

**Esterilidad por  
insuficiencia  
gonadal.  
Etiopatogenia  
y clínica del  
factor femenino.**

**MANUEL URRUTIA RUIZ\***

CONSIDERACIONES GENERALES

**E**L OVARIO, al igual que el testículo, es un órgano con función glandular doble: la secreción externa representada por la liberación de óvulos y su secreción interna que se manifiesta por la producción de diversas hormonas. Ahora bien, aunque resulta muy fácil examinar la secreción externa del testículo, porque se vierte liberalmente al exterior, en millones de espermatozoides por centímetro cúbico y en un acto fisiológico perfectamente definido y susceptible de repetirse a voluntad, el orgasmo con eyaculación, en cambio, en cierto modo la puesta ovular cíclica es única, tanto numéricamente hablando como por ser un fenómeno interno que no puede provocarse a voluntad.

Por otra parte, se sabe que el fenómeno de la puesta ovular obedece al ciclo biológico propio de cada mujer, presentándose aproximadamente a  $14 \pm 2$  días antes del sangrado menstrual próximo. Es muy grande la variabilidad del ciclo sexual en las distintas mujeres y se calcula con más o menos aproximación que la fecha de ovulación corresponde a la mitad del ciclo, pero con un gran margen de presentación, puesto que hay quienes la conjeturan capaz de acontecer entre el 12º día, cuando más temprano o bien hasta el 20º día, como más tarde.

De aquí que en la práctica resulte relativamente fácil y simple determinar la presencia de espermatozoides, con una prueba asequible y confiable, la espermatobioscopía, en tanto que corroboración similar en la mujer es sencillamente excepcional, pues la investigación directa del óvulo se logra ocasionalmente, en laparotomías realizadas en fechas aproximadas a la ovulación, más fortuitamente se le puede recolectar en el tracto genital o visualizar la puesta ovular endoscópicamente.

\* Prof. de Clínica de Ginecología. Facultad N. de Medicina, U.N.A.M. 1960.

Esto ya hace suponer que tan sólo podemos hacer comprobación indirecta del fenómeno de la ovulación y por pruebas que en una buena parte ya señalan un hecho consumado. En efecto, existen muchas pruebas de investigación de la ovulación, y su multiplicidad hace desconfiar y lleva a pensar que ninguna es absolutamente exacta en sus resultados. Las hay ciertamente con un mayor grado de precisión, otras más factibles o sencillas, y a su debido tiempo haremos su valoración, pero bien podemos anticipar que en muchas ocasiones deberá acudir a varias de ellas, para en una especie de pruebas cruzadas alcanzar una mayor aproximación diagnóstica.

Si de lo que llevamos expuesto se va deduciendo, en buena lógica, que en la práctica resulta difícil determinar si hay o no ovulación, y por tanto ausencia o deficiencia del gameto femenino, para establecer o fundar el factor ovárico en una mujer, se antoja pueril y exagerado ver como a menudo médicos generales plantean el diagnóstico de "insuficiencia ovárica" apoyándose en apreciaciones clínicas superficiales y por ende engañosas, como son: la obesidad, frigidez, aparente poca feminidad, aspecto pueril, arrenomimetismo, etc., etc.

Es propósito de esta comunicación revisar y actualizar el factor insuficiencia ovárica en esterilidad, dándole la importancia que merece y reconociendo desde luego que implica para algunos autores alrededor del 7 al 10% de los casos de esterilidad femenina, y según A. Alvarez Bravo alcanza en su estadística el 15%.

Para un más fructífero análisis del tema se impone la necesidad de subdividir su estudio en los siguientes capítulos:

- 1 Fisiología ovárica.
- 2 Cuándo se establece la presunción diagnóstica de insuficiencia gonadal femenina.
- 3 Secuela de la exploración clínica.
- 4 Etiopatogenia y clasificación.
- 5 Diagnóstico y cuadros clínicos.

Es indispensable, en primer término, hacer un breve recordatorio de la histo fisiología ovárica que da las bases para interpretar los hallazgos normales y subsecuentemente podrán hacerse las inferencias correspondientes para la correcta interpretación de la alteración fisiopatológica.

En segundo lugar, se impone reconocer que el estudio clínico de la pareja estéril, complementado de las pruebas o requerimientos mínimos, lleva en una primera valorización de datos recogidos, a establecer la

sospecha de que existe un factor ovárico. Ante esta presunción diagnóstica de déficit ovariano, es imperativo ahondar el estudio clínico recurriendo a pruebas más elaboradas para corroborar la existencia real de dicho factor ovárico, de qué índole es y que magnitud alcanza, para establecer un pronóstico y formular el plan terapéutico a seguir, esto es si es susceptible de corrección, y que no se trate por desgracia, de una causa de esterilidad absoluta.

A continuación entraré a detallar la secuela clínica correspondiente, es decir la exploración clínica y de gabinete de las funciones ováricas, pruebas de ovulación, etc.

Después de lo anterior, estaremos en condiciones de adentrarnos en el estudio de la etiopatogenia de las alteraciones ováricas con miras a su clasificación.

Finalmente quedaremos en condiciones de establecer el diagnóstico de los diversos cuadros clínicos de alteraciones ováricas que condicionan esterilidad.

#### FISIOLOGÍA OVÁRICA

Ya habíamos señalado que la gónada femenina, o sea el ovario, es una glándula con una doble secreción: una externa, la ovulación y la otra interna o sea la hormonal, pero ambas tan íntimamente correlacionadas que forman una serie de procesos histo-fisiológicos cíclicos. En efecto, en la mujer en plena época de actividad reproductiva el ovario sufre una serie de fases histológicas sucesivas que llevan a la ovulación y posteriormente a la formación del cuerpo amarillo. Estos procesos histológicos dan lugar a la producción simultánea de las hormonas esteroideas ováricas. Es indisoluble, al estado normal, la concomitancia de las transformaciones histológicas con la serie de fenómenos bioquímicos que dan lugar a la secreción hormonal ovárica: estrógenos y progesterona.

Ahora bien, la sucesión de fases histológicas y de procesos bioquímicos concomitantes que se suceden cíclicamente van a explicar y son la razón de ser de las tres funciones primordiales del ovario:

1. Generativa (gametogénica)
2. Vegetativa (trófica)
3. Somato-Psíquica (feminidad)

La función gametogénica depende de la maduración y liberación de un óvulo apto para ser fecundado y de ahí que también se le conoz-

ca con la denominación de generativa, porque a un mismo tiempo implica la serie de modificaciones pregravídicas que imprime al aparato genital y muy en particular al útero. Esta función traduce mensualmente su fracaso, al no tener lugar la fecundación, por el fenómeno clínico rítmicamente repetido, que es la menstruación. La función sexual no se ha establecido para que la mujer menstrúe, sino para que se embarace y tenga hijos. En efecto, la hemorragia uterina mensual es la expresión de una función fracasada. Cuando hay fecundación se suprime dicho episodio instalándose la amenorrea de la gestación.

La función trófica del ovario la ejercen sus hormonas propias, es decir los esteroides ováricos: estrógenos y progesterona, con marcada preponderancia de los primeros que presiden el desarrollo y mantenimiento eutrófico del aparato genital y de las glándulas mamarias.

La feminidad es la resultante de la función somato-psíquica, que es responsable tanto del modelado del cuerpo de la mujer, del desarrollo de sus caracteres sexuales secundarios, como por otra parte contribuyen en máxima proporción al equilibrio psico-endócrino característico de la mujer.

La función gametogénica, o sea la ovulación es sin lugar a dudas el fenómeno más importante del ciclo ovárico, ya que es básicamente indispensable para la fecundación y por ende para el tema de esta ponencia. Por esto creo necesario hacer un breve recordatorio de los hechos histo-fisiológicos más interesantes que nos permitan una mejor comprensión de los fenómenos fisiopatológicos.

El óvulo, rodeado de células foliculares aplanadas, forma los llamados folículos primordiales en la porción cortical de la gónada femenina. El proceso de maduración de estos folículos primordiales va a iniciarse con el aumento en número de las células foliculares, que a la vez también crecen por mitosis constantes y se hacen cuboides. Este aumento en número y tamaño de las células foliculares da lugar a que crezca considerablemente el folículo, recibiendo esa agrupación celular el nombre de capa granulosa. Poco después se va a observar la vacuolización y fusión de algunos elementos celulares centrales, formándose una especie de cavidad llena de líquido folicular, que al ir creciendo hacia la superficie del ovario adelgaza y comprime su pared preparando la superficie donde estallará el folículo.

En la porción central del folículo las células foliculares se agrupan alrededor del óvulo formando el *cumulus proligerus*.

Por fuera de la capa granulosa el revestimiento conjuntivo peri-

folicular se condensa en dos capas denominadas teca folicular interna y externa, esta última no difiere en nada del estroma ovárico ambiente, más que en su distribución concéntrica alrededor del folículo; en cambio la teca interna está formada por células de aspecto granular, (células luteínicas de la teca) que aumentan tanto en número como en volumen, creciendo excéntricamente hacia la superficie del ovario facilitando y preparando la irrupción del óvulo al exterior. Para esta época el folículo hace marcado relieve en la superficie del ovario, con gran ingurgitación del espacio peri-folicular, comprimiéndose los vasos subyacentes por el gran crecimiento del folículo, lo que favorece la necrosis isquémica de la superficie y facilita la dehiscencia y la ruptura.

Al mismo tiempo que se ha venido desarrollando y madurando el folículo en la forma que hemos descrito someramente, el óvulo también presenta modificaciones muy interesantes: aumenta considerablemente de tamaño, se rodea de una membrana envolvente llamada zona pelúcida y alrededor de ella se disponen células cilíndricas alargadas que distribuidas alrededor del óvulo en forma de radios, forman lo que que ha dado en llamarse la corona radiada.

Cuando tiene lugar la ruptura del folículo, el óvulo que previamente se desprende del *cumulus proligerus*, es expulsado al exterior conjuntamente con la zona pelúcida, la corona radiada y gran cantidad de células del *cumulus proligerus*. Consecutivamente a la expulsión del óvulo se inicia la segunda fase del ciclo ovárico o sea la formación del corpus luteum.

El cuerpo amarillo va a desarrollarse en cuatro etapas. En la primera, la capa de células granulosas del folículo maduro y estallado se desliza hacia el centro sufriendo una gran proliferación y transformación dichas células, que crecen grandemente, se vacuolizan y adquieren una forma poliédrica y revisten características tan peculiares que se les reconoce con el nombre de células luteínicas. Por el aumento y secreción de dichas células, la cavidad folicular colapsada a raíz del estallamiento, vuelve a distenderse. En la segunda etapa, prosigue la hipertrofia de las células luteínicas de la granulosa, cargándose de grasas y de pigmento luteínico; pero lo que más singulariza a esta etapa es el gran desarrollo vascular, observándose una verdadera invasión de vasos sanguíneos que de la teca se dirigen al centro celular, sangrando ligeramente para a un mismo tiempo llegar y dilatar la cavidad del cuerpo amarillo. En la tercera etapa, el cuerpo amarillo adquiere su completa madurez y así se observan las células luteicas bien desarrolladas, de

forma irregularmente cuboidal, con núcleo pequeño y redondo, que en conjunto da una idea de plegamiento festonado, que destaca del resto del ovario por su peculiar tinte amarillo que le da la presencia del pigmento caroteno, las celdillas de la teca que se insinúan en la zona luteínica formando hileras radiales también sufren el fenómeno de luteinización y dan lugar a las llamadas células teca luteínicas que otros autores denominan células paraluteínicas. En esta etapa de madurez todo el conjunto del cuerpo amarillo parece tener un aspecto quístico, porque existe una cavidad llena de líquido con elementos sanguíneos, formando una especie de hematoma, que ha dado lugar a que se designe esta fase de evolución del cuerpo amarillo como *corpus hemorrhagicus*. Al no ser fecundado el óvulo el cuerpo amarillo entra en degeneración, dando lugar a la cuarta etapa, que se hace ostensible 3 a 4 días antes de la menstruación y que se caracteriza por: degeneración grasa, hialinización y fibrosis, con gran retracción del cuerpo amarillo, para constituir lo que se conoce con el nombre de *corpus albicans*.

Estas transformaciones histológicas del ciclo ovárico se acompañan de procesos bioquímicos con producción de las hormonas propias del ovario: estrógenos y progesterona, que indisolublemente se encuentran ligadas a las hormonas hipofisarias, por lo que nos vemos obligados a repasar brevemente el determinismo de las mismas al hacer una sucinta relación de las relaciones hipofiso-ováricas.

Las hormonas hipofisarias que tienen una definitiva acción estimulante sobre las gónadas, y que muy apropiadamente reciben indistintamente la denominación de gonadotropinas (del sufijo griego, tropein, que significa vuelta, giro, punto donde se trueca la dirección de un movimiento, lo que equivale a oprimir el botón de arranque), o gonadotrofinas (utilizando el sufijo trofin, trofismo, relacionado con la nutrición), son elaboradas en el lóbulo anterior, van a obrar sobre el ovario y son en número de tres:

1. Hormona folículo estimulante (H.F.E., F.S.H.) que en otros tiempos fue denominada Prolan A, y más recientemente algunos autores le llaman gonadotropina A y otros Thylaketrin.

2. Hormona luteinizante (H.L., L.H.), también denominada Prolan B, gonadotropina B o Metaketin. (que corresponde a la hormona estimulante de las células intersticiales en el varón).

3. Hormona luteotrófica (H.L.T.) conocida también como Prolactina u hormona lactogénica y gonadotrofina C. En efecto, el endocrinólogo argentino R. Q. Pasqualini, desde 1951 tratando de unifor-

mar y simplificar la nomenclatura ha propiciado la denominación de gonadotropinas A, B y C respectivamente, para designar las tres hormonas hipofisarias de acción gonadotropa que actualmente se conocen.

La gonadotropina A. o sea la hormona folículo estimulante (H.F.E.) es elaborada en la ante-hipófisis por las células basófilas también conocidas como células Beta. Determina el crecimiento de los folículos del ovario, pero no está demostrado que sea capaz de promover la producción de estrógeno, simplemente estimula la maduración folicular.

La gonadotropina B o sea la hormona luteinizante (H.L.) es también producida por el lóbulo anterior de la hipófisis, e investigaciones recientes permiten suponer que es formada al igual que la H.F.E., por las células basófilas o células beta. Parece que la liberación de esta hormona tanto puede ser intermedio de la acción de los esteroides ováricos sobre las células hipofisarias, como por acción neurogénica a nivel del hipotálamo. La gonadotropina B (H.L.) conjuntamente con la gonadotropina A (H.F.E.) producen la aparición de estrógenos en el folículo en maduración; pero no está demostrado que estas dos hormonas, por sí solas determinen la producción de estrógenos. Es indudable que la correcta proporción de estas dos gonadotropinas desencadenan el mecanismo de la ovulación, aún cuando se desconoce el determinismo íntimo del fenómeno. También, al producirse la liberación del óvulo se indica la formación del cuerpo lúteo, como una acción consecuente de ambas gonadotropinas.

La gonadotropina C. o luteotrofina (H.L.T.) va a estimular las celdillas del cuerpo lúteo recién formado y consecutivamente la producción de progesterona. La luteotrofina es producida por el lóbulo anterior de la hipófisis, pero su formación parece tener lugar a partir de las células acidófilas (células alpha).

Resumiendo, la producción de estrógenos viene a ser la consecuencia de la estimulación de los folículos primordiales, y de las células de la teca por las gonadotropinas A (H.F.E.) y la B (H.L.). Posteriormente a la puesta ovular, las células de la granulosa son transformadas en células luteínicas por la acción de la luteotrofina (H.L.T.) dando lugar a que secreten progesterona.

#### CUÁNDO APARECE EL FACTOR OVÁRICO

Partiendo del principio de que el estudio clínico de la esterilidad es problema de pareja y no individual, tenemos que recordar que el análisis de las bases anatómo-fisiológicas de la procreación enseña una

serie de requisitos indispensables para su consecución y que deben ser investigados tanto en el varón como en la mujer. Esa pesquisa clínica va a permitir delatar el o los requisitos que estén alterados física o funcionalmente y por tanto va a ser fundamental para establecer el diagnóstico etiopatológico de la esterilidad en la pareja matrimonial en estudio, destacando los factores físicos o funcionales alterados, ausentes o en déficit. Por tanto deseo recalcar que es norma fundamental hacer el estudio clínico de ambos cónyuges a un mismo tiempo, formulando un calendario de citas que comprende las consultas básicas o como otros han denominado, los requisitos mínimos en el estudio clínico de la pareja estéril. Dichos requerimientos mínimos pueden formularse esquemáticamente, del modo siguiente:

1. Consulta inicial que comprenderá:
  - a) Estudio clínico de la esposa  
historia clínica completa con orientación endócrina  
examen físico general  
exploración ginecológica completa
  - b) Ordenes para estudios posteriores con calendario de citas para las mismas
  - c) Breve historia clínica del marido.
2. Exámenes del laboratorio más necesarios:  
en la esposa:
  - a) reacciones serológicas para lúes
  - b) biometría hemática
  - c) análisis de orina
  - d) exámenes de secreciones genitales
  - e) metabolismo basal.
3. Prueba de Rubin o de insuflación tubaria, que deberá practicarse de preferencia en la semana siguiente a la terminación del sangrado menstrual.
4. Estudio del moco cervical, en particular fenómeno de pseudocritalización, prueba de filación, etc. Estas pruebas deberán realizarse preferentemente en la época de ovulación, es decir alrededor de la mitad del ciclo, aproximadamente el 14º o 15º días.
5. Espermato-bioscopía y viabilidad espermática, que en nuestro medio acostumbramos realizar por medio de la prueba post-coital

de Sims-Huhner con la modificación de Rodríguez Villa. Esta prueba, para que tenga su máxima validez, y se preste a más fructíferas deducciones habrá de realizarse a la mitad del ciclo, coincidentemente con la época de supuesta ovulación.

6. Biopsia de endometrio, practicada en vísperas de la menstruación siguiente, aproximadamente del 21º al 26º día del ciclo; pero en casos de anticipación del sangrado menstrual, o cuando no hay ritmo menstrual pervisible y exacto, puede realizarse durante las primeras horas de haberse iniciado el sangrado catamenial (dentro de las 6 primeras horas).
7. Después de las pruebas anteriores, se impone una consulta para hacer un balance de los datos recogidos, hacer su valorización y síntesis y establecer diagnóstico de probabilidad, que puede darnos los siguientes resultados:
  - I. La prueba post-coital de Sims-Huhner puede revelar factor masculino
  - II. Las diversas pruebas clínicas realizadas en la mujer pueden señalar uno o varios factores femeninos
  - III. Pueden coexistir tanto factores femeninos como masculino.
  - IV. Pueden señalar esas pruebas mínimas absoluta normalidad del varón así como de la mujer.

Como el tema de este trabajo se concreta a la Esterilidad por Insuficiencia Gonadal femenina, tenemos que reconocer que es precisamente el que encuadra en número II, o sea la existencia de factor femenino, y que la serie de pruebas mínimas realizadas en la mujer en estudio han resultado sugestivas de posible factor endocrino-ovárico.

En efecto, la historia clínica puede proporcionar datos sumamente interesantes, tales como irregularidades menstruales que llevan a suponer insuficiencia ovárica, así algunas enfermas señalan sucesivamente oligo e hipomenorrea que remata en amenorrea, otras refieren prolongadas y reinterantes amenorreas, otras más alternativas de amenorreas y hemorragias, etc., etc.

El examen físico general otorga la oportunidad de observar alteraciones somáticas sospechosas de deficiencia ovárica, como las que se refieren a alteraciones en la talla, en el modelado del cuerpo, en la distribución del vello corporal y las muy ostensibles, de los caracteres sexua-

les secundarios, muy particularmente el referente al desarrollo mamario, etc.

La exploración ginecológica deja apreciar alteraciones más evidentes del déficit ovárico: la aplasia, atrofia o simplemente la hipoplasia genital.

Indudablemente que la prueba que orienta más hacia la insuficiencia gametogénica del ovario es la biopsia de endometrio, un endometrio que en vísperas del sangrado menstrual no muestra transformación secretora, sino tan sólo señala hiperplasia endometrial correspondiente a una fase de simple actividad estrogénica, o bien en otras ocasiones un endometrio atrófico con marcada similitud, al que presenta la mujer pre o post-menopáusica.

Con los datos anteriores no es posible formarse un concepto definitivo de insuficiencia gonadal femenina, pero sí puede sospecharse la existencia de la misma, y es cuando el clínico tiene que considerar la conveniencia de recurrir a pruebas complementarias que le lleven a la precisión diagnóstica.

Es indispensable aclarar, desde luego, que por una sola biopsia de endometrio que señale anovulación, no debe ni es posible concluir que la mujer en estudio tenga deficiencia gametogénica, pues dicho fenómeno puede ser esporádico y normal en toda mujer y tan sólo cuando sucesivamente se repite, viene a ser conclusivo.

#### SECUELA DE LA EXPLORACIÓN CLÍNICA

Ante la sospecha de tener frente a nosotros una mujer con insuficiencia gonadal gametogénica se impone un estudio clínico a fondo, complementado con pruebas de gabinete para corroborar su existencia, apreciar su etiopatogenia y tener bases para formular pronóstico y terapéutica.

El examen físico de la paciente, damos por sentado que ha sido llevado a término con acuciosidad y que se ha tomado en cuenta la talla, peso, brazada, medida de las distancias pubo-cefálica y pubo-pédica, así como las circunferencias más importantes, como la de cuello, busto, cintura, y caderas. Además se habrá hecho observación y estudio de la fascies, distribución del pelo cefálico, facial (si lo hay), púbico y de tronco y extremidades; morfología de glándulas mamarias, etc., etc.

La exploración ginecológica también concedemos que debe haber sido minuciosa, metódica y completa, con registro detallado de todos

los hallazgos observados, sin olvidar hacer histerometría y precisar Índice de Meaker, etc., etc.

En estas condiciones y teniendo una biopsia de endometrio sospechosa de insuficiencia gametogénica, debemos profundizar el estudio clínico de la mujer problema, en la forma siguiente:

1. *Curva de temperatura basal.* (fig. 1) En primer término habrá que instruir a la paciente para que diariamente, y por algún largo tiempo (3 ciclos mínimo), tome su temperatura bucal o rectal en condiciones basales, es decir al despertar, aún en su casa, antes de tomar alimentos, baño o de realizar cualquier actividad física. Deberá proporcionársele gráfico adecuado para el registro de temperaturas o bien indicarle que las anote con regularidad y posteriormente el propio médico las elaborará en forma gráfica.

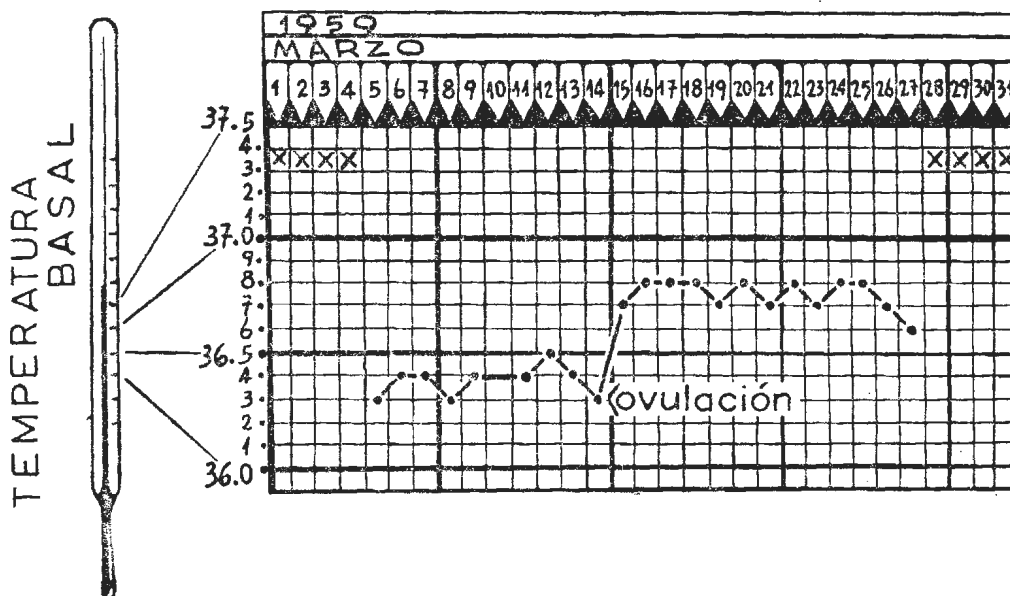


Fig. 1. Gráfica de Temperatura Basal.

La gráfica obtenida por el registro diario de la temperatura corporal tomada en condiciones basales da, en los casos normales, una curva bifásica con temperaturas bajas en la primera mitad del ciclo y temperaturas más altas, en forma sostenida en la segunda mitad del ciclo.

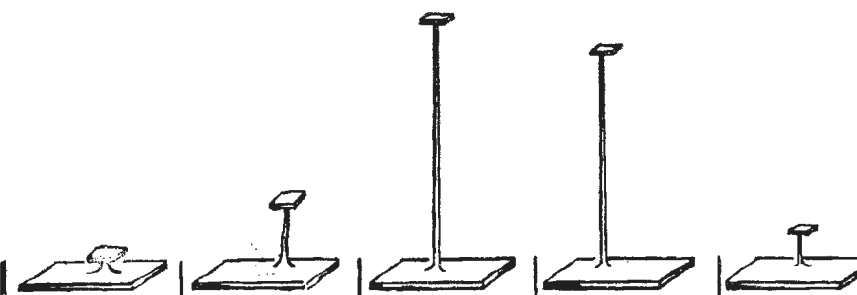
Este sencillo procedimiento, permite confirmar la acción termogénica de la progesterona y ver una curva bifásica, con clara elevación en la segunda mitad del ciclo sexual, que se mantiene hasta poco antes de la próxima menstruación. Estos casos son bastante elocuentes para suponer que la elevación de la temperatura en la fase progestacional es

indicadora de la presencia de progesterona circulante y por ende de probable ovulación.

La temperatura basal permite denunciar la ocurrencia de ovulación, la fecha de la misma y con bastante aproximación la capacidad funcional del cuerpo amarillo. La gráfica al mostrar un trazo monofásico es índice de ausencia de progesterona, en buena lógica señala anovulación. Sin embargo hay que reconocer que del 10 al 15% de las mujeres normales pueden dar curvas de temperatura basal poco evidentes y claras y que algunas alteraciones endócrinas, en especial del tiroides, modifican la gráfica, aún con ovulación normal.

Es conveniente recordar que en caso de sobrevenir un embarazo, durante el estudio clínico, la gráfica de temperatura basal puede denunciarlo, por mantener la elevación térmica característica de la fase lútea y por la ausencia de sangrado menstrual. Esto es tan cierto, como que ha sido utilizado como índice de la producción de progesterona en los primeros meses del embarazo, para predicción y control de la amenaza de aborto.

2. *Cambios cíclicos del moco cervical.* (fig. 2) Casi es rutinario, por lo menos en nuestro medio, que al realizar la prueba de Huhner modificada por Rodríguez Villa, el Laboratorio informa sobre cristali-








MOCO CERVICAL					
Filación	1 cm	6 cm	15 cm	12 cm	3 cm
Viscosidad	Espeso	Moderado	Delgado	Delgado	Espeso
Cantidad	+	++	++++	+++	+
Leucocitos	++++	++	0	0	++
Sobrevida espermática	0	+	++++	++++	+
Frotis vaginal	Estrógenos bajos	Estrógenos moderados	Pre-cornificado	Cornificado	Exfoliativa

Fig. 2. Cambios del moco cervical en el ciclo menstrual.

zación del moco cervical, y es de las investigaciones básicas que entran dentro de los requerimientos mínimos del estudio clínico de la pareja estéril. Pero es mucho más fructífero profundizar el estudio de los cambios cíclicos que sufre la secreción de las glándulas racimosas del endocervix, haciendo tomas de muestras en diferentes épocas del ciclo, y recordar que indisolublemente se encuentran correlacionados esos cambios progresivamente evolutivos con una buena estimulación estrogénica, de aquí que sean tan ostensibles y manifiestos en la primera mitad del ciclo, para presentar un aspecto regresivo en la fase progestacional. En efecto, las pruebas que investigan los cambios que sufre la secreción cervical, son ante todo reveladoras de la función estrogénica y constituyen un buen índice para su valorización. Indudablemente que al sufrir alteraciones regresivas muy características en la segunda mitad del ciclo, denuncian indirectamente la presencia de progesterona y por consiguiente pueden ser reveladoras de ovulación.

Está plenamente comprobado que el moco cervical aumenta en cantidad, transparencia y fluidez y al mismo tiempo se hace más aparente su capacidad de formar hebra (filación) de longitud cada vez mayor a medida que se aproxima la fecha de ovulación, época en la que se hace más ostensible también el llamado fenómeno de cristalización; a la vez se enriquece en glucógeno en forma progresivamente creciente durante la fase folicular normal, para alcanzar sus valores máximos en la época de la ovulación. Posteriormente sufren una regresión paulatina estos fenómenos en la fase luteínica del ciclo, para terminar desapareciendo días antes de la menstruación. Por tanto, dichos cambios progresivos de la secreción cervical durante la primera mitad del ciclo, son reveladores de una buena función estrogénica y cuando persisten durante todo el ciclo, indican que se mantiene y persiste la estimulación estrogénica, por tanto manifiestan indirectamente que no ha habido ovulación, con la consecuente ausencia de cuerpo amarillo y falta de producción de progesterona.

Por tanto la investigación de todas estas características del moco cervical realizada en distintas épocas del ciclo, nos pueden conducir a establecer las siguientes posibilidades: 1) si hay buena función estrogénica, 2) si es deficiente o tal vez ausente, 3) si es persistente durante todo el ciclo y reveladora de falta de producción de progesterona.

3. *Citología exfoliativa vaginal y/o urinaria.* La citología seriada puede proporcionar datos muy interesantes en relación con la función ovárica. Estos estudios pueden ser practicados tanto en tomas directas en

vagina, como en sedimento urinario; siendo indudablemente más sensible el efector vaginal que el vesical, no se puede negar que hay ocasiones en que no puede utilizarse el primero por razones varias, entre otras, por la muy frecuente concomitancia de infecciones e infestaciones vaginales que enmascaran parcialmente los hallazgos citológicos.

Varios son los tipos de células vaginales que pueden verse sobre los frotis normales o patológicos: células superficiales, eosinófilas o basófilas de núcleos normal o picnótico (núcleo retraído puntiforme, que se tiñe intensamente por los colorantes básicos); células intermediarias, habitualmente basófilas; células basales, siempre basófilas. Hay indudablemente otros elementos que estudiar en los frotis vaginales; leucocitos, células cervicales y endometriales, etc., pero de importancia secundaria desde el punto de vista funcional, que es el que nos interesa en esterilidad. Ahora bien, los promedios de las diferentes variedades de células antes enumeradas (subrayadas) sufren variaciones en relación con la impregnación hormonal del organismo, y muy particularmente por los estrógenos. Primordialmente habrá que tomar en cuenta el número de células eosinófilas y la proporción de la cariopicnosis, para la adecuada interpretación del nivel estrogénico.

En la primera mitad del ciclo, que comprende las fases estrogénica y la transicional u ovulatoria, es evidente el efecto de los estrógenos, y en la segunda mitad del ciclo, hay que reconocer indirectamente a través de fenómenos involutivos o regresivos la actividad progestacional o luteínica. Es posible, en la mayoría de los casos, formarse una idea de la acción estrogénica del ovario, con una sola muestra citológica vaginal, aunque indudablemente en forma aproximada y estudiándola en relación con las fechas menstruales precedentes y subsecuente; pero no es dable poder hacer otro tanto para apreciar la fase progestacional, por la citología vaginal, de aquí la necesidad de que este estudio sea seriado, con 4 a 5 tomas, realizadas a lapsos de 5 días, durante el ciclo. Entonces sí es posible apreciar debidamente el funcionalismo ovárico, con la limitación indudable de que el epitelio vaginal es por excelencia efector primordialmente estrogénico, y va a darnos en grado máximo datos en relación a esta secreción ovárica; por eso mismo podemos decir que la vagina viene a ser el "termómetro" que permite cuantificar la función estrogénica.

También es muy importante dejar sentado el dato de que el estudio seriado de la citología exfoliativa vaginal, permite señalar con bastante

aproximación la fecha de ovulación, pues alcanza sus máximos niveles la imagen estrogénica celular en la pre-ovulación.

Aunque se le han señalado algunos defectos al método, tales como el que los estadios citológicos del ciclo son de breve duración, que obligan a la enferma a acudir varias veces y en ocasiones aún diariamente al laboratorio, para las tomas de frotis seriados, la posible interpretación errónea, cuando hay infecciones o infestaciones, es indudable que es un método bastante práctico, y que no implica maniobras molestas o dolorosas para la paciente y que en cambio proporciona valiosos datos en relación con el funcionalismo del ovario.

Los estrógenos tienen una acción específica sobre la mucosa vaginal en la cual ocasionan multiplicación de las capas celulares, crecimiento de las células superficiales y sobrecargar de glucógenos de dichas células. De aquí, que en práctica, la colpocitología sea una de las pruebas clínicas más confiables para la determinación del nivel estrogénico.

4. *Biopsia endometrial.* Debemos dar por descontado que nuestra enferma en estudio por problema de esterilidad conyugal tiene ya una biopsia de endometrio con alguna anomalía que ha dado lugar a sospechar factor ovárico insuficiente, y que al volver a insistir en la biopsia endometrial, es porque se apunta la necesidad de repetirla.

En efecto, hay que tener presente que la biopsia de endometrio solo informa de lo ocurrido en el ciclo en que se tomó, y no es posible sentar un diagnóstico definitivo por esa sola biopsia, de donde se infiere la necesidad de repetirla o corroborar por varios métodos de exploración diagnóstica en forma paralela, en una especie de pruebas cruzadas comprobatorias, si realmente sus resultados se confirman, en particular por lo que se refieren al fenómeno de anovulación y esto implica la necesidad de verificarlo por lo menos entre ciclos consecutivos.

El endometrio es uno de los efectores más sensibles de las hormonas ováricas, pero lo es perceptiblemente en grado mayor para la progesterona y afirmándolo con ello la existencia de cuerpo luteo y de ovulación antecedente. De aquí que en la práctica sirva principalmente para valorizar la secreción luteínica del ovario permitiendo estudiar y disipar no sólo la presencia o ausencia de progesterona, sino en cierto modo el temor de la misma.

Es importante reconocer que para que tenga máximo rendimiento esta prueba deberá realizarse en los días que preceden a la menstruación, o aún en las primeras horas de iniciado el sangrado menstrual. Como es

prueba que en términos generales se practica sin ninguna anestesia y es algo molesta y en ocasiones dolorosas, especialmente en personas aprensivas y nerviosas, no es posible estarla repitiendo a cada ciclo menstrual y por eso mismo deberá cuidarse el clínico de que su reiteración sea a plazos razonables y por medio de otras pruebas menos incómodas despreciar la acción progestacional, especialmente por la gráfica de temperatura basal.

La progesterona tiene una acción específica y precisa sobre el endometrio, dando a dicho endometrio la llamada 'fase de secreción' o "progestacional", inconfundible y fácilmente indentificable, pero efectiva solamente cuando el endometrio haya sido previamente sensibilizado por los estrógenos.

La mayoría de los ginecólogos consideran actualmente que la biopsia de endometrio es el mejor método y más seguro para determinar si la ovulación ha ocurrido en un ciclo dado. La existencia de un endometrio estrogénico puro, poco antes o en las primeras horas del sangrado permite diagnosticar anovulación. Este concepto que para la clínica habitual tiene todo su valor, requiere la aclaración de que en raros casos puede haber ovulación sin transformación secretora del endometrio, debido a una deficiencia de la hormona luteotrófica de la hipófisis anterior o a una falta de respuesta del endometrio a la acción de la progesterona.

Para diagnosticar esterilidad por pseudo-menstruación anovulatoria se requiere que este hallazgo endometrial se repita en varios ciclos, pues pudiera ser que la anovulación fuera solamente accidental, en relación con un ciclo aislado.

Es muy interesante reconocer que la biopsia de endometrio proporciona diversas imágenes, cuyos resultados y su interpretación destaca con gran atingencia y método Pasqualini:

a) **Endometrio hipoestrogénico:** es bien aparente su tipo estrogénico, pero el epitelio es de poco grosor, con glándulas escasas y pequeñas que pueden faltar totalmente. Corresponde al epitelio atrófico o senil, indicando *insuficiencia estrogénica y ausencia de ovulación*.

b) **Endometrio estrogénico:** también se le designa endometrio hiperplásico o en queso suizo, identificándose por aumento en su espesor y abundante estroma, con glándulas muy desarrolladas, con epitelio aplanoado. Esta reacción corresponde al *estímulo excesivo y prolongado por los estrógenos, sin ovulación ni progesterona*.

c) **Endometrio progestacional mínimo:** se singulariza por la presencia de áreas de diferenciación progestacional en medio de una mucosa predominantemente proliferativa. Corresponde a la *ausencia de ovulación*, con producción muy mermada de progesterona procedente de la luteinización de la granulosa.

d) **Endometrio mixto:** se entremezclan en igual proporción zonas de endometrio proliferativo y de endometrio progestacional. Viene a constituir la expresión de la *insuficiencia de progesterina*.

e) **Endometrio mixto con marcada diferenciación progestacional:** persisten algunas zonas en fase proliferativa, pero predomina la diferenciación progestacional. Si esta última tiene carácter de madurez, no constituye expresión de anomalía, pero si no lo presenta, implica una *discreta insuficiencia progestacional*. También se le designa como *fase progestacional breve*.

f) **Endometrio progestacional inmaduro:** la biopsia muestra la imagen que corresponde al comienzo o a la mitad de la fase de secreción, es decir, que ella no se ha completado en el momento de la hemorragia. Representa una *insuficiencia progestacional, por fase corta o por falta de ovulación*.

g) **Endometrio progestacional maduro:** la maduración completa del endometrio, al final de la fase secretora o progestacional, constituye lo normal, al iniciarse la menstruación. Por tanto *señala ovulación, formación de cuerpo luteo y secreción normal de progesterona*.

5. *Dosificación Hormonales.* Desde el punto de vista práctico hay que reconocer que las determinaciones hormonales, no han correspondido a las esperanzas que teóricamente hicieron concebir, pues adolecen de graves fallas: 1. costo elevado de las mismas, 2. demoradas en sus respuestas, 3. resultado entre márgenes tan amplios, que adolecen de falta de precisión, 4. son muy contados y escasos los laboratorios que se dediquen a estas dosificaciones.

Sin embargo, tienen interés cuatro investigaciones de ésta índole:

- a) Gonadotrofinas
- b) Pregnandiol
- c) Estrógenos
- d) 17-Cetoesteroides.

a) **Gonadotrofina.** En efecto ante una falla ovárica, tratando de precisar si la causa de la insuficiencia ovárica radica en la propia gonada o es secundaria a una insuficiencia hipofisiaria, se impone la sollicitación al laboratorio de una determinación de gonadotrofinas. Ahora bien recordando lo antes señalado, en páginas atrás, respecto a la existencia de tres gonadotrofinas elaboradas por la antehipófisis, (H. F. E. , H. L. y H. L. T. ), tenemos que reconocer que es bien suficiente, para esa diferenciación diagnóstica restringida al estudio de las insuficiencias ováricas, tratando de diferenciar si estas son primarias o hipofisiarias, la determinación de H. F. E.

Esta dosificación de la H. F. E. se hace buscando la acción que produce sobre el efector uterino de un roedor testigo impúber, que puede ser: rata, conejo o cobaya. En la práctica se procede a inyectar extractos de la orina de la mujer en estudio, al animal seleccionado. La respuesta se aprecia observando el aumento de peso del útero. En este método la unidad ratón es la cantidad mínima capaz de producir un aumento del 100% en el peso del útero. Otros métodos miden el aumento del peso del ovario. El promedio normal que da la determinación de gonadotrofinas es de 6 a 52 unidades ratón en 24 horas.

Esta dosificación es sumamente útil, especialmente cuando se encuentra una notable alza de la H. F. E. (más de 52 U.r./24 hs.) señalando un hipoestrogenismo primario, como el que se ve en la insuficiencia ovárica primaria, en la menopausia precoz, en el climaterio, y su interpretación es bien clara; pues denuncia la ausencia de la acción frenadora de las hormonas ováricas sobre la antehipofisis, con liberación de éstas y cifras altas de H. F. E.

Las cifras bajas, menos de 6U.r./24hs., es indicadora de un hipoestrogenismo secundario a hipofunción pituitaria. Cuando se encuentran cifras normales, el trastorno genital, es decir la amenorrea, no depende del eje hipófisis-ovario. En resumidas cuentas, esta determinación de Hormona Folículo Estimulante está indicada en:

- a) amenorrea primaria o secundaria
- b) hipoonadismo (insuficiencia ovárica)
- c) hipopituitarismo

b) **Pregnandiol.** Es necesario saber que el pregnandiol es el metabolito de excreción de la progesterona y de la dexosicorticosterona. Su investigación en la orina se hace por hidrólisis, extracción y purificación.

El método de cuantificación es químico. Hay métodos gravimétricos y colorimétricos. Para fines comparativos debe usarse siempre el mismo método. Las cifras normales son de 3 a 6 mg./24 hs., en la fecha apropiada, y bueno es aclarar que debe efectuarse esta prueba entre el 25-26 días de un ciclo de 28 días.

Esta determinación de pregnandioli sirve tanto para señalar la presencia de ovulación, como para valorizar la función lútea. En efecto: *a)* cifras altas casi siempre señalan embarazo, quiste de cuerpo amarillo persistente, tecomatosis ovárica o un verdadero tumor de la teca, pero deberá investigarse si no ha habido administración y abuso de preparados de progesterona por la paciente. Cuando todo lo anterior ha sido descartado, está indicado explorar la función suprarrenal. *b)* Las cifras bajas traducen insuficiencia de cuerpo lúteo y si la cifra es menor de 2 mg. indica ausencia de ovulación y por ende de cuerpo amarillo.

La determinación de pregnandioli indudablemente tiene la validez de ser un índice de la presencia y cantidad de progesterona, pero es bueno saber que no toda la progesterona se excreta en forma de pregnandioli, sino también bajo otras formas, y tampoco es un índice exclusivo de la actividad ovárica, ya que la progesterona también se forma en la corteza suprarrenal. Aclarado lo anterior, puede concluirse, que la presencia de pregnandioli urinario es indicadora de actividad gonadal; ovulación, formación de cuerpo amarillo y producción por este de progesterona; por tanto se procura investigar el pregnandioli en la segunda mitad del ciclo menstrual (también, durante el embarazo, aunque con otros fines).

*c)* Estrógenos. En la práctica se emplea poco esta determinación hormonal, pues son bastante sensibles los efectores vaginal y endometrial, como para confiar en los valores estrogénicos que proporciona la citología vaginal y la biopsia de endometrio.

Realmente son muy limitadas las indicaciones de la dosificación de estrógenos en casos de esterilidad. Conviene recurrir a ella cuando se sospecha falta de respuesta de los órganos efectores; y es conveniente realizarla simultáneamente con la dosificación de H. F. E.

Hay métodos biológicos y químicos en la dosificación de los estrógenos los primeros buscan el efecto proliferativo sobre el epitelio vaginal de la ratona castrada o el aumento de peso del útero en ratona impúber, en tanto que los segundos son apreciados ya sea por la reacción colorimétrica de Kober o por la fluorescencia bajo luz ultravioleta en medio fuertemente ácido. En los métodos biológicos los resultados se valoran en

unidades ratón en 24 horas y en los químicos en gammas por 24 horas (equivalentes de benzoato de estradio). El promedio normal señalado es en los primeros: 28-89 U.r./24 hs. y en los métodos químicos: 3-8 gammas/24 hs.

Se encuentran valores altos, en casos de hiperestrogenismo, tumores feminizantes, hipertecosis, etc. Los valores bajos si coinciden con cifras elevadas de H. F. E., son indicadoras de insuficiencia ovárica primitiva, pero en aquellos casos en que ambas dosificaciones señalan cifras bajas, son reveladores de hipofunción pituitaria y por ende la insuficiencia ovárica es secundaria al hipopituitarismo.

d) 17 Cetoesteroides. Está formalmente indicada ésta determinación hormonal cuando la paciente muestra signos de virilismo, cuando se piensa en alteración funcional de las suprarrenales, tanto por exceso como por defecto, en casos de hipopituitarismo o bien por ovariosis micropoliquística para descartar la participación suprarrenal en el proceso.

Los métodos más utilizados son químico-colorimétricos, que dan cifras normales de 5 a 15 mgrs./24 hs.

Cuando las cifras son elevadas, y por tanto señalan aumento en la producción de andrógenos lo que se puede deber a hiperplasia o tumor suprarrenal o bien tumor virilizante de ovario. Las cifras bajas son indicadoras de hipofunción suprarrenal, enfermedad de Addison o bien señalan inhibición suprarrenal por tratamiento de esteroides, con hipopituitarismo.

6. *Prueba de Farris*. Está debidamente comprobado que hay un aumento en la excreción de gonadotropina urinaria en los días que preceden a la ovulación. Pensando en que la identificación, a la mitad del ciclo de este relativo aumento de la excreción de gonadotropina podría ser una prueba para delatar la ovulación se propuso Farris utilizar la prueba de la hiperemia del embarazo de Frank y Berman en ratas blancas inmaduras. La prueba indicativa de ovulación se identifica en base a la intensidad de la hiperemia de los ovarios del animal testigo, comparándola con una tabla de colores. Esta respuesta hiperémica, de acuerdo con Farris debe presentarse por lo menos 4 días sucesivos para indicar la presencia de ovulación.

Sin embargo intentos sucesivos de aprovechar la prueba de hiperemia en la rata para la detección de la ovulación no ha sido demostrada en otros laboratorios. Posiblemente se deba al hecho de que las cantidades de gonadotropina, calculadas por Farris, como necesarias para dar

una respuesta positiva en una mujer equivalen a la excreción por lo menos de 1,500 a 12,500 U. rata de gonadotropina en 23 hs. a la mitad del ciclo. Estas cifras son exageradamente grandes para las reportadas a la mitad del ciclo por otros autores y se aproximan indudablemente a los valores que han sido señalados como característicos de principio de gestación.

En la práctica es muy poco utilizada esta prueba de Farris, por las dificultades para satisfacer sus requerimientos, y dicho sea de paso, sólo en manos del propio Farris parece haber dado resultados y casi en ningún laboratorio y ningún otro autor reporta resultados similares con dicha prueba.

7. *Prueba de la elevación de las plaquetas sanguíneas durante la ovulación.* Pepper y Lendsay desde 1956 señalaron la brusca elevación de las plaquetas sanguíneas seguida de inmediato, en 24 hs., de una caída igualmente brusca que coincide con la ovulación en la inmensa mayoría de los ciclos menstruales. La elevación de plaquetas sanguíneas durante la fase de ovulación es probablemente debida a un mecanismo hipofiso-suprarrenal. El alto nivel de gonadotropinas hipofisiarias liberadas durante esa fase del ciclo menstrual, es una expresión de la estimulación funcional de la ante-hipofisis, y por tanto debe coincidir con un aumento correlativo de la hormona adrenocorticotropa, con la consiguiente liberación de corticoesteroides. En México, el Dr. M. González Ramos ha puesto en evidencia lo anterior, encontrando valores de un 12% o más de aumento de las plaquetas a las 6 hs. de haberse realizado la ovulación. Sin embargo esta prueba debe ser sometida a experimentación más extensa para poderla incorporar a la práctica clínica.

8. *Prueba de la Bencidina.* Bronberg y Bescovisi demostraron sangre oculta en el período intermenstrual en 77 a 82 mujeres ovulando, es decir, en el 94%. La prueba consiste en tomar con pipeta la secreción cérvico-uterina y también la vaginal y recurrir al reactivo de la Bencidina para probar la existencia de sangre en pequeñas cantidades en las que aún con examen microscópico sería difícil encontrarla. Este sangrado intermenstrual parece iniciarse en la fase post-ovulatoria inmediata, como ha podido ser demostrado por la biopsia de endometrio, la temperatura basal, las laparotomías y concepciones controladas. Se encuentra relacionada con una fase secretora temprana del endometrio, con la presencia de cuerpo lúteo en las laparotomías y coincide frecuentemente o es precedida por un aumento en la temperatura basal. Este sangrado es probablemente

producido por la acción de la progesterona en un endometrio preparado por los estrógenos.

Esta prueba, tiene indudablemente un gran margen de casos en los cuales no se produce, es por tanto relativamente insegura y poco aprovechable en clínica.

9. *Pruebas varias de ovulación.* Existe un gran número de pruebas de ovulación que son por lo general más bien de gabinete experimental que de aplicación práctica a la clínica diaria.

El método potenciométrico investiga la diferencia de potencial eléctrico.

Los histero-quimográficos estudian la actividad contráctil del útero por medio de un balón intra-uterino, como ha sido ensayado por Karnaky observando las contracciones pre-ovulatorias (cortas, rápidas e intensas) y muy fáciles de distinguir de las post-ovulatorias que son amplias y lentas. Knaus aprovecha la respuesta contráctil uterina al extracto pituitario, utilizando también un balón intra-uterino observándose contracciones provocadas por la pituitrina en la fase pre-ovulatoria y que se suprimen por 48 hs. después de la ovulación.

También se ha buscado utilizar los cambios cíclicos del pH vaginal y la curva de glucógeno vaginal, pero ambas pruebas carecen de finura en su precisión, por lo cual sus datos no son muy exactos.

Hay una curiosa prueba al frío que consiste en investigar las variaciones que experimenta la presión arterial por la inmersión de la mano en agua fría y que llega a ser de 2g - 3g C. observándose un aumento de la presión máxima a excepción del día de la ovulación en el que se produce un franco descenso.

La prueba de vitamina C, consiste en administrar diariamente una dosis de 200 mgs. de vitamina C. durante largo tiempo, observándose que al cabo de cierto tiempo sobreviene una saturación, y la mayor parte de la vitamina C. se elimina por la orina de una manera constante, de modo que la curva de eliminación es rectilínea. Una vez alcanzada esa saturación y comprobada la curva de eliminación rectilínea se aprecia que entre los días 17 y 18 del ciclo, la curva de eliminación sufre un brusco e importante descenso que denuncia las grandes exigencias del organismo en vitamina C para formar progesterona. Existe, realmente paralelismo entre el contenido de vitamina C. del cuerpo amarillo y la producción de progesterona. Quienes han experimentado sobre esta prueba aseguran que no se presentan estas variaciones ni el ciclo anovulatorio ni el varón. Y

es fácil aprovechar el poder reductor de indofenol para la investigación de la vitamina C en la orina que viene a ser tan fácil su pesquiza como la de la albúmina.

Prueba de la glucosamina, de E. Morgan. El moco cervical es un mucopolisacárido que se divide en una fracción de proteína del ácido hialurónico a través de la acción del sistema de enzimas de hialurodinasa. Los productos finales de la hidrólisis son la glucosamina y el ácido hialurónico. La glucosamina se encuentra en el moco cervical, y solamente aparece a la mitad del ciclo, por tanto en relación con el tiempo de ovulación y se identifica mediante la reacción de Elson Morgan.

10. *Observación directa.* He dejado expreso este tema para el final porque es realmente excepcional su aplicación y puede hacerse indudablemente, pero casi no es factible repetirlo a menudo y cuantas veces sea necesario para el control de una enferma que presenta esterilidad por insuficiencia ovárica.

Es muy cierto que por laparotomía se han podido recobrar óvulos en las trompas, en los ovarios; pero hay que ponerse a reflexionar que para confrontar ovulación en una mujer es muy expuesto someterla a una intervención quirúrgica con ese sólo objeto; muy distinto será, sí se interviene por otros motivos y se deja deliberada e intencionalmente la operación para una fecha cercana a la ovulación para aprovechar su confirmación, más que recolectando óvulos, cosa nada fácil ni sencilla, pero sí en cambio observando folículo estallado o cuerpo amarillo de una reciente puesta ovular.

La peritoneoscopia es un método endoscópico que implica menor riesgo que una laparotomía, y que permite visualizar fenómenos post-ovulatorios y estudiar los ovarios.

La Douglascopia es todavía más utilizable, por dar una visión más directa y cercana de los ovarios, que va a facilitar su inspección y permite observar más fácilmente folículos estallados y cuerpos amarillos recientes; tiene la ventaja de ser un procedimiento que puede practicarse en el consultorio, y con enfermas ambulatorias, es decir, no reclama hospitalización y es susceptible además, y esta es su gran ventaja, de repetirse varias veces sin mayores molestias para la enferma ni peligros.

11. *Síntomas ovulatorios.* Estos síntomas son percibidos en mínima proporción por una que otra mujer, en efecto, hay algunas que señalan un dolor intermenstrual a la mitad del ciclo que se localiza en una fosa ilíaca, de aparición brusca, de mediana o ligera intensidad, que dura de

unas cuantas horas a lo más un par de días y que en ocasiones puede acompañarse de náuseas y vómitos.

La metrorragia intermenstrual también es un síntoma excepcional que sólo presentan muy contadas personas del sexo femenino, pero que indudablemente, en aquella persona que periódicamente repite a la mitad del ciclo, traduce y exterioriza el fenómeno de la ovulación. Esta pequeña hemorragia uterina puede ser de sangre franca o simple escurrimiento serosanguinolento, de duración variable, desde unas cuantas horas hasta uno a dos días.

#### ETIOPATOGENIA Y CLASIFICACIÓN

Hay que tomar tantos y tan diversos factores causales y el distinto modo de como obran las causas morbosas capaces de producir insuficiencia gonadal femenina, que constituyen hoy por hoy un intrincado problema etio-patogénico. Por eso mismo describiré y trataré de analizar esos factores para su mejor comprensión y valorización.

Por principios de cuentas tenemos que hay que reconocer que hay una deficiencia ovárica *congénita*, con la cual nace la niña (agenesia ovárica, atresia, aplasia e hipoplasia ovárica, etc.) y otra que *adquiere* durante su vida, pudiendo ser ésta consecutiva a procesos diversos, funcionales o patológicos pero propios de la paciente y otros simple secuela de la terapéutica quirúrgica, por radiaciones y hasta endócrina, algunas veces aplicada atingentemente y otras veces verdaderamente iatrogénica. De donde podemos señalar de inmediato dos primeros tipos de insuficiencia gonadal femenina: 1) congénita y 2) adquirida.

Es innegable que también hay ocasiones perfectamente fisiológicas y normales, en que puede existir una insuficiencia ovárica temporal, por ejemplo durante la lactancia de un buen número de mujeres y que se traduce clínicamente por amenorrea y falta de ovulación, lo que induce a algunas de estas mujeres a prolongar la lactancia con el fin de evitar la concepción, lo que desde luego no es cierto, pues hay mujeres que tienen unos cuantos ciclos anovulatorios post-partum, para posteriormente ovular y salir embarazadas, sin haber visto ningún sangrado menstrual. Indudablemente que hay que colocar frente a esta insuficiencia ovárica fisiológica, otra francamente patológica, en la cual se puede evidenciar un substratum lesional que la condiciona, habiendo padecimientos tanto ováricos como extra-ováricos susceptibles de producir la carencia ovárica, sin ser propiamente orgánicos, sino simplemente *funcionales*. Por

tanto podemos indicar que puede haber insuficiencia ovárica: 3) fisiológica y 4) patológica, pudiendo subdividirse a ésta en 4') orgánica y 4'') funcional.

La insuficiencia gonadal femenina puede ser autóctona, de la propia gonada, o dicho en otros términos ser un padecimiento orgánico o funcional intrínseco o primario del ovario. Otras veces alteraciones endócrinas de otras glándulas se reflejan sobre el ovario, o bien padecimientos generales o sistémicos del organismo tienen franca repercusión sobre él. De donde es de inferirse que hay que reconocer otras modalidades más de insuficiencia ovárica: 5) intrínseca o primaria y 6) extrínseca, pudiéndose considerar dentro de ésta última dos subgrupos, 6') secundarias a una endocrinopatía extra-ovárica o bien 6'') secundarias a un padecimiento general que afecta todo el organismo.

Todavía tenemos que considerar que teniendo el ovario tres funciones muy específicas, como son, la secreción de estrógenos, la ovogénesis y la formación de cuerpo amarillo con secreción de progesterona, hay lugar a pensar que puede existir carencia de una, de dos de ellas o de todas, dando lugar a una insuficiencia ovárica 1) total o bien ser 8) parcial y esta puede desmembrarse en 8') estrogénica, 8'') anovulatoria y 8''') progesterónica. Esta última presenta matices que la convierte en total, cuando está ausente la progesterona, otras ocasiones cuando es producida por cuerpos lúteos de breve duración, en ciclos bifásicos, puede dar lugar a una insuficiencia progestrónica relativa.

Desde el punto de vista de la fisiología pura del ovario, consideramos que el ovario proyectaba su función en tres grandes aspectos:

- 1) Generativa (gametogénica)
- 2) Vegetativa (trófica)
- 3) Somato-psíquica (feminidad)

La primera de ellas, con mucho la más importante para el tema que nos ocupa, o sea el de la esterilidad, se refiere a la ovogénesis y es desde luego explicable y factible de encontrar tanto en la insuficiencia ovárica total, como en la parcial particularmente en la forma anovulatoria. La segunda, o sea la vegetativa o trófica, depende de la acción de los estrógenos y cuando se encuentran caracteres sexuales secundarios escasamente desarrollados o en franca involución, o bien hay hipoplasia o regresión de los genitales externos y aún de cuello y útero, es de suponerse, en la mayoría de los casos, que obedecen a la insuficiencia total del ovario

o a la forma parcial con déficit acentuado de los estrógenos (insuficiencia estrogénica). Indudablemente que la buena función ovárica se refleja en el equilibrio somático-psíquico de la mujer, conformando el modelado femenino y contribuyendo al equilibrio neuro-psíquico-endócrino de ella, pero caeríamos en una exageración en querer afirmar que todo ello depende exclusivamente del ovario; por tanto no nos adentramos en consideraciones y estudios correlativos.

Tomando en cuenta que en la fisiología del ovario intervienen hasta cinco hormonas, tres dependientes de la hipófisis, las gonadotrofinas A, B y C y dos ováricas, los estrógenos y la progesterona, podemos considerar que se multiplicarían las combinaciones de deficiencias y carencias de una o varias de estas hormonas dando lugar a resultantes fisiopatológicas mucho muy variadas, y muy interesantes, pero actualmente todavía no muy bien definidas. Por tanto tendremos que tomar muy en cuenta en la patogenia y con miras a la clasificación de los diversos tipos de insuficiencia gonadal femenina, las carencias de esas cinco hormonas (las tres gonadotrofinas y la progesterona).

Enfocando el problema al agrupamiento y estudio de los diversos tipos de insuficiencia ovárica es sumamente importante distinguir dos grandes grupos uno que se presenta antes de la adolescencia y otro posteriormente a ella, de aquí que autores argentinos consideran la insuficiencia gonadal femenina prepuberal y la post-puberal.

Basados en todos los datos anteriores es como nos proponemos a esbozar una clasificación de la insuficiencia ovárica, que en sus lineamientos generales sigue muy de cerca a la de los autores argentinos, particularmente a P. Figueroa Casas y muy especialmente a R. Q. Pasqualini.

En primer término tenemos que considerar los tipos de insuficiencia ovárica, según se inicie y presente antes de la adolescencia (pubertad) o después de ella. El primer grupo o prepuberal, propiamente no debía ocuparnos, pues para el problema de su relación con la esterilidad es de muy secundaria importancia, en tanto que el segundo, o sea el *postpuberal* resulta de máximo interés para nosotros. A continuación tomamos el factor hormonal de la ante-hipofisis, que nos permite hacer dos subdivisiones en cada uno de los grupos anteriores, aquellas que cursen con hipogonadotropismo y las que se acompañan de hipergonadotropismo; las primeras corresponden a padecimientos del hipotálamo o/y de la hipófisis, en tanto que los segundos, comprenden los padecimientos intrínsecos o primitivos del ovario y por tanto con liberación de la hipófisis que al no

estar frenada por los esteroides ováricos da un mayor rendimiento de gonadotropinas (hipergonadotropismo).

Establecidos estos tres puntos claves en la clasificación, quedan por considerar otros dos factores de gran interés, primeramente si la insuficiencia ovárica es condicionada por lesión orgánica (anomalía congénita, inflamación, neoplasia destructiva, etc.) o son simplemente funcionales. A continuación conviene reconocer que en el período postpuberal la insuficiencia ovárica puede reconocer grados, ser simplemente parcial, como la carencia progestacional, o bien progestacional y ovulatoria, o de tipo total, que se refleja en una carencia progestacional, ovulatoria y estrogénica a la vez.

A continuación se expone el cuadro sinóptico de Pasqualini y Jassin que en nuestro concepto es el más completo y que toma mejor en cuenta los datos básicos para una buena clasificación de la insuficiencia ovárica, sin que tampoco creamos que comprende todos los casos, pues quedan fuera de ella las insuficiencias ováricas de causa general (por hipoproteinemias, avitaminosis, desnutrición, de las convalecencias, etc.), también las fisiológicas, etc., pero es que no hay clasificación exenta de omisiones y correcciones.

#### DIAGNÓSTICOS Y CUADROS CLÍNICOS

Hay que reconocer que muy raras veces existe una hipo o hiperfunción uniglandular pues casi siempre se combina con la de otra o varias glándulas, ya que todas están íntimamente vinculadas en su interfunción endócrina. Por eso mismo para el diagnóstico de la insuficiencia gonadal femenina, no bastan las pruebas de investigación de la ovulación, con todo y que son tan importantísimas y capitales para el reconocimiento de la insuficiencia gametogénica o generativa, pues si se desea establecer pronóstico y formular el plan terapéutico apropiado habrá que investigar, además, las causas patológicas y su modo de obrar que la están determinando y entonces se impone un estudio clínico endocrinológico adecuado al caso particular, pero que en veces obliga a recurrir a pruebas funcionales que permitan demostrar la participación de otras glándulas: hipofisis, tiroides, suprarrenales, etc.

1. Pruebas de capacidad endócrina antehipofisiaria. Se investiga preferentemente en su función gonadotrófica, particularmente la hormona foliculo estimulante (H. F. E.) encontrando:

P R E P U B E R A L

HIPERGONADOTRÓFICAS

Hipotalámica

Por anomalía  
congénita

Síndrome de Laurence-Moon-Biedl

Por lesión  
destructiva

Síndrome de Babinski-Frohlich

Funcional

Retraso puberal  
Insuficiencia ovárica de stress  
1. 0. del hipotiroidismo  
1. 0. de los síndromes hipercorticoi-  
des  
1. 0. del gigantismo

Funcional

Hipofisiaria

Anomalía  
congénita

1. 0. Hipogonadotrófica o  
eunucoidismo hipogonadotrófico

Lesión  
destructiva

Enanismo hipofisiario  
Enfermedad de Simmonds  
Tumores hipofisiarios

HIPOGONADOTRÓFICAS

Ovárica

Anomalía  
congénita

Agenesia gonadal  
(Síndrome de Turner)

Lesión  
destructiva

Castración prepuberal  
Esclerosis ovárica postinfecciosa

P O S T P U B E R A L

HIPOGONADOTRÓFICAS (Hipotalámica y/o hipofisiaria)	Funcional	Progestacional	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stress</li> <li>Hipotiroidismo</li> <li>Hipertiroidismo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ciclo ovul. normal</li> <li>Ciclo ovul. normal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Polimenorrea</li> <li>Oligomenorrea</li> </ul>
		Progestacional, ovulatoria.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stress</li> <li>Hipotiroidismo</li> <li>Hipertiroidismo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ciclo anovul. breve</li> <li>" " mediano</li> <li>" " largo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Amenorrea 1er. grado</li> <li>Menstruación anovulatoria</li> <li>Metropatía hemorrágica</li> </ul>
		Progestacional, ovulatoria, estrogénica.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stress,</li> <li>Hipotiroidismo,</li> <li>Hipertiroidismo,</li> <li>Estados</li> <li>Hipercorticoides,</li> <li>Anorexia nerviosa.</li> </ul>	-----	Amenorrea 2º grado
		Progestacional, ovulatoria, estrogénica.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Enfermedad de Simmonds,</li> <li>Síndrome de Sheehan,</li> <li>Síndrome de Ciarri-Frommel,</li> <li>Amenorrea Precursora.</li> </ul>	-----	Amenorrea 2º grado
HIPERGONADOTRÓFICAS (Ovárica)	Orgánica	Progestacional	<ul style="list-style-type: none"> <li>Poliquistosis ovárica.</li> <li>Ovaritis.</li> <li>Pelvi-peritonitis.</li> <li>Premenopausia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ciclo ovul. normal</li> <li>Ciclo ovul. largo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Polimenorrea</li> <li>Oligomenorrea</li> </ul>
		Progestacional, ovulatoria.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Poliquistosis ovárica.</li> <li>Ovaritis.</li> <li>Pelvi-peritonitis.</li> <li>Premenopausia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ciclo anovul. breve</li> <li>" " mediano</li> <li>" " largo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Amenorrea 1er. grado</li> <li>Menstruación anovulatoria</li> <li>Metropatía hemorrágica</li> </ul>
		Progestacional, ovulatoria, estrogénica.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Poliquistosis ovárica.</li> <li>Involución ovárica precoz.</li> <li>Climaterio.</li> </ul>	-----	Amenorrea de 2º grado
			<ul style="list-style-type: none"> <li>Castración.</li> <li>Atrofia ovárica.</li> <li>Lesiones ováricas destructivas.</li> </ul>	-----	Amenorrea de 2º grado

- a) aumento de H. F. E. cuando hay disminución de la actividad ovárica estrogénica.
- b) disminución o inhibición de formación de gonadotropina foliculo estimulante en los casos de hiperfoliculismo o androgenismo, de origen ovárico.
- c) disminución o ausencia de H. F. E. en casos de insuficiencia pituitaria.

2. Pruebas de actividad hormonal del ovario, en sus funciones:

A) *estrogénica,*

- a) la prueba más sensible es la citología exfoliativa vaginal (colpocitología funcional) y/o + urinaria (urocitograma).
- b) los cambios cíclicos del moco cervical, dependiendo primordialmente de los estrógenos, permiten su evolución, especialmente por la llamada prueba de "cristalización" del moco cervical y la de filación.
- c) la dosificación hormonal de estrógenos puede ser útil, pero se recurre muy poco a ella en la práctica.

B) *formación de cuerpo amarillo y secreción de progesterona.*

- a) La biopsia de endometrio es mucho muy efectiva para demostrar la acción progestacional.
- b) también la curva de temperatura basal es muy sensible al efecto termogénico de la progesterona y reveladora de su presencia.
- c) en grado menor, la colpocitología o el urocitograma en serie son también aprovechables.
- d) la dosificación de pregnandiol urinario es corroboradora de las anteriores, pero menos utilizada en práctica.

C) *Pruebas de ovulación.*

Desgraciadamente las directas, son poco prácticas y no pueden repetirse las indirectas, que son la mayoría, revelando la formación de cuerpo amarillo y la secreción de progesterona que denuncian la puesta ovular:

- a) biopsia endometrial
- c) curva de temperatura basal
- d) colpocitología y urocitograma en serie
- e) cambios cíclicos del moco cervical. (fig. 3)
- f) aparición de pregnandiol en orina.

PERIODO FERTIL	PERIODO INFERTIL
1-Delgado, profuso, claro	Espeso, escaso, turbio
2-Fácil de aspirar	Difícil de aspirar
3-FILACION (formación de hebra) 10 a 20 cms	FILACION (formación de hebra) 0 a 1cm
4-Sobrevida espermática Optima-buena motilidad Numerosos espermatozoides	Pobre sobrevida espermática Escasa motilidad -0 ó pocos espermatozoides
5-Células de pus normal- mente ausentes	Células de pus usual- mente presentes

Fig. 3. Características de los períodos fértil e infértil.

3. Pruebas de función tiroidea, son muy importantes de investigar en ciertos casos en que se sospeche clínicamente alteración funcional o franca patología de la glándula tiroidea, por sus bien conocidas interrelaciones con el ovario. Se explora función tiroidea por medio de:
  - a) metabolismo basal
  - b) captación de yodo radioactivo
  - c) dosificación de yodo-protéico
  
1. Pruebas de Funcionamiento suprarrenal, se recurre a ellas tan sólo cuando se sospecha síndrome adreno-genital por hipercorticalismo con repercusión ovárica, y las más usadas son:
  - a) dosificación de los 17 cetoesteroides. En primer término hay que reconocer que no todos los 17 cetoesteroides son andrógenos ni todos los andrógenos son 17 cetoesteroides. En la mujer los 17 cetoesteroides constituyen un índice de la función suprarrenal, pues los ovarios no los producen o apenas en cantidad mínima, a menos que exista un tumor virilizante del ovario.  
En caso de tumor suprarrenal debe hacerse la separación de los 17-cetoesteroides urinarios en su *fracción alfa* y *beta*. Los 17 cetoesteroides *alfa* tienen su origen en las suprarrenales y en la gonada (los testículos en el varón), en tanto que los *beta* sólo se forman en las suprarrenales. Del total de los 17 cetoesteroides urinarios, la *fracción beta* sólo cons-

tituye el 2-3%. Cuando hay un tumor suprarrenal aumenta el porcentaje de la fracción *beta* hasta constituir el 65% o más del total.

b) dosificación de los 11 oxiesteroideos.

5. Pruebas funcionales para diagnóstico de grado y de la patogenia de las amenorreas.

Se conocen estas pruebas con las iniciales de *P. E. G.* que corresponden al orden cronológico en que deben usarse los preparados de *progesterona*, *estrógenos* y *gonadotrofinas* y por medio de ellos se investiga el funcionamiento de los *ovarios*, del *endometrio* y de la *antehipófisis*.

P) *Prueba de la progesterona.*

(prueba efecto-progesterona, Di Paola, Buenos Aires) (legrado médico - Albright, Boston), consiste en inyectar progesterona en cualquiera de las formas siguientes:

5 mgrs. diarios por 6 días.

10 mgrs. cada tercer día (3 dosis).

25 mgrs. diarios (2 a 3 dosis).

la enferma menstrua a los 2-4 días o más raramente hasta los 7-8 días; el sangrado proviene de la disgregación de un endometrio proliferativo.

Para que la prueba sea positiva es necesario que el endometrio haya alcanzado cierto grado de proliferación por la acción de los estrógenos; en consecuencia, una prueba positiva solo es posible si hay acción estrogénica capaz de determinar la hiperplasia endometrial, faltaba por tanto el último eslabón en el ciclo difásico, la progesterona y por tanto esta prueba positiva es indicadora de una amenorrea de 1er. grado. Si la prueba es negativa, la amenorrea es de 2º grado; en uno y otro caso son amenorreas hipofisogonadales.

Ante un resultado positivo deberá efectuarse a continuación la prueba de las gonadotrofinas. Si la respuesta ha sido negativa, deberá hacerse la prueba de los estrógenos para investigar si la falta de respuesta a la progesterona se debe a la ausencia de estrógenos o a la incapacidad de reaccionar del endometrio o bien a su posible falta.

E) *Prueba de los estrógenos.*

Deberá practicarse con un intervalo de 10 días mínimo, después de la última inyección de progesterona. Se puede aplicar en una de las formas siguientes:

Tabletas Dietilestilbestrol 5 mgrs. diarios durante 10 días.

Ampulas Benzoato estradiol 5 mgrs. diarios cada tercer día, 5 inyecciones en total.

Si la prueba es positiva indica que ha habido proliferación endometrial, al suspenderse la medicación estrogénica habrá sangrado por el mecanismo de privación o supresión del nivel sanguíneo hormonal, y es por tanto indicadora de una amenorrea de 2º grado, de causa hipofisaria o gonadal. En tanto que la negatividad a la prueba es claro indicio de que la amenorrea es de causa uterina, puesto que el endometrio no responde a la estimulación estrogénica (hipoplasia uterina, destrucción parcial o total del endometrio, etc.).

G) *Prueba de las Gonadotrofinas.*

Se utiliza en los casos en que la prueba de progesterona es positiva y también cuando la prueba de los estrógenos es también positiva, es decir que se aplica en caso de amenorrea de 1º y 2º grado en las cuales mediante las pruebas antes descritas no se ha logrado dilucidar si la causa reside en la hipófisis o en el ovario.

Se debe dejar transcurrir un tiempo variable después de las pruebas anteriores para iniciar esta, si se aplica después de la prueba de progesterona deberá dejarse pasar un mínimo de 10 días; si en cambio va a seguir a la prueba de estrógenos, se dejará un descanso de 25 días para aplicar la de las gonadotrofinas.

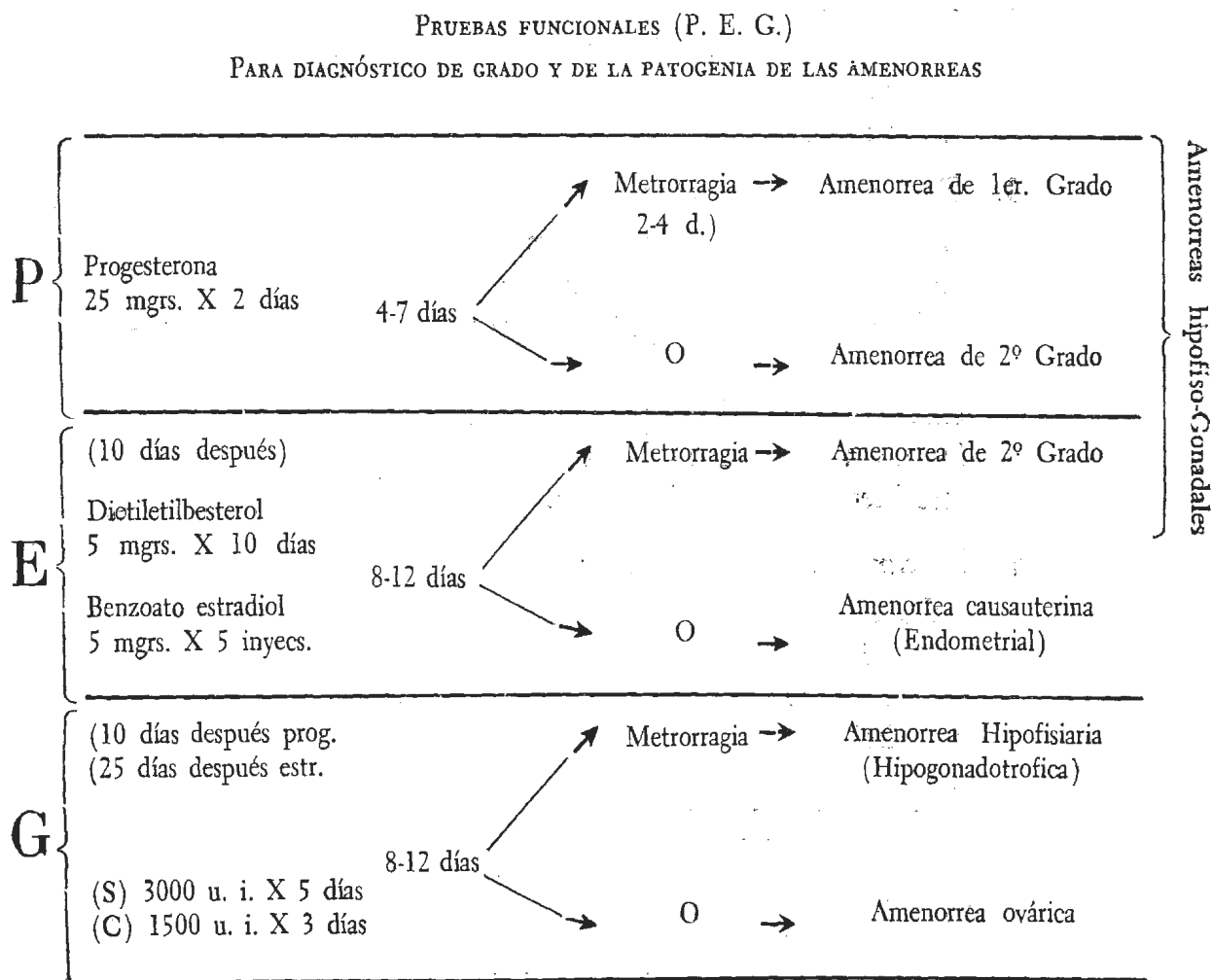
El método de aplicación es algo variable, según los autores, Hamblen aconseja su "ciclo gonadotrófico 1-2".

Gonadotrofina sérica 400 U. diarias x 5 a 6 días (total 2,000 a 2,500) a continuación: Gonadotrofina coriónica 1,000 U. diarias x 5 días (total 5,000 U.) En cambio los argentinos recomiendan: Gonadotrofina sérica 3,000 U. diarias x 5 días (total 15,000 U.) a continuación: Gonadotrofina coriónica: 1,500 U. diarias x 3 días (total 4,500 U.).

Nosotros y en general los ginecólogos de México, preferimos utilizar el "ciclo gonadotrófico 1-2 de Hamblen".

La prueba resulta positiva después de 8 a 12 días, cuando se produce menstruación demostrando que la amenorrea es hipofisiaria, hipogonadotrófica, o en otros términos que no hay función ovárica por insuficiente estimulación. La prueba negativa denota una amenorrea ovárica, pues la gonada no ha respondido a la estimulación exógena hipofisiaria.

Los detalles y resultados de estas pruebas funcionales se resumen en el siguiente cuadro:



Por lo que se refiere a los cuadros clínicos, simplemente me voy a limitar a enunciarlos, sin describirlos ni adentrarme en detalles, porque equivaldría a recorrer gran parte de la patología ginecológica. También deseo aclarar que al mencionarlos tenemos en cuenta todo que sean los

más comunes y frecuentes, y en segundo término, que sigan una agrupación más o menos lógica y en consonancia con la clasificación de los cuadros anteriores, como a continuación se exponen:

1. *Neuropsíquicas o de Stress*

Alteraciones psico-emocionales (procesos hipotalámicos funcionales).

Esterilidad psico-somática.

Reacción de alarma.

2. *Nutricionales*

síndromes carenciales (hipoproteinemias, avitaminosis, etc.).

anemias

desnutrición

3. *Trastornos somáticos generales*

enflaquecimiento, estados febriles

convalecencias prolongadas (médicas o quirúrgicas)

deshidrataciones prolongadas (diarreas, sudoración profusa, vómitos)

enfermedades hepáticas y renales crónicas

insuficiencia cardíaca crónica

insuficiencia respiratoria crónica.

4. *Enfermedades del metabolismo*

diabetes

obesidad

hipotiroidismo

hipertiroidismo

5. *Enfermedades endócrinas extragonadales*

síndromes hipofisarios

síndrome de panhipopituitarismo

por tumor

por atrofia o necrosis hipofisaria

postpartum (síndrome de Sheehan)

síndrome suprarrenales

síndrome adrenogenital

síndrome de Cushing (hiperplasia suprarrenal)

6. *Enfermedades pélvicas*
  - a) Disgenesia gonadal
  - b) Hipoplasia ovárica
  - c) Proceso inflamatorios pélvicos  
peri-ovaritis adhesiva  
absceso ovárico  
ovaritis
  - d) Factor vascular  
varicocele pélvico  
congestión pélvica crónica
  - c) Prolapso ovarico
  - f) Ovarios poliquísticos  
síndrome de Stein-Leventhal
  - g) Procesos ováricos y periováricos post-quirúrgicos  
periovaritis adhesiva  
ovarios poliquística
  - h) Endometriosis del ovario  
especialmente cuando es bilateral
  - i) Tumores funcionales del ovario  
arrenoblastoma  
tumor de células de la granulosa
  - j) Otros tumores ováricos  
por sustitución del parénquima ovárico  
por el tejido tumoral.

## REFERENCIAS

1. Alvarez Bravo, Alfonso: *Esterilidad por insuficiencia ovárica anovulatoria*. Rev. Estudios sobre Esterilidad. 1. 50-54, 1950.
2. Alvarez Bravo, Alfonso: *Esterilidad de origen endócrino*. Rev. Estudios sobre Esterilidad. 5: 189-198, 1954.
3. Alvarez Bravo, Alfonso: *Tratamiento de la Esterilidad de origen endócrino*. Rev. Ginecología y obstetricia de México. 13: 286-296, 1958.
4. Alvarez Bravo, Alfonso: *Inducción de la ovulación*. Rev. Estudios sobre Esterilidad. 10: 205-208, 1959.
5. Arenas, Normando, Bettinotti, Alberto E. y Murray, Edmundo G.: *Esterilidad conyugal*. Edit. Bibliográfica Argentina. 1956.
6. Arzac, José Pedro: *Biopsia endometrial*. Rev. Estudios sobre Esterilidad. 3-15, 1951.
7. Arzac, José Pedro: *Valorización de la colpocitología funcional en la Segunda fase del Ciclo*. Rev. Estudios sobre Esterilidad. 9. págs. 25-32, 1958.

8. Bunster, Eduardo: *Insuficiencia Ovárica*. Ponencia. Memoria del primer Congreso Latino-americano y octavo Congreso Argentino de Obstetricia y Ginecología. 1: 453-546.
9. Calatroni, Carlos I., Ruiz, Vicente y Di Paola, Guillermo: *Endocrinología sexual femenina*. Edit. "El Ateneo", Buenos Aires. 1947.
10. Castelazo Ayala, Luis: *Determinación clínica de la ovulación*. Rev. Estudios sobre Esterilidad. 10: 198-204, 1959.
11. Del Castillo, Enrique B. y Col.: *Lecciones de Clínica Endocrinológica*. Edit. "El Ateneo", Buenos Aires, 1959.
12. Figueroa Casas, Pedro: *Insuficiencia Ovárica*. Ponencia. Memoria del Primer Congreso Latino-americano y Octavo Congreso Argentino de Obstetricia y Ginecología. 1: 547-774.
13. Gómez Mont, Francisco: *Estudio endócrino de la función ovárica en la paciente estéril*. Rev. Estudios sobre Esterilidad. 5: 43-48, 1954.
14. Laffont, A., Chome, Ed., Douay, E. y Menegaux, G.: *Gynecologia - Mamelle. Encyclopedie Medico - Chirurgicale 2º, 5º Troubles de la fonction ovarienne*. 739 a 40, 4-6.
15. Le Buxton, C. y Southam, Anna L.: *Human Infertility*. Hoeber - Harper Publishers. 1958.
16. López Santibáñez, Luis Manuel: *Fisiología de la Ovulación*. Rev. Estudios sobre Esterilidad. 10: 193-197, 1959.
17. Pasqualini, Rodolfo, Q.: *Endocrinología*. Edit. "El Ateneo". Buenos Aires. 1959.
18. Velardo, Joseph Thomas: *The Endocrinology of Reproduction*. Oxford University Press. New York. 1958.
19. Walther, Carlos y Cols.: *Diagnóstico de la Esterilidad Femenina de origen endócrino*. Rev. Ginecología y Obstetricia de México. 13. Págs. 273-285, 1958.