

# SYMPOSIUM SOBRE AVANCES EN EL DIAGNOSTICO EN GINECOLOGIA

## CONTRIBUCION DE LA ENDOCRINOLOGIA

Dr. ROLANDO CALDERON V. (\*\*\*)

### INTRODUCCION

EN Endocrinología adquiere particular importancia la relación que guardan entre sí las diferentes partes del sistema, es por ello que al evaluar un paciente con una disfunción endocrina hay que tener siempre presente el concepto de concierto que guardan entre sí las diferentes glándulas endocrinas, esto justifica que dentro de este symposium antes de hablar de la exploración funcional del ovario digamos algo de la exploración funcional de otras glándulas endocrinas íntimamente relacionada a él, tanto por su dependencia directa como en el caso de la hipófisis cuanto porque alteraciones de ellas pueden repercutir en la función ovárica (1).

De acuerdo a lo expresado vamos a dividir nuestra intervención en los siguientes puntos:

- A) Hipófisis.
- B) Tiroides.
- C) Suprarrenal.
- D) Metabolismo de los hidratos de carbono.
- E) Ovarios.

#### A) HIPOFISIS.

Con relación a las hormonas producidas por la hipófisis el ginecólogo está primariamente interesado en las gonadotropinas. Vamos a limitarnos a discutir este punto. Se cuenta actualmente con métodos satisfactorios para la determinación de las gonadotropinas hipofisarias (2). Para la determinación

---

(\*) Presentado al Segundo Congreso Peruano de Obstetricia y Ginecología. Lima, Perú. Setiembre 6-12, 1964.

(\*\*) Algunos trabajos aquí reportados han sido ayudado por el Grant No. 08576 del National Institutes of Health de los Estados Unidos.

(\*\*\*) Departamento de Endocrinología. Hospital Loayza, Lima, Perú. Jefe del Laboratorio de Endocrinología Ginecológica de la Cátedra de Ginecología. Universidad Peruana de Ciencias Médicas y Biológicas. Facultad de Medicina "Cayetano Heredia".

de la hormona folículoestimulante se aprovecha su propiedad de ser absorbida por sustancias como el kaolín o precipitada por el alcohol. La inyección de extractos del material eluido a ratas o ratones inmaduros y las modificaciones que sufre el aparato genital de los mismos, los ovarios en el caso de que se use ratas, el útero en el caso de los ratones es lo que indica la presencia o ausencia de gonadotrófinas. La mayor o menor dilución del eluido permite la apreciación cuantitativa. La fig. 1 muestra un ejemplo de los resultados obtenidos en nuestro Laboratorio usando la precipitación alcohólica y ratones impúberes como animales de prueba.

Para conseguir una mayor sensibilidad con este tipo de técnica se ensayan nuevos procedimientos. Se ha reportado últimamente (3) que la adición de pequeñas dosis de Gonadotropina coriónica aumenta la sensibilidad a la hormona folículo estimulante.

Para la determinación de la hormona luteinizante se venía utilizando hasta hace poco el viejo método del aumento de peso de la próstata ventral de ratos hipofisectomizadas (4). Este ha sido reemplazado actualmente por un método inmunológico (5) que se basa en el hecho de que la hormona inhibe la reacción de hemaglutinación entre hematíes de carnero cubiertos con gonadotropina coriónica humana. En todos los casos se encontró un pico en la ovulación lo que está de acuerdo con los métodos biológicos.

El método inmunológico se emplea también para la determinación de otras hormonas de la pituitaria como la hormona de crecimiento (6) y para la determinación de la Gonadotropina Coriónica Humana (7). Es probable que próximamente se cuente con un método similar para hormonas folículo-estimulante.

Por lo demás el empleo de este tipo de método ha de permitir caracterizar la estructura química de las gonadotropinas lo que permitirá aclarar si muchos casos de disfunciones ováricas no serían debidos a que se sintetizan hormonas estimulantes de diferentes composición química que alterarían cualitativa y cuantitativamente sus acciones (8) en una manera similar a lo que sucede con el crecimiento en el síndrome de disgenesia gonadal o síndrome de Turner en el que existe la posibilidad de que su hormona de crecimiento sea estructuralmente anormal ya que responden a la hormona de crecimiento exógena (9). Nuestra experiencia con este síndrome será presentada en otra comunicación a este mismo Congreso.

Para explicar la ausencia de gonadotrofinas en los niños se ha postulado la existencia de un factor inhibitorio de los gonadotropinas que sería excretado en la orina (10) aunque en casos de disgenesia gonadal las gonadotropinas pueden aparecer de los 12 años (11).

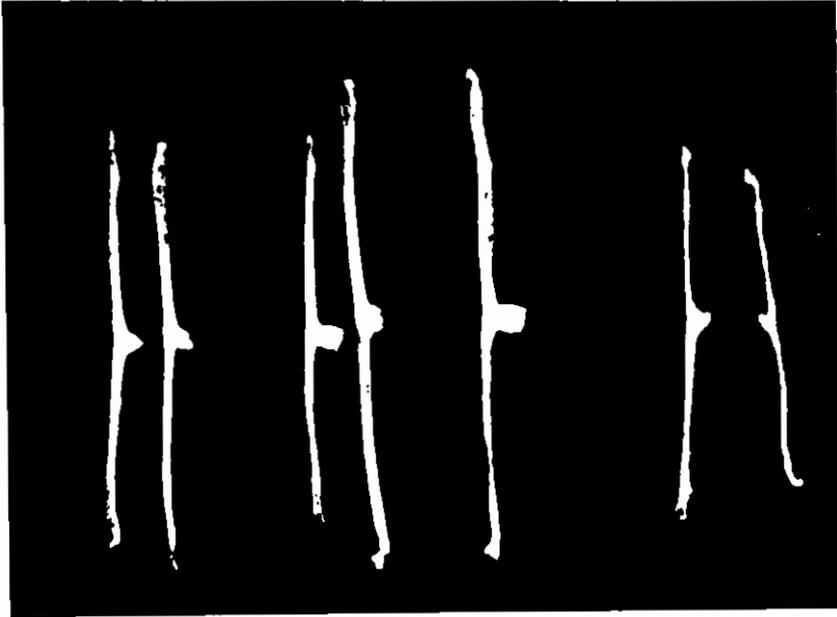


FIG. 1

La determinación de las gonadotropinas en una orina de 24 horas sólo indica la actividad secretoria de la hipófisis en ese día determinado, pero hay que tener en cuenta que esa actividad es cíclica y que por lo tanto alteraciones en el ritmo de secreción pueden explicar ciertas alteraciones del ciclo menstrual.

De otro lado, un factor a tener siempre en mente es que la actividad de secreción de los gonadotropinas está gobernada por centros superiores localizados en el hipotálamo y que se ha demostrado en la rata, por ejemplo, (12) que la ovulación se produce por una elevación de la concentración de estrógenos lo que determinaría que un centro hipotalámico enviará las órdenes apropiados para la secreción de Hormona Luteinizante. Esta estrecha relación entre la hipófisis y centros superiores explica también porque puede haber manifestaciones endocrinas, principalmente amenorrea, en lesiones tumorales o expansivas de localización supraselares (13), posibilidad a tener siempre en mente en el diagnóstico.

Finalmente el aislamiento de la gonadotropina pituitaria de origen humano que está siendo empleada actualmente en el tratamiento de la esterilidad (14) ha abierto todo un nuevo campo en las posibilidades diagnósticas y terapéuticas.

## B) TIROIDES.

La correcta evaluación funcional de tiroides es de la mayor importancia en la paciente ginecológica por cuanto se ha demostrado que el hipotiroidismo altera cualitativa y cuantitativamente la respuesta del ovario a las gonodotropina (15) y que el nivel de hormona tiroidea circulante influencia el metabolismo de los estrógenos en el hombre (16).

La evaluación funcional tiroidea puede realizarse por intermedio de las siguientes pruebas:

A.—Pruebas basadas en las consecuencias metabólicas de la hormona:

1.—Metabolismo Basal: a pesar de las críticas que puedan hacerse a esta prueba sigue siendo de valor sobre todo cuando las otras pruebas de función tiroidea están interferidos por la administración de Yodo.

2.—Metabolismo Basal del sueño: se realiza para obviar dificultades cuando el paciente presenta un nerviosismo exagerado.

3.—Reflejo del tobillo: generalmente prolongado en el hipotiroidismo. Para la determinación se adapta un aparato especial conectado a un electrocardiógrafo.

4.—Colesterol: tiene importancia sobre todo en el hipotiroidismo.

B.—Pruebas basadas en el nivel de hormona en plasma.

1.—Determinación de la Yodo Proteína: es una magnífica prueba de función tiroidea, tiene el inconveniente de que debe ser realizada en condiciones técnicas irreprochables para tener valor. Sufre el inconveniente de estar alterada si el paciente ha estado en contacto o ha ingerido Yodo en cualquier forma.

2.—Yodo Extractable con el Butanol: fue concebida como una medida absoluta de la tiroxina en el plasma. Razones de técnica no han contribuido a su difusión. Puede ser de importancia en el diagnóstico de hipotiroidismo asociado a defectos congénitos en la producción de hormona tiroidea.

C.—Pruebas basadas en el Metabolismo del Yodo Radioactivo.

1.—Captación epitiroides del Yodo Radioactivo: puede realizarse a diferentes intervalos. La más generalizada es la Captación a las 24 horas. Los valores normales difieren ligeramente de un laboratorio a otro. En nuestro laboratorio se ha establecido como valores normales para nuestro medio del 20 al 55 % de la dosis administrada a las 24 horas.

Tiene el inconveniente de que la prueba se interfiere si el paciente se ha puesto en contacto o ha ingerido Yodo, en cuyo caso la Captación disminuye y de otro lado si el paciente proviene de una zona de carencia de yodo, esta prueba resulta artificialmente elevada. Esto último es de observación frecuente en nuestro país en que hay grandes zonas con carencia de Yodo. Hallazgo similar se ha realizado en zonas bociógenas de otros países (17).

2.—Excreción urinaria del Yodo Radioactivo en las 24 horas: en realidad viene a ser la determinación indirecta de la Captación ya que del Yodo Radioactivo no captado por la tiroides un 10% permanece en el plasma y el resto es excretado por la orina, por diferencia puede establecerse la captación descartando procesos renales que interfieren con la excreción o modificación del volumen del espacio extracelular. La ventaja es de que puede realizarse sin tener que movilizar al paciente hasta el Contador de Yodo Radioactivo.

3.—Determinación del Índice de Conversión: es decir la relación entre el Yodo Radioactivo unido a las proteínas y el Yodo Radioactivo libre en plasma.

4.—Determinación del Porcentaje de Yodo Radioactivo unido a las proteínas del plasma.

5.—Incorporación de la Triyodotironina marcada con Yodo Radioactivo a los hematíes: el paciente no necesita ingerir el Yodo Radioactivo ya que la prueba se realiza *in vitro*. Se basa en el hecho de que el porcentaje de Triyodotironina que no se liga a la Globulina capaz de ligar a la Tiroxina es incorporado a los hematíes. Tiene la ventaja de que la ingestión del Yodo por el paciente no la altera, pero si se altera en circunstancias en las que hay un aumento de la Globulina capaz de ligar a la Tiroxina como sucede en el embarazo. Generalmente correlaciona bien con la Captación epitiroidea (18).

D.—Pruebas fisiológicas basadas en la relación entre hormona tiroestimulante de la hipófisis y la hormona tiroidea circulante en el plasma.

1.—Prueba de la supresión tiroidea: se basa en el hecho de que en el sujeto normal la administración de tiroides en forma exógena disminuye la Captación del Yodo Radioactivo. Este balance se pierde en el hipertiroidismo. Es útil para diferenciar las Captaciones de Yodo Radioactiva elevadas por carencia de Yodo de la Captación elevada por hipertiroidismo.

2.—Estimulación con hormona tirotrófica: sirve para diferenciar el hipotiroidismo primario es decir de origen tiroideo del hipotiroidismo secundario es decir debido a hipopituitarismo como sucede por ejemplo en el síndrome de Sheehan o hipopituitarismo post parto (19). En el caso de hipotiroidismo secundario la administración de TSH eleva la Captación.

3.—Prueba del perclorato o del tiocianato: Indican fundamentalmente la capacidad del tiroides para organizar el Yodo. Son útiles en el estudio de defectos congénitos del metabolismo intratiroideo del Yodo.

4.—Prueba del aumento de la Captación por la administración de drogas antitiroideas: la racionalización de la prueba es que, si a un sujeto normal se le bloquea la Captación del Yodo con antitiroideos, esta hará aumentar la cantidad de hormona tirotrófica en sangre y por lo tanto una Captación posterior será más elevada (20). Vendría a determinarse así la "reserva de hor-

mona tirotrófica". En nuestro laboratorio no hemos podido obtener resultados concluyentes con ella.

E.—Pruebas serológicas: investigación de anticuerpos contra la tiroglobulina en el plasma. Se utiliza sobre todo para el diagnóstico de las tiroiditis crónicas.

### C) SUPRARRENALES.

Cuando se encuentra en la mujer un cuadro clínico compatible con exceso de andrógenos es preciso determinar su origen. Siendo la corteza suprarrenal una posible fuente de ellos se comprende como su evaluación funcional es de la mayor importancia en el estudio de la paciente ginecológica. Hay que recordar que alteraciones de la función suprarrenal han sido señaladas en la etiopatogenia del síndrome de Stein Leventhal (21).

Durante mucho tiempo se ha utilizado la determinación de los 17 cetosteroides en la orina como método de determinar la capacidad de secreción de andrógenos. Sin embargo esta determinación no es un método absoluto y puede haber discrepancia entre las cifras halladas y el cuadro clínico. Las razones para ello son de carácter bioquímico (22) y el punto principal consiste en que no hay una relación definida entre los 17 cetosteroides y el más potente andrógeno, la testosterona. De otro lado cuando se correlaciona la excreción de 17 cetosteroides con la de otros metabolitos de compuestos producidos por la corteza suprarrenal puede obtenerse magnífica información sobre el origen anatómico del síndrome.

Expondremos brevemente un caso que ilustra mejor este punto. Esta paciente (E.P.T. Hia. 165009) consulta por amenorrea e hirsutismo. (Fig. 2). La determinación de los 17 cetosteroides en condiciones basales, en dos días se agudizó, se encuentra elevada, pero la determinación de los 17 hidrocorticoides es normal. La estimulación con el ACTH (Fig. 3) revela respuesta normal en 17 hidrocorticoides la que descarta un síndrome de Cushing, los 17 cetosteroides continúan elevados y no disminuyen con la administración de Prednisona a la dosis de 40 mgms. diarios lo que indica un tumor productor de andrógenos de origen extrasuprarrenal, lo que efectivamente se confirmó al examen y posteriormente a la operación en que se extrajo el masculinoblastoma que puede verse en la Fig. N° 4. Un aspecto interesante lo constituyen los casos de síndrome de Cushing, monosintomáticos, en que el único síntoma lo constituye la amenorrea. Un caso de estos lo presentamos a este Congreso.

El problema de hirsutismo llamada "idiopático" ha dado origen a numerosos estudios tendientes a aclarar la alteración en la producción de hormonas que pudiera explicar esta condición. En algunos casos el fraccionamiento de los 17 cetosteroides ha indicado discretas diferencias entre las mujeres hirsutas y las normales (23) mientras que otros autores (24) encuentran res-

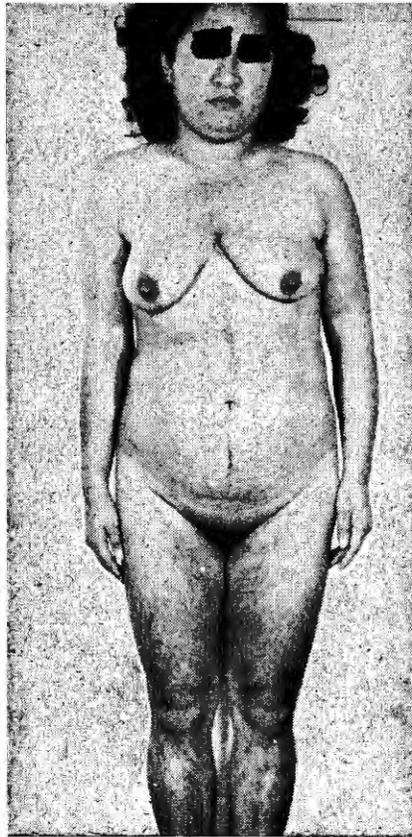


FIG. 2

puesta normal al ACTH en la secreción de cortisol en pacientes con hirsutismo idiopático.

Por todas estas razones era absolutamente necesario contar con un método de determinación de la testosterona, el andrógeno natural más patente, en fluidos biológicos. Varios intentos se había hecho (25) (26) pero los métodos descritos resultaban demasiados largos y complicados como para ser utilizados en el Laboratorio de Endocrinología Clínica. Felizmente con la ayuda de la cromatografía de gas podemos contar ahora con un método práctico de dosaje de esta hormona en plasma y es con orgullo que podemos mencionar que es un miembro del Departamento de Endocrinología del Hospital Loayza, el Dr. Roger Guerra-García quien ha descrito este procedimiento (27). Sería ocioso recalcar las posibilidades que esta nueva determinación ha de permitir en la

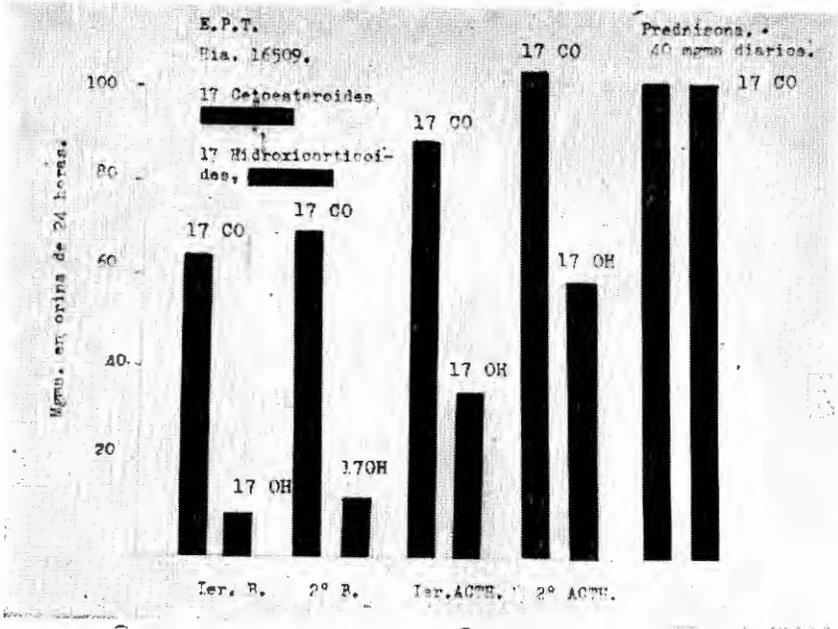


FIG. 3

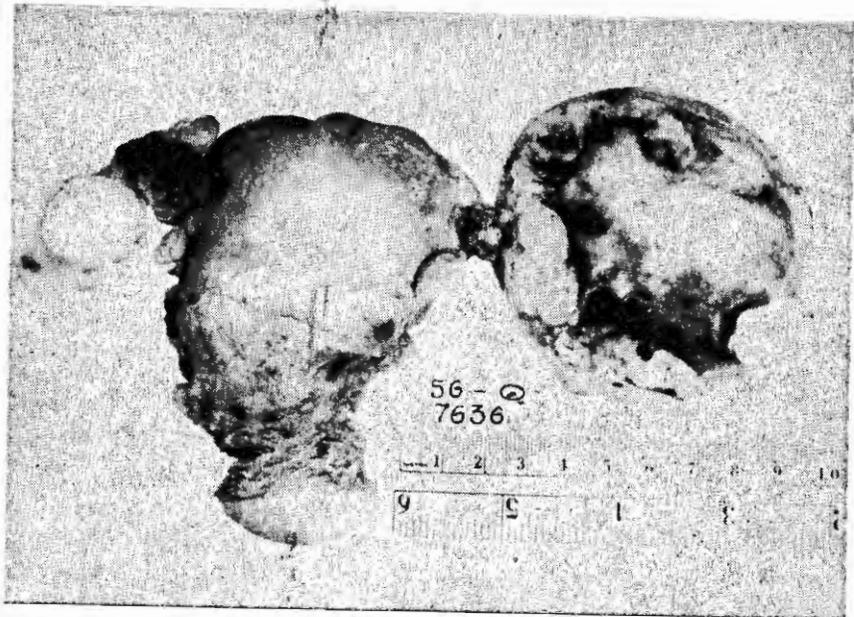


FIG. 4

**INTRAVENOUS GLUCOSE TOLERANCE TEST**

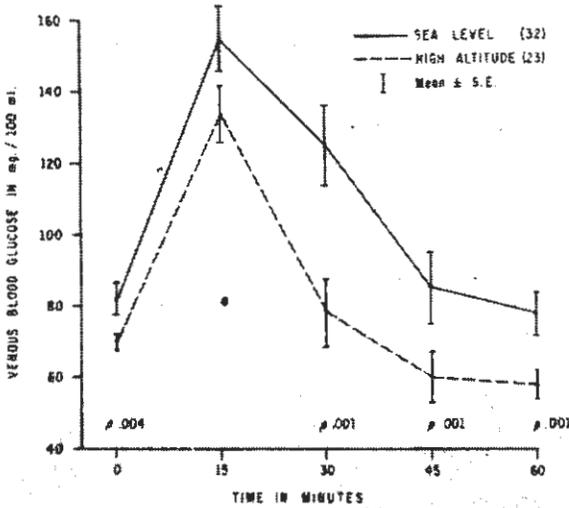


FIG. 5

elucidación de la patogenia de los síndromes de virilización sea de origen ovárico o de origen suprarrenal ya que la testosterona puede producirse tanto en el ovario (28) como en la suprarrenal (29).

**D) METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO.**

El estudio del Metabolismo de los Hidratos de Carbono adquiere particular importancia en la paciente con una historia obstétrica desfavorable (muertes intrauterinas inexplicadas, alta mortalidad pre y perinatal, eclampsia a repetición) en las que la incidencia de una tolerancia anormal a los hidratos de carbono es elevada (30). Welsh (31) ha remarcado la importancia de utilizar la curva de tolerancia a la glucosa administrada endovenosamente en este tipo de pacientes. Recientemente nos ha sido posible realizar una observación interesante en nuestro país en que como es sabido una gran parte de la población vive en zonas de gran altura en un ambiente de hipoxia crónica. Como puede verse en la Fig. N° 5 hoy diferencia significativa entre lo curva de tolerancia a la glucosa realizada en sujetos nacidos y que viven a nivel del mar y sujetos nacidos y que viven en un ambiente de hipoxia crónica en los

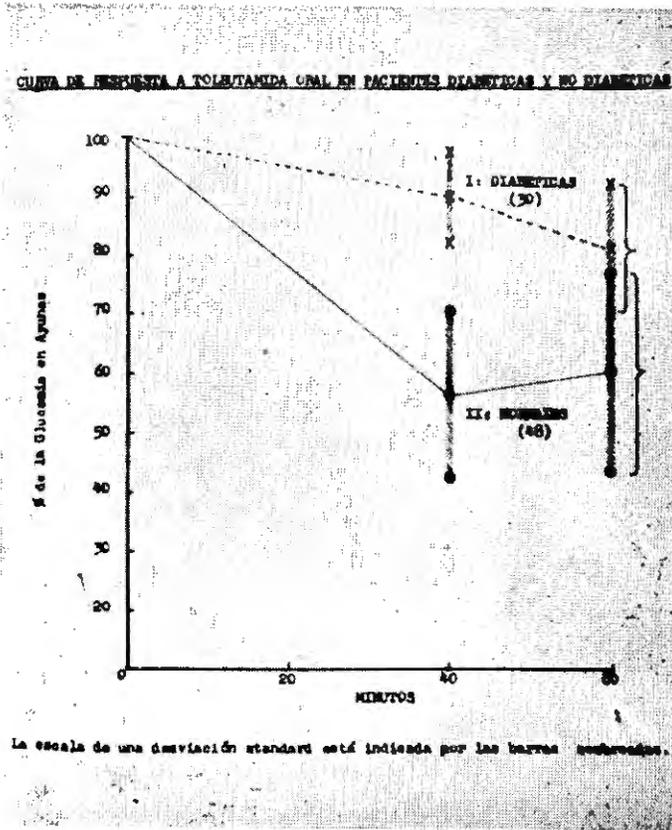


FIG. 6

**TABLA I**  
**RESULTADOS DE PREGNANDIOL URINARIO EN MGRS./24 HRS.**

Días del ciclo	Número de casos	Media + ES	Dev. St.	Valores Extremos	Coefficiente de variación %	Valor de P
1 al 10	10	1.82 + 0.25	0.76	0.97 y 2.91	41.64	—
11 al 16	9	3.40 + 0.41	1.15	1.84 y 5.58	33.94	< 0.001
17 al 19	9	3.91 + 0.49	0.92	2.52 y 5.89	23.26	< 0.001
20 al 22	6	4.78 + 0.46	1.03	2.80 y 5.37	21.57	< 0.001
23 al 25	11	4.54 + 0.46	1.46	2.37 y 7.90	32.24	< 0.001
26 al 28	8	3.56 + 0.43	1.15	2.23 y 5.43	32.25	< 0.001

Los valores de P se han calculado tomando como control al grupo del 1 al 10 días del ciclo.

FIG. 7

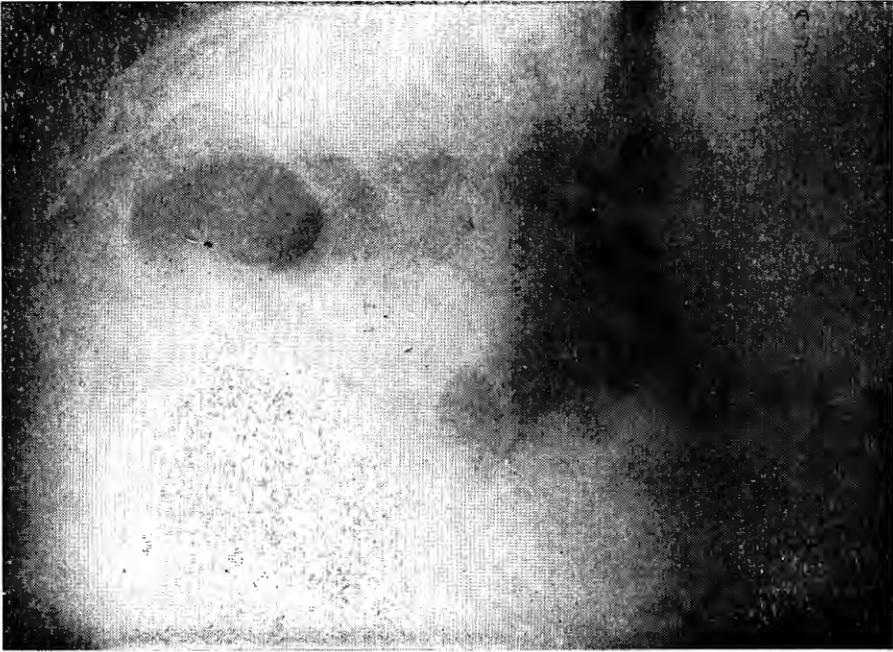


FIG. 8

que "normalmente" hay un nivel de glicemia en ayunas por debajo de lo que se encuentra en la población general.

Recientemente una nueva prueba para el estudio del metabolismo de los hidratos de carbono ha sido descrita. Es la prueba de respuesta a la tolbutamida (una sulfonil úrea hipoglicemiante) administrada por vía oral (32). Hay que tener en cuenta que esta prueba mide en realidad la capacidad del páncreas para segregar insulina (33). Sin embargo como podemos apreciar en la Fig. N° 6 que muestran los resultados obtenidos en este hospital permite diferenciar claramente el grupo de diabéticas de las que no diabéticas teniendo la conveniencia de poder ser realizadas en menor tiempo y con sólo tres muestras de sangre. Se ha reportado que esta prueba también es influenciada desfavorablemente por el embarazo (34).

#### E) O V A R I O.

En el estudio funcional del ovario, desde el punto de vista de las determinaciones hormonales, interesan fundamentalmente el dosaje de estrógenos y el dosaje de progesterona o de sus metabolitos. Para la determinación



FIG. 9

de estrógenos se cuenta actualmente con buenos métodos colorimétricos y fluorimétricos. Las determinaciones efectuadas han comprobado un aumento de estriol en la ovulación (35).

La determinación de la actividad progestacional puede realizarse midiendo la excreción urinaria de su metabolito el pregnandiol. Se cuenta actualmente con una técnica muy exacta como es de la Klopper, Michie y Brown (36). En la Fig. N° 7 presentamos los resultados obtenidos en nuestro medio empleando esta técnica por Moncloa y Gómez (37).

Finalmente diremos algunas palabras sobre un método recientemente descrito para el diagnóstico de laboratorio del síndrome de Stein-Leventhal en el que, como es sabido, se ha postulado un defecto en la síntesis de esteroides en el ovario (38). Se ha observado que las mujeres con este síndrome, o diferencia de las normales, ante la inyección de progesterona responden con un aumento en la excreción de 17 cetoesteroides urinarios (39). Por ejemplo la paciente cuyas radiografías que muestran ovarios poliquísticos se presentan en Fig. Nr 8 presentó una excreción de 17 cetoesteroides en 48 horas de 20 mgms. antes de la progesterona, que subió a 28 mgms. después de la inyección intramuscular de 25 mgms. de Progesterona cada 12 horas por un día.

Estamos trabajando actualmente en el Departamento de Endocrinología del Hospital Loayza en confirmar la posible aplicación clínica de esta prueba. Los resultados obtenidos hasta la fecha son reportados a este Congreso.

En resumen he tratado de revisar, aunque en forma suscita algunos aspectos diagnósticos de la hormonalogía en la paciente ginecológica. Estamos seguras que el futuro ha de tomar más estrecha y fecunda la colaboración que la Endocrinología pueda prestar a la Ginecología.

### BIBLIOGRAFIA

- 1.—WATTS, W.F.— *The Med. Clin of N.A.* 45: 63, 1961.
- 2.—ALBERT, A.— *Recent Progress in Hormone Research.* 12: 227, 1956.
- 3.—IGARASHI, M., Mc CANN, S.M.— *Endocrinology* 74: 440, 1964.
- 4.—GREEP, R.O., VAN DYKE, H.B. and CHOW, B.F.— *Endocrinology* 30: 635, 1942.
- 5.—WIDE, L. and GEMZELL, C.A.— *Acta Endocrinol.* 39: 539, 1962.
- 6.—LI, C.H., MOUDGAL, N.R., PAPKOFF, H.— *J. Biol. Chem.* 235: 1038, 1960.
- 7.—BRODY, S. and CARLSTROM, J.— *J. Clin. Endocrinol.* 22: 564, 1962.
- 8.—ENGEL, F.L., and LEBOWITZ, H.E.— *Am. J. of Med.* 35: 728, 1963.
- 9.—FORBES, A.P. et al.— *Metabolism.* 11: 56, 1962.
- 10.—LANDAU, B., SCHWARTZ, H.S. and SOFFER, L. J.— *Metabolism* 9: 85, 1960.
- 11.—GROSSMAN, E.R.: *Pediatrics* 25: 298, 1960.
- 12.—MARKEE, J.E., EVERETT, J.W., and SAWYER, C.H.— *Recent Progress in Hormone Research* 7: 139, 1952.
- 13.—KAHANA, L. et al.— *J. Clin. Endocrinol.* 22: 304, 1962.
- 14.—GEMZELL, C.A.— *Fertil. and Steril.* 13: 153, 1962.
- 15.—MEITES, J., CHANDRASHAKER, B.— *Endocrinology* 44: 368, 1949.
- 16.—FISHMAN, J., HELLMAN, L., ZUMOFF, B.G., GALLAGHER, T.F.— *J. Clin. Endocrinol.* 22: 389, 1962.
- 17.—STANBURY, J.B., BROWNELL, G.L., RIGGS, D.S., PERINETTI, H., DEL CASTILLO E., and ITOIZ, J.— *J. Clin. Endocrinol.* 12: 191, 1952.
- 18.—WOLDRING, M.G., BAKER, A., DORRENBOS<sup>9</sup> N.: *Acta Endocrinol.* 34: 305, 1960.
- 19.—CALDERON, R., GUERRA-GARCIA, R.— *Ginecología y Obstetricia* 7: 81, 1961.
- 20.—Studer, H., WYSS, F.— *Schweiz. med. Wchnschr.* 91: 1356, 1963.
- 21.—COX, R.I. and SHEARMAN, R.P.— *J. Clin. Endocrinol.* 21: 586, 1961.
- 22.—DORFMAN, R.I. *Metabolism* 10:902, 1961.
- 23.—LIPSETT, M.B. and RITER, B.— *J. Clin. Endocrinol.* 20: 180, 1960.
- 24.—PLAGER, J.E., CUSHMAN, P. and CHASE, A.E.: *J. Clin. Invest.* 50: 1315, 1961.
- 25.—FINKELSTEIN, M., FORCHIELLI, E., and DORFMAN, R.I.: *J. Clin. Endocrinol.* 21: 98, 1961.
- 26.—RIODEL, A.T., TAIT, J.F., GUT, M., TAIT, S.A.S., JOACHIM, E. and LITTLE, B.— *J. Clin. Endocrinol.* 23: 620, 1963.
- 27.—GUERRA-GARCIA, R., CHATTORAJ, E.E., GABRILOVE, L.J. and WOTIZ, H.H.: *Steroids* 2: 605, 1963.
- 28.—SANDBERG, A.A., SLAUNWHITE, W.R., JACKSON, J.E. and FRAWLEY, T.F.— *J. Clin. Endocrinol.* 22: 929, 1962.
- 29.—KASE, N. and KOWAL, J.: *J. Clin. Endocrinol.* 22: 925, 1962.
- 30.—SHLEVEIN, E.L., PEDOWITZ, P.: *Diabetes* 8: 395, 1959.
- 31.—WELSH, G.W.: *Diabetes* 9: 466, 1960.
- 32.—BOSHELL, B.R., WILENSKY, A.S., WAYLAND, J. and CARR, Jr. J.H.— *Metabolism* 12: 108, 1963.
- 33.—YALOOW, R.S., BLACK, H., VILLAZON, M., BERSON, S.A.— *Diabetes* 11: (supp) 102, 1962.
- 35.—LORAIN, J.A., BELL, E.T.— *The Lancet*, June 22, 1963, p. 1340.
- 36.—KLOPPER, A.L., MICHIE, E.A., and BROWN, J.B.— *J. Endocrinol.* 12: 209, 1955.
- 37.—GOMEZ, M., MONCLOA, F.— *Revista Médica Pentana* 22:3, 1963.
- 38.—SHORT, R.V. and LONDON, D.R.— *Brit. M.J.* 1: 1724, 1961.
- 39.—PATRONO, V., NICOLAI, G.— *Folia Endocrinologica* 15: 523, 1962.