastino testicular (borde) aquí se desembocan ambos extremos de los túbulos seminíferos.

Las células de Sertoli son sostén de los túbulos seminíferos. Por fuera de la membrana basal de cada tubo seminífero existe tejido conectivo laxo que contiene una o más capas de células mieloides semejantes a las del músculo liso pero escamosas. (7)

FISIOLOGIA GONADAL

La gametogénesis es responsable de la actividad reproductiva y la secreción de hormonas, influye en el desarrollo de caracteres sexuales secundarios. Ambos son controlados por mecanismos de regulación del sistema hipotálamo-hipofisario.

EJE HIPOTALAMO-HIPOFISIS.- En el hipotálamo se encuentra el centro de regulación de GNRH. Esta hormona, una vez formada por el sistema porta hipofisario y a nivel de adenohipófisis estimula a las gonadotropas para la síntesis y liberación de LH y FSH.

El hipotálamo regula la función hipofisaria por sustancias peptídicas. A su vez el eje hipotálamo-hipofisario recibe señales de retroalimentación de -- los tipos largos y cortos y ultracortos.

TIPO LARGO	:	INHIBINA Y FOLICULOSTATINA
TIPO CORTO	:	LH
TIPO ULTRA CORTO	:	LA ADMINISTRACION DE LHRH

La actividad eje hipotálamo-hipofisario puede ser modificada por señales nerviosas intra o extra hipotalámicas por neurotransmisores (catecolaminas, acetil colina, serotonina), prostaglandinas, histamina, ácido gamma-aminobutírico, etc. Los opiáceos inhiben su secreción en hormonas.

La secreción de gonadotropinas es pulsátil y rítmica, la frecuencia de los ritmos puede ser circadiana, caracterizada por un pico de LH y FSH en el sueño.

(11, 27)

OVARIOS Y TESTICULOS.- (Gónadas). Estas tienen a su cargo la producción de gametos, que son espermatozoides y óvulos respectivamente; las gónadas también llevan a cabo la secreción de hormonas. Los conductos transportan, reciben y almacenan a los gametos, y otros órganos genitales, a los que se denominan -- glándulas accesorias, producen las materias de sostén de los gametos. (25)

BIOSINTESIS DE LAS HORMONAS GONADALES

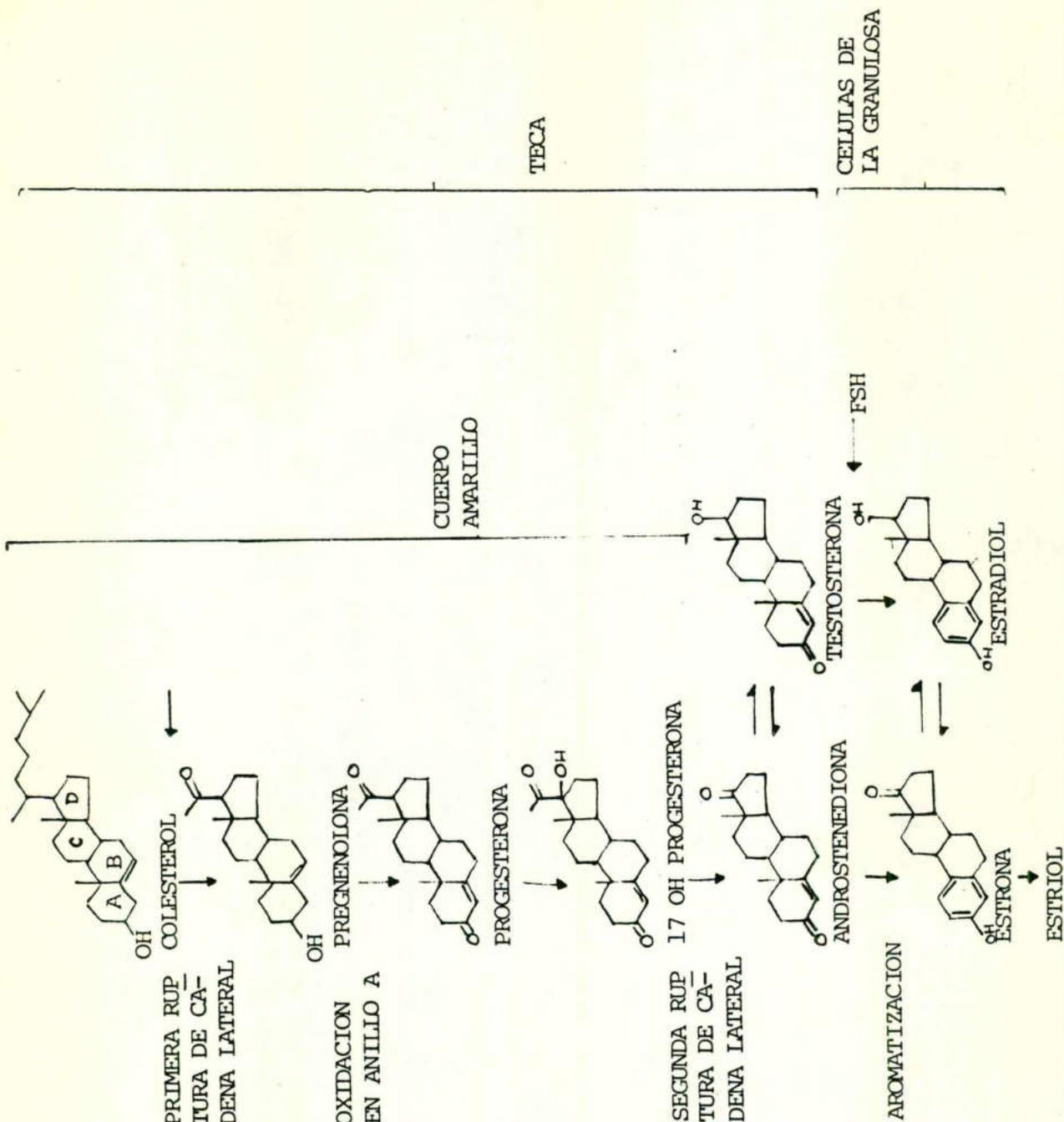
Las hormonas esteroideas se sintetizan a partir del colesterol en la glándula suprarrenal. La molécula del colesterol se divide enzimáticamente en pregnolona, un esteroide de 21 carbonos, precursor de la progesterona producida por una deshidrogenación y desplazamiento de dobles ligaduras y también precursor del esteroide de 19 carbonos dehidroisoandrosterona (dehidroepiandrosterona), un andrógeno y precursor a su vez de los andrógenos producidos normalmente en el testículo. Desde la progesterona o a través de vías alternadas la glándula fabrica mineralocorticoides y glucocorticoides mediante una serie de hidroxilaciones y deshidrogenaciones. (24)

Algunas hormonas pueden ser sintetizadas y secretadas en su forma final, un ejemplo es el estradiol. Otras hormonas son convertidas en moléculas más activas en los tejidos periféricos como es el caso de testosterona a dihidrotestosterona en los tejidos sexuales secundarios. La dehidroepiandrosterona es sintetizada en las suprarrenales y convertida en androstenediona en el hígado. Esta última molécula puede entonces ser convertida a testosterona o a estrona y estradiol en los adipocitos, hepatocitos o en la piel. (17)

OVARIO.- El ovario puede sintetizar colesterol de novo a partir de precursores de dos carbonos, y también utilizar el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) circulantes, como sustrato para la formación de hormonas. Se admite que prácticamente todas las células del ovario posean el complemento enzimático completo necesario para convertir el colesterol en estradiol (FIG. B), sin embargo, los diferentes tipos celulares del ovario contienen cantidades distintas de tales enzimas, de modo que los esteroides sintetizados predominantes varían según los compartimentos. Por ejemplo, el cuerpo amarillo forma principalmente progesterona y 17 hidroxiprogesterona, en tanto que las células de la teca y el estroma convierten el colesterol en los andrógenos androstenediona y testosterona. Las células de la granulosa son particularmente ricas en actividad de aromatasa, enzima que se encarga de convertir los andrógenos en estrógenos utilizando como sustrato los andrógenos sintetizados en las células de la granulosa y en las vecinas de la teca.

(6)

FIG. B. PRINCIPALES VIAS DE SINTESIS DE HORMONAS ESTEROIDEAS EN EL OVARIO AUNQUE PROBABLEMENTE TO- DAS LAS CELULAS OVARIICAS CONTIENEN EL JUEGO COM- PLETO DE ENZIMAS PARA LA FORMACION DE ESTRADIOL A PARTIR DE COLESTEROL, -- LAS CANTIDADES DE LAS DI- VERSAS Y POR ENDE, LAS HORMONAS PREDOMINANTES -- DIFIEREN SEGUN EL TIPO CELULAR. LOS CORCHETES -- MUESTRAN LOS PRINCIPALES COMPLEMENTOS ENZIMATICOS PARA CUERPO AMARILLO, ES- TROMA Y CELULAS DE LA GRANULOSA; EN CONSECUEN- CIA, ESTAS CELULAS PRODU- CEN SOBRE TODO PROGESTE- RONA, ANDROGENO Y ESTRO- GENO, RESPECTIVAMENTE. -- LAS FLECHAS HORIZONTALES MUESTRAN LA ACCION DE LA Y FSH SOBRE ESTAS VIAS.

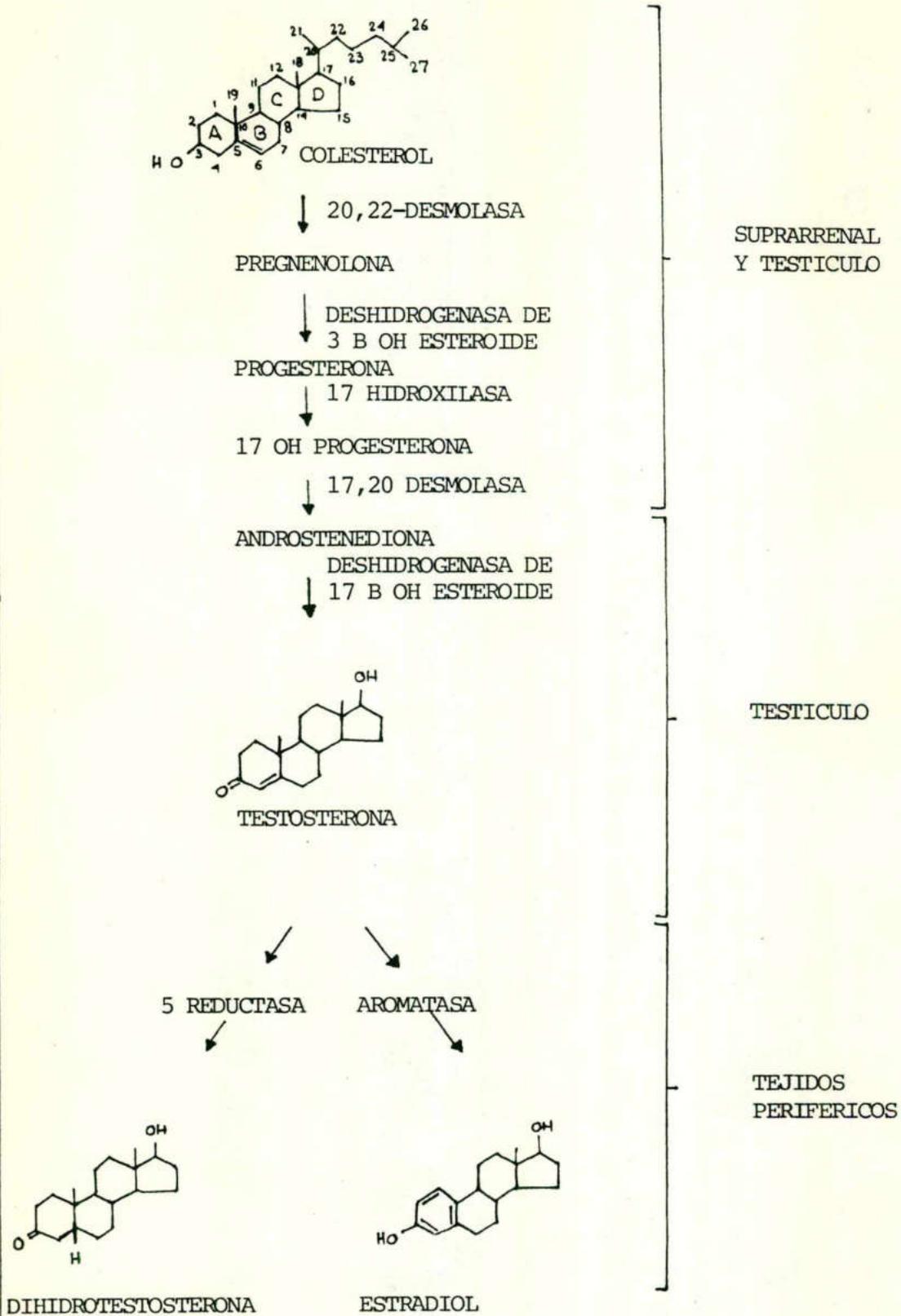


TESTICULO.-En la FIG. C se muestra la vía bioquímica por la cual el colesterol, esterol de 27 carbonos, se convierte en andrógenos y estrógenos. El colesterol puede sintetizarse de nuevo en las células de Leydig o bien, derivarse de proteínas lipídicas del plasma. Se requiere de cinco enzimas o complejos enzimáticos para sintetizar testosterona. En este procedimiento, la cadena lateral del colesterol se rompe en dos, para reducirlo de 27 a 19 carbonos y el anillo A del esteroide adquiere la configuración A⁴-3-ceto. Las cinco enzimas son la 20,22 desmolasa, el complejo 3 B hidroxisteroide deshidrogenasa-A^{4,5}-isomerasa, 17 α hidroxilasa, 17,20-desmolasa y 17 B hidroxisteroide deshidrogenasa. Las primeras cuatro también existen en la suprarrenal.

La reacción limitante de la velocidad en la síntesis de testosterona, es la conversión de colesterol a pregnenolona por la 20,22-desmolasa; la hormona luteinizante (LH) regula la actividad de esta enzima y de otras de esta vía. - En la célula de Leydig se sintetizan pequeñas cantidades de otros esteroides - incluyendo el estradiol.

(15)

FIG. C. FORMACION DE ANDROGENOS EN EL TESTICULO Y SU CONVERSION A OTRAS HORMONAS ACTIVAS EN TEJIDOS PERIFERICOS.



CUADRO NO. I.

CLASIFICACION DE LAS HORMONAS GONADOTROPINAS POR SU MECANISMO DE ACCION

GRUPO I. HORMONAS QUE SE UNEN A RECEPTORES INTRACELULARES

- ESTROGENOS
- GLUCOCORTICOIDES
- PROGESTINAS
- CALCITROL (1,25(OH)₂-D₃)
- ANDROGENOS

GRUPO II. HORMONAS QUE SE UNEN A RECEPTORES DE LA SUPERFICIE CELULAR

A. EL SEGUNDO MENSAJERO ES AMPc

- GONADOTROPINA CORIONICA HUMANA (HCG)
- HORMONA FOLICULO ESTIMULANTE (FSH)
- HORMONA LUTEINIZANTE (LH)
- CATECOLAMINAS β₂-ADRENERGICAS
- GLUCAGON
- CALCITONINA

B. EL SEGUNDO MENSAJERO ES CALCIO O FOSFATIDILINOSITIDOS (O AMBOS)

- HORMONA LIBERADORA DE TIROTROPINA (TRH)
- HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROPINA (GNRH)

HORMONAS DEL GRUPO I. Son lipofílicas y se derivan del colesterol. Después de su secreción, éstas hormonas se unen a proteínas transportadoras, proceso que esquiva al problema de la solubilidad en tanto que prolonga su vida media plasmática de todas las células y encuentra receptores en el citosol o en el núcleo de las células blanco. Se asume el complejo ligando-receptor que es el mensajero intracelular en este grupo.

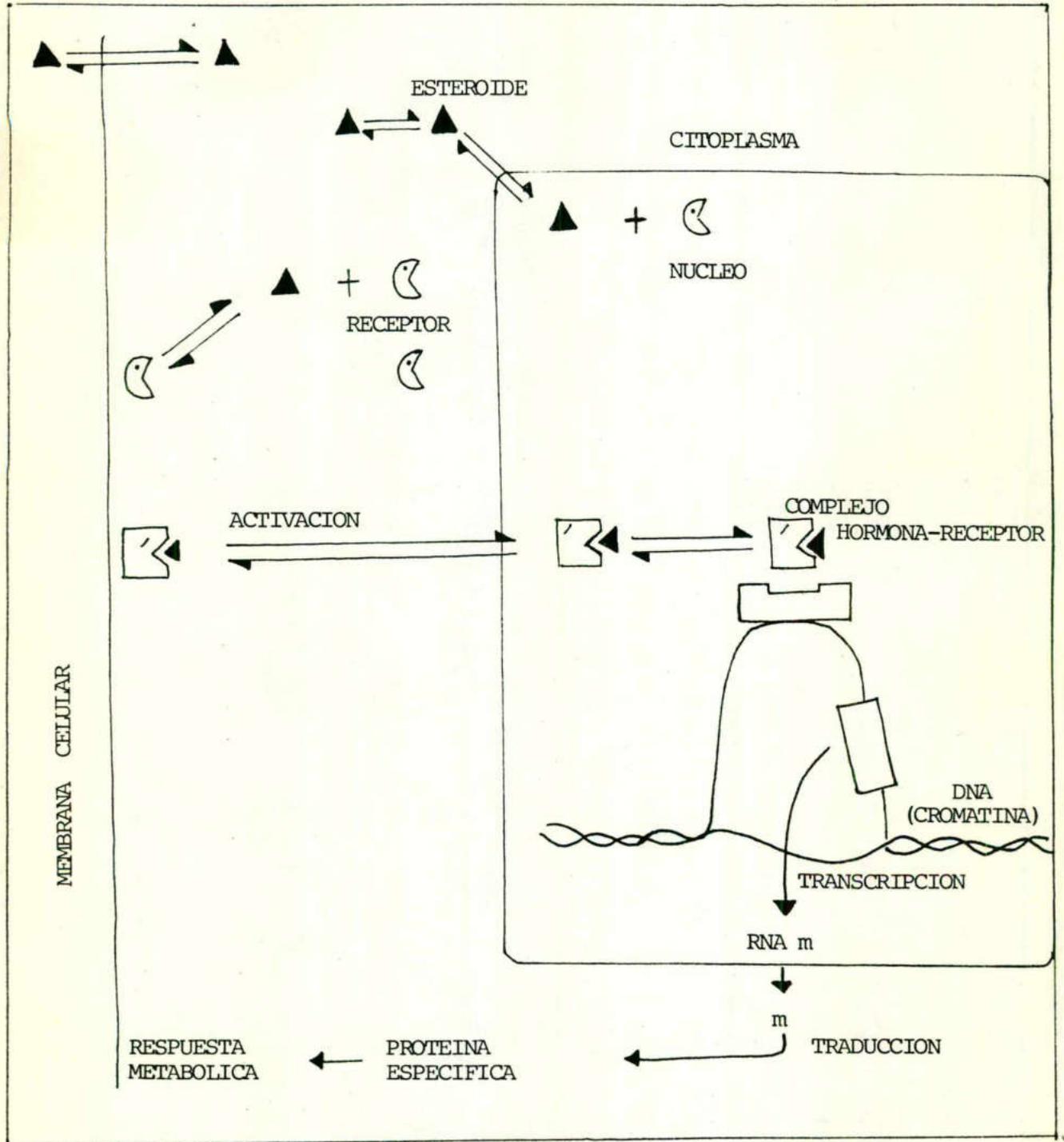
Encuentran un receptor específico, de elevada afinidad en las células blanco. A continuación el complejo hormona-receptor experimenta una reacción de activación o inactivación a genes específicos. Al afectar la transcripción del gen y la producción de los RNAm respectivos, las cantidades de proteínas específicas son cambiadas y son influidos los procesos metabólicos. Aunque no se comprenden bien la transcripción de genes en las células de los mamíferos, un ejemplo de estos requerimientos estructurales se observa en la FIG. D. (13)

CUADRO NO. II.

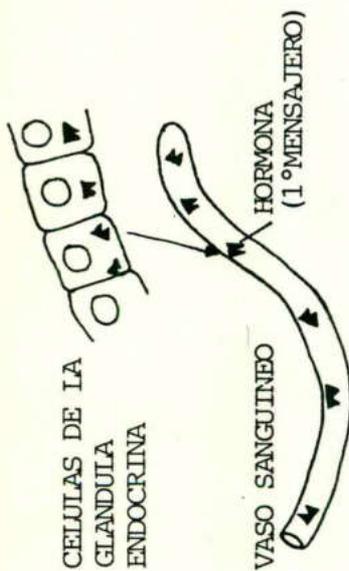
CARACTERISTICAS GENERALES DE LAS CLASES DE HORMONAS

TIPOS	GRUPO I	GRUPO II
	ESTEROIDES	HCG, FSH, LH
SOLUBILIDAD	LIPOFILOS	HIDROFILOS
PROTEINAS TRANSPORTADORAS	SI	NO
VIDA MEDIA PLASMATICA	LARGA (HRS A DIAS)	CORTA (MIN)
RECEPTOR	INTRACELULAR	MEMBRANA PLASMATICA

HORMONAS DEL GRUPO II. Son hormonas hidrosolubles que se unen a la membrana plasmática de la célula blanco. Las hormonas que se fijan a la superficie celular se comunican con los procesos metabólicos intracelulares a través de moléculas intermedias llamadas SEGUNDOS MENSAJEROS (la hormona es el primer mensajero), que son generadas como consecuencia de la interacción entre ligando y receptor. (FIG. D)



a)



b)

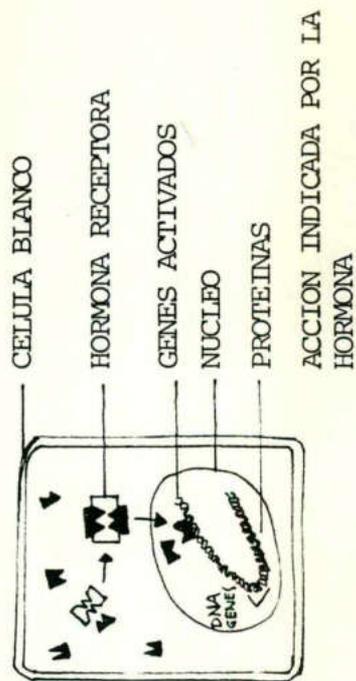
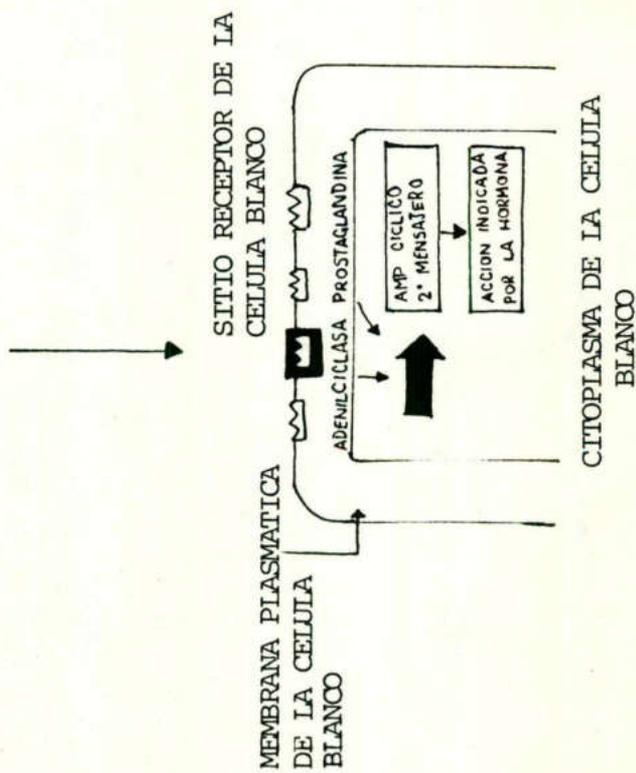
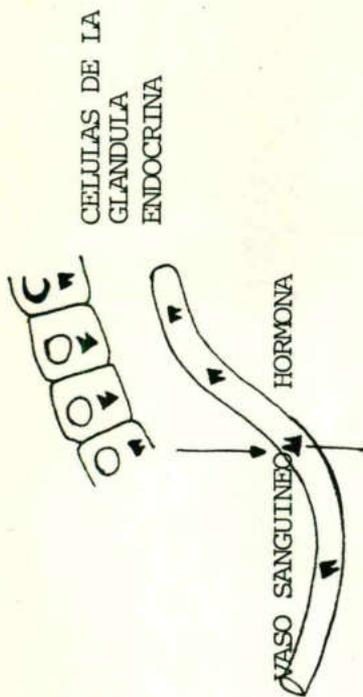


FIG. E. HORMONAS DEL GRUPO II. MECANISMOS PROPUESTOS ACERCA DE LA ACCION HORMONAL:
 a) FUNCION DEL AMP CICLICO; b) ACTIVACION DE GENES.

A fin de transmitir a la célula información correspondiente, la hormona debe unirse al sitio receptor específico en la membrana plasmática (FIG. E) fenómeno que origina aumento de la actividad de la adenilciclase en la membrana señalada. En presencia de la enzima, el ATP se transforma en AMPc, en la célula y este último se difunde por todo el cuerpo celular y actúa como SEGUNDO MENSAJERO, que efectúa una función específica según el mensaje indicado por la hormona.

En el interior de la célula, el AMPc activa las enzimas necesarias para -- que se realice una reacción dada. (25)

METABOLISMO, DEGRADACION Y EXCRECION DE LAS HORMONAS GONADALES

EN LA MUJER

METABOLISMO DE LOS ESTROGENOS. Los estrógenos naturales son esteroides - secretados por las células de la teca interna y la granulosa de folículos ováricos, el cuerpo lúteo, placenta y en pequeñas cantidades por la corteza suprarrenal y testículos. Su formación viene a partir de los andrógenos. También son formados por aromatización de androstenediona en el estroma, así mismo cataliza testosterona en estradiol (FIG. 1.1)

Las células de la teca interna tienen muchos receptores de LH, y esta hormona actúa por vía de AMPc para aumentar la conversión de colesterol a androstenediona. Algo de androstenediona se convierte en estradiol, el cual entra a la circulación. Las células de la teca interna también suministran androstenediona a las células de la granulosa. Las células granulosas tienen muchos receptores de FSH.

Los tejidos del estroma ovárico también pueden elaborar andrógenos en cantidades insignificantes en las mujeres normales menopáusicas. (12)

Los estrógenos circulantes tienen un tiempo de vida media apóx. de 6 min, son captados rápidamente por los tejidos, inactivados por el hígado y el riñón y excretados fundamentalmente en orina y una pequeña parte en heces. Las dos formas básicas son la esterificación hepática con ácido glucurónico y en menor proporción con ácido sulfúrico y la oxidación en el mismo tejido formando compuestos inactivos o menos activos.

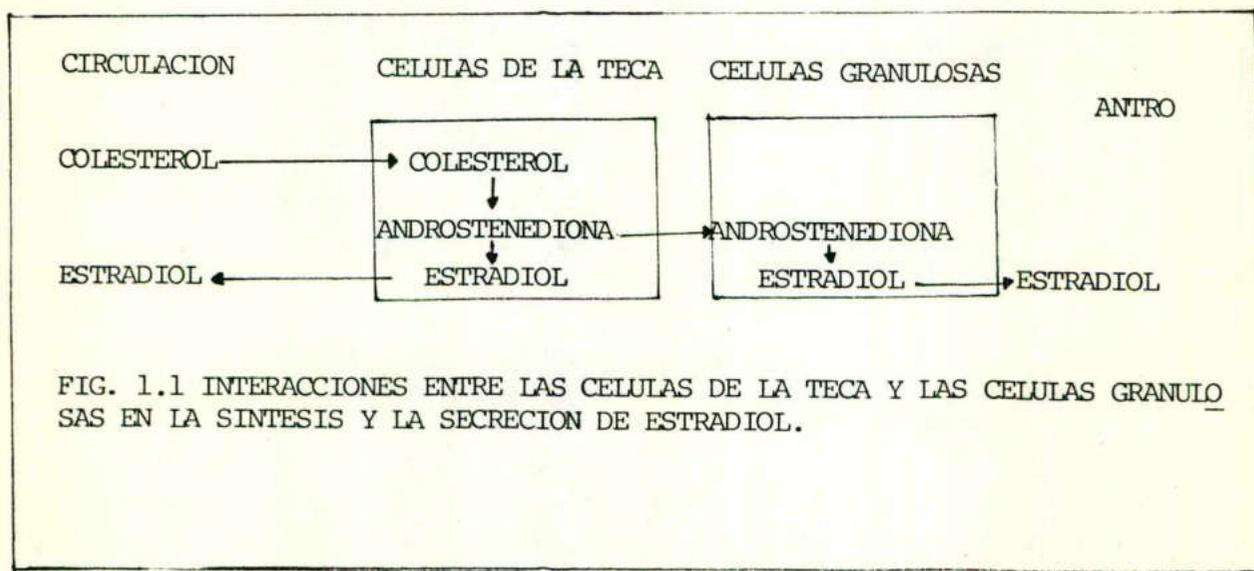


FIG. 1.1 INTERACCIONES ENTRE LAS CELULAS DE LA TECA Y LAS CELULAS GRANULOSAS EN LA SINTESIS Y LA SECRECION DE ESTRADIOL.

La progesterona tiene un tiempo de vida media de 2 min, se cataboliza a nivel hepático y su metabolito principal es el pregnandiol que se excreta en orina conjugado con ácido glucurónico. (11)

El 17 estradiol es el principal estrógeno secretado, está en equilibrio con la estrona en circulación. Esta última es metabolizada a estriol, probablemente en el hígado en su mayor parte. El estradiol es el más potente de los 3 y el estriol es el menos activo.

El 3 % del estradiol en circulación está libre y el resto unido a proteínas (albúmina, globulina fijadora de esteroides gonadales GFG). En el hígado los estrógenos son oxidados o conjugados a glucurónido y sulfato. Cantidades apreciables son secretadas en bilis y reintegradas a la sangre. Hay al menos 10 diferentes metabolitos de estradiol en orina humana. (12, 22)

El pregnandiol, aunque es un producto biológicamente inerte tiene importancia diagnóstica, porque refleja en promedio 10% de la producción endógena de la hormona original: la progesterona. Esta es producida por el cuerpo amarillo en mujeres no embarazadas durante la segunda mitad del ciclo menstrual-prepara al útero para que el huevo tenga la posibilidad de ser fecundado. De no ocurrir esto último, disminuye notablemente la secreción de la hormona, pero de ocurrir la implantación, el cuerpo amarillo secreta más progesterona para preparar al endometrio y al útero, para el embarazo, y así comenzar el desarrollo de la placenta. (16)

EN EL HOMBRE

Los andrógenos circulantes en ambos sexos también pueden convertirse a estrógenos en tejidos extraglandulares. En los hombres, los estrógenos a veces actúan en coordinación con los andrógenos, pero pueden también tener efectos independientes u opuestos a los de éstos. Así, los efectos de la testosterona resultan de una combinación de sus propios efectos más los de los metabolitos activos, andrógenos y estrógenos, derivados de la molécula precursora. En el diagrama de la FIG. 1.2 se ilustra la relación cuantitativa entre andrógenos circulantes y formación de estrógenos en varones jóvenes normales. La producción diaria promedio de testosterona y androstenediona es cercana a 6 y 3 mg respectivamente. Toda producción de estrona (cercana a 66 mg diarios) depende de su formación a partir de precursores circulantes. La producción diaria promedio de estradiol es cercana a 45 µg; un 35% de ella deriva de testosterona circulante, 50% de la estrona y de testículo otro 15%. Cuando se elevan las concentraciones de gonadotropinas, aumenta la secreción testicular de estradiol.

(15)

En la FIG. 1.3 se esquematiza el metabolismo de los andrógenos. La testosterona sirve de precursor a prohormonas circulantes para la formación de dos tipos de metabolitos activos que a su vez median muchos fenómenos fisiológicos que intervienen en la acción de los andrógenos. La testosterona puede reducirse a esteroides 5 α reductasa (dihidrotestosterona) que se encarga de la diferenciación sexual en el hombre y la virilización.

La formación de estrógenos lleva a una hidroxilación, oxidación y eliminación del carbono 19 de la molécula del esteroide. Por cada mol de androstenediona o testosterona a estrona o estriol, se requieren 3 moles de NADPH y 3 moles de oxígeno.

(27)

La concentración plasmática de testosterona en hombres es menor de noche al iniciarse el sueño y mayor temprano por la mañana.

97% de la testosterona en el plasma está unida a proteínas (principalmente en GFG globulina fijadora a esteroides gonadales y albúmina). Una pequeña cantidad de testosterona circulante es convertida a estrógenos en alguna parte del cuerpo; la mayor parte es transformada en 17 KS urinarios y excretada en orina. 2/3 partes de los 17 KS son de origen suprarrenal y 1/3 parte testicular. No todos los 17 KS son andrógenos y no todos los andrógenos son 17 KS.

FIG. 1.2. PRODUCCION DE ANDROGENOS Y ESTROGENOS EN VARONES JOVENES NORMALES. EN LOS RECUADROS SUPERIORES SE MUESTRA LA PRODUCCION DIARIA PROMEDIO DE ANDROSTENEDIONA Y TESTOSTERONA, Y EN LOS INFERIORES, DE ESTRONA Y ESTRADIOL. LOS ESTROGENOS SE FORMAN POR AROMATIZACION EXTRAGLANDULAR (LLAVES) O POR SECRECION DIRECTA POR LOS TESTICULOS. LAS FLECHAS VERTICALES INDICAN LA PROPORCION DE AROMATIZACION EXTRAGLANDULAR DE ANDROGENOS Y LAS HORIZONTALES LA INTERCONVERSION DE ANDROGENOS Y ESTROGENOS POR LA DESHIDROGENASA DE 17 β HIDROXIESTEROIDE. ASI, EL ESTRADIOL PROVIENE DE TESTOSTERONA PLASMATICA, DE ESTRONA Y DE SECRECION DIRECTA POR LOS TESTICULOS.

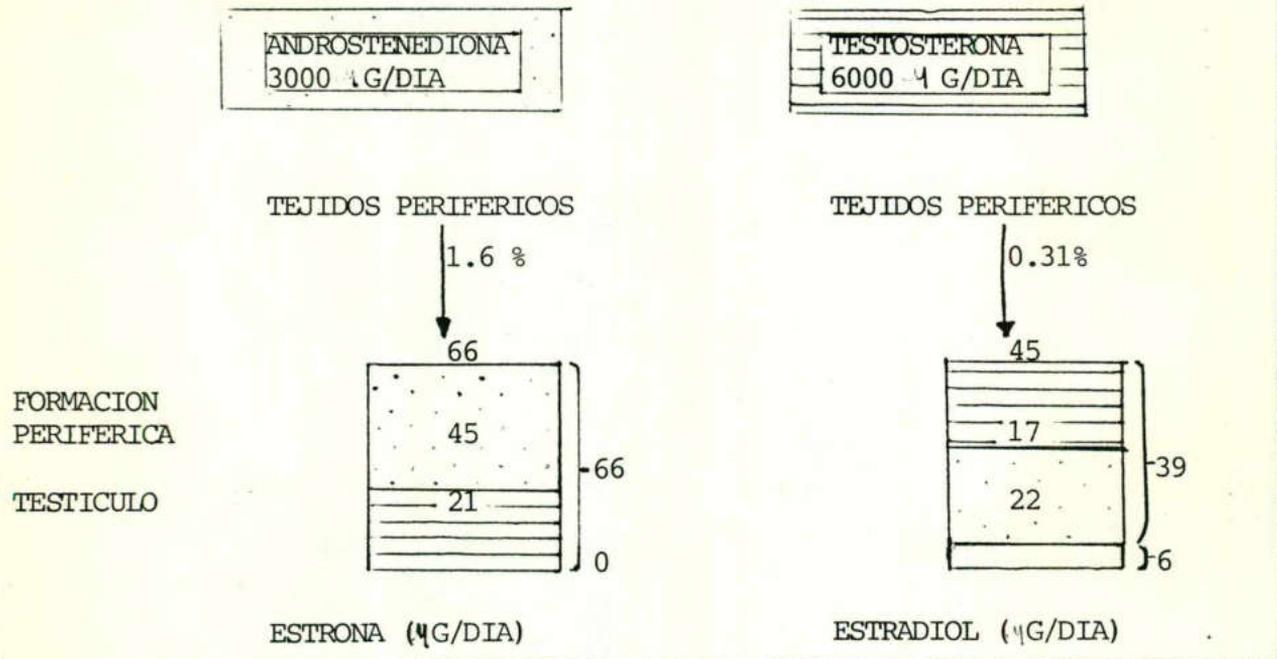
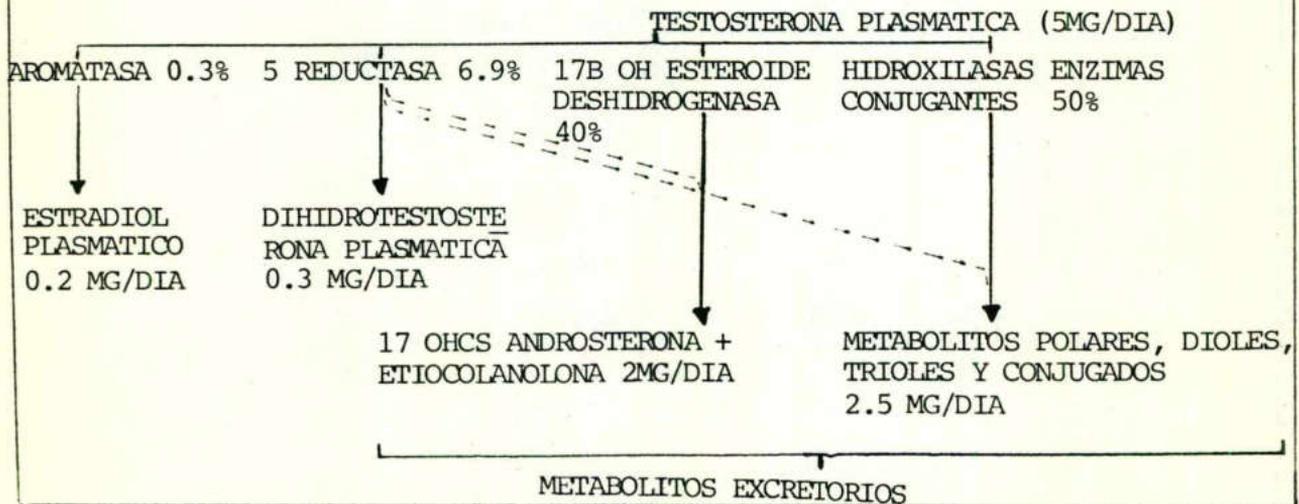


FIG. 1.3 VIAS DEL METABOLISMO PERIFERICO DE LA TESTOSTERONA PLASMATICA. LA TESTOSTERONA PUEDE METABOLIZARSE A METABOLITOS ACTIVOS O EXCRETORIOS. LA DIHIDROTESTOSTERONA (METABOLITO ACTIVO) SE PUEDE METABOLIZAR A SU VEZ A METABOLITOS EXCRETORIOS.



METABOLITOS DE LA TESTOSTERONA:

- 11 HIDROXIANDROSTENEDIONA
- ANDROSTERONA
- EPIANDROSTERONA
- ETIOCOLANOLONA

} de los cuales forman 17 KS

(2, 12, 23)

En ambos sexos el hígado oxida o transforma hormonas a conjugados glucurónidos y sulfato, es el principal órgano del metabolismo de estrógeno. (22)

Los 17 OHCS son metabolitos de las hormonas que regulan la gluconeogénesis. Más del 80% de los 17 OHCS en orina son metabolitos del cortisol. La cuantificación de éstos no es un medio adecuado para evaluar la función testicular.

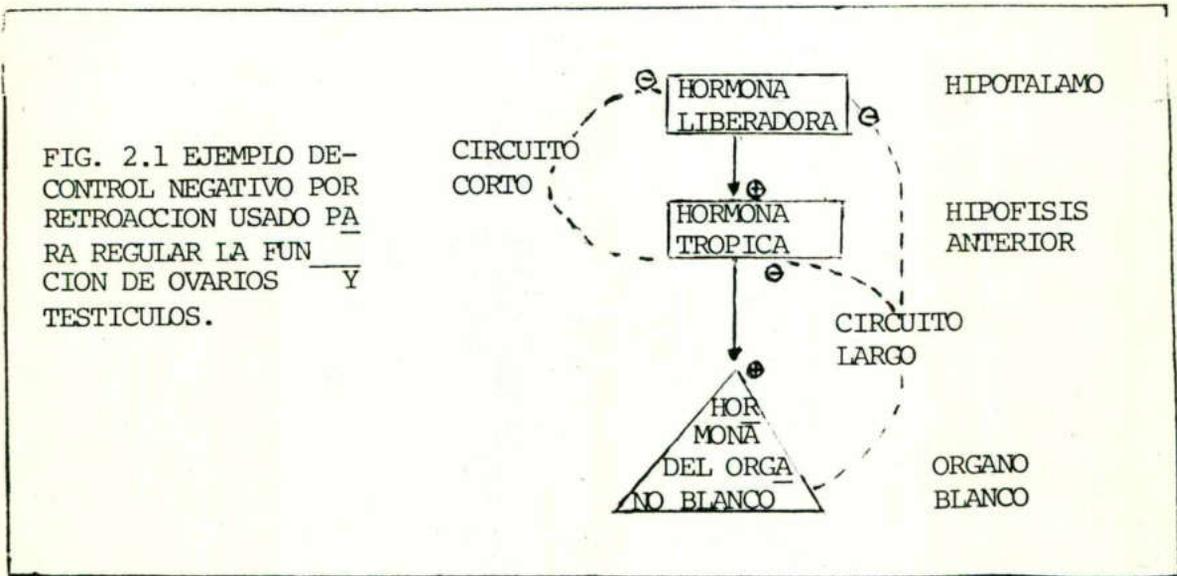
(2)

REGULACION DE LAS HORMONAS GONADALES

CONTROL POSITIVO POR RETROACCION. Las hormonas pueden ejercer un control positivo por retroacción. Por ejemplo, los estrógenos y la progesterona son necesarias para el estallido agudo de la secreción de LH que desemboca en ovulación y luteinización folicular y la posterior producción de estas hormonas esteroides.

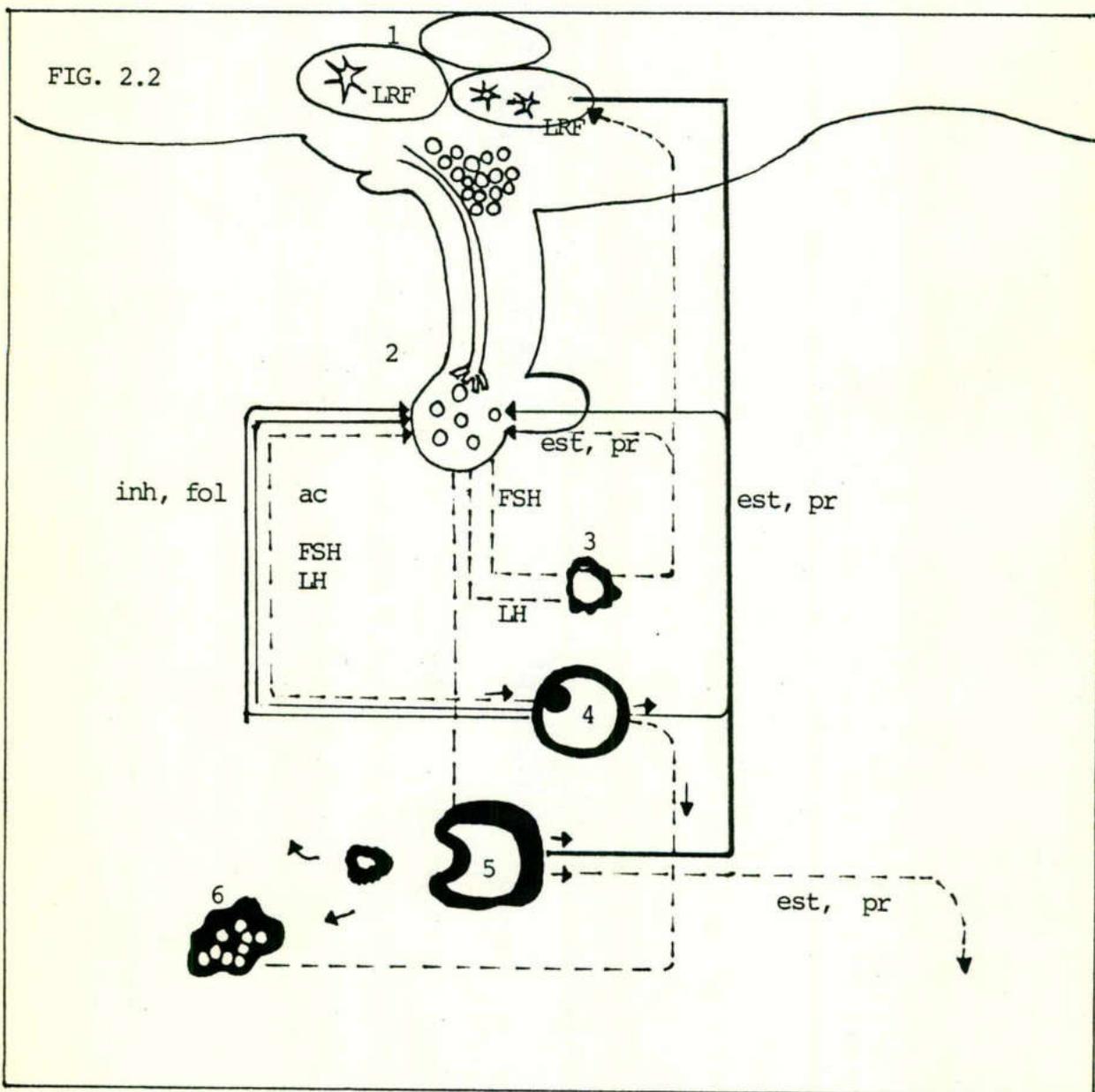
CONTROL NEGATIVO POR RETROACCION. La secreción de las hormonas LH y FSH es regulada por un circuito clásico de retroacción negativa dirigido por las hormonas gonadales esteroides. Las hormonas sexuales administradas por periodos prolongados inhiben la secreción de LH y FSH. Interviene también un control de retroacción positiva.

En la FIG. 2.1 se ilustra un ejemplo de control negativo por retroacción, especialmente por los sistemas de glándulas blanco hipotálamo-hipófisis. Una hormona liberadora hipotalámica estimula la síntesis y liberación de una hormona de la hipófisis anterior, la que a su vez estimula la producción de la hormona del órgano blanco. Concentraciones altas de ésta última inhiben al sistema disminuyendo la síntesis y acción de la hormona hipotalámica, en tanto que las concentraciones bajas conducen a una activación del sistema en el hipotálamo. Una característica única en este eje particular es que la hormona hipofisiaria puede por sí misma bloquea el sistema por la INHIBICION DE RETROACCION-EN "CIRCUITO CORTO" de su propia síntesis. Estos circuitos de control han sido identificados en los sistemas suprarrenales, tiroideo, testicular y ovárico.



La FIG. 2.2 resume el control hormonal de la función ovárica. El hipotálamo (1) produce LHRH que actúa sobre las células de la pituitaria anterior (2), secretoras de hormona folículo estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH). La secreción de ambas hormonas estimula la maduración del folículo (3). El folículo maduro (4) secreta estradiol (est), progesterona (pr), inhibina (inh), activina (ac) y folistatina (fol). El estradiol y la progesterona regulan negativa o positivamente gracias a mecanismos de retroalimentación, la secreción de FSH y LH. La inhibina y la folistatina inhiben específicamente la secreción de FSH y LH por parte de la pituitaria anterior, mientras que la activina la estimula.

NOTA: Las flechas más marcadas corresponden a mecanismos de retroalimentación negativa y las claras a feedbacks positivos. (18)



FENOMENOS FISIOPATOLOGICOS. Un número de fenómenos fisiopatológicos, incluyendo choque, traumatismo, hipoglicemia, dolor y estrés, afectan al eje hipotálamo-hipófisis-glándula blanco, a través de centros cerebrales superiores. Estos últimos tienen efectos profundos sobre el metabolismo de las gónadas y otras hormonas, pero los componentes precisos de estos circuitos están todavía escasamente definidos.

Las enfermedades endócrinas y metabólicas son consecuencia de la interrupción de estos mecanismos normales de control por retroacción y el diagnóstico de las perturbaciones de estos sistemas se utilizan para distinguir las condiciones normales de las patológicas. (13)

FARMACOS Y OTRAS SUSTANCIAS QUE ALTERAN LOS NIVELES DE LAS HORMONAS EN SUERO Y ORINA

ESTROGENOS EN SUERO. Se ve disminuido por clomifeno, es antagonista.

TESTOSTERONA LIBRE EN SUERO. Se ve disminuido por estrógenos, al unirse con la globulina que liga hormonas y que se une a la testosterona.

Se ve aumentada por andrógenos, hormonas de crecimiento y hormonas tiroideas, hacen que la globulina antes señalada disminuya y aumente la testosterona.

(21)

HCG EN ORINA. Se ve disminuida por anticoagulantes heparínicos o el etilendiaminotetracetárico (EDTA). (9)

PROGESTERONA EN SUERO. Se ve interferida por estrógenos. (21)

17 OHCS EN ORINA. Se ve aumentado por: meprobamato, fenotiacinas, espironolactona, ácido ascórbico, hidrato de cloral, glutetimida, clorhidiocepoóxido, penicilina G, hidroxicina, quinidina, quinina, yoduros y metenamina.

Se ven disminuidos por: Hidralacina, fenilhidantoína, diuréticos tiazídicos, etinamato, ácido nalidíxico y reserpina.

17 KS EN ORINA. Se ven aumentados por: Meprobamato, fenotiacinas, espironolactona y oleandomicina.

Se ven disminuidos por: Estrógenos, penicilina, ácido etacrínico o fenilhidantoína.

Acido nalidíxico y quinidina aumentan o disminuyen los valores de 17 KS.

(16)

EFECTOS FISIOLÓGICOS DE LAS HORMONAS GONADALES

EN LA MUJER

MADURACION PUBERAL. La maduración final de los folículos empieza durante la pubertad. Las dos hormonas principales que regulan el desarrollo folicular son las gonadotropinas hipofisarias: FSH Y LH. FIG. 3.1 . En el segundo trimestre de vida intrauterina, las gonadotropinas del plasma se elevan hasta -- concentraciones equivalentes a las de la menopausia. El eje hipotálamo-hipófisis madura después del segundo trimestre y se vuelve sensible a la retroalimentación negativa por hormonas esteroideas circulantes, en particular estrógeno y progesterona producidas en la placenta. Después las gonadotropinas circulantes disminuyen y en el nacimiento son casi imposibles de descubrir. En la recién nacida hay un aumento de rebote en la secreción de gonadotropinas, con comitente con la disminución en concentraciones de estrógenos y progesterona al separarse la placenta, que persiste durante los primeros meses de vida. Al proseguir la maduración del sistema hipotálamo-hipofisiario, el gonadostato se vuelve sensible al control de retroalimentación negativa por los valores bajos de hormonas esteroideas circulantes, y las gonadotropinas disminuyen nuevamente.

En la pubertad el gonadostato hace que aumente la secreción de FSH y LH.

Se instala un tipo pulsátil de LH producido por el sueño, que constituye el primer paso en la aparición de un tipo cíclico de secreción de gonadotropina. La secreción de estrógeno ejerce una retroalimentación positiva, con incremento de la liberación de LH y finalmente la ovulación y la menarquía, - tras la cual las concentraciones de gonadotropinas alcanzan las cifras del adulto, iguales de día que de noche.

En la pubertad aumenta la liberación de LHRH por el hipotálamo, se estimula la secreción de gonadotropinas hipofisarias. Entre los 10 y 11 años de edad, empiezan a aparecer los primeros caracteres sexuales secundarios en las niñas que son los botones mamarios (telarquía), seguidos por el desarrollo - del vello púbico (pubarquía) y más adelante de vello axilar (adrenarquía). La pubarquía y la adrenarquía es el resultado de un aumento en andrógenos suprarrenales.

La culminación de la pubertad es el inicio de menstruaciones cíclicas y previsibles (menarquía). Esta depende de factores socioeconómicos y genéticos y del estado general de salud. Una combinación de peso, agua y grasa corporal se relaciona con la aparición de insensibilidad hipotalámica a los esteroideas circulantes, lo que origina una mayor secreción de gonadotropinas y finalmen-

te la menarquía.

(6)

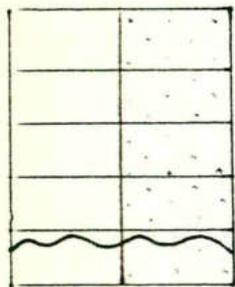
La menstruación suele comenzar entre los 10 y 15 años. Deberán sospecharse enfermedades ginecológicas en mujeres que no han menstruado antes de los 15 años o que ya han mostrado hemorragia vaginal antes de los 10 años. La menarquía suele aparecer uno o dos años después de la telarquía.

FIG. 3.1 PATRON DE SECRECION DE GONADOTROPINAS DURANTE DIFERENTES ETAPAS EN LA VIDA DE LA MUJER.

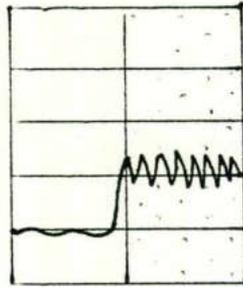
AREA BLANCA : VIGILIA

AREA SOMBREADA: SUEÑO

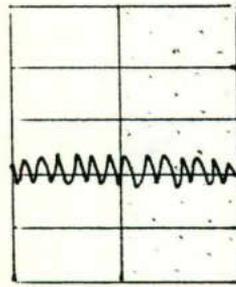
TUBOS DE SECRECION DE LH



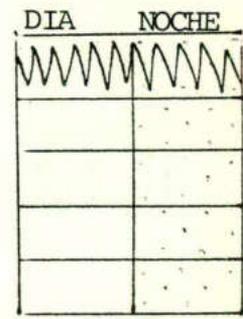
INFANCIA



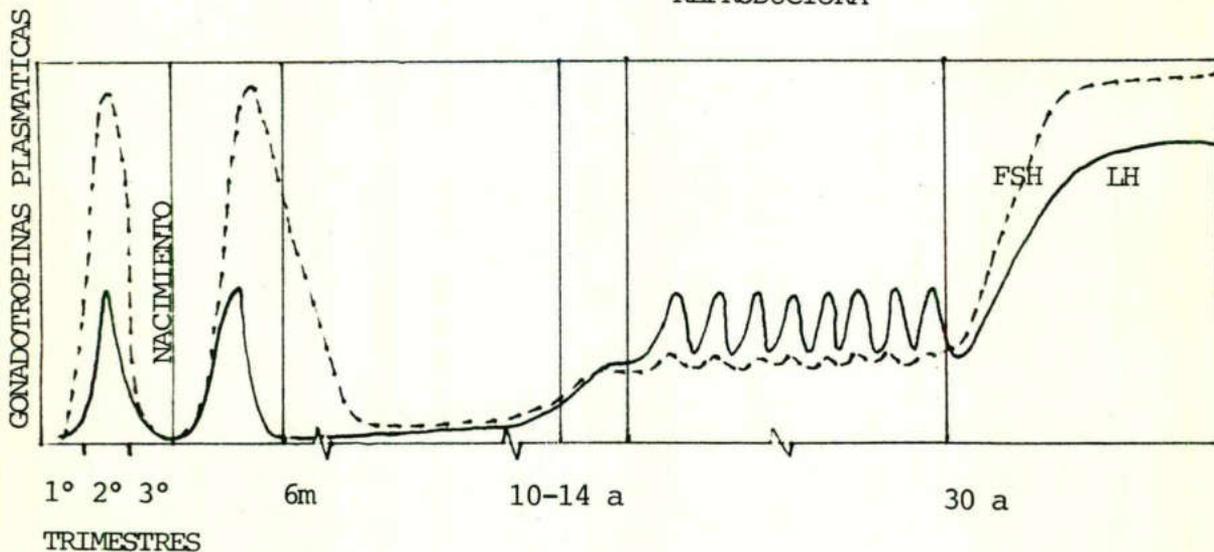
PUBERTAD



EDAD REPRODUCTORA



MENOPAUSIA



1° 2° 3°

6m

10-14 a

30 a

TRIMESTRES

VIDA DE LACTANCIA

INFANCIA

PUBERTAD

EDAD REPRODUCTORA

MENOPAUSIA

CARACTERISTICAS DEL CICLO MENSTRUAL. En la paciente adulta deberán registrarse tres características clínicas de la menstruación cíclica:

1. INTERVALO MENSTRUAL (longitud del ciclo). Se cuenta desde el primer día de flujo al primer día del flujo siguiente (de ordinario 26 a 30 días). Por definición el intervalo menstrual normal es de 21 a 37 días. La menstruación que ocurre con una frecuencia mayor de 21 días es anormal (polimenorrea), y la menstruación que ocurre con una frecuencia menor de cada 37 días también se considera anormal (oligorrea). Si la menstruación ha desaparecido durante 90 días, la paciente muestra amenorrea.

2. DURACION DEL FLUJO. Suele ser de 3 a 5 días, pero la duración de 7 días se considera normal. Si el flujo dura más de 7 días, la paciente sufre metrorragia (hemorragia de duración mayor que la normal y en el periodo intermenstrual). El periodo intermenstrual se cuenta del primer día de un flujo al primer día del flujo siguiente. Por lo tanto, metrorragia y hemorragia intermenstrual son sinónimos. En la práctica, estos términos se diferencian uno del otro según la hemorragia se prolongue hacia el periodo intermenstrual o desaparezca y ocurra uno nuevo. Esto se explica en la FIG. 3.2

FIG. 3.2

TERMINOS QUE SE REFIEREN A MENSTRUACION ANORMAL:

INTERVALO MENSTRUAL ANORMAL

1. Polimenorrea (menstruación frecuente), intervalo menstrual de menos de 21 días.
2. Oligorrea (menstruación poco frecuente), intervalo menstrual mayor de 37 días y menor de 90 días.
3. Amenorrea, falta de menstruación durante cualquier periodo mayor de 90 días.

DURACION ANORMAL DEL FLUJO:

1. Metrorragia, aumento de la duración del flujo por más de 7 días (flujo continuo).
2. Sangrado intermenstrual, hemorragia en el periodo intermenstrual (no continuo).

INTERVALO MENSTRUAL

PERIODO MENSTRUAL

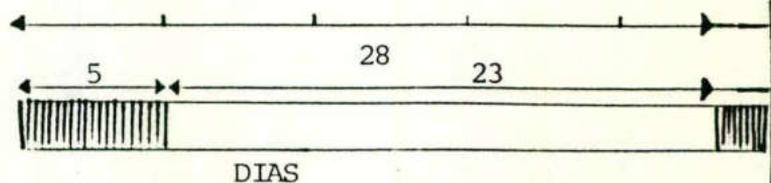
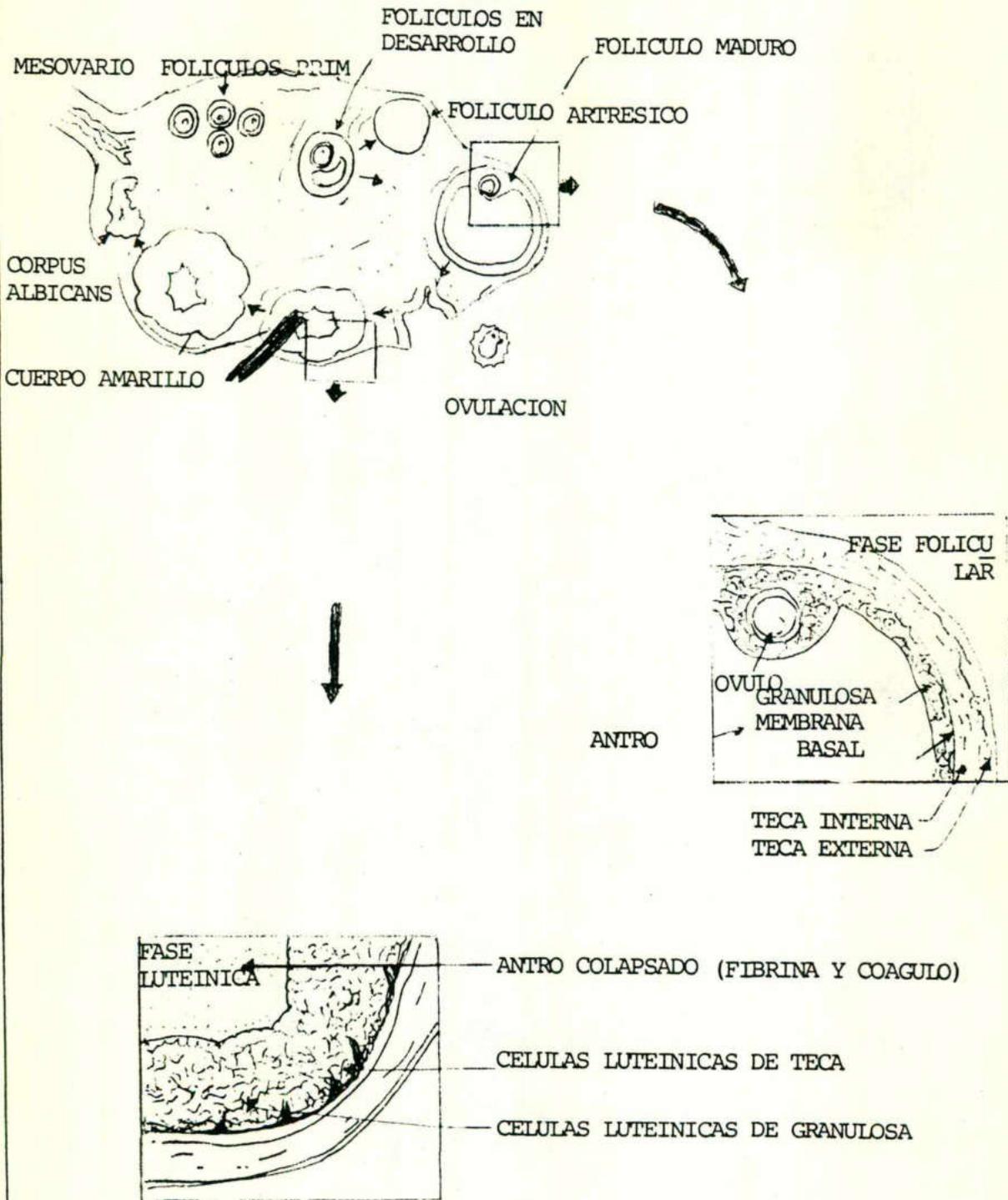


FIG. 3.3 CAMBIOS PROGRESIVOS EN EL OVARIO DURANTE UN CICLO DE 28 DIAS.

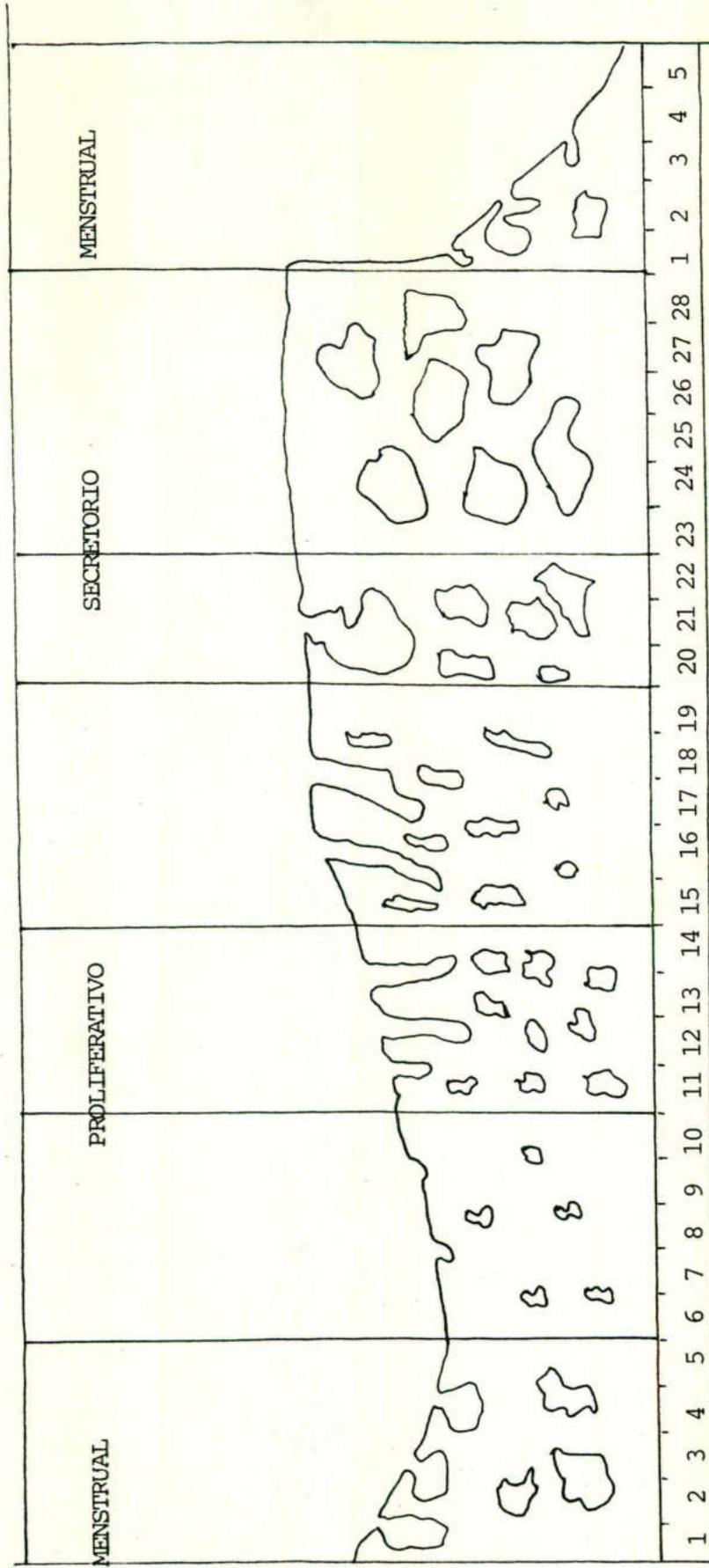


OVOGENESIS. En la FIG. 3.3 se ilustran los componentes anatómicos y la función del ovario adulto. Bajo la influencia de gonadotropinas, se recluta un grupo de folículos primarios, y al sexto u octavo día del ciclo menstrual uno de los folículos se vuelve maduro, proceso que provoca un crecimiento acelerado de las células de la granulosa y aumento de volumen del antro lleno de líquido. Los folículos reclutados que no van a ovular sufren degeneración. Inmediatamente antes de la ovulación se reinicia la meiosis en el oogonio del folículo dominante, y se completa la primera división meiótica, con formación del primer cuerpo polar. Se produce un aumento rápido del volumen del antro con incremento del líquido folicular, seguido por adelgazamiento de la superficie y formación de un estigma crónico. La ovulación a partir del folículo dominante ocurre unas 16 a 23 hrs. después del máximo de LH, o 24 a 38 hrs después de iniciado el aumento de LH, como resultado de romperse la pared en el área del estigma, va seguido de expulsión del óvulo junto con una masa de células de la granulosa "células del cúmulus". La segunda división meiótica se inicia una vez que el huevo ha sido fecundado.

La fase postovulatoria o lútea es la mitad más constante del ciclo; su duración promedio es de 14 días en ausencia de embarazo, finalizando con el inicio de la menstruación. Esta fase es la duración de la vida funcional del cuerpo amarillo o lúteo, del ovario que mantiene al óvulo liberado por medio de la secreción de progesterona. Después de la ovulación, las células de la granulosa y la teca que rodean el folículo se reorganizan formando un cuerpo lúteo. Este secreta cantidades crecientes de progesterona. Los niveles de FSH y LH circulantes disminuyen y se mantienen bajos durante la mayor parte de la fase lútea, pero comienzan a aumentar nuevamente con la menstruación.

(6, 20)

FIG. 3.4 CICLO ENDOMETRIAL



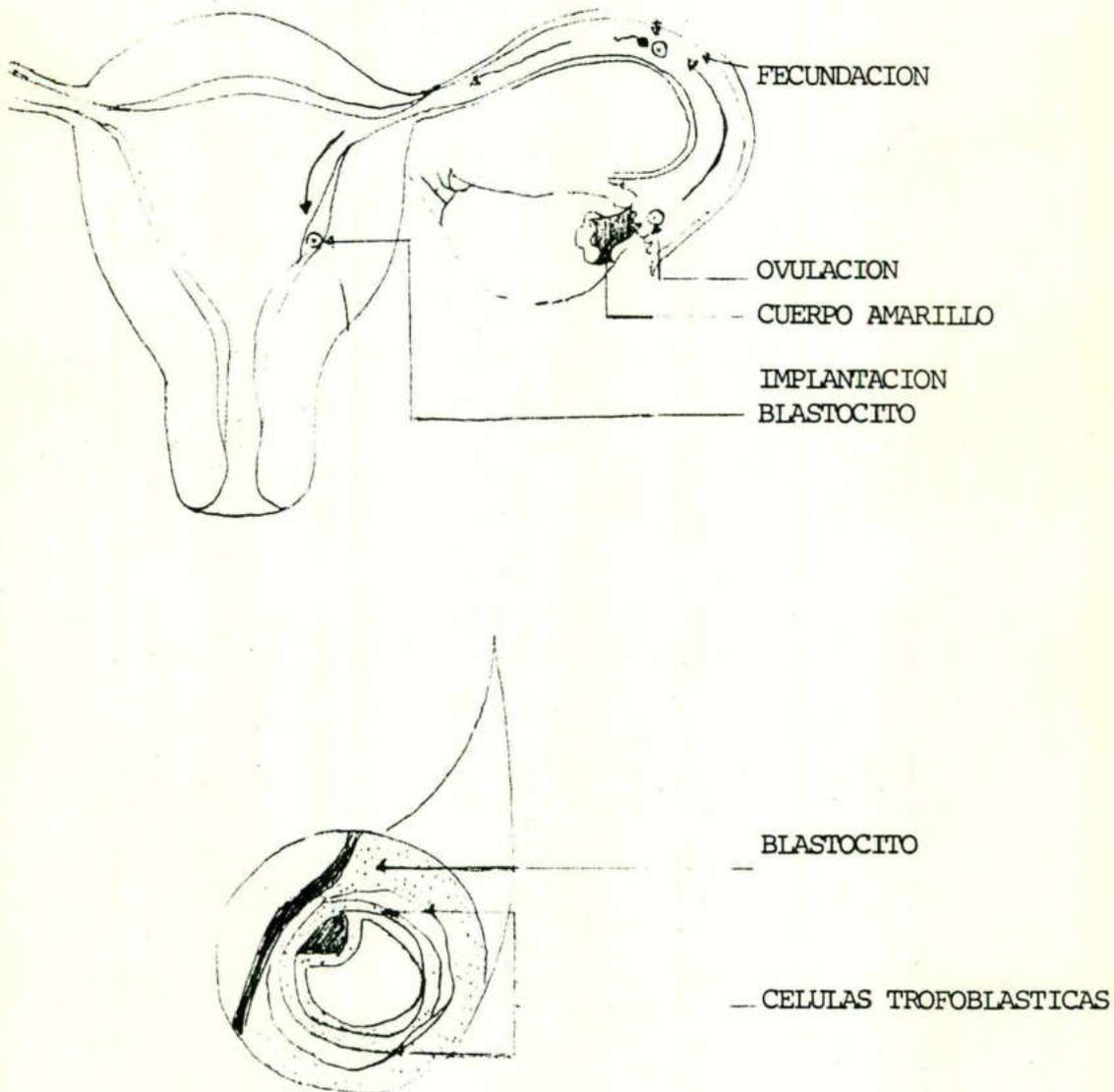
← DIAS →

Cada mes la progesterona liberada por el cuerpo amarillo estimula el engrosamiento del endometrio en preparaci3n para la llegada del 3vulo fecundado, y su implantaci3n. La capa endometrial contiene nutrimien-
tos necesarios para el crecimiento del blastocisto. Inmediatamente despu3s de la menstruaci3n, en la fase-
proliferativa el endometrio es fino y relativamente homog3neo. Se engruesa en forma continua hasta el final

SITIO DE SECRECION DE LA GONADOTROPINA CORIONICA HUMANA

Nueve meses después de la ovulación las células trofoblásticas del blastocito comienzan a secretar HCG. Bajo la influencia de esta gonadotropina el cuerpo amarillo secreta cantidades cada vez mayores de estrógeno y progesterona, que son de máxima importancia para que el embarazo llegue a feliz término. Las células trofoblásticas se transforman en las vellosidades coriónicas de la placenta y continúan secretando HCG. Los niveles de gonadotropinas alcanzan su punto máximo en la décima semana de la gestación. (22)

FIG. 3.5 SITIO DE SECRECION DE HCG



SITIO DE ACCION	ESTROGENOS	PROGESTERONA
HIPOTALAMO-HIPOFISIS	modulan la secreción de gonadotropinas en la retroalimentación (+) y (-)	bloquea el efecto de GnRH en hipofisis
UTERO	sensibilizan a la hipofisis a estimulación hipotalámica en la pubertad incrementan 2 a 3 veces su tamaño ↑ vascularidad y proliferación del estroma	estimula el centro termorregulador, aumento de la temperatura corporal ↑ contractilidad uterina
TROMPAS	↑ contractilidad durante la fase - folicular proliferación glandular de epitelio ciliado	convierte el endometrio de proliferativo a - secretor ↑ contractilidad ciliar
VAGINA Y CERVIX	↑ contractilidad cambian el epitelio de cuboide a estratificado	antagonista de la cristalización del moco, - lo hace viscoso y de difícil penetración por el espermatozoide
MAMAS	proliferación y maduración del epitelio ↑ de elasticidad y pH vaginal ↑ elasticidad del moco de cristalización en hojas de helecho crecimiento ductal	desarrollo lóbulo-alveolar de manera sinérgica con PRL.

<p>↑ eritropoyesis, TBG, CBG, SHBG, HDL anabólico</p>	<p>natriurético</p>
<p>↓ colesterol, ↓ tolerancia a carbo- hidratos acelera crecimiento y maduración ósea</p>	

Los estrógenos controlan el desarrollo y mantenimiento de las características sexuales femeninas secundarias como estatura, grasa y distribución del pelo. Además ayudan al mantenimiento del epitelio vaginal normal.

Los estrógenos y progestágenos juntos controlan cambios uterinos del ciclo menstrual y preparan al endometrio para la implantación del folículo maduro y para el embarazo.

Los progestágenos ayudan a la proliferación de los capilares endometriales y cambios en el estroma. Si hay embarazo caen las concentraciones de estrógenos y progestágenos.

(25)

MADURACION PUBERAL. La maduración final de los testículos empieza durante la pubertad. Las fases de la vida sexual masculina pueden definirse en términos de cifras plasmáticas de testosterona (FIG. 3.6). En el embrión masculino, la producción de testosterona por el testículo se inicia alrededor de las siete semanas de gestación. Después alcanza concentraciones altas que se reducen hasta finalizar la gestación, de modo que al nacimiento, en el lactante varón, vuelve a elevarse y se mantiene así cerca de tres meses; hacia el año de edad las concentraciones disminuyen. Las cifras permanecen bajas hasta el inicio de la pubertad, cuando se eleva en los varones, y alcanza las cifras del adulto alrededor de los 17 años. Esto se mantiene constante en el adulto hasta fines de esa edad, y disminuyen lentamente en las últimas décadas de la vida sexual masculina, la reproducción de espermatozoides llega a ser suficiente para permitir la reproducción.

En el inicio de la pubertad se anuncia por elevaciones en las gonadotropinas durante el sueño. Más adelante, el aumento de LH y FSH persiste durante el día. Así, al madurar, el sistema hipotálamo-hipofisiario se vuelve menos sensible al control por retroinformación negativa, en consecuencia hay testosterona plasmática promedio más alta, maduración de los testículos e inicio de la espermatogénesis. El aumento de gonadotropinas es consecuencia de la elevación de secreción de LHRH como de mayor sensibilidad de la hipófisis a ésta. Los otros cambios anatómicos y funcionales de la pubertad son secundarios a elevación de testosterona en plasma. La maduración de los órganos accesorios de la reproducción en el varón (pene, próstata, vesículas seminales y epidídimo) representan cerca de una cuarta parte de la retención puberal del nitrógeno mediada por andrógenos. El crecimiento característico del pelo en la pubertad masculina incluye aparición de vello en tronco, extremidades y región perianal y extensión del vello púbico hacia arriba en forma de rombo. El crecimiento de vello axilar y púbico se inicia gracias a los andrógenos suprarrenales, y continúa por estímulo de los testiculares. La laringe aumenta de volumen y las cuerdas vocales se engruesan, lo que produce un tono más grave de voz. El crecimiento lineal se acelera, y se acompaña de crecimiento del músculo y tejido conjuntivo que constituyen la mayor parte de retención de nitrógeno en la pubertad. Hay elevación de hematocrito. Todo esto precede al crecimiento testicular a los 11 ó 12 años de edad, y por lo general está completo en 5 años, aunque en ciertos aspectos, como el crecimiento del vello axilar puede continuar por una década o más.

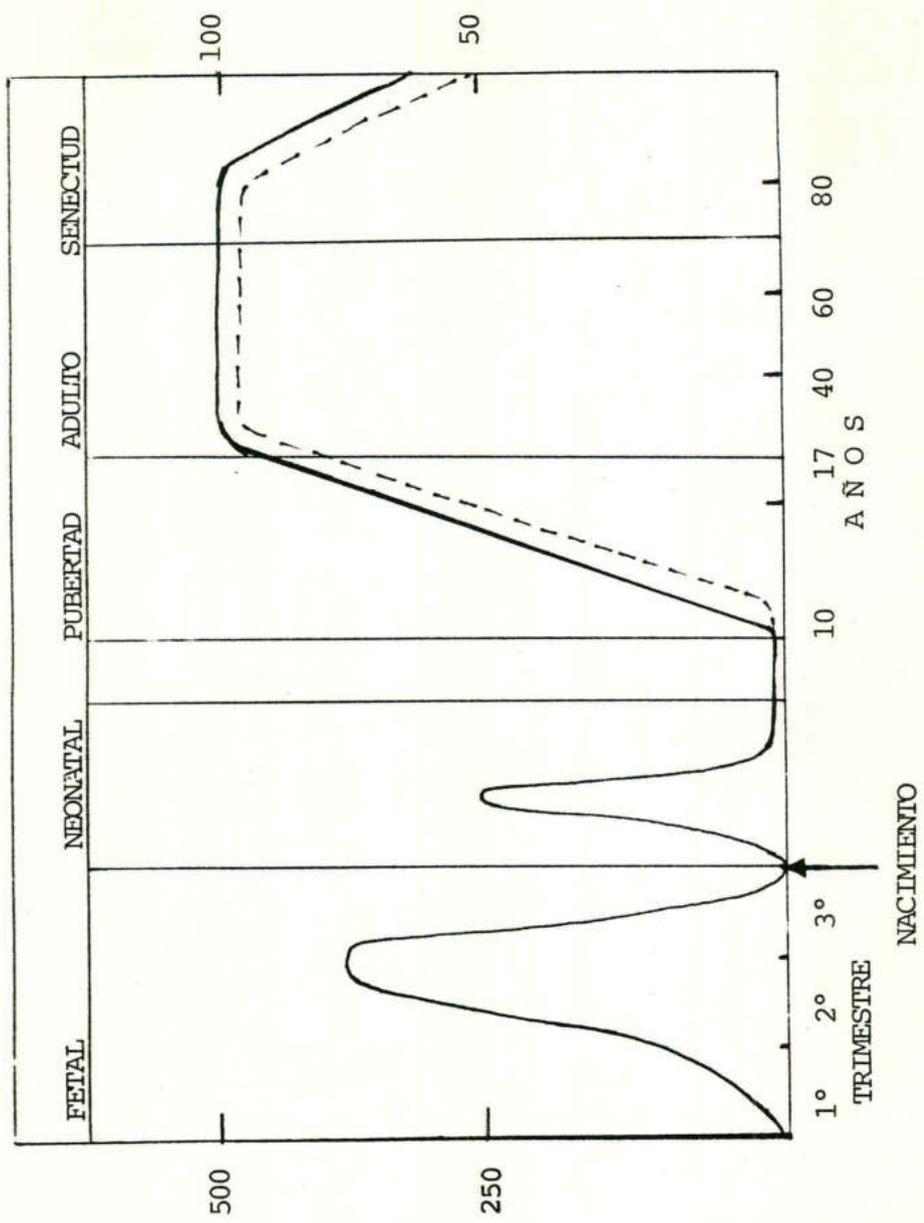
ESPERMATOGENESIS. Dentro de los túbulos seminíferos las células germinales maduran a través del proceso de espermatogénesis que puede ser dividido en varios procesos: a) Replicación mitótica de las espermatogonias, b) Proceso meiótico, que involucra a los espermatocitos primarios y secundarios, y c) Espermiogénesis, que implica la metamorfosis de espermátides a espermatozoides. Este paso incluye la espermiación, que es el proceso por el cual el espermatozoide se desprende del epitelio.

Durante su estancia en el tracto genital femenino, adquieren capacidad para fertilizar, a lo que se denomina capacitación. Los componentes no germinales del epitelio seminífero son las células de Sertoli, que son su principal elemento secretor. Producen una proteína ligadora de andrógenos (ABP) que se libera dentro de la luz de los túbulos y a la circulación, que inmunológicamente semeja a TBG. Sintetizan además otras 8 que son específicas del testículo (inhibina, proteína T, promotoras e inhibidoras de la meiosis, factor de crecimiento derivado de las células de Sertoli, proteínas cíclicas, etc.) y 12 que son similares pero no idénticas a las proteínas plasmáticas (transferrina, ceruloplasmina, sustancia parecida a la somatomedina, glucoproteína-2, etc.). Cada una de éstas puede ser un marcador útil para el estudio de la función de los túbulos seminíferos.

Con base de estudios autorradiográficos, se ha calculado que en el ser humano, la duración total de la espermiogénesis es de 64 ± 4 a 5 días y el lapso de producción total para los espermatozoides maduros, en 74 días. Este lapso de tiempo se divide en cuatro ciclos, cada uno tarda 16 ± 1 día.

(7, 11)

PRODUCCION DE ESPERMATOZOIDES (% DEL MAXIMO) - - - - -



TESTOSTERONA PLASMÁTICA (NG/DL) ———

FIG. 3.7 PRODUCCION DE ESPERMATOZOIDES

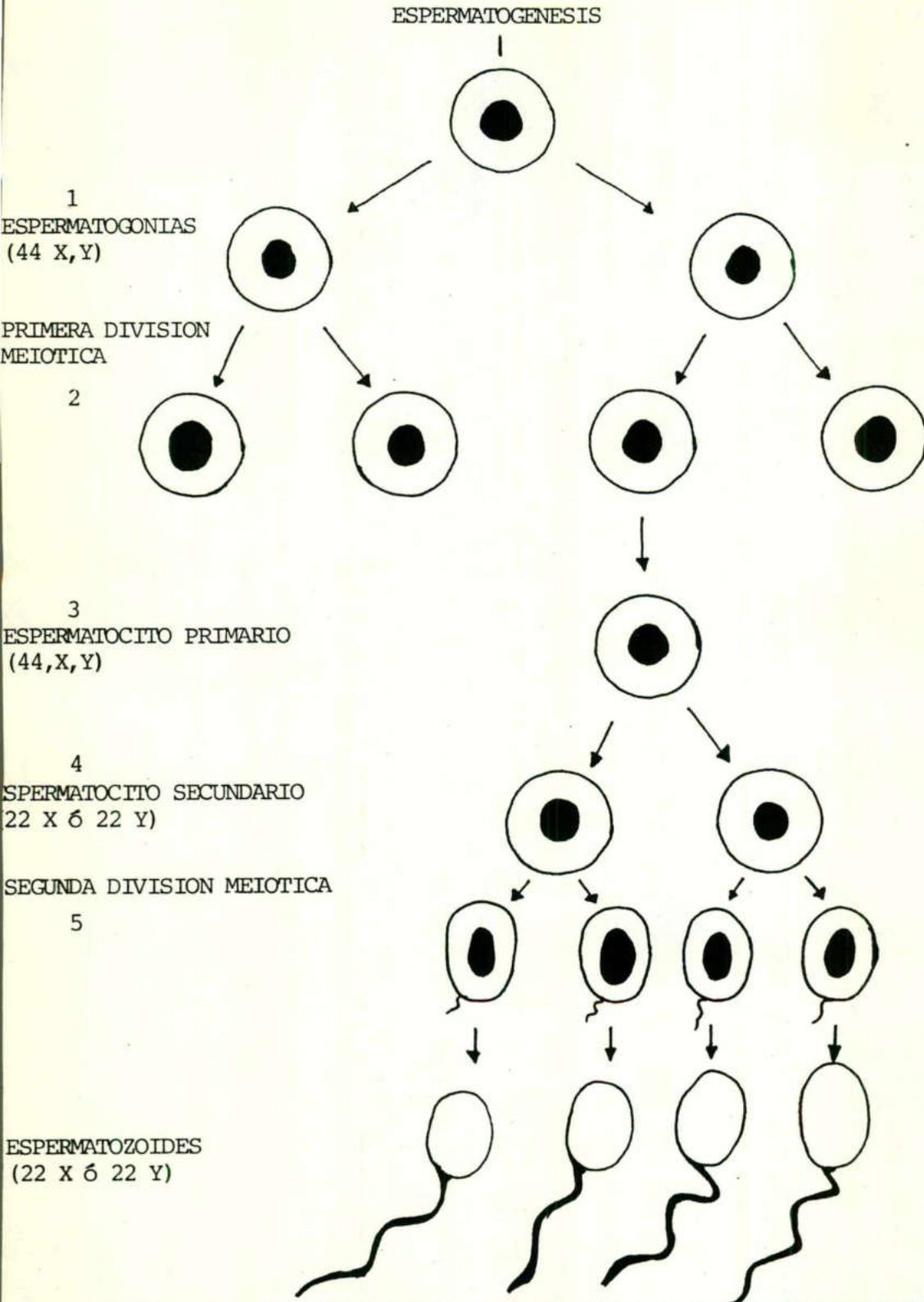
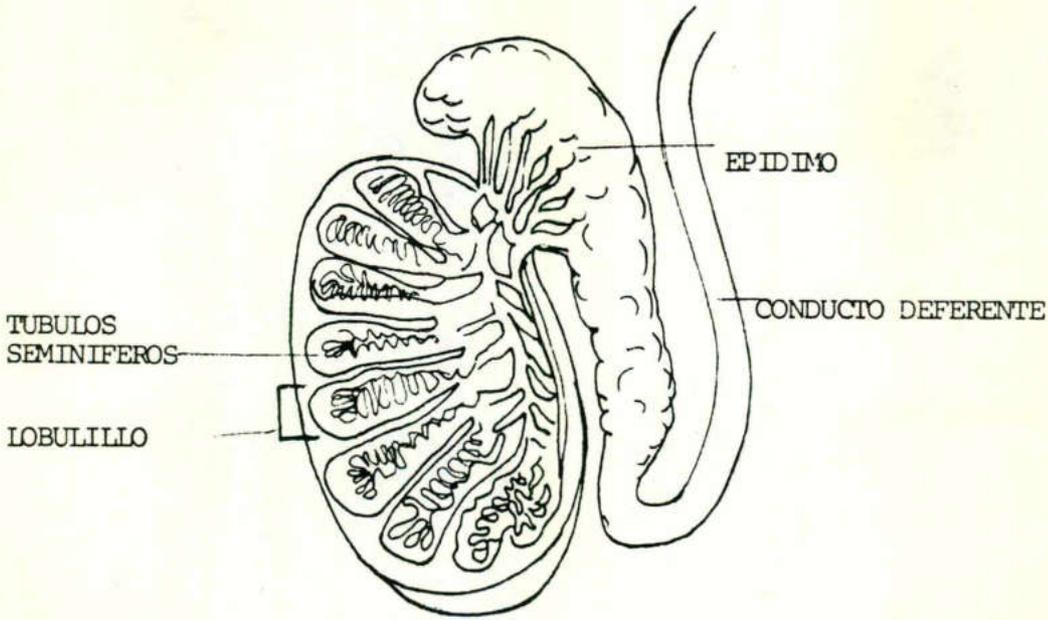
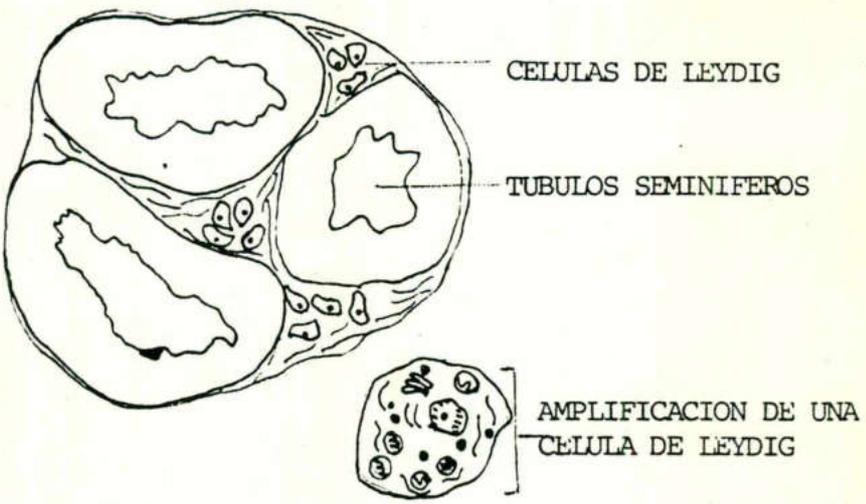


FIG. 3.8 SITIOS DE SECRECION DE TESTOSTERONA

CORTE TRANSVERSAL DE UN TESTICULO



VISTA MICROSCOPICA DE TUBULOS SEMINIFEROS Y CELULAS INTERSTICIALES (LEYDIG)



EN LOS TESTICULOS, VARIOS CIENTOS DE LOBULILLOS DE FORMA PIRAMIDAL CONTIENEN UNO O MAS TUBULOS SEMINIFEROS. DENTRO DEL TEJIDO CONECTIVO DE LOS TUBULOS, GRANDES CELULAS POLIGONALES DE LEYDIG SECRETAN TESTOSTERONA. (21)

DETERMINACION EN EL LABORATORIO DE LAS HORMONAS GONADALES

METODOLOGIAS

Colorimetría.- Se basa en el principio de que algunos grupos de hormonas cuando se combinan con algunos reactivos químicos, adquieren colores individuales; la intensidad de éstos últimos indican el grado de concentración de la hormona. Por medio de un colorímetro o espectrofotómetro se mide la longitud de onda de absorción máxima.

CROMATOGRAFIA.- Mide la adsorción o fraccionamiento de una hormona en un medio específico (sólido o líquido). En la cromatografía de gas se mezcla una muestra de orina con un gas inerte, para crear vapores que pasan sobre el medio. Se mide la adsorción de la hormona en el medio. En la cromatografía en papel, el papel filtro sustituye al medio sólido o líquido.

RADIOINMUNOCUANTIFICACION.- (RADIOINMUNOENSAYO). Entraña la combinación de una muestra de orina con antígeno (hormona), marcado con alguna substancia radiactiva, y su anticuerpo, la hormona sin marcar, que se intenta medir, des-
plaza la hormona marcada radiactivamente, que después se mide para precisar -
la concentración de la hormona en orina o suero. (21)

ELISA. Bajo esta denominación se conoce un procedimiento de laboratorio-
basado en antígenos enzimáticos, por lo que se conoce también como Enzimoaná-
lisis. El acrónimo ELISA representa:

- E = Enzima
- L = Linked (enlace)
- I = Immuno
- S = Sorbente
- A = Assay

Valora anticuerpos específicos según el antígeno que se emplee, produciéndose-
una reacción antígeno-anticuerpo. Al final de la reacción se mide un color que
se mide espectrofotométricamente, cuya intensidad está relacionada con la can-
tidad de anticuerpos. (2, 5)

DETERMINACION DE LA HORMONA LUTEINIZANTE (LH) (ELISA)

PRINCIPIO. Técnica sandwich en un paso. En la primera incubación, la LH de la muestra reacciona tanto con el anticuerpo monoclonal fijado en la fase sólida como con el anticuerpo monoclonal marcado con POD (conjugado), formando un complejo sandwich. La cantidad de complejos anticuerpos-LH-POD formados es la medida del contenido de LH en la muestra. En la fase de separación (separación bound-free) se eliminan el conjugado POD no ligado y los componentes séricos restantes.

Después de la adición de H_2O_2 , y del cromógeno (ABTS) sigue la segunda-incubación. Luego la actividad de POD ligada a la pared del tubo es determinada fotométricamente. La intensidad de color es directamente proporcional a la concentración de LH en la muestra. La evaluación se efectúa mediante una curva de calibración con STDs.

REACTIVOS:

- Tampón de incubación, tampón fosfato pH 7.4. 40 mmol/l.
- Conjugado anti LH-POD, aprox. 6.6 U/ml
- STDs, LH en matriz bovina, de 0.1, 0.2, 0.4, 1.0 y 2.0 MUI/ML (y 0.05) A-F.
- Substrato/tampón. Tampón fosfato-citrato pH 4.4 con perborato sódico.
- Cromógeno ABTS, 1.9 mmol/l

RUTA CRITICA (PAG. SIG.)

EVALUACION

Anotar en papel milimétrico especial, frente a las respectivas concentraciones de los STDs, los correspondientes valores medios de extinción E y trazar la curva de calibración. ABSCISA (EJE X): MUI/ML . ORDENADA (EJE Y): E. Las concentraciones de LH se obtienen de los valores E de las muestras en la curva de calibración. (3)

CUADRO. 4-A HORMONA LUTEINIZANTE (LH)	VALORES DE REFERENCIA [MUI/ML]	
	MEDIA	LIMITES
GRUPOS DE EDAD		
NIÑOS MENORES DE 10 AÑOS	< 1	0.5 - 1
HOMBRES (< 50 AÑOS)	3	0.5 - 10
MUJERES		
FASE FOLICULAR	5	0.5 - 18
MITAD DEL CICLO	37	15 - 80
FASE LUTEA	4	0.5 - 18
POSMENOPAUSIA	25	16 - 64
(MAYORES DE 50 AÑOS)		

NOTA: Los tubos de plástico están recubiertos de anticuerpos monoclonales anti LH.

PREPARACION DE LAS SOLUCIONES:

- 1 y 4 El contenido está listo para su uso.
- 2 Disolverlo en agua bidestilada. Emplearlo para la solución 1a.
- 5 Trasvasar el contenido al frasco 4 para preparar la solución 4a.
- 1a Solución de incubación. Solución 1 (100 partes) + solución 2 (una parte).
- 3 a-f Soluciones STDs.
- 4a Solución substrato-cromógeno. Verter el contenido del frasco 5 en la solución 4 y disolver.

- LONGITUD DE ONDA : 420 nm espectrofotómetro. (cubeta de 0.5 cm)

RUTA CRITICA

PIPETEAR EN TUBOS			
	STANDAR a - f	SUERO CONTROL	MUESTRA
SOLUCION 3 a - f	X		
SUERO CONTROL		X	
MUESTRA DEL PACIENTE			X
AÑADIR LA SOLUCION SIGUIENTE INMEDIATAMENTE			
SOLUCION 1a	X	X	X
INCUBAR 120 MIN A 20 - 25°C			
SUCCIONAR EL CONTENIDO DE LOS TUBOS Y DESECHAR. LAVAR LOS TUBOS INMEDIATAMENTE TRES VECES CON ENZYMUN TEST SOLUCION DE LAVADO. SUCCIONAR NUEVAMENTE. INMEDIATAMENTE EL SIGUIENTE PIPETEADO EN LOS TUBOS A INTERVALOS REGULARES			
SOLUCION SUBSTRATO CROMOGENO	X	X	X
NO AGITAR. EVITAR LA LUZ SOLAR DIRECTA			
INCUBAR 30 MIN. A 20 - 25°C			
PONER EL FOTOMETRO A CERO, COMPENSADO FRENTE A LA SOLUCION SUBSTRATO CROMOGENO			
NO			
MEZCLAR BIEN EL CONTENIDO DE LOS TUBOS			
TRASVASAR EL CONTENIDO DE LOS TUBOS A LA CUBETA A LOS MISMOS INTERVALOS DE TIEMPO QUE PARA EL PIPETEADO Y LEER LAS EXTINCCIONES.			

PRINCIPIO. Enzymun-test FSH es un inmunoensayo en un paso basado en la técnica sandwich. En la primera incubación, la FSH de la muestra reacciona tanto con el anticuerpo monoclonal fijado en fase sólida como con el anticuerpo monoclonal marcado con POD (conjugado), formando un complejo sandwich. La cantidad de complejos anticuerpos-FSH-POD formados es la medida del contenido de FSH en la muestra. En la fase de separación (separación bound-free) se eliminan el conjugado POD no ligado y los componentes séricos restantes.

Después de la adición de H_2O_2 y del cromógeno (ABTS) sigue la segunda incubación. Luego la actividad de POD ligada a la pared del tubo es determinada fotométricamente.

La intensidad del color que aparece después de un tiempo preestablecido, es medida frente a la solución substrato-cromógeno.

La intensidad de la reacción de color es directamente proporcional a la concentración de FSH en la muestra. La evaluación se efectúa mediante una curva de calibración.

REACTIVOS:

- Tampón de incubación. De fosfato pH 7.4, 40 MMOL/L.
- Conjugado anti FSH-POD. POD = 10.6 U/ML
- STDs (A -F), FSH en matriz bovina. (0.05, 0.1, 0.2, 0.5, y 1.5[MUI/ML])
- Substrato/tampón. Tampón fosfato-citrato pH 4.4 con perborato sódico.
- Cromógeno ABTS de 1.9 MMOL/L.
- Tubos de plástico recubiertos de anticuerpos monoclonales anti FSH.

RUTA CRITICA (PAG. SIG.)

CALCULOS:

Anotar en papel milimetrado especial, frente a las respectivas concentraciones de los STDs, los correspondientes valores medios de extinción E y trazar la curva de calibración. Abscisa (eje x): MUI/ML. Ordenada (eje Y): E. Las concentraciones de FSH se obtienen de los valores E de las muestras en la curva de calibración.

CUADRO 4-B

VALORES DE REFERENCIA

HORMONA FOLICULO ESTIMULANTE (FSH)

EDAD	MEDIA	LIMITES	EDAD	MEDIA	LIMITES
NIÑOS - 10 AÑOS	1	0.5 - 3	MUJERES		
HOMBRES < 50 AÑOS	5	0.8 - 9	FASE LUTEA	5	2 - 12
MUJERES			POSMENOPAUSICA	75	30 - 120
FASE FOLICULAR	6	3 - 12	> 50 AÑOS		
MITAD DEL CICLO	13	6 - 25			

PREPARACION DE LAS SOLUCIONES:

- 1 y 4 El contenido está listo para su uso.
- 2 Disolver el contenido en agua bidestilada.
- 5 Trasvasar el contenido al frasco 4 para preparar la solución 4a.
- 1a Solución de incubación. Solución 1 (100 partes) + solución 2 (1 parte).
- 3 a-f STDs
- 4a Solución substrato-cromógeno. Verter el contenido del frasco 5 en la solución 4 y disolver.

LONGITUD DE ONDA : 420 nm en espectrofotómetro. (cubeta de 0.5 cm).

RUTA CRITICA

PIPETEAR EN TUBOS			
	STANDAR a - f	SUERO DE CONTROL	MUESTRA
SOLUCION 3 a - f	X		
SUERO CONTROL		X	
MUESTRA DEL PACIENTE			X
AÑADIR LA SOLUCION SIGUIENTE INMEDIATAMENTE			
SOLUCION 1a	X	X	X
INCUBAR 120 MIN A 20 - 25°C			
SUCCIONAR EL CONTENIDO DE LOS TUBOS Y DESECHAR. LAVAR LOS TUBOS INMEDIATAMENTE TRES VECES CON ENZYMN TEST SOLUCION DE LAVADO. SUCCIONAR NUEVAMENTE Y HACER EL PIPETEADO SIGUIENTE INMEDIATAMENTE EN INTERVALOS REGULARES			
SOLUCION SUBSTRATO	X	X	X
NO AGITAR. EVITAR LA LUZ SOLAR DIRECTA.			
INCUBAR 30 MIN. A 20 - 25°C			
PONER EL FOTOMETRO A CERO, COMPENSANDO FRENTE A LA SOLUCION SUBSTRATO CROMOGENO.			
ANTES DE LA MEDICION AGITAR BIEN LOS TUBOS.			
TRASVASAR EL CONTENIDO DE LOS TUBOS A LA CUBETA A LOS MISMOS INTERVALOS DE TIEMPO QUE PARA EL PIPETEADO Y LEER LAS EXTINCCIONES.			

DETERMINACION DE LA HORMONA GONADOTROPINA CORIONICA (HCG) [ELISA]

PRINCIPIO: Ensayo sandwich. En la primera incubación, el antígeno de la muestra (HCG) es ligado por los anticuerpos que se hallan fijados en la pared de los tubos. La HCG posee varios determinantes antigénicos. Por lo tanto, en la segunda incubación con anticuerpos anti HCG marcados con POD, se forman complejos sandwich-HCG. La cantidad de los complejos sandwich-HCG-POD formados es la medida del contenido de HCG en la muestra. El conjugado POD no ligado es eliminado en la fase de separación (separación bound-free).

Después de la adición del H_2O_2 y cromógeno (ABTS) se determina fotométricamente la actividad de POD ligada a la pared del tubo.

La intensidad de color alcanzada al cabo del tiempo preestablecido, debe medirse frente a la solución substrato-cromógeno 5a que sirve de valor cero.- La evaluación se hace a través de una curva de calibración que se elabora con los STDs.

Para esta determinación utilizar suero o plasma.

Se recomienda congelar la muestra si no se analizan el día de la extracción.

REACTIVOS:

1. Tampón de incubación, de fosfato pH = 7.4, 40 MMOL/L.
2. Tampón de conjugado, de fosfato pH = 7.4, 40 MMOL/L.
3. Conjugado de anticuerpos POD 2.0 U/ML.
4. STDs : 5, 10, 25, 100, 300 y 600 MUI/ML de HCG.
5. Substrato-tampón. Tampón fosfato-citrato pH 4.4 con perborato sódico.
6. Cromógeno ABTS 1.9 MMOL/L.

RUTA CRITICA (VER PAG SIG.)

EVALUACION:

Anotar en papel milimetrado especial, frente a las respectivas concentraciones de los STDs, los correspondientes valores medios de extinción E. Trazar la curva de calibración a través de los puntos. Abscisas (eje X): MUI/ML, ordenada (eje Y) : E.

Las concentraciones de HCG se obtienen de los E de las muestras en la curva de calibración.

CUADRO 4-C

VALORES DE REFERENCIA

DE HORMONA GONADOTROPINA CORIONICA (HCG) EN SUERO [MUI/ML]

- EN HOMBRES Y MUJERES ANTES DE LA MENOPAUSIA : 0 A 5
- EN MUJERES DESPUES DE LA MENOPAUSIA : HASTA 10
- DURANTE EL EMBARAZO SE OBSERVAN LOS SIGS. INTERVALOS DE CONCENTRACION DE HCG

PERIODO DE GESTACION	CONCENTRACION DE HCG
1 SEMANA	0 - 50
2 SEMANAS	20 - 500
3 SEMANAS	500 - 5000
4 SEMANAS	3000 - 19 000
2 MESES	14 000 - 169 000
3 MESES	16 000 - 160 000
2 TRIMESTRES	2 500 - 82 000
3 TRIMESTRES	2 400 - 50 000

NOTA: Los tubos de plástico utilizados están recubiertos de anticuerpos-monoclonales anti HCG.

PREPARACION DE LAS SOLUCIONES:

- 1, 2, y 5 El contenido de estos frascos está listo para su uso.
- 3 Diluirse con agua y emplearla para la solución 2a.
- 6 Trasvasar el contenido al frasco 5 para preparar la solución 5a.
- 2a Solución 2 (100 partes) + solución 3 (1 parte)
- 5a Solución 6 + solución 5.
- LONGITUD DE ONDA: 420 nm espectrofotómetro. (cubeta 1 cm)
- Temperatura de incubación: 20 - 25°C.

RUTA CRITICA

PIPETEAR EN TUBOS:

	SIDS a - f	MUESTRA/SUERO CONTROL
SOLUCIONES a - f	X	
MUESTRA DE PACIENTE		X
SOLUCION 1	X	X

INCUBAR 30 MIN. A 20 - 25°C
 SUCCIONAR EL CONTENIDO DE LOS TUBOS Y DESECHARLO INMEDIATAMENTE DESPUES DE LAVAR LOS TUBOS UNA VEZ CON AGUA CORRIENTE. EL AGUA DEBE PERMANECER DE 2 A 20 MIN. SUCCIONAR CUIDADOSAMENTE Y HACER EL PIPETEADO SIGUIENTE:

SOLUCION 2a	X	X
-------------	---	---

INCUBAR 30 MIN. A 20 - 25°C
 SUCCIONAR EL CONTENIDO DE LOS TUBOS Y DESECHARLO INMEDIATAMENTE DESPUES LAVAR LOS TUBOS UNA VEZ CON AGUA CORRIENTE EN LOS TUBOS, ESTA DEBE PERMANECER DE 5

A 20 MIN.

DESPUES DE LA ASPIRACION ADICIONAR INMEDIATAMENTE LA SOLUCION SUSTRATO CROMO-GENO 5a.

PIPETEAR LA SOLUCION SUSTRATO-CROMOGENO 5a SUCESIVAMENTE EN LOS TUBOS A INTER-VALOS REGULARES.

	STDs a - f	MUESTRA/SUERO CONTROL
SOL. 5a	X	X

NO AGITAR. EVITAR LA LUZ SOLAR DIRECTA.

INCUBAR 30 MIN. A 20 - 25°C

PONER EL FOTOMETRO A CERO COMPENSANDOLO FRENTE A SOLUCION SUBSTRATO CROMOGENO 5a

ANTES DE LA MEDICION MEZCLAR BIEN.

TRASVASAR EL CONTENIDO DE LOS TUBOS A LA CUBETA A LOS MISMOS INTERVALOS QUE PARA EL PIPETEADO. MEDIR Y LEER LAS EXTINCCIONES E.

(3)

ESTRADIOL Y ESTRONA PLASMATICOS (RIA)

PRINCIPIO. Estradiol (E_2) y estrona (E_1) se extraen del plasma o suero con éter. Los estereoisómeros extraídos se separan por cromatografía de columnas; los eluidos secos compiten con H-estradiol por unión en anticuerpos a estradiol-17- β -succinil seroalbúmina bovina. Después de la equilibración los estrógenos libres y ligados a anticuerpos se separan con carbón revestido de dextrán. La fracción ligada sobrenadante se cuenta. Se incluye un STD interno con cada muestra para corregir por la recuperación.

EQUIPOS

- Baño de hielo seco acetona
- columnas para cromatografía de vidrio provistas de discos de papel de fibra de vidrio.

REACTIVOS

- Antisuero de estradiol (en equipo)
- trazador de stock H-estradiol (provisto con el equipo) en solución benceno-etanol
- trazador de trabajo H-estradiol. 50,000 recuentos/min por ml (cpm)
- estándar de estradiol, 100 ng/ml
- estándar de estrona 100 ng/ml
- estándares de trabajo. Hacer diluciones de cada estrógeno con búffer de análisis para dar 1.0 - 10.0 ng/ml
- buffer fosfato pH 7.0
- éster dietílico, isooctano, benceno, metanol
- solvente de elución (isooctano + benceno + metanol)

ruta crítica (VER PAG 46)

CALCULOS

- Restar el fondo para obtener el índice neto de recuento para cada tubo.
- Calcular

$$FR = 5 \times CE / TR$$

FR= recuperación fraccional

CE= índice neto de recuento eluido de columna (cpm)

TR= índice neto de recuento de muestra para recuperación total (cpm)

FACTOR 5 es la recíproca de la fracción de eluido total de columna.

- Restar el índice neto de recuento del blanco de unión no específica del índice neto de recuento de los tubos de recuento total, STD y muestras para obtener el índice de recuento corregido.
- Calcular

$$\% B = 100 \times CC / TC$$

%B= Porcentaje ligado para STD y muestras

CC= índice corregido de recuento de muestras y STD

TC= índice neto corregido de recuento de los tubos y de recuento total.

- Graficar curva STD, % B en ordenada vs log de la cantidad de STD (ng).
- Leer la masa de estrógeno de cada tubo en la curva STD
- Calcular la concentración de estrógeno:

$$PE = SE / (FR \times PV \times EV)$$

PE = Concentración de estrógeno (ng/ml)

SE = masa de estrógeno

FR = recuperación fraccional

PV = volumen del plasma extraído (ml)

EV = fracción de eluido analizado reconstituido (0.2 ó 0.4)

VALORES DE REFERENCIA

CUADRO 4-D

ESTROGENOS DEL PLASMA POR RIA (ng/dl)

	ESTRONA	ESTRADIOL	ESTRIOL
HOMBRES	4.1 ± 0.2	1.8 ± 0.2	1.1 ± 0.4
MUJERES			
FASE FOLICULAR	5.3 ± 0.4	2.1 ± 0.3	2.9 ± 0.2
PICO DE ESTRADIOL	15.4 ± 3.4	19.9 ± 3.3	
FASE MESOLUTEAL	7.8 ± 0.4	6.8 ± 0.5	0.9 ± 0.4
EMBARAZO			
TEMPRANO (12a sem)	118 ± 5	288 ± 23	32.3 ± 2.4
TARDIO	1123	3506	

RUTA CRITICA DE ESTRADIOL Y ESTRONA PLASMATICOS

EXTRACCION				
PIPETEAR	MUESTRA	SUERO CONTROL	BCO. DE AGUA	STD DE RECUPERACION
MUESTRA	X			
AGUA			X	
CONTROL		X		
TRAZADOR DE RECUPERACION				X
H-ESTRADIOL Y H-ESTRONA	X	X	X	
BUFFFER DE ANALISIS	X	X	X	X
ETER	X	X	X	
<p>MEZCLAR. CENTRIFUGAR Y SEPARAR LAS CAPAS. CONGELAR LA CAPA ACUOSA EN BAÑO DE HIELO SECO-ACETONA Y DECANTAR LA CAPA DE ETER EN UN TUBO DE CENTRIFUGA CONICO SECAR AL AIRE. LAVAR LAS PAREDES DEL TUBO DE ENSAYO CON ETANOL Y VOLVER A SECAR CROMATOGRAFIA CON SEPHADEX.</p>				
<p>HUMEDECER LA COLUMNA CON METANOL. ECHAR LA SUSPENSION DE SEPHADEX EN LA COLUMNA CON VARIOS LAVADOS DEL SOLVENTE DE ELUCION. LAVAR LA COLUMNA CON SOLVENTE Y COLOCAR OTRO DISCO ENCIMA DEL GEL. DRENAR EL SOLVENTE HASTA EL TOPE DEL GEL. TRANSFERIR CADA MUESTRA Y BLANCO DE AGUA EN SOLVENTE DE ELUCION AL TOPE DE LA COLUMNA. DEJAR QUE LA MUESTRA ENTRE EN EL GEL. AGREGAR SOLVENTE A LA COLUMNA. ESTE ELUIDO CONTIENE ESTREOIDES NEUTROS. RECOGER LA FRACCION DE ESTRONA. AGREGAR MAS SOLVENTE Y RECOGER LA FRACCION ESTRADIOL. SECAR EL ELUIDO. RECONSTITUIR EN ETANOL ABSOLUTO. PIPETEAR ALICUOTAS DE CADA FRACCION EN TUBOS DE ENSAYO SEPARADOS PARA ASEGURAR BAJA Y ALTA DILUCION PARA CADA MUESTRA. PIPETEAR CADA ALICUOTA EN FRASQUITOS DE CENTELLEO PARA MUESTRAS DE RECUPERACION.</p>				
RADIOINMUNOANALISIS				
<p>DISOLVER LAS ALICUOTAS EN BUFFER DE ANALISIS. COLOCARLOS EN BAÑO DE HIELO. PIPETEAR STDs EN TUBOS DE ENSAYO.</p>				
BUFFER DE ANALISIS				X
<p>³H TRAZADOR , ADICIONARLO A LOS TUBOS. AGREGAR ³H ESTRADIOL A LOS TUBOS PARA ANALISIS DE ESTRADIOL, Y ³H ESTRONA A AQUELLOS PARA ANALISIS DE ESTRONA.</p>				
ANTISUERO	X	X	X	
<p>MEZCLAR , INCUBAR 2-24 HRS A 4°C. MANTENER TODOS LOS TUBOS EN BAÑO DE HIELO.</p>				
CARBON CON DEXTRAN	X	X	X	X
<p>MEZCLAR Y DEJAR REPOSAR 5 MIN. EN BAÑO DE HIELO. CENTRIFUGAR 10 MIN. A 4°C DECANTAR EL SOBRENADANTE EN FRASQUITOS DE CENTELLEO LIQUIDO.</p>				
LIQUIDO DE CENTELLEO	X	X	X	X
<p>CONTAR HASTA ACUMULAR 10,000 RECUENTOS. VER CALCULOS.</p>				

ESTRIOL PLASMÁTICO (RIA)

PRINCIPIO. El estriol no conjugado puede medirse en suero o plasma de las embarazadas sin cromatografía para vigilar el bienestar fetal. El estriol se extrae en acetato de etilo y la muestra, los STD y el blanco compiten con ^3H -estriol por sitios de unión a estriol-6-succinil-BSA en el antisuero. Después de la incubación, las fracciones libres y ligadas se separan por adsorción a carbón revestido de dextrán. La fracción sobrenadante se cuenta en un contador de centelleo líquido.

REACTIVOS:

- Antisuero para estriol
- trazador de stock ^3H -estriol en solución etanol-benceno
- trazador de trabajo (45 cpm/ml)
- buffer fosfato pH 7.4
- buffer de análisis (gelatina en buffer fosfato)
- STD de stock de estriol 100ng/ml
- STD de trabajo . Diluir estriol de stock en buffer de análisis en STD de 0.05 - 0.10 ng/ml.

RUTA CRÍTICA (VER PAG. SIG.)

CALCULOS

- Promedio de índices de recuento bruto para duplicados, muestra, STD y blancos de unión no específica.
- Sustraer el blanco de unión no específica del índice bruto de recuento total, STD, extracción, blanco y muestras para obtener el índice neto corregido de recuento (cpm).
- Calcular % ligado $\% B = 100 \times CS / CT$
- CS = índice neto corregido de recuento para STD o muestras
- CT = índice neto corregido para STD de recuento total
- Curva STD. Graficar % B en ordenada vs log de cantidad de STD (ng/tubo).
- Leer la cantidad de estriol en la curva STD.
- Calcular la concentración de estriol:

$$PE = 4 \times SE / AV \times VE$$

PE = estriol plasmático (ng/ml)

SE = masa de estriol (ng)

AV = volumen de extracto reconstituido (ml)

VE = volumen de muestra extraído (ml)

FACTOR 4 representa el volumen de solvente de extracción.

RUTA CRITICA DE DETERMINACION DE ESTRIOLO PLASMATICO

EXTRACCION				
PIPETEAR	MUESTRA SUERO	CONTROL	BCO. DE AGUA	STD DE RECUPERACION
MUESTRA	X			
SUERO CONTROL		X		
AGUA			X	
ACETATO DE ETILO	X	X	X	
CENTRIFUGAR BREVEMENTE PARA SEPARAR LAS FASES. TRANSFERIR LA FASE ORGANICA A TUBO DE ENSAYO DE VIDRIO Y SECAR CON TEMPERATURA A 37 ⁰ C.				
RECONSTITUIR LA MUESTRA SECA CON BUFFER DE ANALISIS				
RADIOINMUNOANALISIS				
CONSERVAR TODOS LOS TUBOS EN BAÑO DE HIELO.				
BUFFER DE ANALISIS	X	X	X	X
TRAZADOR ³ H-ESTRIOL	X	X	X	X
ANTISUERO	X	X	X	
MEZCLAR. INCUBAR 1 HR EN BAÑO DE HIELO				
CARBON CON DEXTRAN	X	X	X	
REPOSAR 5 MIN. CENTRIFUGAR 10 MIN, A 4 ⁰ C				
DECANTAR EL SOBRENADANTE EN FRASQUITOS DE CENTELLEO				
LIQUIDO DE CENTELLEO	X	X	X	X
CONTAR EL TIEMPO SUFICIENTE PARA ACUMULAR 10,000 RECUENTOS EN LOS FRASQUITOS DE RECUENTO TOTAL.				
VER CALCULOS.				

PROGESTERONA PLASMÁTICA (RIA)

PRINCIPIO. La progesterona plasmática o en suero se extrae en éter de petróleo. El extracto y trazador de progesterona ^{125}I -tirosina éster metílico, se equilibra con antisuero. El complejo Ag - Ac se precipita con un segundo anticuerpo y la fracción ligada del precipitado se cuenta. Un STD marcado con tritio se agrega antes de la extracción para corregir las pérdidas del procedimiento. La progesterona de las muestras desconocidas se determina por comparación con curva STD.

EQUIPO:

- Contador de centelleo líquido
- contador gamma

REACTIVOS:

- Buffer de análisis, pH = 7.0
- trazador de recuperación ^3H -progesterona en metanol
- progesterona- ^{125}I -tirosina éster metílico en buffer
- antisuero de conejo para progesterona
- gammaglobulina (anticonejo de oveja)
- suero de conejo normal
- STDs de progesterona 0.01 - 10 ng
- suero control
- líquido para centelleo

RUTA CRÍTICA (VER PAG. 51)

CALCULOS:

- Contar el tubo vacío para fondo. Restar para obtener los índices netos de recuento de los STDs y extractos de recuperación.
- Calcular la recuperación fraccional para cada extracto:

$$\boxed{\text{FR} = \text{CE} / \text{CS}}$$

FR = recuperación fraccional

CE = índice neto de recuento de extracto (cpm)

CS = índice de recuento de STD de recuperación (cpm)

- Restar el índice de recuento del blanco de unión no específica de todos los índices de recuento de STDs, controles, muestras y totales, para obtener los índices netos corregidos de recuento.
- Calcular el porcentaje de ligando para STDs y muestras:

$$\boxed{\% B = 100 \times \text{CC} / \text{TC}}$$

CC = índice neto corregido de recuento de muestras y STDs.

TC = índice neto corregido de recuento de los tubos de recuento total.

- Graficar la curva STD 5B sobre ordenada vs log de la cantidad de progesterona (ng/tubo).
- Calcular la concentración de progesterona:

$$PC = 3.3 \text{ SP} / (\text{FR} \times \text{PV})$$

PC = concentración plasmática de progesterona (ng/ml)

SP = masa de progesterona de muestra por tubo (ng)

FR = recuperación fraccional

PV = volumen de plasma extraído (ml)

FACTOR 3.3 es la recíproca de la fracción de extracto reconstituido.

VALORES DE REFERENCIA

CUADRO 4-E

PROGESTERONA EN PLASMA [ng/dl] *

HOMBRES SANOS	21.1	+	4.8
MUJERES SANAS			
FASE FOLICULAR	19 (14.9	-	28.0)
	46.8	+	9.2
FASE LUTEAL	765	+	433
EMBARAZO	10400	+	5500
USANDO ANTICONCEPTIVOS ORALES	30.9 (6.3	-	22.5)
MENOPAUSIA	14.8		
	16.5	+	6.8

(*) VALORES PROMEDIO, PROMEDIO MAS LIMITES O PROMEDIO + STD.

RUTA CRITICA PARA LA DETERMINACION DE PROGESTERONA

MUESTRA: PLASMA O SUERO

EXTRACCION				
	MUESTRA	SUERO CONTROL	BCO. DE AGUA	STD. DE RECUPERACION
MUESTRA	X			
SUERO CONTROL		X		
BCO. DE AGUA			X	
TRAZADOR DE RECUPERACION	X	X	X	X
³ H PROGESTERONA	X	X	X	
BUFFER DE ANALISIS	X	X	X	X
REPOSAR UNA HR. EN FRASCOS DE LIQUIDO DE CENTELLEO				
ETER DE PETROLEO	X	X	X	X
<p>AGITAR. SEPARAR LAS CAPAS. LA CAPA ACUOSA CONGELARLA EN BAÑO DE HIELO SECO-A CETONA. LA CAPA SUPERIOR DECANTARLA EN NUEVO TUBO DE EXTRACCION. LAVAR TRES VECES LA CAPA DE ETER DE PETROLEO CON AGUA DESTILADA. CONGELAR Y DECANTAR EN NUEVO TUBO DE ENSAYO. SECAR EL EXTRACTO DE ETER DE PETROLEO. RECONSTITUIR EL EXTRACTO SECO CON BUFFER DE ANALISIS, REPOSAR 4 HRS. A 4°C. PIPETEAR DE CADA EXTRACTO RECONSTITUIDO EN FRASQUITOS DE CENTELLEO PARA LA DETERMINACION DE LA RECUPERACION.</p>				
RADIOINMUNOANALISIS				
BUFFER	X	X	X	X
ANTI-PROGESTERONA	X	X	X	
PROGESTERONA ¹²⁵ I-				
TIROSINA	X	X	X	
INCUBAR TODOS EXCEPTO EL DE RECuento DE RECUPERACION (STD) 4HRS. A 4°C.				
GLOBULINA ANTI CONEJO				
JO	X	X	X	
BUFFER FRIO	X	X	X	
<p>INCUBAR 12 HRS, 4°C, ANTES DE ADICIONAR EL BUFFER FRIO. DESPUES CENTRIFUGAR. DECANTAR EL SOBRENADANTE. CONTAR LOS TUBOS. VER CALCULOS.</p>				

(10)

TESTOSTERONA PLASMÁTICA Y URINARIA (RIA)

PRINCIPIO. La testosterona en plasma y orina hidrolizada se extrae con cloruro de metileno y se aísla cromatográficamente para separar testosterona y dihidrotestosterona. El eluido seco se equilibra con ^3H -testosterona y antisuero contra testosterona-3-oxima-seroalbúmina bovina. Las fracciones libre y ligada se separan con carbón revestido de dextrán. La fracción ligada sobrenadante se cuenta.

REACTIVOS:

- Buffer fosfato de pH 7.3 a 7.5 .
- Fracción V de seroalbúmina bovina (BSA).
- Buffer de análisis . Contiene BSA y buffer stock. BSA puede contener globulinas ligadoras de cortisol.
- ^3H -testosterona en benceno-etanol.
- Trazador de recuperación. 700 - 1000 cpm por cada muestra.
- Trazador de análisis. ^3H -testosterona para dar 4,000 cpm por cada muestra
- Testosterona, STD de stock, 100 ng/ml
- STD de trabajo de testosterona, 10 ng/ml.
- Antisuero de testosterona.
- B glucoronidasa
- Solvente de elución. Benceno-metanol.

RECOLECCION E HIDROLISIS DE ORINA

Recolectar la orina de 24 hrs, medir el volumen total. Tomar una alícuota. Conservarla refrigerada o congelada.

MTRA. DE ORINA + β -GLUCORONIDASA EN BUFFER DE ACETATO pH 4.5. Incubar 16 hrs. a 47°C .

RUTA CRÍTICA (PAG. 54)

CALCULOS

- Calcular el índice neto de recuento de muestras de recuperación restando el índice de recuento de fondo.
- Calcular la recuperación fraccional:

$$\text{FR} = \text{FC} \times \text{E/TR}$$

FR = recuperación fraccional

E = eluido de columna, índice neto de recuento (cpm)

TR = índice neto de recuento de total de muestras de recuperación

FC = recíproca de la porción de eluido de columna realmente contado.

FC = 4 para plasma; FC = 2.5 para orina.

- Calcular los índices netos corregidos de recuento restando el índice bru-

to promedio de recuento para blancos duplicados de unión no específica, de los índices brutos promedio de recuento de los STDs duplicados, frasquitos de recuento total y frasquitos de blanco reactivo, y de los índices brutos de recuento de muestras individuales.

- Calcular el % B

$$\% B = 100 \times CC / TC$$

CC = índice neto corregido de recuento, muestras, STDs u blancos (cpm)

TC = índice neto corregido de recuento, frsquitos de recuento total (cpm)

- Graficar curva STD, % B en ordenada vs. log de masa de testosterona (ng) - en cada STD en la abcisa.

- Leer la masa de testosterona para cada tubo de muestra y para el frasquito de blanco reactivo en la curva STD.

- Calcular la concentración plasmática de testosterona:

$$PT = 0.2 \times TM / (FR \times EV)$$

PT = concentración plasmática de testosterona (μ g/dl)

TM = masa de testosterona por tubo de curva STD (ng)

EV = volumen de eluido de columna analizado (0.1, 0.2 ó 0.4 ml).

- Calcular excreción de testosterona en orina:

$$UT = 0.005 \times TM \times UV / (FR \times EV)$$

UT = masa de testosterona en orina de 24 hrs (μ g/día)

UV = volumen de muestra de orina en 24 hrs ,(ml).

VALORES DE REFERENCIA

CUADRO 4-F

	TESTOSTERONA (RIA)		EXCRECION URINARIA MEDIA (LIMITES) [μ g/ml]
	CONCENTRACION PLASMATICA [ng/ml] MEDIA (+ SD)		
HOMBRES			
NORMAL	4.9 + 1.6		67.3 (36.8-133.2)
	5.9 + 2.0		
	7.1 + 1.4		
HIPOGONADAL	0.24 + 0.08		
PREPUBERAL	0.14 + 0.02		
MUJERES			
NORMAL	0.22 + 0.07		11.2 (4.5 - 16.0)
	0.46 + 0.21		
	0.54 + 0.22		
POSTMENOPAUSICA	0.29 + 0.08		
	0.26 + 0.05		
EMBARAZO (3er TRIMESTRE)	0.96 + 0.24		
HIRSUTISMO			
MENSTRUACION NORMAL			20.7 (2.5 - 82.5)
MENSTRUACION IRREGULAR			34.6 (17.1- 92.8)
VIRILIZACION			56.7 (26.8- 98.5)

RUTA CRITICA PARA LA DETERMINACION DE TESTOSTERONA

SE PUEDE DETERMINAR EN SUERO U ORINA DE 24 HRS. SI E ESTA ULTIMA, MEDIR EL VOLUMEN TOTAL Y TOMAR UNA ALICUOTA.

HIDROLISIS: MUESTRA + B GLUCORONIDASA BUFFER ACETATO INCUBAR 16 HRS A 47°C
pH = 4.5

EXTRACCION

PIPETEAR	MUESTRA	BCO. DE REACTIVO	BCO. DE ELUCION	STD DE RECUPERACION TOTAL
MUESTRA	X			
BCO. DE REACTIVO		X		
BCO. DE ELUCION			X	
TRAZADOR DE RECUPERACION	X	X	X	X
CLORURO DE METILENO	X	X	X	X

RESERVAR LOS TUBOS DE STD DE RECUPERACION TOTAL HASTA EL PASO (*). AGITAR Y CENTRIFUGAR
GUARDAR EXTRACTO DE CLORURO DE METILENO. LAVARLO CON NaOH, ACIDO ACETICO Y AGUA. DESECHAR LA CAPA ACUOSA
EVAPORAR EL CLORURO DE METILENO CON AIRE A 37°C, CONCENTRAR LA MUESTRA EN LA PUNTA DEL TUVO LAVANDO LOS COSTADOS CON ETANOL Y VOLVIENDO A SECAR.

CROMATOGRAFIA EN COLUMNA

HUMEDECER LA COLUMNA DE VIDRIO CON METANOL. INSERTAR UN DISCO DE PAPEL DE FIBRA DE VIDRIO. LAVAR LA SUPERFICIE DE SHEPHADEX CON BENCENO Y METANOL. AGREGAR EL SOLVENTE DE ELUCION Y COLOCAR OTRO DISCO SOBRE EL GEL. DRENAR EL SOLVENTE HASTA EL TOPE DE GEL.
ADICIONAR LA MUESTRA AL SOLVENTE DE ELUCION HASTA EL TOPE DE LA COLUMNA
ADICIONAR EL SOLVENTE DE ELUCION. DESECHAR EL ELUIDO, ESTA PROPORCION CONTIENE DIHIDROTESTOSTERONA.
SECAR EL ELUIDO Y RECONSTITUIR EL METANOL. PONER EL ELUIDO EN FRASQUITOS CONTADORES. SECAR. ADICIONAR BUFFER DE ANALISIS Y RESERVAR PARA (*). ESTO PARA LA MUESTRA DE RECUPERACION.
LA MUESTRA RECONSTITUIDA EN TUBO EVAPORARLA HASTA SECAR. AGREGAR BUFFER DE ANALISIS.

BUFFER DE ANALISIS	X	X	X	X
--------------------	---	---	---	---

RADIOINMUNOANALISIS

TRAZADOR DE ANALISIS	X	X	X	X
ANTI-SUERO	X			X

MEZCLAR, INCUBAR 24 HRS. 4°C.

SUSPENSION DE CARBON CON DEXTRAN	X	X	X	X
----------------------------------	---	---	---	---

MEZCLAR, CENTRIFUGAR

DECANTAR EL SOBRENADANTE A TODOS LOS TUBOS

(*) LIQUIDO DE CEN

TELLEO	X	X	X	X
--------	---	---	---	---

CONTAR HASTA ACUMULAR 10,000 RECUENTOS EN FRASQUITOS DE RECUENTO TOTAL.
PROCEDER A CALCULOS.

17 CETOESTEROIDES NEUTROS TOTALES URINARIOS

(METODO COLORIMETRICO DE KRAAUSHAAR-EPSTEIN ZAK)

PRINCIPIO. Los 17 cetoesteroides (17-KS) de la orina están en gran parte conjugados con ácido sulfúrico o glucurónico. Después de hidrólisis en ácido-clorhídrico caliente los esteroides libres se extraen en cloruro de metileno, se purifican parcialmente por lavados con álcali, se secan, se disuelven nuevamente en metanol y se determinan por una reacción de color precipitante de Zimmermann.

REACTIVOS:

- Hiamina 1622, 2.5 %
- M-dinitrobenceno 0.18 % (MDB) (disuleto en hiamina 1622)
- Hidróxido de potasio 10 N.
- Dehidroisoandrosterona, STD de stock 1.0 mg/ml de metanol.
- Dehidroisoandrosterona, STD de trabajo. Diluir el STD de stock en metanol -- hasta una concentración de 50 g/ml.
- NaOH 50% (peso/peso)
- Metanol espectrogrado o apropiado para reactivo de Karl Fisher
- Cloruro de metileno, espectrogrado
- Formalina 37 % .

ruta critica (VER PAG. SIG.)

CALCULOS:

$$KS = 12.5 U / S$$

KS = concentración de orina 17-KS (mg/l)

U = absorbancia del STD

FACTOR 12.5 es por: 0.025 mg (DHIA en STD) X 1/(0.005 l) (vol de muestra de orina

X 2.5 (recíproca de la fracción de extracto usado)
= 12.5 mg/l

- Para calcular la excreción de 24 hrs. multiplicar la concentración KS por - volumen de orina de 24 hrs. en litros.

VALORES DE REFERENCIA

CUADRO 4-G		17 - KS [mg/día]	
HASTA UN AÑO	MENOS DE 1	13 - 16 AÑOS	5 - 12
1 - 4 AÑOS	MENOS DE 2	HOMBRE ADULTO JOVEN	9 - 22
5 - 8 AÑOS	MENOS DE 3	HOMBRE ADULTO	8 - 20
8 - 12 AÑOS	3 - 10	MUJER ADULTA	6 - 15

RUTA CRITICA DE 17 CETOESTEROIDES NEUTROS

RECOLECTAR LA ORINA DE 24 HRS. MEDIRLA Y TOMAR UNA ALICUOTA.

PIPETEAR	MUESTRA	BLANCO DE AGUA	STD
MUESTRA	X		
AGUA DESTILADA		X	
STD			X
FORMALINA	X	X	X
HCL CONCENTRADO	X	X	X

LLEVARLOS E BAÑO DE AGUA HIRVIENDO 15 MIN.

ENFRIARLOS EN HIELO 3 MIN.

EXTRACCION			
CLORURO DE METILENO	X	X	X

AGITAR 5 MIN.

CENTRIFUGAR. ASPIRAR Y DESECHAR LA FASE SUPERIOR ACUOSA. A LA FASE ORGANICA ADICIONAR:

NaOH	X	X	X
------	---	---	---

DESECHAR LA FASE ACUOSA. FILTRAR LA FASE SUPERIOR ORGANICA. EVAPORAR EL EXTRACTO HASTA SECAR EL TUBO DE ENSAYO.

REVELADO O DESARROLLO DEL COLOR

METANOL	X	X	X
KOH	X	X	X
M-DINITROBENCENO	X	X	X

DEJARLO REPOSAR 15 MIN. SE FORMA UN PRECIPITADO

HIAMINA	X	X	X
---------	---	---	---

MEZCLAR PARA ACLARAR. DEJAR REPOSAR 5 MIN.

MEDIR LA ABSORBANCIA A 525 nm.

17 HIDROXICORTICOIDES URINARIOS (METODO COLORIMETRICO DE SILBER MODIFICADO)

PRINCIPIO. Los glucurónidos esteroides urinarios se hidrolizan enzimáticamente; los esteroides libres se extraen y los 17OHCS, principalmente cortisol, cortisona, desoxicortisol y sus tetrahydroderivados se miden por la reacción - de Porter Silber. La enzima usada para la hidrólisis es β -glucuronidasa bacteriana, que actúa óptimamente con pH 6.8.

REACTIVOS

- NaOH 1 N
- HCl 1 N
- Cloroformo
- NaOH 0.1 N
- Fenilhidrazina HCl especialmente purificada
- etanol absoluto
- β -glucuronidasa bacteriana (β -D-glucurónido glucuronohidrolasa)
- Buffer fosfato pH 6.8
- Buffer enzima. (glucuronidasa disuelta en buffer fosfato)
- STD de stock de 17 OHCS (16 mg de cortisol en 100 ml de etanol absoluto)
- STD de trabajo de 17-OHCS. (STD de stock diluido 1.6 μ g/ml)
- H₂SO₄ 62 %
- Reactivo de fenilhidrazina
- Reactivo de color (reactivo de fenilhidrazina y etanol 2 a 1)
- Blanco de color (H₂SO₄ 62% y etanol 2 a 1)
- Control de orina

RUTA CRITICA (VER HOJA SIG.)

CALCULOS

-Calcular

$$CS = 8 (UT - UB) / (ST - SB)$$

CS = 17-OHCS (mg/l)

UT = "prueba" de orina

UB = "blanco" de orina

ST = "test" estándar

SB = "blanco" STD

FACTOR 8 : 0.040 mg cortisol X 1/(0.005 l) (vol de la muestra) = 8 mg/l

- Calcular la excreción de 24 hrs. Multiplicar las concentraciones CS por vo lumen de orina de 24 hrs. en litros.

RUTA CRITICA DE LA DETERMINACION DE 17 HIDROXICORTICOSTEROIDES

RECOLECTAR LA ORINA DE 24 HRS., MEDIRLA Y TOMAR UNA ALICUOTA.

HIDROLISIS DE ORINA

MUESTRA + NaOH 1 N o HCl 1 N → HASTA ph 6.8

PIPETEAR	MUESTRA	BCO. DE AGUA	BCO. DE STD	STD
MUESTRA	X			
AGUA		X	X	
STD				X
BUFFER FOSFATO	X	X	X	X

MEZCLAR E INCUBAR 16 HRS. A 37°C

EXTRACCION

CLOROFORMO	X	X	X	
STD DE TRABAJO DEL CORTI SOL				X

AGITAR 10 MIN. CENTRIFUGAR 10 MIN.

DESECHAR LA CAPA SUPERIOR ACUOSA Y TODO LO POSIBLE DE LA CAPA TURBIA DE INTERFASE

NaOH 0.1N FRIO	X	X	X	X
----------------	---	---	---	---

MEZCLAR. ASPIRAR Y DESECHAR LA CAPA SUPERIOR ACUOSA .

CLOROFORMO	X	X	X	X
AVELADO DE COLOR				
BLANCO DE COLOR		X	X	
REACTIVO DE COLOR	X			X

MEZCLAR. CENTRIFUGAR. TRANSFERIR LA CAPA ACIDA SUPERIOR A TUBOS DE ENSAYO.

INCUBAR 30 MIN, 56°C.

ENFRIAR A TEMPERATURA AMBIENTE.

MEDIR LA ABSORBANCIA DE TODOS LOS TUBOS A 410 NM.

VER CALCULOS.

CUADRO 4-H

VALORES DE REFERENCIA DE 17 HIDROXICORTICOIDES EN ORINA 24 HRS.

HOMBRE	2 A 12 MG/24 HRS.
MUJER	2 A 18 MG/24 HRS.

(2, 10)

UTILIDAD CLINICA DE LAS HORMONAS GONADALES

ESTROGENOS

Una disminución de ellos puede indicar:

- a) Hipogonadismo primario.- Insuficiencia ovárica o agenesia ovárica.
- b) Hipogonadismo secundario.- Hipopituitarismo o menopausia.

Un aumento puede indicar:

- a) Un tumor ovárico.
- b) Pubertad precoz.
- c) Hepatopatías graves.
- d) Hiperplasia suprarrenal congénita.

PROGESTERONA

Una disminución puede indicar:

- a) Amenorrea.
- b) Toxemia gravídica.
- c) Amenaza de aborto.
- d) Obito fetal.

Un aumento puede indicar:

- a) Ovulación.
- b) Quistes ováricos que producen progesterona o
- c) Hiperplasia y tumores de corteza que producen progesterona.

TESTOSTERONA

Una disminución puede indicar:

- a) Hipogonadismo primario.
- b) Hipogonadismo secundario. Orquitectomía, cáncer del testículo o próstata, retraso en la pubertad del hombre, entrongoterapia o cirrosis del hígado.

Un aumento puede indicar:

- a) Antes de la pubertad puede indicar precocidad sexual o pubertad precoz, - hiperplasia suprarrenal o congénita. Timor benigno o cáncer de suprarrenales, hipotiroidismo o inicio de la pubertad.
- En mujeres indica tumores del ovario o síndrome poliquístico. (21)

HORMONA GONADOTROPINA CORIONICA (HCG)

Una disminución puede indicar:

En mujeres puede ser embarazo ectópico o gestación menor de 9 días.
Amenaza de aborto.

Un aumento puede indicar:

- a) En mujeres embarazo o mola hidatiforme, neoplasias trofoblásticas que secretan HCG.
- b) En hombres y mujeres no embarazadas : Coriocarcinoma, tumores ováricos o testiculares, melanoma, mieloma múltiple o cáncer de estómago, hígado, páncreas o mama. (9, 22)

17 HIDROXICORTICOIDES EN ORINA (17 OHCS)

Una disminución puede indicar:

- a) Enfermedad de Addison
- b) Hipopituitarismo o
- c) Mixedema

Un aumento puede indicar:

- a) Síndrome de Cushing, carcinoma o adenoma suprarrenal o tumor hipofisiario.
- b) Virilización, hipertiroidismo e hipertensión grave, pancreatitis aguda y la eclampsia.

17 CETOESTEROIDES EN ORINA

Una disminución puede indicar:

- a) Enfermedad de Addison, panhipopituitarismo, eunucoidismo o castración
- b) A veces en cretinismo, mixedema y nefrosis.

Un aumento puede indicar:

- a) Hiperplasia, carcinoma o adenoma de suprarrenales o síndrome suprarrenogenital
- b) En la mujer también puede ser disfunción ovárica: Enfermedad poliquística o síndrome de Stein Leventhal, tumor de células luteínicas del ovario o arrenoblastoma androgénico.
- c) En hombres puede indicar: Tumor de células intersticiales del testículo.
- d) En embarazo, enfermedad crónica o enfermedad debilitante.
- c) Estrés intenso.

PREGNANDIOL EN ORINA

Una disminución puede indicar:

- a) Algunas formas de hepatopatías primarias.
- b) En mujeres no embarazadas anovulación, amenorrea u otras anomalías menstruales.
- c) En embarazadas: puede denotar insuficiencia placentaria, amenaza de aborto preclampsia.

Un aumento puede indicar:

- a) Hiperplasia suprarrenal u obstrucción de vías biliares. (16)

PATOLOGIA DE LAS HORMONAS GONADALES (Y ETIOLOGIA)

EN LA MUJER

SINDROME PREMENSTRUAL. Síndrome que suele comenzar unos días antes de que llegue la menstruación y cesa al comenzar el flujo menstrual o disminuye al comenzarlo. Sin embargo, para algunas mujeres los síntomas pueden ser más intensos en los primeros días de la hemorragia. (14)

CUADRO. 6-A CAUSAS DE ALTERACIONES DE LA FUNCION OVARICA

SECUNDARIAS A ALTERACIONES HIPOTALAMICAS

- Orgánicas.- Inflamatorias, degenerativas, neoplásicas, traumáticas
- Funcionales.- Deficiencia de GNRH, hiperprolactinemia, etc.
- Psicogénicas.- Stress, neurosis, psicosis, anorexia nerviosa, etc.
- Iatrogénicas.- Fenotiazinas, anticonceptivos, etc.
- Nutricionales.- Desnutrición, obesidad

SECUNDARIAS A ALTERACIONES HIPOFISIARIAS

- Orgánicas.- Inflamatorias, degenerativas, neoplásicas, traumáticas
- Funcionales.- Deficiencia aislada de gonadotropinas
- Iatrogénicas.- Radioterapia, cirugía, análogos de GNRH, progestágenos, etc

SECUNDARIAS A ALTERACIONES OVARICAS

- Orgánicas.- Disgenesia gonadal, tumores, etc.
- Funcionales.- Menopausia, síndrome de ovarios poliquísticos.
- Iatrogénicos.- Cirugía, quimioterapia, radioterapia, etc.

SECUNDARIAS A OTROS PADECIMIENTOS

- Infecciones, neoplasias, autoinmunidad, degenerativos, metabólicos, y endocrinos.

La gran mayoría de las alteraciones de la función ovárica son transitorias y quedarían comprendidas en lo que se conoce como TRASTORNOS FUNCIONALES. Habitualmente su duración está determinada por el tiempo que persista el estímulo que la produjo, como por ejemplo, en los casos de stress o desnutrición. Su caracter transitorio, así como la ausencia de hipoestrogenismo no permiten calificar estas anomalías bajo el encabezado de "HIPOGONADISMOS".

En cambio, las alteraciones orgánicas usualmente son permanentes y se manifiestan no solo por la falla ovulatoria sino también por hipoestrogenismo o regresión de los caracteres sexuales secundarios. (11)

EL HIPOGONADISMO EN GENERAL consiste en la pérdida o alteración de una de las funciones gonadales, el de los caracteres sexuales y/o de la reproducción.

EL HIPOGONADISMO FEMENINO trae una alteración del ciclo menstrual. El fallo de la función ovárica puede ser primario, cuando falla el propio ova-

- d) deficiencia de neurohormonas hipotalámicas
- e) sección preoperatoria del tallo hipofisiario

Los anteriores afectan sobre todo al hipotálamo (HIPOPITUITARISMO SECUNDA--RIO). (19)

Disgenesia gonadal: Cualquier alteración en la gónada que es reemplazada por estrías fibrosas. El caso más frecuente es el síndrome Turner.

Síndrome de Turner. Pérdida de un cromosoma sexual o parte de él, puede ocurrir en la ovogénesis, espermatogénesis o después de la fertilización. Características típicas: estatura corta, cuello corto, implantación baja -- del cabello, coartación de la aorta y acortamiento del IV metacarpiano. El fenotipo es femenino, pero presentan infantilismo sexual. Existen estrías - fibrosas desprovistas de células germinales en lugar de los ovarios; artrosis folicular temprana. La falta de tejido ovárico explica el hipostroge-- nismo que a su vez aumenta los niveles de gonadotropinas hipofisiarias, oca sionando el cuadro hormonal característico de hipogonadismo hipergonadotró-- pico.

Menopausia prematura. El diagnóstico diferencial se hace con aquellas pacientes que presente fenotipo Turner pero con gonadotropinas y cariotipo normales, así como en pubertad retrasada constitucional.

Síndrome de ovarios poliquísticos (SOP). Es más frecuente durante la vi da reproductiva. Características: trastornos menstruales (generalmente oligomenorrea o amenorrea), obesidad, hirsutismo, infertilidad y ovarios poli-- quísticos bilaterales. Ninguna característica es constante.

Causas probables de SOP:

- Factor ambiental. El stress puede modular la secreción adrenal de andróge nos, directa o indirectamente.
- Factor hereditario.
- Factor adrenal. La exposición crónica de mujeres con ovarios normales a - niveles altos de andrógenos ocasiona cambios histológicos en el ovario i guals a los del SOP.
- Factor ovárico. El ovario es la principal fuente de andrógenos. La defi-- ciencia de aromatasa de por resultados una menor formación de estradiol, - con un aumento en la secreción de andrógenos. La insulina estimula la pro-- ducción de andrógenos. (11)

ESTERILIDAD. Incapacidad para embarazarse después de relaciones sexua-- les, sin protección alguna durante un año. En la mujer puede ser por disfun-- ción de la fase luteínica, en la cual debe haber ovulación, pero la forma--

rio (HIPOGONADISMO HIPERCONADOTROPICO), o secundario cuando el fallo está en el conjunto hipotalámico hipofisiario (HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPICO) o eugonadotrópico, según la alteración sea más o menos intensa respectivamente. (1)

CUADRO. 6-B CAUSAS DE HIPOGONADISMO FEMENINO

HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPICO	
- Falla hipotalámica en la síntesis de GNRH	
a) Con defecto olfatorio (S. de Kallmann)	
b) Sin defecto olfatorio	
- Falla hipofisiaria en la síntesis de gonadotropinas	
a) Hipopituitarismo	
b) Deficiencia aislada de gonadotropinas	
HIPOGONADISMO HIPERCONADOTROPICO	
- Disgenesia gonadal	
- Síndrome del ovario resistente	
- Menopausia	
- Iatrogénico: quirúrgico, radioterapia, quimioterapia, etc.	(11)

Síndrome de Kallmann.- Se hereda como deficiencia adquirida de un solo gen; afecta más a hombres que mujeres y se caracteriza por deficiencia de gonadotropinas acompañados frecuentemente de anosmia y defectos anatómicos de la línea media por deficiencia de LHRH. Defectos que pueden padecer: amenorrea, aumento de dopamina en hipotálamo, anorexia nerviosa, también por evolución de adenomas hipofisarios grandes y por las deficiencias endócrinas poliglandulares, supuestamente con una base autoinmune y en hemocromatosis. (8)

Hipopituitarismo.- Síndrome de deficiencia endócrina por pérdida parcial o completa de la función adenohipofisiaria. Puede producirse por:

- a) tumores hipofisarios
- b) infarto o necrosis isquémica de la hipófisis
- c) procesos inflamatorios
- d) enfermedades infiltrativas (como hemocromatosis)
- e) deficiencias de hormonas hipofisarias aisladas o múltiples
- f) causas iatrogénicas (radioterapia)
- g) disfunción hipofisiaria de tipo autoinmune

Los anteriores afectan sobre todo a hipófisis. (HIPOPITUITARISMO PRIMARIO)

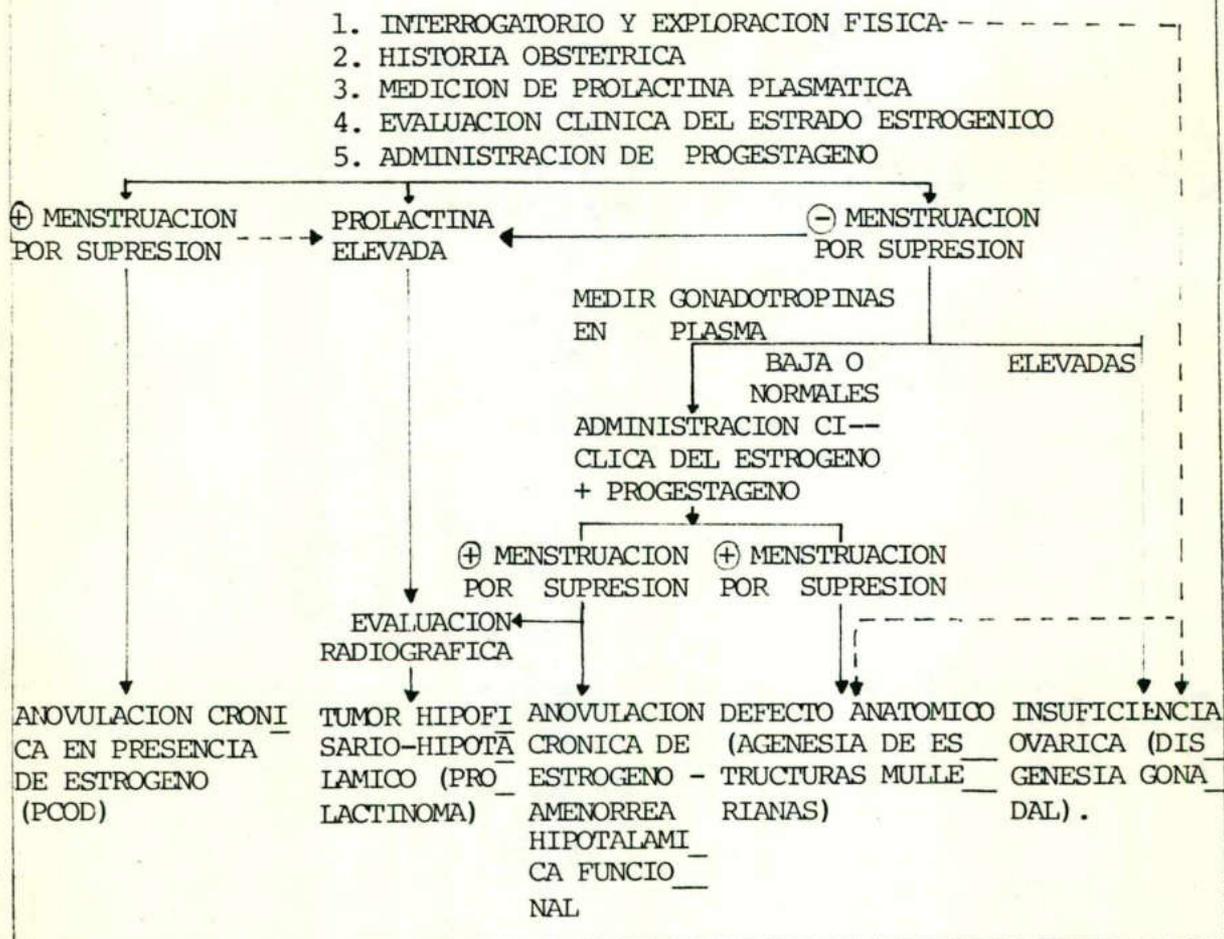
- a) tumores hipotalámicos
- b) procesos inflamatorios
- c) traumatismos

ción insuficiente de progesterona no permite que el endometrio se prepare para la implantación; se cree que depende de secreción o acción inadecuada de FSH con la consiguiente producción inadecuada de estrógeno por el folículo dominante durante la fase folicular.

Si la esterilidad coexiste con amenorrea, se sigue la investigación -- descrita en la FIG. 6.1. El factor cervical se investiga estudiando el moco cervical después del coito, realizando esta prueba antes de la ovulación (días 12 a 13), nos ayuda a saber sobre la penetración y supervivencia de los espermatozoides en el aparato genital femenino.

FIG. 6.1 DIAGRAMA DE FLUJO PARA EVALUACION DE MUJERES CON AMENORREA.

EL DIAGNOSTICO MAS FRECUENTE PARA CADA CATEGORIA SE MUESTRA ENTRE PARENTESIS. LAS LINEAS INTERRUPIDAS INDICAN QUE EN ALGUNOS CASOS PUEDE LLEVARSE AL DIAGNOSTICO CORRECTO CON BASE TAN SOLO EN INTERROGATORIO Y EXPLORACION FISICA.



PUBERTAD PRECOZ. La pubertad es precoz si aparece en niñas menores de 8 años. Es de origen hipofisiario y se caracteriza por el tipo adulto del ciclo menstrual gonadotrófico-estrogénico con ovulación. Puede ser por un tumor hipofisiario, hipotalámico o pineal. Esos son raros pero potencialmente curables. Otro caso no común es por hipotiroidismo.

La pubertad temprana puede ser familiar y clasificarse como precoz solo por comodidad de definición.

SEUDOPUBERTAD PRECOZ. Es de origen estrogénico. Menos común, y se caracteriza solo por la aparición de caracteres sexuales secundarios. Puede ser por tumores ováricos que secretan estrógeno o gonadotropina coriónica, quistes ováricos benignos y estrógenos exógenos como anticonceptivos y cosméticos.

La pseudopubertad precoz heterosexual o virilización de las niñas se debe a exceso de producción de andrógenos. Rara vez es por un tumor ovárico -- que secreta andrógeno. La excreción de 17 OCHS es generalmente mayor.

En la pubertad y pseudopubertad precoces las concentraciones de estrógeno circulante son de adultos. Hay más cantidad de gonadotropinas en la pubertad precoz verdadera que en la pseudopubertad precoz verdadera. (6)

EN EL HOMBRE

EN EL HIPOGONADISMO MASCULINO el fallo de la función testicular puede ser primario, si falla el propio testículo (HIPOGONADISMO HIPERGONADOTRÓPICO), o secundario, cuando el fracaso total o parcial testicular es debido al fallo en la reproducción de gonadotropinas (HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓPICO).

(1)

CUADRO. 6-C CLASIFICACION DEL HIPOGONADISMO DEL HOMBRE

TRASTORNOS HIPOTALAMICO-HIPOFISIARIOS

- Panhipopituitarismo
- Deficiencia aislada de hormona luteinizante (eunuco fértil)
- Deficiencia de hormonas luteinizante y estimulante del foliculo
 - a) Con sentido del olfato normal
 - b) Con hiposmia o anosmia (síndrome de Kallmann)
- Síndrome de Prader Willi
- Síndrome de Laurence Moon Biedl
- Ataxia cerebelosa
- Hormona luteinizante biológicamente inactiva

ANORMALIDADES GONADALES

- Síndrome de Klinefelter
- Otros defectos cromosómicos (hombre XX, XY/XXY, XX/XXY, XXXY, XXXXY, ---XXYY, XYY)
- Anorquia bilateral (síndrome de testículos evanescentes)
- Aplasia de las células de Leydig
- Criptorquidia
- Síndrome de Noonan
- Distrofia miotónica
- Insuficiencia de los túbulos seminíferos en el adulto
- Insuficiencia de las células de Leydig en el adulto
- Defectos en la biosíntesis de andrógeno

DEFECTOS EN LA ACCION DE LOS ANDROGENOS

- Insensibilidad completa a los andrógenos (feminización testicular)
- Insensibilización incompleta a los andrógenos. Tipo I y II.

Panhipopituitarismo: Es el caso de deficiencia de todas las hormonas, hay una disminución global de la función de todas las células diana efectoras.

Eunucoidismo, síntomas:

- Deficiencia en el crecimiento del vello axilar, púbico, facial y corporal
- Falta o disminución de la libido, erecciones y potencia sexual
- Disminución de la potencia y la resistencia corporales, en comparación con los coetáneos.

Eunucoidismo, signos:

- Incapacidad de presentar la fase de aceleración del crecimiento puberal

- Proporciones esqueléticas eunucoideas (proporción entre segmento superior/inferior, menor de la unidad; proporción entre el espacio de los brazos en extensión total/talla, mayor de la unidad)
- Escasez de vello axilar, púbico, facial y corporal
- Desarrollo muscular inadecuado
- Voz de tono alto (infantil)
- Pequeñez del pene, testículos, escroto y próstata
- Osteoporosis en el hipogonadismo antiguo.

Síndrome de Klinefelter. En individuos con fenotipo masculino, testículos pequeños, aumentados de consistencia y pene pequeño, el vello axilar es escaso o normal, y un alto porcentaje cursa con ginecomastia. En la pubertad aparece deficiente producción de testosterona y ginecomastia. Aumento de gonadotropinas. Hay ausencia de espermatozoides e hiperplasia difusa de células de Leydig. La relación estradiol/testosterona se encuentra aumentada. Es frecuente encontrar otras endocrinopatías asociadas como diabetes mellitus, tiroiditis y enfermedades autoinmunes. (11)

Variantes del síndrome de Klinefelter y otras anomalías cromosómicas. Además de la pequeñez testicular e hialinización de los túbulos seminíferos, azoospermia, deficiencia en el desarrollo de las características sexuales secundarias, e incremento de las gonadotropinas, los individuos con 3 o más cromosomas X siempre tienen retraso mental. La presencia de más de un cromosoma Y tiende a acompañarse de conducta insocial y agresiva, y acné macronodular. Las personas con mosaicismo de los cromosomas sexuales (XX/XXY) pueden tener solo algunos de los estigmas del síndrome. (4)

Anorquia bilateral. El crecimiento y desarrollo pueden ser normales hasta que en la pubertad se manifiesten los caracteres sexuales secundarios. - El pene sigue siendo pequeño y hay desarrollo incompleto del vello púbico y axilar; el escroto permanece vacío. Si el individuo no recibe andrógenos aparecen proporciones eunucoideas.

Aplasia de células de Leydig. Pueden tener en la lactancia grados variables de ambigüedad genital que incluyan escroto bífido, falo clitorídeo, fístula urogenital y saco vaginal ciego. O su problema puede ser detectado en la adolescencia en el cual muestran amenorrea primaria con desarrollo normal de las mamas o sin él. El vello axilar y púbico puede ser escaso.

Criptorquidia (testículos no descendidos). El descenso prenatal o inadecuado de uno o ambos testículos es frecuente, la función hormonal generalmente es normal. Sin embargo, el testículo no descendido puede presentar una insuficiencia progresiva de la espermatogénesis si no se trata. El testículo criptorquídico presenta una incidencia mayor del carcinoma, que pue-

de manifestarse unos años después.

(20)

Síndrome de Noonan (síndrome de Ulrich-Turner o Turner masculino). Presentan estatura baja, cuello con membrana y codo valgus. Frecuentemente criptorquidia, testículos pequeños con aplasia de células germinales. Los niveles de testosterona son bajos y LH y FSH son altos.

(11)

Distrofia miotónica. Es una forma familiar de la distrofia muscular. Se desconoce su causa. Puede ser normal en la pubertad. Después de ella, la atrofia de los túbulos seminíferos hace que disminuya el tamaño de los testículos y su consistencia cambie de firme a blanda. La infecundidad es consecuencia. Es común observar debilidad y atrofia progresiva de los músculos de la cara, cuello, manos y extremidades inferiores. Los facies miopática, característica del trastorno, incluye atrofia intensa de los músculos elevadores del ojo humano, con fruncimiento compensador de los músculos de la frente y calvicie frontal.

Puede haber retraso mental, cataratas, diabetes sacarina, hiperostosis craneal e hipotiroidismo primario.

Insuficiencia de las células Leydig en el adulto. Hay hipoespermatogénesis, detención a aplasia de células germinales e hialinización tubular. La esterilidad suele ser su signo único. Puede haber atrofia testicular moderada o mínima. Muestran virilización total y no tienen ginecomastia. Presentan oligospermia o azoospermia. Puede presentarse por la no corrección temprana de criptorquidia, por procedimientos radiológicos o quimioterapia. Los pacientes que han recibido hasta 300 rads de radiación en los testículos o tratamiento quimioterapéutico pueden mostrar recuperación completa o parcial de espermatogénesis meses o años después de la exposición.

(4)

INFERTILIDAD MASCULINA. Incapacidad de fertilizar el óvulo.

ESTERILIDAD. Ausencia de producción de esperma.

La infertilidad masculina depende de la producción adecuada de espermatozoides en los testículos, del tránsito permeable del esperma a través del tracto seminal y del depósito satisfactorio dentro de la cúpula vaginal. Las causas de espermatogénesis alterada incluyen determinados tóxicos ambientales (radiaciones); testículos no descendidos; varicocele; atrofia testicular traumática o por infección; efecto de drogas (alcohol, uso crónico de marihuana); fiebre prolongada, y cualquier tránsito endocrino que afecte el eje hipotálamo-hipófisis-gónada. Los anticuerpos antiesperma constituyen un factor importante en determinadas parejas con infertilidad. La obstrucción del tracto seminal puede ser el resultado de anomalías congénitas, orquitis, epididimitis, vasitis, prostatitis, vesiculitis seminal, uretritis estenosis uretral, vasectomía. La liberación defectuosa del esperma en la -

vagina puede estar causada por intervención quirúrgica del cuello de la ve
jiga, prostatomía, eyaculación precoz antes de la penetración, impotencia-
funcional y orgánica o anomalías estructurales del tracto genital femenino.

(20)

PRECOCIDAD ISOSEXUAL. Desarrollo sexual antes de los 9 años. Existe pu
bertad precoz verdadera o precocidad isosexual incompleta cuando hay virili
zación y espermatogénesis, y seudopubertad precoz cuando la virilización no
se acompaña de espermatogénesis.

PRECOCIDAD HETEROSEXUAL. Feminización en niños prepúberes, puede deber
se a aumento de estrógenos secundarios a diversidad de causas.

PUBERTAD TARDIA O INCOMPLETA. Distinguir entre la ausencia de puber--
tad o variaciones de lo normal, es muy difícil. Algunos pacientes no presen
tan el periodo de crecimiento rápido y desarrollo sexual en el momento habi
tual, pero finalmente inician la pubertad a los 16 años o después. Entonces
la adolescencia puede evolucionar hasta los 22 años. En ocasiones el inte--
rogatorio revela que algún familiar mostró un patrón similar.

La espermatogénesis es muy sensible a cambios de temperatura, dieta, -
fármacos, alcohol, agentes ambientales, y tensión psicológica, pueden oca--
sionar disminución temporal en la cuenta espermática.

(15)

TRATAMIENTOS

EN LA MUJER

- SINDROME DE KALIMANN. Administrar a la paciente LHRH. (8)
 - HIPOPITUITARISMO. Dependerá del tratamiento base. Estará encaminado a mantener los caracteres sexuales secundarios y a obtener sangrados menstruales mediante la administración cíclica de estrógenos-progesterona. Cuando se busque fertilidad, se podrá inducir ovulación con el empleo de gonadotropinas de mujer menopaúsica (HMG o HCG). (19)
 - SINDROME DE TURNER. El tratamiento debe orientarse a la sustitución de estrógenos y se recomienda que se inicie entre los 11 y 13 años de edad, primero sólo con estrógenos y luego agregando progesterona. En esta forma se logra un mejor desarrollo de caracteres sexuales secundarios y se inducen sangrados menstruales. La talla baja ha sido tratada con hormona de crecimiento y hay quienes recomiendan la administración simultánea de estrógenos.
 - Menopausia prematura. Se encamina al desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, a provocar sangrados menstruales cíclicos y evitar la osteoporosis debida al hipoestrogenismo. Se administran estrógenos naturales durante 21 días más clormadionona del día 11 al 21 del ciclo.
 - SINDROME DE OVARIOS POLIQUISTICOS (SOP). Es importante reconocer el factor que lo está causando para atacarlo directamente. Por ejemplo si es el factor ambiental (como por ejemplo stress) se deberá eliminar en lo posible. Para el tratamiento, puede administrarse progesterona para lograr una ovulación cíclica. Si el síndrome está avanzado puede hablarse de una cirugía. (11)
- Es común el tratamiento con clomifeno . Este antiestrógeno se une a receptores hipotalámicos para estrógeno y permite que aumente la FSH, lo que estimula el desarrollo folicular y por último la ovulación. (8)
- ESTERILIDAD. Se puede administrar progestágenos con estrógeno para asegurar la plena maduración del endometrio. En ciertas condiciones, es adecuada la administración con progestágenos solos.
- PUBERTAD PRECOZ EN NIÑAS. Se pueden administrar progestágenos para inhibir las gonadotropinas hipofisiarias.
- PSEUDO PUBERTAD PRECOZ. Si el origen es un tumor, hay que extirparse. (6)

- ANTICONCEPCION. Contienen progestágenos, estrógenos o ambos productos, éstos inhiben la secreción de gonadotropinas y con ello, la ovulación; también cambian el moco cervical, el endometrio, la movilidad y la secreción de las trompas, factores que disminuyen la posibilidad de concepción e implantación. El uso de las combinaciones de estrógenos y progesterona por tiempo prolongado hace que disminuya la función ovárica.

(14)

EN EL HOMBRE

- PANHIPOPITUITARISMO. Se debe administrar tratamiento con LRHR.
- EUNUCOIDISMO. Puede administrarse andrógenos.
- SINDROME DE KLINEFELTER Y SUS VARIANTES. Debe administrarse testosterona. - Las personas con trastornos de la personalidad deben ser virilizadas poco a poco para disminuir el riesgo de conducta agresiva. Al inicio administrar entanato de testosterona en X dosis, de 2 a 4 semanas, y después aumentar al doble la dosis para ver si se tolera.
- ANORQUIA BILATERAL. Administrar andrógenos.
- APLASIA DE LAS CELULAS DE LEYDIG. Mejoran con la administración de testosterona, y se puede anticipar su virilización completa e incluso cierto grado de espermatogénesis. En una etapa tardía de la niñez o en la adolescencia, sería poco apropiado intentar el cambio de sexo en etapa tan tardía. Un tratamiento más adecuado parece ser extirpar los testículos criptorquídicos y feminizar - al sujeto a base de estrógenos exógenos. (4)
- CRIPTORQUIDIA. La HCG puede promover el descenso bilateral de los testículos. El tratamiento quirúrgico habitual es la orquiopexia antes de los 2 años de edad. El retraso de la intervención quirúrgica después de los 5 años de edad puede alterar la espermatogénesis, un factor crítico cuando se presenta una criptorquidia bilateral. La cirugía suele ser innecesaria en los testículos hipermóviles (retráctiles) pues el descenso normal se produce en la pubertad. La orquitectomía suele ser el tratamiento de elección cuando se descubre l criortquidia unilateral en el paciente pospuberal. (20)
- SINDROME DE NOONAN. Si hay déficit androgénico se debe administrar testosterona. En aquellos con criptorquidia está indicado el descenso testicular si - es unilateral.
- DISTROFIA MIOTONICA. No existe tratamiento alguno que evite la atrofia progresiva de los músculos. Si la testosterona está disminuída, se aplica ésta.
- INSUFICIENCIA DE LAS CELULAS DE LEYDIG EN EL ADULTO. Administración de andrógenos.
- INSUFICIENCIA DE TUBULOS SEMINIFEROS EN EL ADULTO. Tratamiento quirúrgico: - algunos de los cambios patológicos del testículo se han corregido por orquiopexia temprana en sujetos criptorquídicos. Si se identifica l varicocele en - el hombre estéril y oligospérmico, habrá que ligarlo. (11)
- INFERTILIDAD. Se emplea la administración de hormonas gonadales en pacientes que tengan deficiencia de éstas. Se emplean dos preparados de gonadotropinas (HMG) gonadotropinas humanas de la menopausia y HCG. La HCG tiene poca - actividad de FSH y semeja a la LH por su capacidad para estimular la produc---

ción de testosterona por las células de Leydig. Y luego HMG se agrega para estimular las fases de desarrollo de espermátides dependientes de FSH.

En la esterilidad en el hipogonadismo hipogonadotrópico, se emplea LHRH para tratamiento a largo plazo. (15)

- PUBERTAD Y PSEUDOPUBERTAD PRECOCES. Hasta el momento de inicio de la pubertad normal, puede administrarse GNRH, que frenará la actividad de la hipófisis respecto a la secreción de LH y FSH, interrumpiendo así la pubertad precoz. Este tratamiento es favorable y se aplica A AMBOS SEXOS. (20)

ACRONIMOS UTILIZADOS EN LA TESINA

ABTS	Cromógeno utilizado en el método de ELISA (nombre que le da la casa comercial)
ARNm	Acido ribonucleico mensajero
ATP	Adenosin trifosfato
17 KS	17 Cetoesteroides
NADP	Dinucleótido de nicotinamida y de adenina fosfato
ELISA	E = enzima L = lince (enlace) I = inmuno S = sorbente A = assay
STD	Estándar
CBG	Globulina fijadora de hormona de crecimiento
TBG	Globulina fijadora de hormona del tiroides
SHBG	Globulina fijadora de hormona sexual
17 OHCS	17 Hidroxicorticoides
HCG	Hormona gonadotropina coriónica humana
FSH	Hormona folículo estimulante
GNRH o LHRH	Hormona liberadora de gonadotropinas
HDL	Lipoproteína de alta densidad
AMPC	Monofosfato de adenosina cíclico
POD	Conjugado utilizado en el método de ELISA (nombre de la casa comercial)
RIA	Radioinmunoanálisis
SOP	Síndrome de ovarios poliquísticos.

BIBLIOGRAFIA

- (1) ALCANIZ J.J.; 1990: "Endocrinología y metabolismo". Medicine; vol 1, - no. 19; México.
- (2) ANGEL Gilberto; 1988; INTERPRETACION CLINICA DEL LABORATORIO; Edit. Pa-
namericana, 2a. ed., Colombia.
- (3) BOEHRINGER Mannheim; 1988; GmbH DIAGNOSTICA. MANUAL DE TECNICAS ENZI--
MUN-TEST Lakeside Diagnosticos.
- (4) BRAUNSTEIN Glenn D.; 1988; ENDOCRINOLOGIA BASICA Y CLINICA; Edit. El -
manual moderno, 1a. ed., México.
- (5) CARBALLO Zamora Olga; 1990; "El RIA en la medición de péptidos acti---
vos". Suplemento Bioquímica; vol. 15, no. especial; México.
- (6) CARR; 1989; PRINCIPIOS DE ENDOCRINOLOGIA, Edit. Interamericana Mc Graw
Hill, 11a. ed., 7a. en español; T. II; México.
- (7) CORMACK David H.; 1988; HISTOLOGIA DE HAMILTON; Edit. Harla, 9a. ed., -
México.
- (8) DANIELS; 1989; PRINCIPIOS DE ENDOCRINOLOGIA: Edit. Interamericana Mc -
Graw Hill, 11a. ed., 7a. en español; T. II; México.
- (9) DOUGHERTY; 1986; DIAGNOSTICO CLINICO; Edit. Interamericana, 1a. ed. en
español; México.
- (10) EPSTEIN Emanuel; 1986; METODOS Y DIAGNOSTICOS DEL LABORATORIO CLINICO;
Edit. Panamericana, 1a. reimpresión de la 8a. ed.; Argentina.
- (11) FLORES Lozano Fernando; 1988; ENDOCRINOLOGIA; Edit. Panamericana, 1a.-
ed.; México.
- (12) GANONG; 1988; ENDOCRINOLOGIA; Edit. Panamericana, 1a. ed. México.
- (13) GRANNER Daryl K.; 1988; BIOQUIMICA DE HARPER; Edit. El manual moderno,
11a. ed., México.
- (14) GOLDFIEN Alan; 1988; ENDOCRINOLOGIA BASICA Y CLINICA; Edit. El manual-
moderno, 1a. ed., México.
- (15) GRIFFIN; 1989; PRINCIPIOS DE ENDOCRINOLOGIA; Edit. Interamericana Mc -
Graw Hill, 11a. ed., 7a. en español; T. II, México.
- (16) HAMILTON; 1986; DIAGNOSTICO CLINICO; Edit. Interamericana, 1a. ed. en
español, México.
- (17) HARRISON; 1989; PRINCIPIOS DE ENDOCRINOLOGIA; Edit. Interamericana Mc
Graw Hill, 11a. ed., T. II, México.

- (18) JOURNAL AMERICAN BOARD OF FAMILY PRACTICE; 1992; "Inhibina: ¿Posible anticonceptivo y marcador tumoral?. Medicine; vol. 1, no. 8; México.
- (19) KRUPP Marcus A.; 1986; MANUAL DE DIAGNOSTICO CLINICO Y DE LABORATORIO; Edit. El manual moderno, 8a. ed., México.
- (20) MERCK; 1989; EL MANUAL; Edit. Doyma, 8a. ed., México.
- (21) MORROW; 1986; DIAGNOSTICO CLINICO; Edit. Interamericana; 1a. ed. en español, México.
- (22) NACIELSKI Patrice M.; 1986; DIAGNOSTICO CLINICO; Edit. Interamericana, 1a. - ed. en español, México.
- (23) POWSNER; 1986; METODOS Y DIAGNOSTICOS DEL LABORATORIO CLINICO; Edit. Panamericana, 1a. reimposición de la 8a. ed., Argentina.
- (24) SONNENWIRTH; 1986; METODOS Y DIAGNOSTICO DEL LABORATORIO CLINICO; Edit. Panamericana, 1a. reimposición de la 8a. ed., Argentina.
- (25) TORTORA Gerard J.; 1984; PRINCIPIOS DE ANATOMIA Y FISIOLOGIA; Edit. Harla, - 3a. ed., México.
- (26) WALKER H.K.; 1983; METODOS CLINICOS; Edit. Interamericana, 2a. ed., México.
- (27) WILLIAMS; 1989; ENDOCRINOLOGIA; Edit. Panamericana, 7a. ed., Argentina.