



UNIVERSITAT DE BARCELONA



Estudio del ciclo genital de las pacientes sometidas a tratamiento con hemodiálisis periódica

Vicenç Cararach i Ramoneda

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tesisenxarxa.net) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tesisenred.net) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tesisenxarxa.net) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

COMPARACION DE MEDIAS

	<u>Valor del test</u>	<u>Significación</u>
Ciclo Anovulatorio - Ciclo Ovulatorio	Z = 1,87	N. D. S.
Ciclo Anovulatorio - Castradas	t = 2,95	D.S. $0,001 < p < 0,005$
Ciclo Anovulatorio - Menopáusicas	Z = 7,63	D.S. $p < 0,001$
Ciclo Anovulatorio - Amenorrea Secundaria	Z = 5,12	D.S. $p < 0,001$
Ciclo Ovulatorio - Castradas	t = 16,98	D.S. $p < 0,001$
Ciclo Ovulatorio - Menopáusicas	Z = 13,98	D.S. $p < 0,001$
Ciclo Ovulatorio - Amenorrea Secundaria	Z = 5,67	D.S. $p < 0,001$
Castradas - Menopáusicas	t = 0,12	N. D. S.
Castradas - Amenorrea Secundaria	t = 14,63	D.S. $p < 0,001$
Menopáusicas - Amenorrea Secundaria	t = 15,55	D.S. $p < 0,001$

TABLA No 9

c) L H

Recordemos que esta fué la última determinación que se realizó en el laboratorio de la Universidad Libre de Bruselas y en el que al comprobarse un error se invalidaron toda una serie de resultados y al no quedar más muestras no pudo repetirse. Por este motivo se han podido seleccionar solamente muestras correspondientes a valores aparejados de pacientes, en número de 70.

CIFRAS GLOBALES
 =====

n = 70 valores aparejados

$$\bar{X}_A = 68,41 \quad S_A = 54,81$$

$$\bar{X}_D = 68,42 \quad S_D = 64,15$$

$$t = 0,001$$

N. S.

Caso núm. 4

n = 5 valores aparejados

valores HD (A); 20 - 18 - 44 - 72 - 47

valores HD (D); 25 - 23 - 50 - 123 - 54

$$\bar{X}_A = 40,2 \quad S_A = 22,20 \quad S_A^2 = 492,84$$

$$\bar{X}_D = 55 \quad S_D = 40,54 \quad S_D^2 = 1.643,491$$

$$r = 0,9588$$

Comparación de medias

$$t = 1,63$$

Comparación de varianzas

$$t = 1,732$$

N. D.

Caso núm. 13

n = 8 valores aparejados

valores HD (A):

24,7 - 16,4 - 14,5 - 16,5 - 10,7 - 21,4 - 22,2 - 28,8

valores HD (D):

15,4 - 6,4 - 8,9 - 9,1 - 7,6 - 17,6 - 11,3 - 12,2

$$\bar{X}_A = 19,40$$

$$S_A = 5,92$$

$$\bar{X}_D = 11,07$$

$$S_D = 3,87$$

$$r = 0,67$$

Comparación de medias

$$t = 5,37$$

Comparación de varianzas

$$t = 1,445$$

D. S.

Caso núm. 14

n = 8 valores aparejados

valores HD (A): 10 - 18 - 16 - 11 - 9 - 8 - 17 - 13

valores HD (D): 7 - 3 - 7 - 12 - 5 - 3 - 11 - 5

$$\bar{X}_A = 12,75 \quad S_A = 3,84 \quad S^2_A = 14,785$$

$$\bar{X}_D = 6,62 \quad S_D = 3,37 \quad S^2_D = 11,41$$

r =

Comparación de medias

$$t = 3,65$$

Comparación de varianzas

$$t = 0,32$$

D. S.

Caso núm. 15

n = 11 valores aparejados

valores HD (A):

35,7 - 73,8 - 42 - 13 - 33 - 41 - 13,7 - 29 - 46 - 11 - 28

valores HD (D):

23,7 - 59 - 176 - 17 - 11 - 15 - 14,4 - 21 - 50 - 13,7 - 20

$$\bar{X}_A = 33,19 \quad S_A = 18,11$$

$$\bar{X}_D = 38,25 \quad S_D = 48,26$$

r = 0,41

Comparación de medias

$$t = 0,37$$

Comparación de varianzas

$$t = 3,76 \quad 0,005 < p < 0,001$$

N. D. S. EN \bar{X}

D. S. EN VARIABILIDAD

Caso núm. 16

n = 12 valores aparejados

valores HD (A):

65 - 137 - 107 - 184 - 149 - 124 - 118 - 86 - 143 - 146 - 146 - 192

valores HD (D):

104 - 49,83 - 131 - 95,7 - 163 - 108 - 74 - 89,4 - 208 - 114 - 188 - 290

$$\bar{X}_A = 133,08$$

$$S_A = 36,44$$

$$\bar{X}_D = 134,57$$

$$S_D = 67,21$$

$$r = 0,51$$

Comparación de medias

$$t = 0,08$$

Comparación de varianzas

$$t = 2,39 \quad 0,05 < p < 0,025$$

N. D. S. EN \bar{X}

D. S. EN VARIABILIDAD

Caso núm. 17

n = 5 valores aparejados

valores HD (A): 46,8 - 22 - 68,9 - 80,8 - 94,4

valores HD (D): 25 - 21,6 - 89,5 - 84,6 - 49,5

$$\bar{X}_A = 62,52$$

$$S_A = 28,62$$

$$\bar{X}_D = 54,04$$

$$S_D = 32,04$$

$$r = 0,65$$

Comparación de medias

$$t = 0,08$$

Comparación de varianzas

$$t = 0,2578$$

N. D.

Caso núm. 18

n = 6 valores aparejados

valores HD (A): 28 - 41 - 14 - 28 - 47 - 30

valores HD (D): 38 - 42 - 12 - 28 - 48 - 16

$$\bar{X}_A = 31,33$$

$$S_A = 11,51$$

$$S^2_A = 132,666$$

$$\bar{X}_D = 30,66$$

$$S_D = 14,51$$

$$S^2_D = 210,666$$

$$r = 0,84779$$

Comparación de medias

$$t = 0,21$$

Comparación de varianzas

$$t = 0,879$$

N. D.

Caso núm. 23

n = 6 valores aparejados

valores HD (A): 94 - 97 - 126 - 129 - 85 - 117

valores HD (D): 117 - 88 - 91 - 74 - 112 - 124

$$\bar{X}_A = 108 \quad S_A = 18,39 \quad S_A^2 = 338,40$$

$$\bar{X}_D = 101 \quad S_D = 19,51 \quad S_D^2 = 380,80$$

$$r = 0,48$$

Comparación de medias

$$t = 0,52$$

Comparación de varianzas

$$t = 0,1352$$

N. D.

RESUMEN Y COMENTARIO AL CALCULO ESTADISTICO DE L. H.

En estos resultados se hallan los valores más alejados de los correspondientes a los ciclos normales, datos que también han sido hallados por Hartemann (48) en la mujer, y por diversos autores en pacientes del sexo masculino (5,6 y 48). Ha ellos dedicamos una parte importante de la discusión que estableceremos en el capítulo siguientes.

- 1.- En la comparación de los valores pre y post ovulatorios - no encontramos diferencias ni entre las cifras globales - ni en el estudio de los casos individuales excepto en dos de ellos, que son francamente significativos para una p - entre 0,05 y 0,01. No hemos podido establecer la causa -- que produce las diferencias en estos dos casos. En otros dos casos las diferencias estan en la variabilidad lo que no permite sacar conclusiones.
- 2.- En la distribución de los valores de los ciclos ovulatorios según lo explicado en la pág. 199 no nos ha sido posible establecer, con el número escaso de determinaciones válidas y su gran variabilidad una curva mínimamente aceptable por lo que hemos renunciado a su confección.
- 3.- Al dividir los valores en grupos según sus circunstancias (pág. 200) hemos obtenido las cifras expuestas en la tabla núm. 10 en los que observamos valores altos para las menopáusicas y castradas ($\bar{X} = 259,8$ mUI/ml), frente a unos valores bajos ($\bar{X} = 9,68$ mUI/ml.), en las amenorreas secundarias con prolactinas elevadas. Estos valores se toman

francamente elevados (como cifras de pico ovulatorio en forma constante) para la media \bar{X} de los ciclos ovulatorios y sorprendentemente aún más elevados para la \bar{X} de los ciclos anovulatorios ($\bar{X} = 110,7\text{mUI/ml.}$).

Enfrentando ahora los valores entre sí y aplicando las fórmulas expuestas en la pág. 204 obtenemos diferencias significativas en todos los casos (tabla 11)

L. H.

	<u>N</u>	<u>X</u>	<u>S</u>	<u>S²</u>
CICLOS ANOVULATORIOS	43	110,73	39,88	1.590,41
CICLOS OVULATORIOS	92	37,68	32,81	1.076,49
MENOPAÚSICAS	24	259,87	218,85	7.180,46
AMENORREAS SECUNDARIAS	16	9,68	4,71	22,22

"ANÁLISIS DE VARIANCA" ENTRE LAS 4 MEDIAS. EXISTEN DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS ($P < 0,001$)

TABLA No 10

COMPARACION DE MEDIAS

	<u>Valor del test</u>	<u>Significación</u>
Ciclo Anovulatorio - Ciclo Ovulatorio	Z = 10,46	D.S. p<0,001
Ciclo Anovulatorio - Menopaúsicas	t = 18,57	D.S. p<0,001
Ciclo Anovulatorio - Amenorrea Secundaria	t = 10,94	D.S. p<0,001
Ciclo Ovulatorio - Menopaúsicas	t = 30,77	D.S. p<0,001
Ciclo Ovulatorio - Amenorrea Secundaria	t = 3,29	D.S. p<0,005
Menopaúsicas - Amenorrea Secundaria	t = 29,99	D.S. p<0,001

TABLA No 11

d) 17-β...E₂

Se han seleccionado 96 valores aparejados (192 muestras)

CIFRAS GOBALES

=====

$$\begin{array}{lll} \bar{X}_A = 117,94 & S_A = 99,82 & S^2_A = 9.964,03 \\ \bar{X}_D = 114,86 & S_D = 93,49 & S^2_D = 8.740,38 \\ r = 0,72 \end{array}$$

Comparación de varianzas:

$$t_{S^2} = 0,92 \quad t = \frac{S^2_A - S^2_D}{\sqrt{\frac{4(1-r^2)S^2_A : S^2_D}{n-2}}}$$

$$F. \frac{S^2_A}{S^2_D} = 1,13$$

N. D. S. ni en medias
 ni en varianzas

Caso núm. 1

n = 6 valores aparejados

valores HD (A): 170 - 306 - 238 - 181 - 31 - 44

valores HD (D): 204 - 306 - 332 - 176 - 37 - 70

$$\bar{X}_A = 161,66 \quad S_A = 107,72 \quad S^2_A = 11.604,76$$

$$\bar{X}_D = 187,50 \quad S_D = 119,81 \quad S^2_D = 14.356,70$$

$$r = 0,95$$

$$t_{\bar{X}} = 1,72$$

$$t_{S^2} = 0,67$$

N.D.S.

Caso núm. 2

n = 11 valores aparejados

valores HD (A):

299 - 73 - 56 - 34 - 74 - 67 - 66 - 81 - 182 - 116 - 139

valores HD (D):

211 - 49 - 57 - 31 - 60 - 48 - 50 - 47 - 103 - 92 - 64

$$\bar{X}_A = 107,90 \quad S_A = 75,97 \quad S^2_A = 5.771,44$$

$$\bar{X}_D = 74,36 \quad S_D = 49,71 \quad S^2_D = 2.471,08$$

$$r = 0,95$$

$$t_{\bar{X}} = 3,48$$

$$t_{S^2} = 4,76$$

P < 0,005

Caso núm. 4

$n = 8$ valores aparejados

valores HD (A): 60 - 75 - 64 - 93 - 202 - 60 - 218 - 82

valores HD (D): 126 - 84 - 99 - 194 - 136 - 191 - 197 - 174

$$\bar{X}_A = 106,75 \quad S_A = 64,87 \quad S^2_A = 4.208,11$$

$$\bar{X}_D = 150,12 \quad S_D = 44,92 \quad S^2_D = 2.017,80$$

$$t_{\bar{X}} = 1,87 \quad t_{S^2} = 0,96$$

$$r = 0,30$$

N. D. S.

Caso núm. 19

$n = 9$ valores aparejados

valores HD (A): 136 - 81 - 87 - 70 - 88 - 36 - 25 - 46 - 42

valores HD (D): 108 - 131 - 97 - 87 - 67 - 47 - 80 - 39 - 34

$$\bar{X}_A = 64,55 \quad S_A = 28,07 \quad S^2_A = 787,92$$

$$\bar{X}_D = 76,66 \quad S_D = 32,93 \quad S^2_D = 1.084,38$$

$$r = 0,65$$

$$t_{\bar{X}} = 1,41 \quad t_{S^2} = 0,55$$

N. D. S.

Caso n.ºm. 20

$n = 6$ valores aparejados

valores HD (A): 130- 219- 284- 358- 50- 72

valores HD (D): 200- 244- 379- 341- 40- 50

$$\bar{X}_A = 185,5 \quad S_A = 122,39 \quad S^2_A = 14,979,31$$

$$\bar{X}_D = 209 \quad S_D = 142,45 \quad S^2_D = 20.292$$

$$r = 0,94$$

$$t_{\bar{X}} = 1,16$$

$$t_{S^2} = 0,44$$

N. D. S.

Caso n.ºm. 24

$n = 9$ valores aparejados

valores HD (A): 70- 76- 143- 175- 30- 45- 58- 63- 99

valores HD (D): 61- 78- 172- 54- 56- 46- 43- 69-106

$$\bar{X}_A = 84,33 \quad S_A = 47,16 \quad S^2_A = 2.224,06$$

$$\bar{X}_D = 76,11 \quad S_D = 40,77 \quad S^2_D = 1.658,11$$

$$r = 0,49$$

$$t_{\bar{X}} = 0,55$$

$$t_{S^2} = 0,44$$

N. D. S.

Caso núm. 25

n = 14 valores aparejados

valores HD (A):

44 - 80 - 60 - 41 - 74 - 25 - 41 - 142 - 38 - 170 - 114 - 146 - 137 - 97

valores HD (D):

61 - 49 - 57 - 73 - 52 - 36 - 45 - 94 - 149 - 88 - 156 - 120 - 127 - 44

$$\bar{X}_A = 86,35$$

$$S_A = 48,03$$

$$S^2_A = 2.306,88$$

$$\bar{X}_D = 82,21$$

$$S_D = 40,83$$

$$S^2_D = 1.667,08$$

$$r = 0,42$$

$$t_{\bar{X}} = 0,32$$

$$t_{S^2} = 1,25$$

N. D. S.

Caso núm. 26

n = 7 valores aparejados

valores HD (A): 14 - 16 - 22 - 31 - 38 - 51 - 23

valores HD (D): 19 - 39 - 31 - 56 - 16 - 18 - 23

$$\bar{X}_A = 37,85$$

$$S_A = 27,56$$

$$S^2_A = 759,55$$

$$\bar{X}_D = 28,85$$

$$S_D = 14,48$$

$$S^2_D = 209,67$$

$$r = 0,28$$

$$t_{\bar{X}} = 0,68$$

$$t_{S^2} = 1,25$$

N. D. S.

RESUMEN Y COMENTARIO AL CALCULO ESTADISTICO DE $17-\beta E_2$

- 1.- Analizando los resultados de las páginas anteriores podemos concluir que no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las medias de los valores anteriores y los que siguen a la hemodiálisis, ni en las cifras globales, ni en ninguno de los casos en particular.
- 2.- Ordenando los valores según el momento de la ovulación en la forma antes expuesta (pág. 199) y haciendo el cálculo correspondiente de medias y desviaciones tipo, hemos obtenido las cifras que se exponen en la tabla núm. 12 y que corresponden a la gráfica núm. 14. Aplicando a ellas las fórmulas de la página 203 obtenemos los valores estimados para la media poblacional que se expresan en la tabla núm. 13 y en la gráfica núm. 15.

En conjunto hemos obtenido una curva que sigue la distribución normal de un ciclo bifásico, pero con valores algo más bajos. Si establecemos ahora la comparación de los valores máximos observados durante el pico preovulatorio, -- con el calculado para los mismos por el Laboratorio Hormonal de nuestro Hospital obtenemos las siguientes cifras:

$$\bar{X} = 194,13 \quad S = 91,461 \quad S^2 = 8.366,21$$

$$\bar{X} = 254 \quad S = 94$$

$$Z = 2,19 \quad \text{D.S. } 0,02 < p < 0,05$$

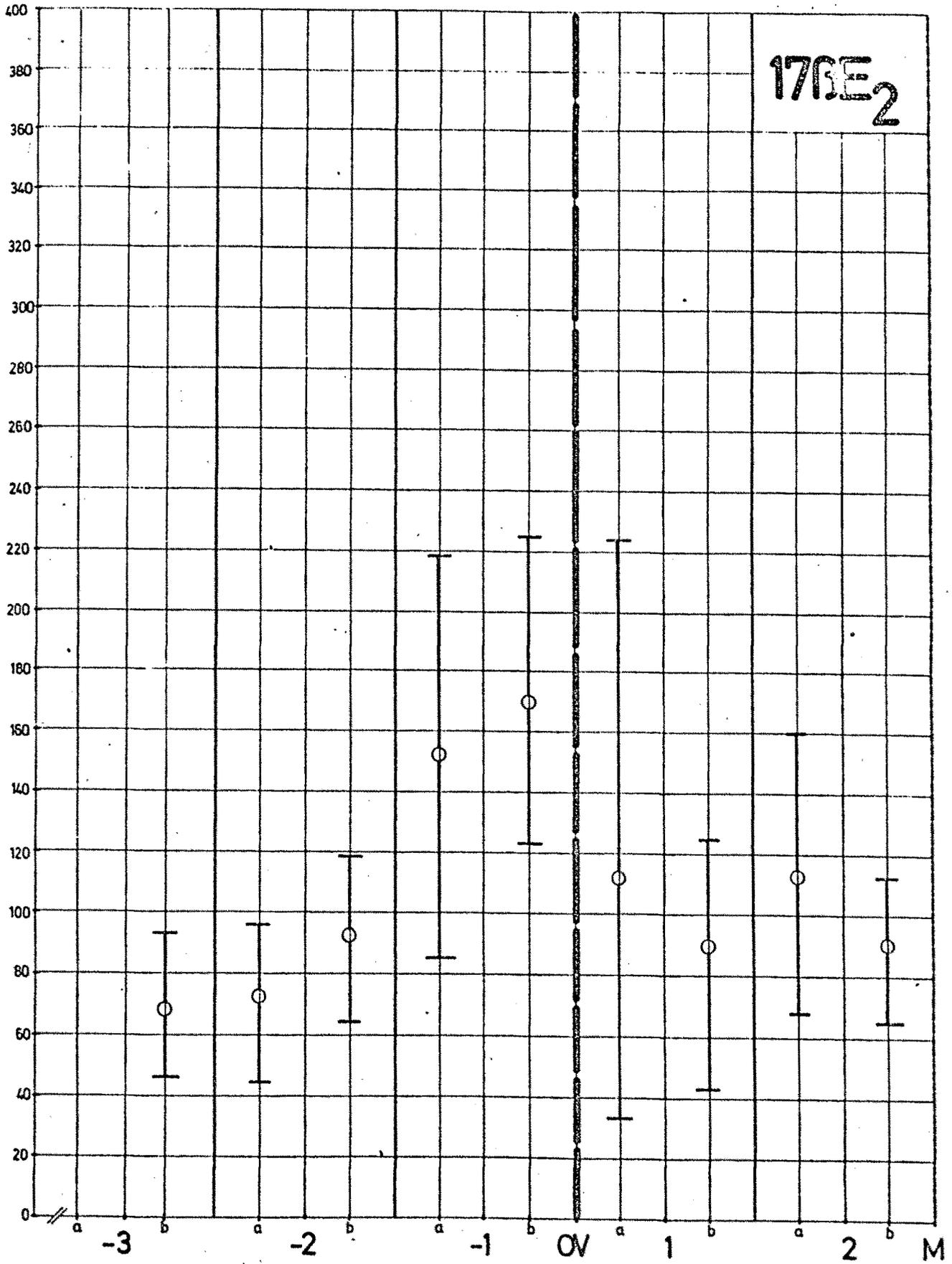
3.- En la comparación de las medias de los distintos grupos clínicos indicados en la pág. 199, observamos que la media más alta corresponde a la de las pacientes menopaúsicas. Creemos que dichos resultados han de tomarse con precaución, debido al número escaso de los componentes de la muestra y -- por haber tenido la coincidencia de haber captado el momento de una de las ovulaciones esporádicas que sabemos que se pueden dar en menopaúsicas recientes (caso núm.20., pág. núm. 270). Más normales son los valores encontrados en las pacientes castradas, en las amenorreas secundarias con prolactina elevada, en los ovulatorios en sus dos fases y en los anovulatorios. (tabla núm. 14). Las diferencias entre grupos vienen expresados en la tabla núm. 15 y se pueden considerar normales.

17-8 ESTRA D I O L
 VALORES ESTIMADOS PARA LA MEDIA POBLACIONAL

3		2		1		+ 1		+ 2	
a	b	a	b	a	b	a	b	a	b
n = 5 t = 2,571	n = 7 t = 2,365	n = 11 t = 2,201	n = 9 t = 2,262	n = 17 t = 2,11	n = 13 t = 2,16	n = 7 t = 2,365	n = 11 t = 2,201	n = 15 t = 2,131	n = 14 t = 2,145
67,58 ±	85,58 ±	91,55 ±	70,69 ±	171,21 ±	158,16 ±	78,87 ±	109,86 ±	105,42 ±	94,46 ±
26,14	41,24	31,76	17,87	55,25	55,82	44,98	62,52	37,79	34,93
n = 12 t = 2,201	n = 20 t = 2,093	n = 30 t = 2,045	n = 18 t = 2,11	n = 29 t = 2,048	n = 29 t = 2,048	n = 18 t = 2,11	n = 18 t = 2,11	n = 29 t = 2,048	n = 29 t = 2,048
78,08 ±	82,16 ±	165, ±	97,78 ±	101,18 ±	101,18 ±	97,78 ±	97,78 ±	101,18 ±	101,18 ±
24,07	18,46	37,46	39,65	23,09	23,09	39,65	39,65	23,09	23,09

TABLA No 12

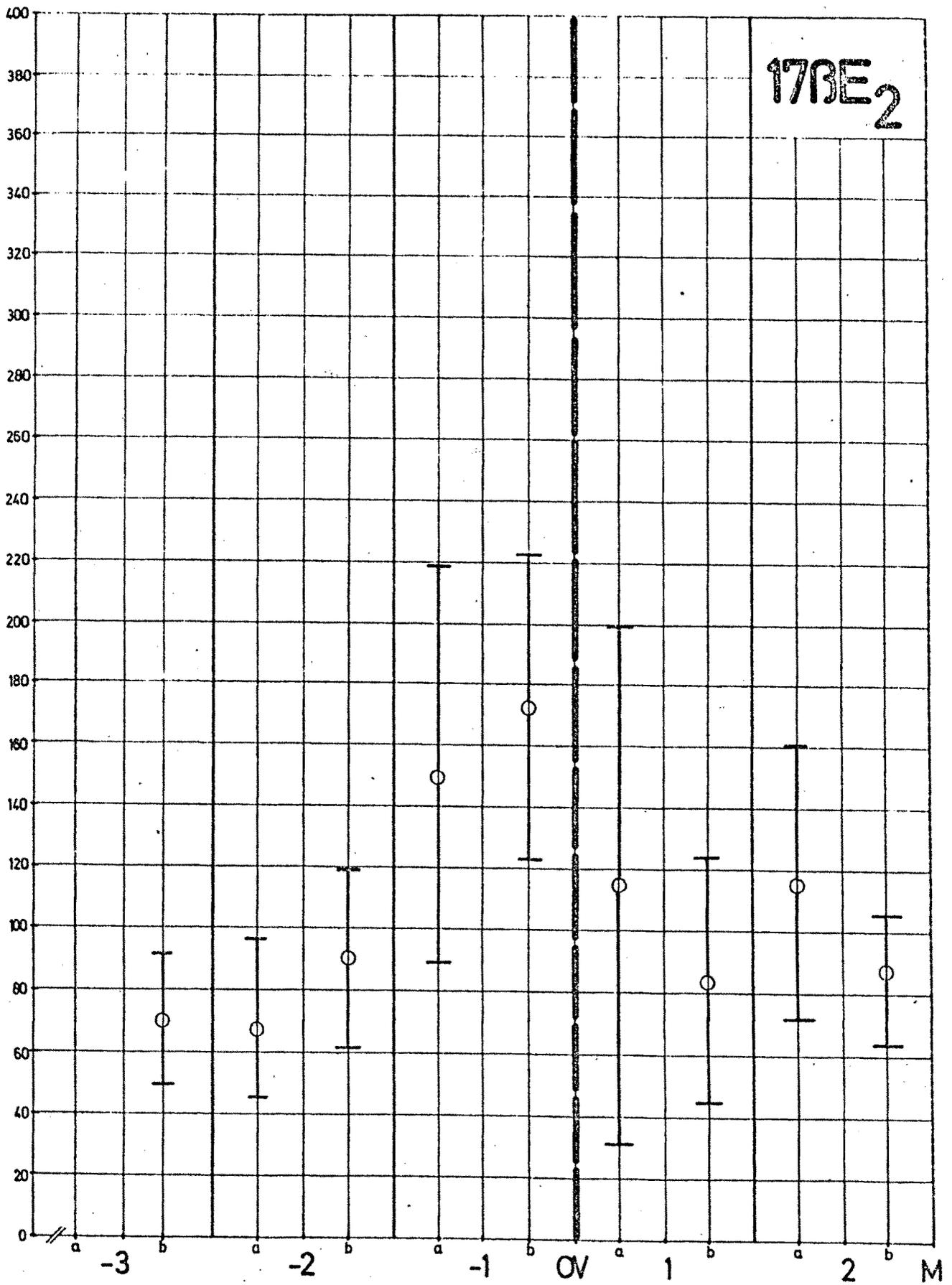
17BE₂



VALORES ESTIMADOS PARA LA MEDIA POBLACIONAL

- 3		- 2		- 1		+ 1		+ 2	
a	b	a	b	a	b	a	b	a	b
n = 5	n = 7	n = 9	n = 11	n = 12	n = 18	n = 8	n = 10	n = 13	n = 16
$\bar{X} = 86,68$	$\bar{X} = 71,94$	$\bar{X} = 70,32$	$\bar{X} = 91,85$	$\bar{X} = 153,38$	$\bar{X} = 173,67$	$\bar{X} = 115,19$	$\bar{X} = 83,86$	$\bar{X} = 116,53$	$\bar{X} = 88,71$
$\sigma = 52,06$	$\sigma = 26,82$	$\sigma = 34,60$	$\sigma = 42,07$	$\sigma = 103,80$	$\sigma = 100,16$	$\sigma = 103,01$	$\sigma = 57,19$	$\sigma = 73,74$	$\sigma = 46,49$
n = 12	n = 20	n = 30	n = 18	n = 29	n = 18	n = 18	n = 18	n = 18	n = 29
$\bar{X} = 78,08$	$\bar{X} = 82,16$	$\bar{X} = 165,55$	$\bar{X} = 97,78$	$\bar{X} = 101,18$	$\bar{X} = 97,73$	$\bar{X} = 101,18$	$\bar{X} = 101,18$	$\bar{X} = 101,18$	$\bar{X} = 101,18$
$\sigma = 37,89$	$\sigma = 39,45$	$\sigma = 100,35$	$\sigma = 79,73$	$\sigma = 60,72$	$\sigma = 79,73$	$\sigma = 60,72$	$\sigma = 60,72$	$\sigma = 60,72$	$\sigma = 60,72$

TABLA No 13



17- β ESTRADIOL

	<u>N</u>	<u>X</u>	<u>S</u>	<u>S²</u>
CICLOS ANOVULATORIOS	82	120,1	99,26	9,852,70
CICLOS OVULATORIOS PRE	158	149,62	90,23	8,141,65
CICLOS OVULATORIOS POST	58	85,62	58,63	3,437,70
CASTRADAS	15	25,74	17,77	315,96
MENOPAÚSICAS	23	150,12	118,92	14,143,79
AMENORREAS SECUNDARIAS	17	130,94	75,83	5,751,61

"ANÁLISIS DE VARIANCIA" ENTRE LOS 6 GRUPOS. EXISTEN DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS ($P < 0,001$)

TABLA No 14

COMPARACION DE MEDIAS

	<u>Valor del test</u>	<u>Significación</u>
Ciclos Anovulatorios - Ciclo Ovulatorio Pre	Z = 1,82	N. D. S.
Ciclos Anovulatorios - Ciclo Ovulatorio Post	Z = 2,57	D.S. $0,01 < p < 10,05$
Ciclos Anovulatorios - Castradas	t = 3,86	D.S. $p < 0,001$
Ciclos Anovulatorios - Menopaúsicas	t = 1,46	N. D. S.
Ciclos Anovulatorios - Amenorrea Secundaria	t = 0,46	N. D. S.
Ciclos Ovulatorios Pre- Ciclo Ovulatorio Post	Z = 4,52	D.S. $p < 0,001$
Ciclos Ovulatorios Pre- Castradas	t = 4,92	D.S. $p < 0,001$
Ciclos Ovulatorios Pre- Menopaúsicas	t = 0,02	N. D. S.
Ciclos Ovulatorios Pre- Amenorrea Secundaria	t = 0,77	N. D. S.
Ciclos Ovulatorios Post- Castradas	t = 2,37	D.S. $0,01 < p < 0,025$
Ciclos Ovulatorios Post- Menopaúsicas	t = 3,01	D.S. $0,01 < p < 0,005$
Ciclos Ovulatorios Post- Amenorrea Secundaria	t = 1,89	N. D. S.
Castradas - Menopaúsicas	t = 4,31	D.S. $p < 0,001$
Castradas - Amenorrea Secundaria	t = 3,41	D.S. $p < 0,001$
Menopaúsicas - Amenorrea Secundaria	t = 0,68	N. D. S.

TABLA No 15

e) P R O G E S T E R O N A

Hemos dividido las cifras en dos grupos, en el primero de ellos hay 60 parejas de valores inferiores a 2 ng/ml.; en el segundo hay 25 parejas de valores superiores a 2 ng/ml. en los que los valores de progesterona tenían una cifra - que podría tener significación clínica y los que no alcanzan dicha cifra.

En ninguno de los dos grupos se han encontrado cifras estadísticamente significativas entre los valores anteriores y posteriores a la hemodiálisis.

CIFRAS INFERIORES A 2

=====

n = 60 parejas de valores

r = 0,75

$\bar{X}_A = 0,62$ $S_A = 0,42$

$\bar{X}_D = 0,61$ $S_D = 0,43$

$t_{\bar{X}} = 0,02$

$$t_{S^2} = \frac{S_A^2 - S_D^2}{\sqrt{\frac{4(1-r^2) \cdot S_A^2 \cdot S_D^2}{n-2}}} = 0,25$$

N. D. S.

CIFRAS SUPERIORES A 2

=====

n = 25 parejas de valores

r = 0,66

$\bar{X}_A = 5,46$

$S_A = 3,33$

$\bar{X}_D = 5,15$

$S_D = 3,38$

$t_{\bar{X}} = 0,55$

$t_{S^2} = 0,17$

N. D. S.

ESTUDIO DE VALORES INFERIORES A 2

Caso núm. 4

n = 6 valores aparejados

valores HD (A): 1,2 - 0,9 - 1 - 0,3 - 0,4 - 0,8

valores HD (D): 1,2 - 1 - 0,7 - 0,7 - 0,9 - 1

$\bar{X}_A = 0,76$

$S_A = 0,35$

$S^2_A = 0,122$

$\bar{X}_D = 0,91$

$S_D = 0,19$

$S^2_D = 0,037$

r = 0,56

$t_{\bar{X}} = 1,27$

$t_{S^2} = 1,52$

N. D. S.

Caso núm. 2

n = 13 valores aparejados

valores HD (A):

0,2 - 0,5 - 0,7 - 0,9 - 1,1 - 1,6 - 1 - 0,3 - 1,1 - 1,7 - 1,3 - 0,3 - 0,4

valores HD (D):

0,2 - 0,8 - 0,6 - 1,2 - 1,6 - 1,2 - 0,5 - 0,5 - 0,8 - 1,7 - 0,8 - 0,4 - 0,6

$$\bar{X}_A = 0,85$$

$$S_A = 0,5$$

$$\bar{X}_D = 0,83$$

$$S_D = 0,45$$

$$r = 0,77$$

$$t_X = 0,17$$

$$t_{S^2} = 0,45$$

N. D. S.

Caso núm. 19

n = 9 valores aparejados

valores HD (A): 0,4 - 0,5 - 0,27 - 0,24 - 0,25 - 0,17 - 0,21 - 0,17 - 0,25

valores HD (D): 0,5 - 0,9 - 0,15 - 0,19 - 0,17 - 0,25 - 0,36 - 0,28 - 0,42

$$\bar{X}_A = 0,27$$

$$S_A = 0,10$$

$$\bar{X}_D = 0,35$$

$$S_D = 0,23$$

$$r = 0,82$$

$$t_{\bar{X}} = 1,60$$

$$t_{S^2} = 3,96$$

N. D. S. EN X

DIF. EN VARIABILIDAD

Caso núm. 24

n = 8 valores aparejados

valores HD (A):

0,12 - 0,18 - 0,23 - 0,38 - 1,64 - 0,62 - 0,46 - 0,56

valores HD (D):

0,13 - 0,09 - 0,13 - 0,38 - 0,99 - 0,26 - 0,18 - 0,49

$$\bar{X}_A = 0,53$$

$$S_A = 0,48$$

$$\bar{X}_D = 0,33$$

$$S_D = 0,29$$

$$r = 0,93$$

$$t_{\bar{X}} = 2,42$$

$$t_{S^2} = 3,53$$

D. S. PERO TANTO EN MEDIAS
COMO EN VARIABILIDAD

ESTUDIO DE VALORES SUPERIORES A 2Caso núm. 25

n = 10 valores aparejados

valores HD (A):

2,47 - 5,62 - 7,4 - 8,3 - 2,8 - 1,7 - 1,3 - 3,3 - 5,76 - 8,35

valores HD (D):

3,03 - 5,45 - 6,8 - 6,8 - 3,4 - 2,5 - 2,3 - 4,6 - 5,83 - 9,34

$$\bar{X}_A = 4,70$$

$$S_A = 2,72$$

$$\bar{X}_D = 4,99$$

$$S_D = 2,27$$

$$r = 0,95$$

$$t_{\bar{X}} = 1,07$$

$$t_{S^2} = 1,74$$

N. D. S.

RESUMEN Y COMENTARIO AL CALCULO ESTADISTICO DE PROGESTERONA

- 1.- Tampoco hemos observado diferencias significativas entre los valores de antes (A) y los de después (D) de las hemodiálisis, ni en el estudio conjunto de los casos de cifras altas, ni en el de los de cifras bajas, ni en los de cada caso en particular.
- 2.- Distribuyendo ahora los valores en la forma indicada en la pág. 199, según el momento ovulatorio calculado, y haciendo el cálculo de las medias y de la desviación tipo correspondientes, obtenemos los valores de la tabla núm. 16 y que vienen expresados gráficamente en la gráfica -- núm. 16. Haciendo los cálculos correspondientes y ya antes indicados para la media poblacional hemos obtenido las cifras de la tabla núm. 17, y plasmados a su vez en la gráfica del mismo número. En la mitad de la segunda fase dichas cifras alcanzan unos valores que oscilan en general entre un 50-60 % de las cifras consideradas normales por nuestro laboratorio hormonal.

La comparación estadística de las cifras máximas de la curva del laboratorio y las obtenidas por nosotros evi--

dencia los siguientes datos:

$$\bar{X} = 8,1506 \quad S = 2,1105 \quad S^2 = 4,4542$$

$$\bar{X} = 15,2 \quad S = 4,2 \quad Z = 6,5 \quad p < 0,001$$

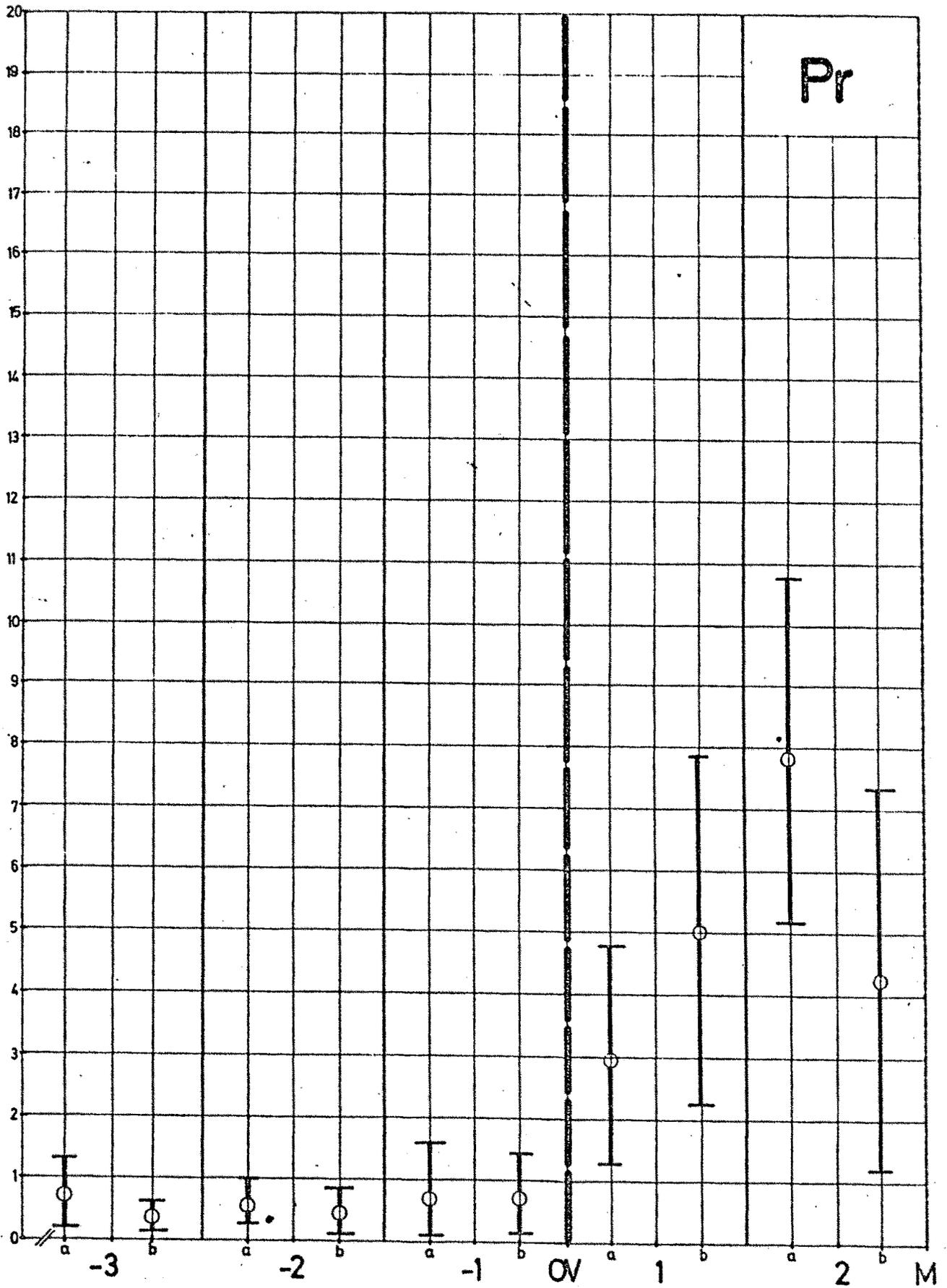
3.- Distribuidos en los cinco grupos clínicos antes indicados, observamos, como era de esperar, diferencias en todos los casos en que intervienen ciclos ovulatorios en sus valores postovulación, comparados con los de los otros grupos y los de los ciclos ovulatorios antes de la ovulación (Tablas 18 y 19).

Finalmente en la Tabla núm 20 hacemos un resumen de los datos de las diferentes hormonas expuestas en forma comparativa.

PROGESTERONA
VALORES OBSERVADOS

3		2		1		1		2	
a	b	a	b	a	b	a	b	a	b
n = 3	n = 7	n = 8	n = 8	n = 11	n = 14	n = 8	n = 15	n = 17	n = 16
$\bar{X} = 0,77$	$\bar{X} = 0,26$	$\bar{X} = 0,67$	$\bar{X} = 0,40$	$\bar{X} = 0,77$	$\bar{X} = 0,70$	$\bar{X} = 2,97$	$\bar{X} = 4,94$	$\bar{X} = 7,95$	$\bar{X} = 4,28$
$\sigma = 0,57$	$\sigma = 0,18$	$\sigma = 0,30$	$\sigma = 0,3$	$\sigma = 0,74$	$\sigma = 0,64$	$\sigma = 1,79$	$\sigma = 2,76$	$\sigma = 2,81$	$\sigma = 3,04$
n = 10	n = 16	n = 25	n = 23	n = 33					
$\bar{X} = 0,41$	$\bar{X} = 0,62$	$\bar{X} = 0,73$	$\bar{X} = 4,19$	$\bar{X} = 6,17$					
$\sigma = 0,39$	$\sigma = 0,42$	$\sigma = 0,65$	$\sigma = 2,65$	$\sigma = 3,40$					

TABLA No 16

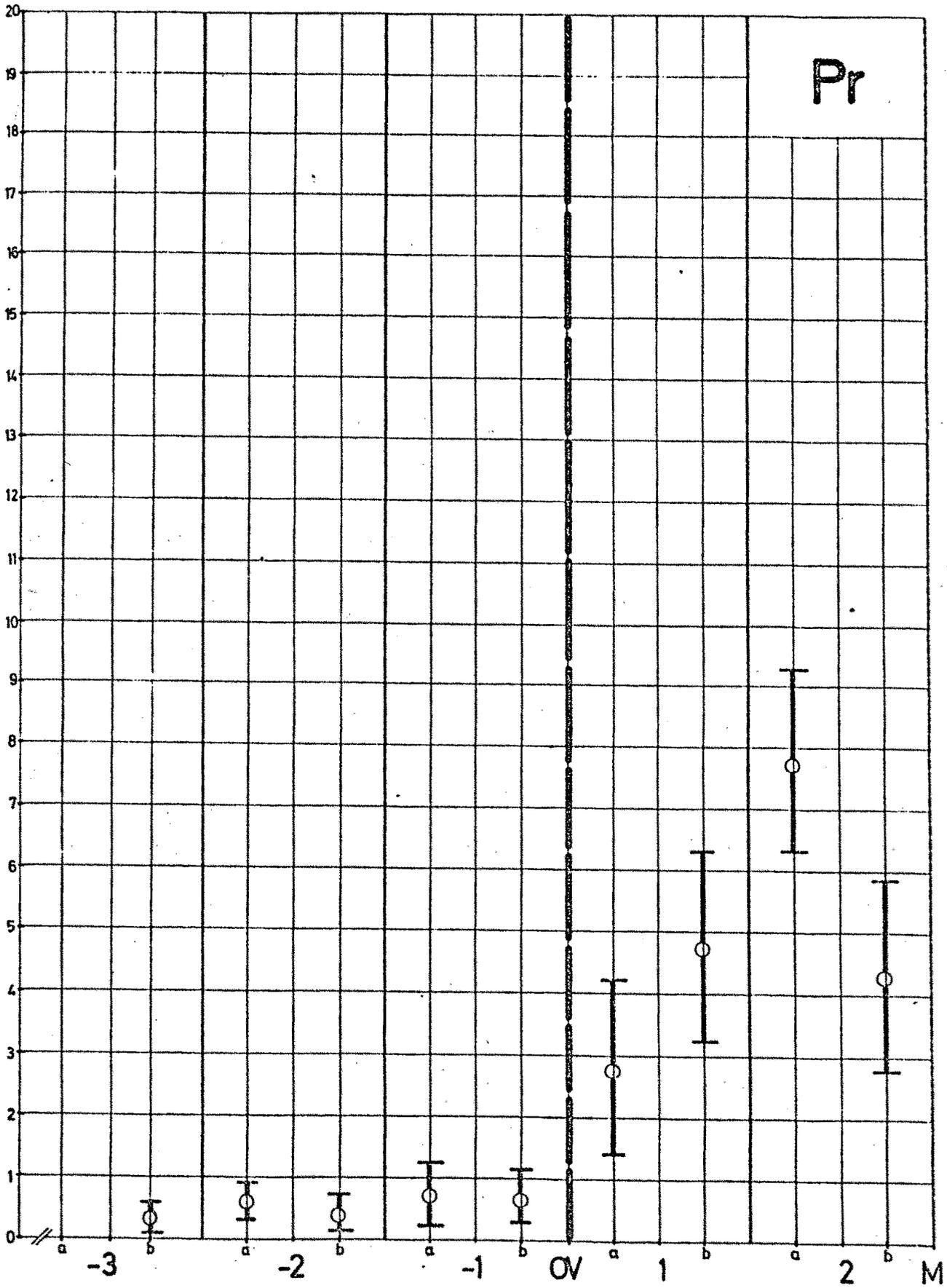


PROGESTERONA
VALORES ESTIMADOS PARA LA MEDIA POBLACIONAL

3		2		1		+ 1		+ 2	
a	b	a	b	a	b	a	b	a	b
n = 3	n = 7	n = 8	n = 8	n = 11	n = 14	n = 8	n = 15	n = 16	n = 17
t = 3,182	t = 2,365	t = 2,306	t = 2,306	t = 2,201	t = 2,145	t = 2,306	t = 2,131	t = 2,12	t = 2,11
0,77 ±	0,26 ±	0,67 ±	0,4 ±	0,77 ±	0,70 ±	2,97 ±	4,94 ±	7,95 ±	4,28 ±
2,77	0,16	0,24	0,24	0,491	0,36	1,46	1,51	1,44	1,00
n = 10	n = 16	n = 25	n = 25	n = 23	n = 33	n = 23	n = 23	n = 23	n = 33
t = 2,228	t = 2,12	t = 2,06	t = 2,06	t = 2,069	t = 2,033	t = 2,069	t = 2,069	t = 2,033	t = 2,033
0,41 ±	0,704	0,62 ±	0,222	0,73 ±	0,267	4,19 ±	1,143	6,17 ±	1,203

TABLA No 17

ESTIMACIONES MEDIA POBLACIONAL



P R O G E S T E R O N A

	N	X	S	S ²
CICLOS ANOVULATORIOS	93	0,597	0,579	0,335
CICLOS OVULATORIOS PRE	44	0,702	0,586	0,343
CICLOS OVULATORIOS POST	64	5,86	2,96	8,78
MENOPAÚSICAS	15	0,394	0,316	0,155
AMENORREA SECUNDARIA	8	0,556	0,232	0,054

"ANÁLISIS DE VARIANCIA" DE LAS 5 MEDIAS. EXISTEN DIFERENCIAS ENTRE ELLAS (P<0,001)

TABLA Nº 18

COMPARACION DE MEDIAS

	<u>Valor del test</u>	<u>Significación</u>
Ciclo Anovulatorio - Ciclo Ovulatorio Pre	Z = 0,97	N. D. S.
Ciclo Anovulatorio - Ciclo Ovulatorio Post	Z = 14,04	D.S. p<0,001
Ciclo Anovulatorio - Menopáusicas	t = 0,63	N. D. S.
Ciclo Anovulatorio - Amenorrea Secundaria	t = 0,09	N. D. S.
Ciclo Ovulatorio Pre -Ciclo Ovulatorio Post	Z = 13,56	D.S. p<0,001
Ciclo Ovulatorio Pre -Menopáusicas	t = 0,86	N. D. S.
Ciclo Ovulatorio Pre -Amenorrea Secundaria	t = 0,32	N. D. S.
Ciclo Ovulatorio Post -Menopáusicas	t = 16,46	D.S. p<0,001
Ciclo Ovulatorio Post -Amenorrea Secundaria	t = 12,49	D.S. p<0,001
Menopáusicas - Amenorrea Secundaria	t = 0,31	N. D. S.

TABLA No 19

	PROLACTINA	F S H		L H		17- ESTRADIOL		PROGESTERONA	
						Pre ov.	Post. ov.	Pre ov.	Post.ov.
Ciclo Ovulatorio	95,04	11,77	37,6	149,6	85,6	0,70	5,86		
		+ 9,3	+ 32	+ 90	+ 58	+ 0,58	+ 2,96		
Ciclo Anovulatorio	70,2	9,95	110,73	120,1		0,59			
		+ 41,7	+ 39	+ 99		+ 0,57			
Amenorrea Secundaria	478	6,5	9,68	130,9		0,55			
		+ 175,1	+ 4,7	+ 75		+ 0,23			
Castradas	93,44	108,5	259,8	25,74		0,39			
		+ 70		+ 17,77					
Menopáusicas									
		+ 109,38	+ 218	+ 150,12		+ 0,31			
	38	49,2	218	118					

Valores de la \bar{X} y σ de las diferentes hormonas en los cinco grupos clínicos establecidos

C. - BIOPSIA DE ENDOMETRIO

En el apartado de observaciones al protocolo de estudio (pag. 173) expusimos las razones por las cuales no fue posible realizar biopsias de endometrio en la segunda fase del ciclo, -- tal como habíamos proyectado en la mayoría de pacientes estudiadas (básicamente no se realizó biopsia en las 8 pacientes solteras y en las del grupo procedente de la Seguridad Social.

En concreto según el protocolo se realizaron 5 biopsias en las que se han obtenido los resultados siguientes:

- Fase de secreción incipiente (casos 1 y 7) Microfotografías núms. 2, 3, 4.
- Fase de secreción deficiente (caso 4) Micrografías núm. 5, 6.
- No se logra endometrio (caso 5).
- Endometrio hipoplásico. Hiperplasia adenomatosa del endocérvix (caso 20).

Pero además de estas biopsias cuyo resultado concuerda con los datos análiticos-hormonales y que orientan hacia una insuficiencia de fase progestacional, hay otro grupo de estudios histológicos de endometrio que aunque fuera del protocolo de estudio, corresponden a estas pacientes o a alguna otra tratada en el mismo servicio de Nefrología y Hemodiálisis del H. C.P. de Barcelona, pero que por haberse incorporado posteriormente o por ser pacientes con reacción Antígeno Au. (+) realizan la hemodiálisis en un recinto aparte, motivos por los cuales no se hallan incluídas en el grupo estudiado.

Pues bien, en estas pacientes, o en las sometidas a protocolo pero que han presentado hipermenorrea en los 4 -- años que ha durado el presente estudio se han realizado -- otras 8 biopsias de endometrio durante el transtorno mens-- trual y antes de establecer el tratamiento excepto en 1 caso habiéndose además recogido el resultado de una de las pacientes del grupo de la Seguridad Social a la que se le realizó dicha exploración en otro Servicio Hospitalario de Barcelona.

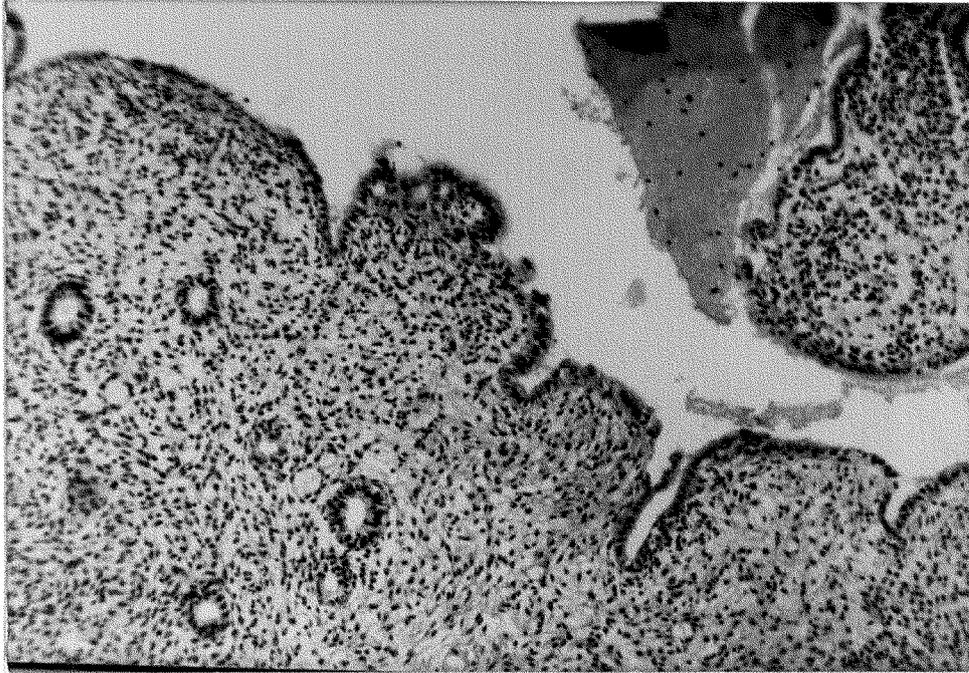
En ninguna de las biopsias realizadas hemos observado una patología hormonal que explique como causa cierta la hipermenorrea y menos aún por hiperplasia glandular quística de endometrio.

Los resultados obtenidos en estas biopsias son:

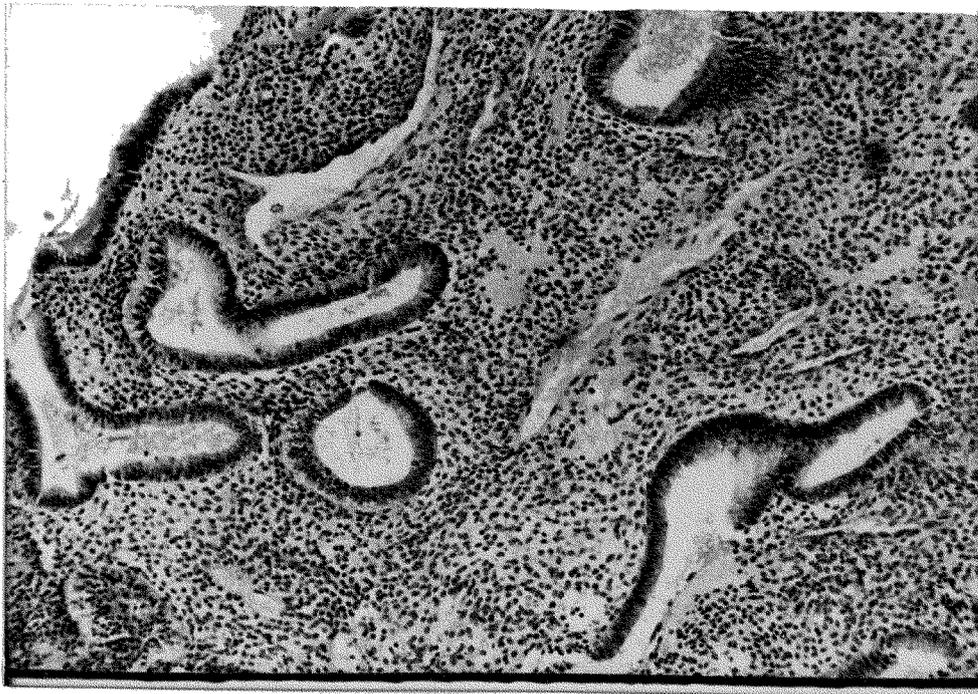
- Fase proliferativa (caso 3 en Sept. 1.972) (Metrorragia importante post 5 años de amenorrea).
- Fase proliferativa con persistencia de la mucosa secretora del ciclo anterior (caso 7, en Junio 1.975) Microfotografía núm. 1. (Realizada durante metrorragia persistente).
- Deficiente regeneración posts menstrual del endometrio (caso 26, Enero 1.977) (Brusca metrorragia al inicio de la hemodiálisis).
- Fase de descamación normal del endometrio (caso 26, Agosto 1.977) (Nueva metrorragia).

- Fase de descamación normal del endometrio (paciente Ma. C. T.T., Febrero 1.978).
- Deficiente regeneración postmenstrual del endometrio con persistencia de la mucosa secretora del ciclo anterior (paciente R.P.R., Junio 1.977).
- Endometrio hipoplásico con reacción decidualiforme del estroma (secundaria a tratamiento hormonal, que no evitó la metrorragia), (paciente P.M.B., Sept. 1.977).
- Endometrio regenerativo postlegrado (paciente P.M.B., Sept. 1.977) (Prosigue la metrorragia obligando a histerectomía).

La persistencia de la mucosa secretora del ciclo anterior es un fenómeno que si bien no se observa con frecuencia hemos de reconocer que corresponde a una fase del ciclo en que no se suele hacer biopsias de endometrio pero que creemos que debe considerarse normal a menos que vaya seguida de un cuadro de descamación irregular y prolongada del endometrio. Pero ambas circunstancias pueden ser debidas también a otros factores uno de los cuales puede ser una alteración de la coagulación presente como sabemos en estas pacientes y -- que ya hemos citado anteriormente. Dicha alteración se origina en un déficit de la función plaquetaria identificado en el Factor Plaquetario III. Esta alteración, que está comprobada que se produce en los pacientes urémicos, parece que se corrige en parte con la hemodiálisis periódica, pero no en



Microfotografía núm.1. Caso núm. 7 Biopsia núm. 5152.
Endometrio proliferativo con zonas de persistencia de la mucosa
secretora del ciclo anterior. X 100.

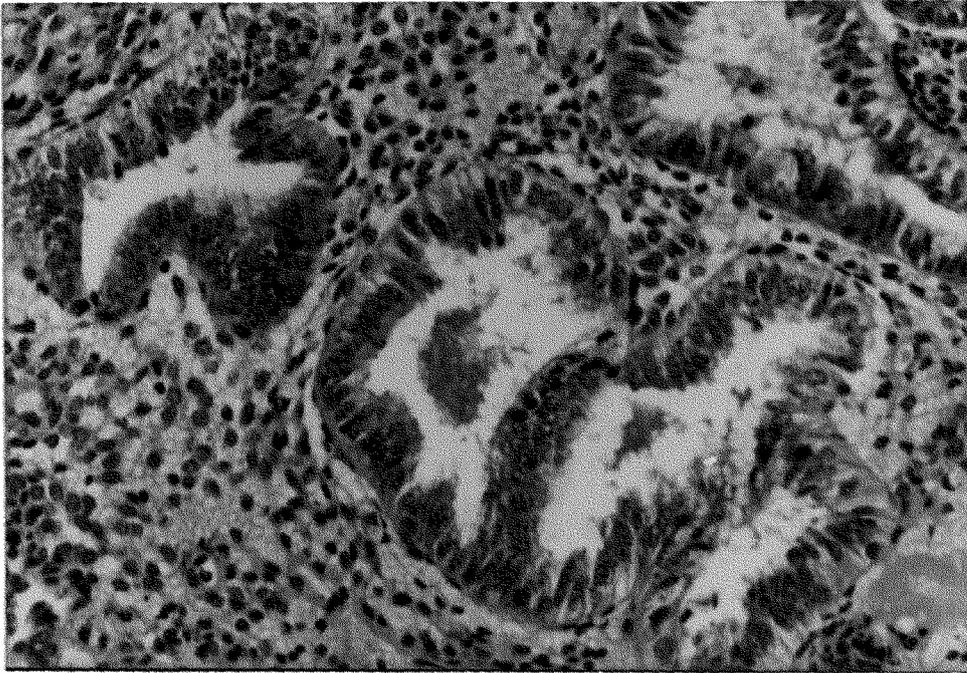


Microfotografía núm. 2. Caso núm. 1 Biopsia núm. 4876.
Fase de secreción incipiente. X 100.

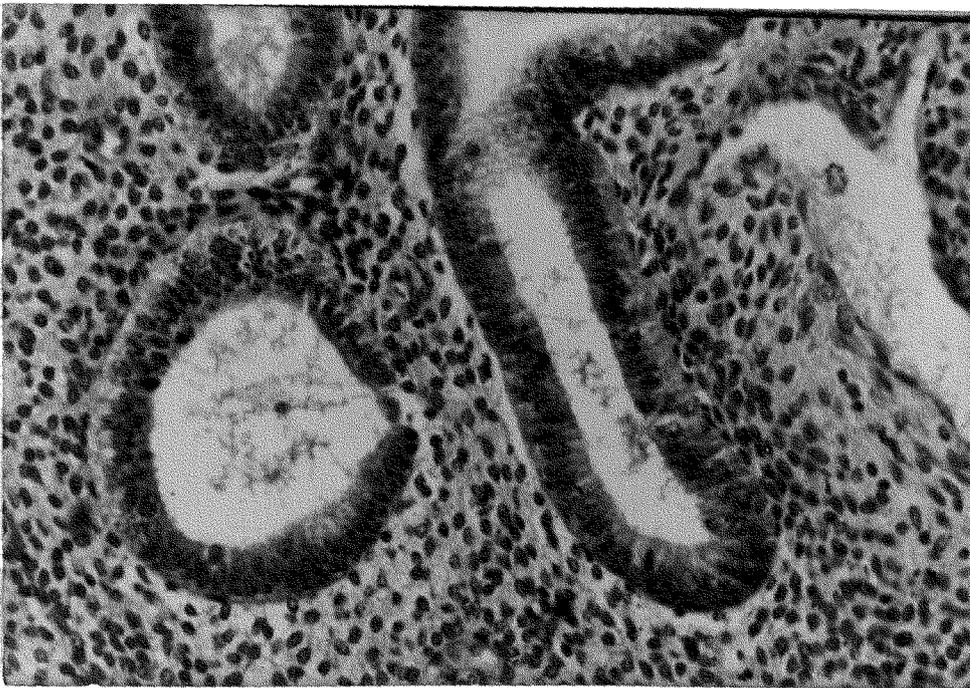
su totalidad y por ello estas enfermas continúan presentando alteraciones de la coagulación que pueden ser más o menos importantes en diversas circunstancias desconocidas para nosotros. (13, 14, 15, 16)

Otra posibilidad que no sugerimos al no haberla encontrado, pero que no podemos descartar debido al escaso número de biopsias es que la descamación irregular y prolongada sea causada por una maduración irregular que no hemos encontrado en ninguna de nuestras biopsias, pero sí la insuficiencia -- del cuerpo amarillo que según Gonzalez-Merlo y Marquez (32) y Novak (33) puede originar la maduración irregular del endometrio.

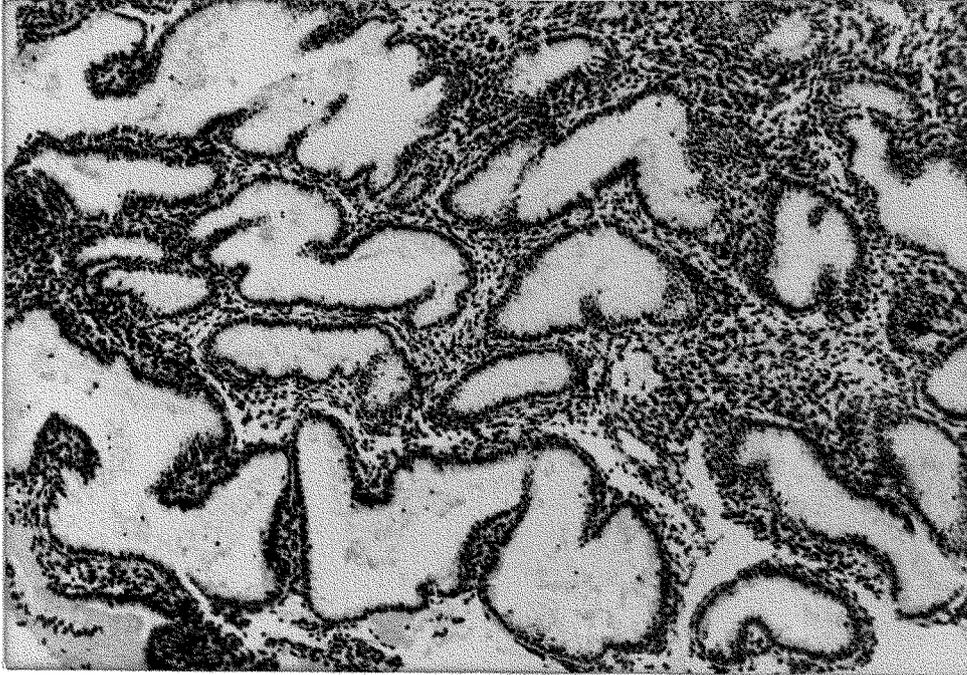
Otro dato que confirma nuestra hipótesis de el el transtorno fundamental que causa estas hipermenorreas es la alteración de la coagulación (si bien puede estar ayudada por -- unos niveles menstruales bajos de progesterona y también valores bajos de estradiol, en la recuperación postmenstrual), es que en varias ocasiones han sido resistentes al tratamiento hormonal establecido correctamente (casos 3, 24 y P.M.B.), obligando a realizar legrados y a pesar de ello en dos de -- los casos tuvo que recurrirse a una histerectomía. En el estudio anatomopatológico de ambos procesos no se encontró ninguna patología distinta que explicara el cuadro.



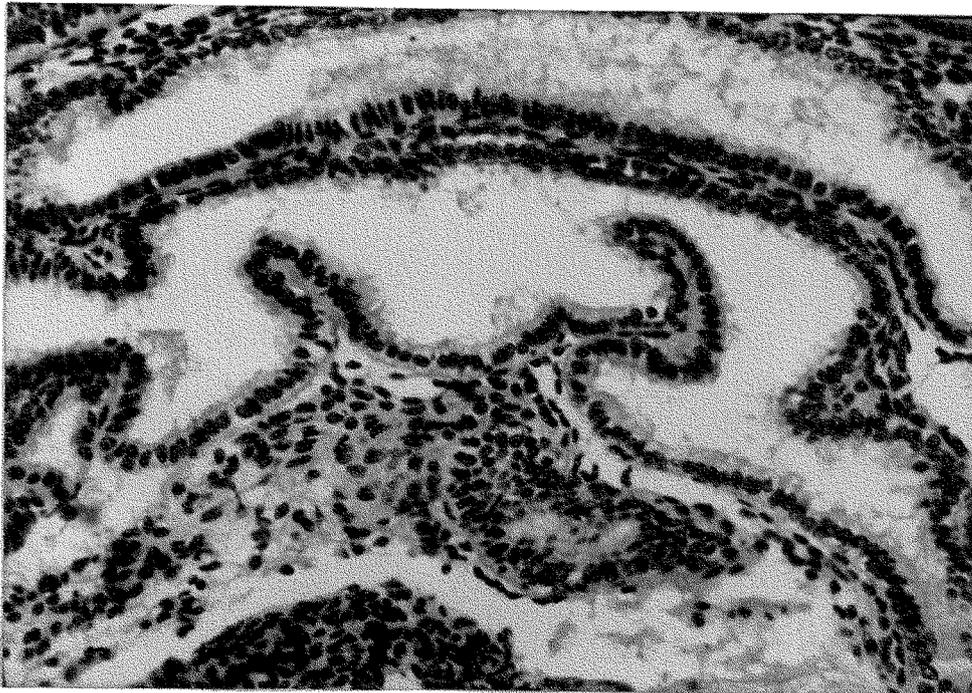
Microfotografía núm. 3. Caso núm. 1 Biopsia núm. 4876
Fase de secreción incipiente. X 250



Microfotografía núm. 4 Caso núm. 1 Biopsia núm. 4876
Fase de secreción incipiente. X 250



Microfotografía núm. 5 Caso núm. 4 Biopsia núm. 5.255
Endometrio en fase de secreción deficiente. X 100



Microfotografía núm. 6 Caso núm. 4 Biopsia núm. 5.255
Endometrio en fase de secreción deficiente. X 250.

D.- RESTO DE EXPLORACIONES CLINICAS

a) C I T O L O G I A H O R M O N A L

Caso núm. 1

Julio 1.974: Probable ovulación hacía el día 15-16º del -
ciclo.

Agosto 1.974: Efecto estrogénico pobre. Ausencia de modi-
ficaciones cíclicas.

Caso núm. 2

Agosto - Septiembre 1.974:

Moderado efecto estrogénico en todas la mues-
tras. Ausencia de modificaciones cíclicas.
(La ovulación parece ser fué sobre el 10 de
Octubre 1.974).

Caso núm. 3

Marcado déficit estrogénico en los tres ex-
tendidos. Ausencia de ciclo. Extendidos atró-
ficos.

Caso núm. 4

Extendidos intermediarios sin modificaciones
cíclicas importantes.

Caso núm. 5

Moderado déficit estrogénico, sin modificaciones cíclicas. Hipotrófico.

Caso núm. 6

Del estudio de las preparaciones examinadas - pertenecientes a tres ciclos puede deducirse que corresponden a ciclos ovulatorios con fecha probable de ovulación sobre el 25º día -- del ciclo.

Caso núm. 7

Resultados correspondientes a dos ciclos. En el segundo de ellos parece existir ovulación, con modificaciones luteínicas pobres (quizás desvirtuadas por componente inflamatorio).

Caso núm. 8

Extendidos constituidos exclusivamente por células intermedias. Escaso efecto estrogénico sin modificaciones cíclicas.

Caso núm. 9

Aunque las tres formas pertenecen a dos ciclos distintos, lo que hace difícil su valoración,

probablemente los primeros corresponden a la segunda fase de un ciclo ovulatorio.

Caso núm. 10

No tomada.

LAS PACIENTES CORRESPONDIENTES AL GRUPO DE LA SEGURIDAD SOCIAL NO PUDIERON REALIZAR LA COLPOCITOLOGIA HORMONAL POR OBVIAS DIFICULTADES DE TRASLADO.

Caso núm. 19

Extendidos intermenstruales, en los dos tomos.

Caso núm. 20

En la última se aprecia un marcado aumento de los índices estrogénicos que puede corresponder a una ovulación (coincide con los valores hormonales sanguíneos).

Caso núm. 21

No aceptada la exploración

EXPLORACION NO REALIZADA EN LAS 5 ULTIMAS PACIENTES.

En las 14 pacientes en las que se han realizado tomas de citología encontramos una buena correlación con los datos obtenidos en el resto de las exploraciones en 7 de ellas, diferencias parciales en 3 y discordancia en 4.

En general en los casos de discordancia, ésta se basa en el hallazgo de ausencia de ciclo por citología (casos 2, 4 y 8) en presencia de ovulaciones comprobadas por biopsia de endometrio o determinaciones hormonales. En otro caso (nº 1) sugieren la existencia de ovulación sin que esta se haya podido comprobar por el resto de exploraciones.

Entre las explicaciones a estas diferencias hay que situar en primer lugar la de que las pacientes tenían que acudir voluntariamente una vez a la semana, antes o después, de la diálisis al Servicio de Ginecología para que le fuera aplicada la toma y en muchas ocasiones no acudían a la cita por motivos personales.

Con muestras esporádicas (no siempre seriadas) a veces resulta difícil la interpretación hormonal de la colpocitología. Esta exploración como es lógico no pudo realizarse en el grupo que realiza la hemodiálisis en la Residencia Sanitaria de la Seguridad Social de Barcelona a causa de las dificultades de traslado hospitalario.

b) T E M P E R A T U R A B A S A L

Caso núm. 1

Al parecer monofásica, aunque en los últimos 12 días hay una ligera elevación térmica de 2-3 décimas.

Caso núm. 2

Monofásica hasta el 5-6 de Octubre de 1.974 en que empezó a elevarse probablemente coincidiendo con la ovulación que dió lugar al embarazo ectópico. La falta de datos sobre los días posteriores impide su confirmación.

Caso núm. 3

No tomada. Histerectomía + anexectomía anterior.

Caso núm. 4

Atípica. No permite una afirmación segura de si hay una zona hipertérmica o si toda es monofásica.

Caso núm. 5

Menopausia. No tomó T.B.

Caso núm. 6

Constantemente elevada, atípica, que a nuestro entender no permite identificar periodos hipertérmicos (ni en 1.974 Octubre-Noviembre, ni en Febrero-Marzo de 1.975):

Caso núm. 7

(Octubre-Noviembre 1.974). Parece bifásica en los dos ci cios, aunque el hecho de faltar los 10 días primeros del segundo ciclo hace disminuir el valor de la curva, que de todas formas parece bifásica.

Caso núm. 8

No tomada.

Caso núm. 9

Se trata de dos ciclos bifásicos de 30-34 días con ovulaci ón sobre el 16º - 18º día.

Caso núm. 10

La segunda toma puede corresponder a una fase postovulato ria inmediata, no siendo posible precisar más a causa de haberse realizado sólo dos tomas.

Caso núm. 24

Bifásica, con segunda fase corta y poco elevada.

NO TOMADA EN EL RESTO DE CASOS

Tal como anunciabamos en la pag. 172 (Material y Métodos) y como se puede observar en la lista precedente ha habido poca constancia en la toma de temperatura basal por parte de nuestras pacientes. Solamente lo han realizado de forma - - útil 7 de ellas de las que hay 4 coincidentes (casos 7, 9, 24 y 26) y 2 erróneas (casos 1 y 6) en que se supone la - - existencia de ovulación sin que ésta exista por el resto de exploraciones y los datos son dudosos en un último caso (- - núm. 2), por falta de suficientes datos postovulatorios aun que es compatible con ovulación.

C. EXPLORACION CLINICA

Se ha realizado una cuidadosa exploración clínica de estas pacientes excepto en 8 procedentes del grupo de la Seguridad Social y una que no aceptó la exploración ginecológica procedente del grupo del H.C.P. (ver las exploraciones detalladas en el apartado: Descripción de los casos clínicos (pag. 26) del capítulo Material y Métodos.

En el resto la exploración clínica no ha evidenciado ninguna anomalía excepto los casos siguientes:

Caso núm. 4: Se aprecia el ovario derecho ligeramente aumentado de volumen pero regular.

Caso núm. 5: Prolapso uterino de Iº grado, junto a un cistorrectocele discreto.

Caso núm. 20: Utero regular pero discretamente aumentado de tamaño.

No hemos encontrado por tanto los quistes de ovario a que hace referencia H. Tayssen y cols. (34) con elevada frecuencia (72,4 %) en las pacientes sometidas a hemodiálisis periódica.

Es de notar la poca frecuencia de eritroplasias que hemos observado en este grupo de pacientes -3 entre 11- (aunque entre ellas hay dos menopaúsicas) y que podría especularse si se deben a los valores relativamente bajos de estradiol y progesterona que hemos encontrado en nuestras pacientes y que según algunos autores se encuentra en los casos de baja fertilidad.

RESUMEN Y COMENTARIOS DE LOS RESULTADOS
O B T E N I D O S

Datos clínicos

En la evolución natural de la historia menstrual de las mujeres sometidas a hemodiálisis periódica, se producen unas alteraciones del ciclo que se inician en la etapa de máximo deterioro de la función renal y que en nuestro caso alcanzan a un 66,6 % de las mujeres con posibilidades de ciclo genital activo correspondiendo un 47,5 % de dichas alteraciones a amenorrea.

Estas actuaciones persisten en parte durante unos meses - después de iniciada la hemodiálisis periódica, aunque durante - los seis primeros meses de dicho tratamiento descienden ya el - conjunto de alteraciones menstruales a un 50 % y la amenorrea a un 40,9 % (gráfica núm. 4).

Finalmente transcurridos ya estos seis meses se reducen - las alteraciones del ciclo a un 38,08 %, correspondiendo un 9,52 % a amenorrea, un 23,8 % a oligomenorrea y un 4,76 % a polimenorrea.

Hay que tener en cuenta, sin embargo, que uno de los 5 ca - sos de amenorrea (caso núm 5) se presentaba ya anteriormente a la insuficiencia renal y uno de los dos de amenorrea (caso núm. 8) presentaba también períodos amenorreicos variables desde la menarquia.

En el momento concreto de la recogida de datos la ameno--

rrea presentó un 16,6 % de casos (3/18) y el resto de los ciclos fué relativamente normal ya que de los 34 estudiados se ha obtenido un promedio de 32,65 días (pág. 199)

Los datos que hemos recogido en la pág. 20 nos indican que la fertilidad de estos pacientes está disminuida incluso probablemente respecto a su período anterior al establecimiento de la insuficiencia renal.

Finalmente las pacientes que han presentado hipermenorrea importante que hayan obligado a efectuar transfusiones son pacientes, en la mayoría de las cuales aparece el cuadro brúscamente sin ninguna alteración previa del ciclo (que a veces habíamos estudiado pocos meses antes viendo que era bifásica, casos núm. 24 y 26). En otros casos (3 y 7) las metrorragias se produjeron al solucionarse un período largo de amenorrea, pero en ninguno, como hemos visto en el estudio de las biopsias, nos ha mostrado una hiperplasia glandular quística.

Las pacientes que necesitan heparinización regional son las 2, 7, 10, 13, 18, 24, 25 y 26, que no coincide precisamente con los casos de trastornos menstruales más que el 7 (oligomenorrea) y en el 26 (polimenorrea) (ver tablas siguientes 21 - 25 Resumen de los datos clínicos)

DATOS DEL ESTUDIO HORMONAL

Prolactina

Los valores encontrados de prolactina están en el límite inferior de lo normal excepto en dos casos (uno de ellos de origen yatrogénico por tratamiento con Sulpiride).

La prolactina es la única hormona a la que hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los valores encontrados antes y después de las hemodiálisis. Estas diferencias son para una $p < 0,02$ para los valores globales y - - $p < 0,05$ para dos de los casos individuales a pesar de ser el número de la muestra mucho más pequeño.

Evidentemente no nos parece que la explicación esté en su poner que la prolactina sea capaz de pasar la membrana semipermeable del dializador dado su peso molecular de 21.000 (17) y a la vista de los informes de Coles (25) y de Van Kammen y cols. (53).

Estos últimos encuentra un paso muy escaso de estradiol tritiado (con un peso molecular inferior a 300) por el dializador en 4 pacientes a los que se les administró, de forma que se necesitarían la sesión de 8 horas a lo largo de tres semanas pa ra eliminar un 25 % del $H^3 E_2$ por el dializador.

La explicación creemos que debe buscarse en el ritmo diario de secreción de prolactina en sangre, que tiene un máximo -

en las primeras horas de la mañana (últimas de sueño), para ir disminuyendo a lo largo del día (43)

Como puede observarse en nuestras pacientes no se produce la elevación de los valores de prolactina que encuentran algunos autores y que ya comentaremos en la discusión.

Por otra parte ordenando los valores en los ciclos ovulatorios según hemos explicado en la pág. 199, hemos obtenido una curva (gráficas núms. 10 y 11) en la que destaca una elevación preovulatoria hallada también por otros autores (43,70), y que probablemente tiene su explicación en el feed-back (+) de dicha hormona ante la elevación de los estrógenos en el plasma.

Por otro lado el estudio de las medias y sus diferencias estadísticamente significativas (tablas núms. 4 y 5) no ofrece datos que no puedan ser explicados según el comentario que les sigue (pág. 297).

F S H

Las cifras que hemos obtenido para la FSH concuerdan con el estado clínico hormonal de las pacientes, lo que está en consonancia con la mayoría de los autores que han estudiado pacientes bajo hemodiálisis periódicas. Al igual que otros autores (11), no hemos encontrado diferencias significativas entre los

valores anteriores y posteriores a la hemodiálisis.

En las pacientes con menopausia los valores se hallan -- elevados $\bar{X} = 109$ mUI/ml., en las castradas $\bar{X} = 108$ MUI/ml. y -- en las amenorreas secundarias con prolactinas de valores $\bar{X} = 6,5$ mUI/ml.

La distribución de los valores a lo largo del ciclo nos muestra una curva con dos elevaciones, al principio y al -- final del ciclo y otra pequeña coincidiendo con el pico ovula -- tório (gráficas núms. 12 y 13).

La comparación de las medias de los distintos grupos clí -- nicos no muestra datos anormales (ver comentario a la tabla -- núm. 9, en la pág. 311)

L. H.

En la bibliografía diversos autores (5, 6 y 48) han encontrado LH elevados en pacientes del sexo masculino sometidos a HD pe -- riódica sin que ello se encuentre en los sometidos a DP (Diáli -- sis peritoneal).

Aunque Ølgaard (11), que es el único junto con Hartemann (48) que estudia las gonadotropinas en el sexo femenino, lo -- desmiente, creemos que el hecho de que encuentre en su serie -- algunos valores anormalmente altos de prolactina, puede expli-

car esta diferencias con los resultados de Hartemann y los nuestros que encontramos valores altos de LH en un número importan-
te de nuestras pacientes.

Las cifras de LH puede considerarse nomalmente elevados :
en las pacientes menopáusicas $\bar{X} = 259,8$. También normales en --
una de las pacientes con prolactina elevada. Los valores en camu
bio son relativamente altos, valores algo superiores a los co--
rrespondientes al pico ovulatorio, pero en forma constante en -
las pacientes con ciclos ovulatorios (20-70 mUI/ml. $\bar{X} = 37,6$).
los correspondientes a los ciclo anovulatorios se sitúan entre
40-130 mUI/ml. ($\bar{X} = 40$), en cotas más superiores.

Las explicaciones sobre estos hallazgos las encontraremos
en la discusión.

17- β E₂ y Pr.

Los resultados del estudio de las hormonas esteroideas, confir-
man los datos de Kammem y cols. (53), sobre que no se eliminan
en forma franca a través de la membrana del dializador ya que -
no hallamos diferencias significativas entre los valores ante--
riores y posteriores a la hemodiálisis ni en las cifras globa--
bales ni paciente a paciente (pág. 4)

Si ordemanos los valores de los ciclos ovulatorios según
el momento del ciclo tal como hemos indicado anteriormente obteu

nemos unos valores que nos sitúan entre un 50-70 % de los valores que nuestro laboratorio considera como normales (pág.327). El pico preovulatorio de $17-\beta E_2$ que para el laboratorio es de 254 ± 94 se sitúa en nuestro caso en 194 ± 91 , y los de progesterona de $15,2 \pm 4,2$ en $8,15 \pm 2,11$.

En ambos casos las diferencias con los datos de normalidad son significativos por una p entre 0,02 y 0,05 para el $17-\beta E_2$ y para una $p < 0,001$ para la progesterona.

También Hartemann, comenta referencias que encontramos en la literatura, nos habla de valores de estradiol plasmático bajo en 5 casos sobre 9 a pesar de un LH elevado en 8 casos sobre 9.

Comparando ahora las medias de los diferentes grupos clínicos vemos que los valores de $17-\beta E_2$ en ciclos anovulatorios tienen un valor de 120,3 pg/ml. frente a 149,6 de los ovulatorios, a 150 de las menopáusicas y 25,7 en las castradas (tabla núm. 14), ya hemos explicado en la pag.333 los motivos de estos valores elevados. En las amenorreas secundarias de larga duración y con PRO elevadas el $17-\beta E_2$ nos da una media de 130,9 pg/ml. La significancia de las diferencias se establece en la tabla núm. 14 (pág.333) en la que no se observan datos a resaltar.

En cuanto a las medias de los diferentes grupos de pro--

gesterona como es lógico sólo hay diferencias significativas - entre la segunda fase de los ciclos ovulatorios ($\bar{X} = 5,86$) y - todos los otros grupos, sin existir diferencias entre los últimos (tablas núms. 18 y 19 , pág.345)

El resto de exploraciones efectuadas (T:B., colpocitología y biopsia de endometrio) nos confirman en general los datos anteriores, mostrando una correspondencia con los datos -- clínicos teniendo en cuenta la seguridad relativa de cada ex-- ploración. En general, parece lógico que a la vista de los valores de las hormonas esteroideas, muestren como dice Hartemann una impregnación debil de los efectores periféricos. En contra partida a veces hemos observado una filancia superior a lo esperado en el moco cervical a lo que no encontramos explicación clara, pero que puede ser una de las causas de que Goodwin (1) en 1.968 y con los medios de que disponia identificara la ovulación con una semana de antelación antes de que realmente se produzca.

Especialmente interesante de subrayar, nos parecen los - hallazgos anatomo-patológicos de fases de sección deficiente o incipiente o de descamación irregular y prolongada o de deficiente regeneración postmenstrual del endometrio que como hemos dicho en la pág.349 parecen confirmar los datos hormonales que nos sitúan ante una insuficiencia del cuerpo lúteo y que - según los trabajos de Coutts y cols. (50), Abraham y cols. (49)

los de Sherman y Koverman (68), los de Stort (75) y los de -
Gonzalez-Merlo y cols. (69) explicarían los de baja fertilidad
dad de estas pacientes.

Finalmente en la tabla núm. 20 podemos encontrar el re
sumen de las diferentes hormonas y grupos clínicos en que --
hemos dividido a nuestras pacientes.

TABLA No 21

Caso n°	Edad	Ant. Obst	Diagnostico Nefrológico	Ciclo Menstrual		Contracc.	T. B.	CITOLOGIA	BIOPSIA DE ENDOMETRIO
				Long.	Ov./tot				
1	37	5 P + 2 A	Nefritis tubulo int.	55, 51	0 / 3	ninguna	Bifásica atípica	Julio. Probable ovulación	Fase secreción incipiente
2	30	2 P + 1 E	Nefrectomia bilateral	?	1 / 3	ninguna	Atípica	Moderado efecto estrogénico	-----
3	35	1 Ces	Necrosis cortical bilateral	Castrac Quirur.	Castrac	C. I.	-----	Atróficos	-----
4	29	1 P	Lupus vis. disem.	31, 41	3 / 3	C. I.	Atípica	Ext. intermed. sin modif. ciclicas	Fase secreción deficiente
5	53	2 P + 1 A	Glomer-Nefrit crónica	Meno-pausia	Menopau sia	ninguna no neces.	-----	Moderado défi- cit estrog.	No se logra endometrio
6	35	--	Glomer-Nefrit. segmentaria y focal	33	1 / 3	sin relac. sexuales	Monofásica Atípica	Ciclos ovulato rios	-----

TABLE No 22

Caso No	Edad	Ant. Obst.	Diagnóstico Nefrológico	Ciclo Menstrual		Contracc.	T, B.	CITOLOGIA	BIOPSIA DE ENDOMETRIO
				Long.	Ov./tot.				
7	45	1 P +3 A	Poliquistosis renal	60,12,33 24,30,37	3 / 4	C. I.	Bifásica	Parece existir ovulación	Fase secreción incipiente
8	25	--	Glomer-Nefrit. crónica	---	0 / Amen.	sin relac. sexuales	----	Escaso efecto estrogénico	-----
9	34	--	Nefropatia intert. crón.	33,31,21 28,28	3 / 3	sin relac. sexuales	Bifásica	Parece ovulatorio	-----
10	23	--	I.R.C. fase terminal	29,28	2 / 3	sin relac. sexuales	----	Parece ovulatorio	-----
11	49	--	Poliquistosis renal	Castración	Castración	ninguna no neces.	----	-----	-----
12	35	2 P	G.N. crónica	28	---	C. I.	----	-----	-----

TABLA No 23

Caso nº	Edad	Ant. Obst.	Diagnóstico Nefrológico	Ciclo Menstrual		Contracc.	T. B.	CITOLOGIA	BIOPSIA DE ENDOMETRIO
				Long.	Ov. / tot.				
13	41	3 P +1 A	Esclerosis glomerulo intersticial	31	3 / 3	Preservativo	----	-----	-----
14	34	2 P	Poliquistosis renal	Amenor.	Amenorrea	C. I.	----	-----	-----
15	23	1 A	Nefropatia lupica	29,28	2 / 3	D.I.U. preservativo	----	-----	3 meses antes Proliferativo
16	28	--	Nefropatia interstic.	28,30	0+? / 2	sin relac. sexuales	----	-----	-----
17	47	1 P +1 A	origen desconocido	--	1 /	C. I.	----	-----	-----
18	35	1 P	origen desconocido	--	--	C. I.	----	-----	-----

TABLA Nº 24

Caso Nº	Edad	Ant. Obst.	Diagnóstico Nefrológico	Ciclo Menstrual		Contracc.	T. B.	CITOLOGIA	BIOPSIA DE ENDOMETRIO
				Long.	Ov. / tot.				
19	27	--	I.R.C. origen desconoc.	60	Amenor.	sin relac. sexuales	----	Extendido intermedio	-----
20	52	1 P	Microangiopat. trombótica	Menopáu.	Menopáus.	ninguna no nec.	----	Estrogenos en aumento	Hipoplásico
21	54	5 P	I.R.C. fase terminal	Menopáu.	Menopáus.	ninguna no nec.	----	-----	-----
22	19	--	I.R.C. origen desconoc.	27,32	0 / 2	sin relac. sexuales	----	Extendido intermedio	-----
23	29	--	Nefritis intersticial	28,30	0 /	sin relac. sexuales	-----	-----	-----
24	28	--	Glomer-nefritis lobulillar	27,32	1 / 1	C. I.	Bifásica	-----	-----

VI. DISCUSSION

Los primeros datos de la literatura los recogimos de Goodwin (1) en 1.968 que recopilando las experiencias de la Universidad Estatal de Nueva York del Downstate Medical Center y del King's Country Hospital Center, explica que al estudiar la evolución menstrual de un grupo de 17 mujeres con I.R.C. comprobó que las irregularidades menstruales coincidían con la instauración de los síntomas urémicos y que al progresar estos síntomas se establecía con frecuencia amenorrea. Esta amenorrea se solucionaba en un período entre 2 y 9 meses en el grupo de pacientes en que se establecía la hemodiálisis periódica, aunque en algunas de ellas permanecía una cierta alteración del ciclo en forma de oligomenorrea.

Elstein (2) por su parte del Charing Cross Hospital - de Londres, recoge los datos de 25 hombres y de 10 mujeres - sometidas a diálisis y cita que en 6 de las 10 mujeres (no constan sus edades) recuperaron el ciclo genital después del inicio de las hemodiálisis y que 4 de ellas tuvieron posteriormente que ser sometidas a castración radioterápica como tratamiento de sus menstruaciones muy abundantes que daban lugar a exacerbaciones peligrosas de su anemia.

Ninguna de estas mujeres quedó gestante, pero sí en cambio 3 esposas de los 25 hombres sometidos a dicho tratamiento. Así mismo, cita ya la recuperación más o menos parcial de la función genital en hombres y mujeres sometidos a tratamiento

con hemodiálisis y sobre todo después de los trasplantes renales con éxito proponiendo que se tome una actitud sobre las posibilidades de gestación en estos casos.

En los años que siguen, diversos trabajos estudian el funcionalismo genital de los pacientes de sexo masculino bajo tratamiento con HD periódica, y así aparecen varios trabajos como los de Amelia Guevara (5) del St. Lukes Hospital de Cleveland (Ohio) que estudia 26 varones con I.R.Cr. en los que determina los niveles de Testosterona, FSH y LH, por métodos de Radioinmunoanálisis, observando que los valores de testosterona (aunque en pocos pacientes) sugieren que la I.R.Cr. se asocia con déficit de producción de testosterona por las células Leydig, lo que concuerda con la disminución de la libido y la potencia de este tipo de enfermos. En cambio los valores de FSH elevados, pero solamente en el grupo que realiza hemodiálisis. Los pacientes tratados con diálisis peritoneal tienen niveles bajos de FSH y LH que el autor justifica con la pérdida de 50 a 60 gr. de proteínas en cada sesión de dicho tipo de diálisis.

En 1.971, aparece publicado por Confortini del Instituto Ospedalieri de Verona (Italia) (7) el primer embarazo, a término en una paciente sometida a hemodiálisis periódica desde antes de quedar gestante, ya que existían datos sobre ante-

riores casos en los que se tuvo que dializar pacientes con in suficiencia renal aguda o crónica durante algunos meses de -- gestación: K. Herwing en 1.965 del Harvard Medical School por I.R.Cr. en una gestante de 32 semanas (38) y G. Kurtz en 1.966 por una intoxicación aguda de glutethimida en la semana 23 de gestación (39).

En los años 1.972 y 1.973, encontramos de nuevo traba-- jos sobre la función reproductiva en los hombres en tratamien-- to con hemodiálisis. J.C.Draubressey R. Franchimont (3) de -- Lieja (Bélgica), confirman los resultados de A. Guevara sobre los valores normales de FSH y elevados de LH en los valores - de edades medias bajo este tratamiento. Por su parte A.D. - - Cohen (4) estudia el potencial reporductivo de 6 pacientes del sexo masculino del Charing Cross Hospital Medical School de - Londres, tratados con hemodiálisis que tuvieron un total de 8 hijos, por cierto todos hembras, sin que se hayan podido dilu-- cidar las causas de la concordancia en el sexo, ya que en el semen se comprobaron iguales porcentajes de espermatozoides - con cromosomas Y que en los controles. Los 6 pacientes presen-- taban sin embargo, un grado mayor o menor de oligoastenosper-- mia, y concluyendo que los hombres sometidos a HD periódica - podían ser fértiles, contra lo que se había ampliamente difun-- dido hasta entonces, aunque confirmando la baja fertilidad de los mismos.

En 1.973 E. Ritz de la Universidad de Heilderbeng (40) estudia los efectos experimentales sobre el feto de rata de la hemodiálisis sin observar alteraciones. En este mismo año se publica por parte de Unzelman (8) un embarazo, el segundo a término en una paciente en tratamiento con HD periódica.

En 1.974, Ackrill del London Hospital, publica el tercero de los embarazos en pacientes sometidas a HD periódica desde antes de iniciar la gestación y que llegó a término. En su comentario afirma que las pacientes sometidas a HD periódica pueden menstruar, ovular y quedar gestantes, aunque la mayoría de embarazos si no abortan espontaneamente lo hacen en forma inducida.

Vemos pues en la revisión de las publicaciones sobre el tema que nos atañe, que llegamos al fin de 1.974 sin que nadie excepto Goodwin en el citado trabajo de 1.968, intente investigiar el ciclo de las mujeres sometidas a tratamiento con HD periódica. En 1.975, sin embargo, y cuando teníamos ya en curso nuestro trabajo, apareció el primer artículo enfocado al estudio de las hormonas hipofisarias en mujeres con ciclo genital activo por parte de K. Ølgaard, C. Hagen y A.S. Mc. Neilly en colaboración del Righospitalet de Copenague y el Departamento de Bioquímica del St. Bartolomew's Hospital de Londres (11). En él se recogen los datos relativos a 20 pacientes con I.R.Cr., 10 de ellas sometidas a tratamiento con HD -

periódica y las otras 10 a diálisis peritoneal (DP). Del primer grupo, una no había alcanzado la menarquia y otra podía considerarse menopaúsica. De las 8 restantes, 4 reglaban normalmente (50%) y 2 irregularmente (25%) con lo que alcanzamos aproximadamente unas cifras globales (75%) parecidas a las obtenidas en nuestros estudios (85 % de ciclos genitales activos por 15 % de amenorrea).

El grupo de pacientes sometido a diálisis peritoneal (DP) presenta una menor incidencia de ciclo regulares (30%) mientras tiene un mayor porcentaje (70%) de ciclos irregulares. Como ya habían encontrado otros autores (41), los niveles de prolactina (PRO) estaban elevados en el grupo tratado con HD periódica (en 40 % de los casos). Aunque Ølgaard encuentra los valores más elevados de prolactina de la pacientes bajo tratamiento con DP, en el 90 % de los casos se relacionan con tratamiento de Metil-dopa y Proheptadine o Levomepromacina. De hecho Nagel afirma que encuentra valores mas elevados entre sus 8 pacientes tratadas con Metil-dopa ($73,3 \pm 26$, v. s. $33,6 \pm 14,5$), aunque no encuentra diferencias estadísticamente significativas debido quizás al reducido tamaño de la muestra (41)

En 1.976 Hagen y el mismo Ølgaard publican (42), un estudio paralelo en hombre en el que no encuentran diferencias entre los valores de prolactina en los pacientes sometidos a

HD periódica o a DP. Sí en cambio entre los sometidos a tratamiento con Metil-dopa y los no sometidos a dicho tratamiento. En este estudio encuentran valores de prolactina elevados en los pacientes con ginecomastia, aunque los valores son parecidos a los de los pacientes sin ella. Este hallazgo parecería paralelo a los encontrados en las mujeres con galactorrea (43) en los que solamente un 20-30 % de las mujeres con prolactina elevada observan galactorrea y a su vez sólo un 10-15 % de ellas tienen trastornos menstruales, lo que podría significar que la prolactina es un factor necesario pero no suficiente para la presentación de estos síntomas (17).

En cambio, no se encuentran en el estudio de Hagen diferencias entre los valores de prolactina en los pacientes con impotencia y los que no la presentan, ni tampoco en los de LH, testosterona, o S.H.B.G. (Sex hormone binding globulin). Concluyen estos autores sugiriendo que los valores de testosterona bajos en presencia de gonadotrofinas normales suponen un defecto primario de la esteroidogénesis frente a una normalidad en la relación de testosterona y LH, que indica una buena respuesta del eje hipófisogonadal, máxime cuando se encuentran valores elevados de FSH frente a unas cifras bajas de espermatogénesis.

Pero si volvemos al primer trabajo de Ølgaard, este encuentra valores relativamente más elevados de FSH que de LH -

lo que le induce a pensar en una mala respuesta a nivel gonadal parecida a la que se encuentra en el post-parto de la mujer en que la recuperación de valores de gonadotrofinas a su nivel normal, no va seguida hasta al cabo de cierto tiempo de una respuesta adecuada a nivel de las gonadas como demuestra el estudio de Reyes, Winter y Faiman en la Universidad de Manitoba (Canada) (44), o a la situación encontrada por Thorner, Mac Neilly, Hagen y Besser en el St. Bartholomew's de Londres (45) en que con bromocriptina logran respuestas positivas de las gonadas a los mismos niveles existentes anteriormente de gonadotrofinas o nosotros mismos (17) en 1.975, al analizar un grupo de 10 mujeres con síndrome de amenorrea galactorrea secundaria a tratamiento con Sulpiride.

A diferencia de los hallazgos de Ølgaard nosotros no encontramos cifras de prolactina elevadas más que en 2 de nuestras 26 pacientes (una de ellas de origen claramente yatrogénico y de origen desconocido en la restante). Ambas presentaban galactorrea clara a la expresión del pezón.

Tampoco nuestros valores de FSH en las pacientes con ovarios funcionantes eran más elevados que los valores normales. En cambio, sí que en las pacientes menopáusicas y especialmente en las castradas dichos valores eran muy altos evidenciando una buena respuesta hipotalamo-hipofisaria (ver pag. 310) en esta situación.

Hay un artículo de Victoria Sy Lim y de Victor S. Fang de la Universidad de Chicago, publicado en el A.J.Med. (ed. Española 1.975) (6) que, aunque en el varón, creemos que aporta datos muy interesantes de las relaciones gonado-hipofisarias. Se valoran en él 13 pacientes de los que 6 tenían valores de testosterona inferiores a 300 ng % (consirados bajos y 7 - en el límite inferior de la normalidad), acompañado de oligoastenospermia o azoospermia en alguno de ellos. Las gonadotrofinas estaban de la siguiente forma: FSH (normales en 7 casos y elevados en 6) todos los cuales tenían niveles muy bajos de espermatogénesis. Los valores de LH doblaban la media del grupo control en 11 de 13 casos. En 6 enfermos se obtuvo una respuesta normal al Test de Clomifeno, con una elevación franca de FSH y LH a pesar de los valores basales elevados de los que se partía.

En cuatro de estos enfermos se realizó con éxito un transplante renal. Todos experimentaron una mejoría notable en los recuentos de espermatozoides, en la mortilidad de los mismos y en los niveles de testosterona. Pero también se duplicaron los de FSH varias veces en relación a los anteriores descendiendo la LH a valores situados dentro de los límites de la normalidad.

Estos datos, concluye V. S. Lim, sugieren que tanto las células germinales como las de Leyding están funcionalmente afectadas en el enfermo urémico, estas disfunciones mejoran pe

ro no se corrigen con la HD periódica pero se normalizaron por completo después del trasplante renal.

Los niveles elevados de FSH en enfermos con azoospermia revelarían una respuesta adecuada hipofisaria. La respuesta positiva al test de Clomifeno sugiere que tanto el almacenamiento como la liberación de hormona hipofisaria son correctos. Los intentos de localizar un defecto único a nivel testicular no pueden explicar la elevación post trasplante de FSH que precede en todos los casos a la mejoría de la espermatogénesis. Se concluye en este trabajo que en el enfermo urémico podría existir un defecto en la porción del hipotálamo encargada de la recepción o de la interpretación de los mensajes de la periferia.

En el año 1.976, aparece una editorial del Dr. G.E. Schreiner de Georgetown University Hospital de Washington (46) en el que se recoge la elevada incidencia de esterilidad de los pacientes bajo HD periódica. A pesar de ello cita también las cifras del 4º informe de la Asociación Europea de Diálisis y trasplante correspondientes al año 1.973 en el que sobre un total de 25.310 pacientes procedentes de 695 centros se contabilizaron 79 embarazos, 28 de ellos en pacientes dializándose y 51 en pacientes transplantadas. La mitad de los embarazos de pacientes en tratamiento con diálisis terminaron en abortos espontáneos y uno de los niños nacidos de las pacientes sometidas a hemidiálisis presentó malformaciones congénitas. Se practicaron -

abortos quirúrgicos en un 49 % de los embarazos en pacientes con transplantes y solamente un 25 % de los embarazos concluyó con feto vivo. No se observaron malformaciones en los hijos de las pacientes transplantadas a pesar de que se trataban con fármacos inmunodepresores. En consecuencia parece ser que existe menos de un 25 % de posibilidades de que una mujer embarazada y sometida a HD periódica llegue a dar a luz a un feto a término. A pesar de que esta situación puede quizás mejorar con la diálisis diaria con nuevas membranas, lo que actualmente se entiende por "diálisis óptima", evidentemente no es tan óptima para el feto. Esta observación de la recuperación de la función genética hasta límites cerca de los normales en las pacientes transplantadas de riñón está actualmente confirmada por diversos autores (63, 64, 65, 66, 67, 68).

En Mayo de 1.976 en la Reunión de la Sociedad Francesa de Endocrinología se presentó un artículo cuyo resumen se halla publicado en Anals d'Endocrinologie, de Hartemann del Hospital Universitario de Nancy (Francia) (47), en el que 27 pacientes urémicas tratadas con HD periódica y cuyo resultados son los siguientes:

- No existen, según ellos, insuficiencia hipotálamo-hipofisaria ya que en las menopáusicas los valores de FSH y LH son muy elevados.
- En las mujeres en período de actividad genital y con re-

glas (9 casos) encuentran frotis vaginales muy pobres e hipoplasia endometrial. El Estradiol plasmático es bajo en 5 de 9 casos, a pesar de hallar unas cifras de LH elevadas en 8 de los 9 casos en presencia de valores de FSH elevados o normales (7 de 9 casos).

En las mujeres con amenorrea el perfil biológico es bastante parecido: impregnación hormonal débil de los receptores ($17\text{-}\beta$ Estradiol bajos) pero con LH elevada o normal. Estos autores con el Test de Clomifeno obtienen una respuesta variada y en los 3 casos en que la respuesta es negativa la inyección de LH-RH produce una descarga muy elevada de gonadotrofinas.

Ello les permite buscar la explicación de estos datos especulando de la siguiente forma:

- 1.- La elevación de las gonadotrofinas podía ser debido a una falta de eliminación, aunque durante este retraso de eliminación deberían estar en parte desnaturalizadas biológicamente a fin de explicar los valores bajos de Estradiol. Esta hipótesis la consideran poco probable debido al artículo de H. Taysen (35) ya citado en el que encuentran distrofias macroquísticas que se suponen ligadas a hipersecreción de gonadotrofinas.
- 2.- Es muy probable que exista un trastorno de la receptibilidad periférica que podría situarse a dos niveles; Uno úte-

ro vaginal explicando la hipotrofia de los receptores a pesar de tasas de $17-\beta E_2$ a veces normal, y el otro a nivel ovárico por déficit de la actividad de las gonadoestimulinas. Esta hipótesis es corroborada por los trabajos que demuestran una disminución del crecimiento celular in vitro bajo la influencia del suero de los hemodializados.

Nuestros resultados se acercan mucho más a las de V. Sy Lim que a las del grupo francés por las siguientes razones: No encontramos discrepancias entre los valores hormonales y las exploraciones complementarias (Citología y Biopsia de Endometrio) como encuentra el grupo francés excepto en una paciente en que aparece $17-\beta E_2$ elevados, junto con FSH y LH -- elevadas y endometrio hipoplásico (caso núm. 20) aunque se -- trata de una paciente con menopaúsia reciente. Sí, hemos encontrado algunos casos en que las exploraciones complementarias -- nos orientaban en forma distinta a lo que los análisis hormonales nos han demostrado posteriormente. Entre ellos están algunos datos basados en el test Fern sobre filancia y cristalización del moco cervical. Como en el caso núm. 1, paciente que -- no efectuaba ningún control de natalidad y presentaba un moco cervical filante (10 cm.) y abundante, sin embargo, la ovulación no se produjo a pesar de unos niveles de $17-\beta E_2$ relativamente elevados (159 pg/ml.), que en cambio tampoco se traduje-

ron en una aparición de células superficiales, ni se confirmó ninguna ovulación.

Por este motivo y siguiéndose por exploración indirecta a través de Temperatura Basal, de filancia y cristalización - del moco, Goodwin en 1.968 informaba de la probable ovulación de 3 de las 4 mujeres estudiadas y según él, sorprendentemente, algunos de sus criterios de ovulación se producían 30 - - días antes de la menstruación.

En nuestro estudio ninguno de los ciclos ovulatorios ha tenido una segunda fase superior a 14 días de lo que podemos afirmar que a la luz de los conocimientos actuales y según hemos comprobado en nuestro estudio no hallamos ningún dato que apoye la teoría de Goodwin de que la ovulación se produciría en estas pacientes 30 días antes de la menstruación.

De nuestras observaciones podemos afirmar que: de 34 ciclos estudiados, 23 han sido ovulatorios (67,6 %) cifra mucho más elevada de lo que la baja fertilidad de estas pacientes - hacía pensar y que se acerca un poco a la proporción de Goodwin que clínicamente diagnosticó ovulación en 3 mujeres sobre 4 aunque como hemos dicho no podemos apoyar en ninguna forma su afirmación de la larga extensión de la segunda fase del ciclo.

¿Cuál puede ser pues la razón de la baja fertilidad de

estas pacientes con ciclos ovulatorios?. Recordemos que esta baja fertilidad la hemos confirmado también en las pacientes de nuestro estudio (pág. 20) en que 15 mujeres con vida sexual activa, 2 no realizan ningún control sumando 8 años de relaciones sexuales con una única gestación ectópica dato que si bien tiene un valor relativo debido a que se trata solamente de 2 mujeres, viene apoyado por el hecho de que las restantes pacientes, excepto 3 que usaron diversos métodos anticonceptivos, controlaban su natalidad con coitus interruptus contabilizándose un total de 42 años sin ningún fallo del método que en años anteriores había producido en estas mismas mujeres 4 embarazos no deseados.

Nuestra explicación se apoya en los resultados de que el 80 % de los ciclos se sitúan en valores de progesterona plasmática que son inferiores en un 30 % a los valores considerados normales por nuestro Laboratorio, y por el Dispensario de Esterilidad de nuestra Clínica. Anteriormente hemos visto la comparación de los valores de progesterona y $17-\beta E_2$, comprobando que presentan diferencias estadísticamente significativas con los valores normales para una $p < 0,001$

Sabemos que la única confirmación de la ovulación es una gestación pero estos datos concuerdan con la opinión de Abraham (49) y con los de Coutts, Dodson y Mac Naughton de Glasgow (50) en cuanto a cifras de insuficiencia luteal el

primero y también en cuanto a elevación tardía e insuficiente los segundos (50), como causa de esterilidad por insuficiencia del cuerpo lúteo.

Estos datos apoyan también los de las cinco biopsias de endometrio efectuadas según el protocolo en las que se halla siempre una fase de secreción insuficiente o retrasada.

¿Debemos pues aceptar la tesis del grupo de Nancy sobre la falta de receptividad periférica a nivel gonadal y útero vaginal?.

Ya hemos descartado la falta de respuesta útero vaginal en la gran mayoría de nuestras pacientes ya que los datos citológicos y biopsias de endometrio correspondían a las cifras hormonales encontradas. Evidentemente los autores que se ocupan del tema, Hartemann de Nancy, Ølgaard de Copenhague y la misma Victoria Sy Lim de Chicago, la aceptan de mayor o menor grado, pero estamos de acuerdo con esta última de que los intentos de localizar un defecto único a nivel testicular no pueden explicar la elevación de FSH post transplante que precede, según ella, en todos los casos a la mejoría de la espermatogénesis. Postula por tanto que en los pacientes urémicos podría existir un defecto en la porción del hipotálamo encargada de la recepción o interpretación del mensaje.

De nuestras observaciones deducimos que existe una buena -

respuesta hipofisaria en las pacientes menopaúsicas u ovariectomizadas (casos núms. 3, 5, 11, 20 y 21), y que esta respuesta es anómala, en cambio en las pacientes con ciclo genital ya que frente a unos valores de Estradiol y Progesterona de aproximadamente un 60 % de lo normal el mecanismo de retroalimentación (feed-back) no funciona adecuadamente elevando la FSH y en cambio en la mayoría de pacientes encontramos unas cifras anormalmente altas de LH.

Hemos de decir que en las enfermas estudiadas por nosotros no hemos encontrado el curioso aumento de quistes funcionales de ovario, sobre todo manifestados por dolores abdominales durante la hemodiálisis como explica H. Tayseen de Copenhague (en 21 de 42 pacientes aunque sólo se necesitó cirugía en 4 de ellos), pero que ningún otro autor confirma.

¿Cuál podría ser la explicación de esta disfunción hipotálamo-hipofisaria?. Nosotros dado que aparece solamente en mujeres con producción de estrógenos y que son capaces de mantener el ciclo, y no en las menopaúsicas o castradas, sugerimos que podría tener su origen en la distinta forma de metabolización de los estrógenos. Su eliminación contra lo que se esperaba debido al tamaño relativamente pequeño de las moléculas esteroideas (300 de peso molecular) no se eliminan a través del líquido de diálisis más que en pequeña proporción, lo que se comprobó por Kammen, Thijssen, Donker y Schwartz de la Univer-

sidad de Utrech en 1.976 (52), inyectando estriol tritiado y que solamente fué recuperado en un 25 % en el líquido de diálisis y aún a lo largo de 3 semanas (6 sesiones de diálisis) siendo el resto eliminado por las heces una vez convertido en sulfato de estrona que es fácilmente eliminado por la bilis.

Esto pensamos, puede alterar la proporción de E_2/E_1 en el plasma e influir en los receptores hipotálamo-hipofisarios modulando la respuesta hipofisaria en la forma en que aparece en estos sujetos, al igual que ocurre en las mujeres con síndrome de Stein-Leventhal en los que coincide una elevación de E_1 con unos valores de LH elevados. (71)

Esta hipótesis de la lentitud de eliminación de E_2 y E_1 fue comprobada por Marwood, Coltart y Klopper de la Universidad de Aberdeen (10) en el último artículo que hemos podido recoger sobre hemodiálisis al publicar el 4º embarazo a término en pacientes sometidas a hemodiálisis periódica.

Estos autores comprobaron la rápida deplección de progesterona post-parto y aunque la tasa de E_1 y E_2 no conjugados fue normal en el embarazo no se determinó la de los conjugados que permanecieron muy altos a los 4 días del parto sugiriéndose un bloqueo o dificultad en la eliminación de estas fracciones.

Nuestro trabajo ha llegado hasta aquí, creemos que en este punto se abren nuevas posibilidades pero nuestro objetivo

era estudiar el ciclo y ver si existían alteraciones hormonales que explicaran la hipermenorrea de estas pacientes, afirmación que pensamos puede ser negada a la luz de nuestros datos.

Por parte del Servicio de Hemoterapia se ha iniciado un trabajo conducente a informar si la corrección de los trastornos plaquetarios puede controlar las hipermenorreas de estas pacientes.

Resumiendo las opiniones de la bibliografía y poniéndola en contraste con nuestros datos podemos decir que nuestros resultados concuerdan con los datos de:

- Goodwin (1) sobre la aparición de irregularidades menstruales junto con los síntomas de uremia que llegan a amenorrea al progresar ésta.

Que estas alteraciones se solucionan en gran parte entre 2 - 9 meses después de iniciar la HD periódica.

- Elstein (2) que encuentra un 60 % de recuperaciones del ciclo después de iniciar las HD, aunque en sus pacientes en un 40 % de casos tuvo que castrarse a las pacientes a causa de las metrorragias que presentaban.

- A. Guevara (5) que encuentra en varones bajo HD periódica valores esteroideos disminuidos, con FSH normal y LH elevada.

- J. Cl. Daubresse y P. Franchimont (3), confirman el hallazgo de FSH normal y LH elevada en varones.

- Cohen (4), pone en guardia sobre el potencial reproductor de estos pacientes, aunque su fertilidad sea baja.
 - Ackrill (7), Confortini (7) y Unzelman (8), confirman la afirmación de Cohen aportando los tres primeros embarazos. En nuestro caso hubo un embarazo ectópico.
 - Ølgaard (11), confirma nuestros hallazgos clínicos de alteración menstrual, observando en los datos recogidos por su grupo un 50 % de ciclos regulares, 25 % de ciclos irregulares y 25 % de ciclos de amenorrea.
 - Ølgaard (11) (42), encuentra también aumento significativo de PRO, en pacientes con tratamiento con medicamentos antihipertensivos.
 - V. Sy Lim y V.S. Fang (6) hallan:
 - Testosterona: 40 % de casos con cifras inferiores a los valores normales y un 60 % en el límite inferior.
 - FSH elevadas en 30 % (casos con número de espermatozoides bajo).
 - LH elevados en 85 % de casos.
- Conclusión de V.Sy Lim: "Defecto en el enfermo urémico de la porción del hipotálamo encargada de la recepción o integración de mensajes".
- G.E. Schreiner (46), recopila la fertilidad de pacientes bajo HD hallando elevada esterilidad pero posibilidad de embarazo.
 - Hartemann (47), llega a las siguientes conclusiones en 1.976

con las que estamos de acuerdo.

- No existencia de fallo hipofisario a la menopausia (FSH y LH elevados).
- Valor de $17-\beta E_2$, bajos a 7 de 11 pacientes.
- Valor de FSH normales.
- Valor de LH elevados en 8 de 9 pacientes.

Por contra no estamos de acuerdo con los siguientes datos o interpretaciones de la literatura:

- Goodwin (1), que encuentra en la segunda fase del ciclo de extensión de 3 semanas.
- Ølgaard (11), que encuentra cifras elevadas de PRO en HD periódica (Creemos se debe a que en el 90 % de casos se hallaba asociado a metildopa, neptadina o levopiremicina).
- Ølgaard (11), halla valores relativamente más elevados de FSH y LH que interpreta como mala respuesta gonadal (pensamos que puede estar relacionada con los valores de PRO elevados).
- Hartemann (47), halla frotis vaginales pobres e hipoplasia endometrial (parcialmente de acuerdo en la primera afirmación, pero en desacuerdo con la segunda).
- Hartemann (47), que la LH elevada se debe a un déficit de eliminación, que existe un déficit de respuesta tanto a nivel ovárico, como a nivel de los efectores más periféricos.

Respecto a la primera hipótesis, no se comprende porqué este déficit de eliminación no ha de afectar también a la FSH

o a la PRO de pesos moleculares y estructuras similares.

Para la segunda pensamos que sería necesario comprobar dicho déficit a través de una elevación de gonadotrofinas -- (FSH). Si esto no se produce ante un nivel periférico relativamente bajo pensamos que falla el mecanismo de feed-back.

- Ølgaard (11), no encuentra las diferencias que nosotros hallamos en la Prolactina entre antes y después de las HD.

VII. CONCLUSIONES

Del estudio realizado podemos extraer las siguientes conclusiones, teniendo en cuenta los escasos datos que sobre el tema -- existen en la literatura y que hemos evocado en la discusión:

- 1.- La longitud de los ciclos de las pacientes sometidas a hemodiálisis periódica, excluidas las dos pacientes con prolactinas elevadas (1 por motivo yatrogénico), es relativamente normal: 32,6 días.
- 2.- En la época de peor función renal y de mal estado general el 66 % de nuestras pacientes sufrieron alteraciones menstruales (47 % amenorrea) que en un 85 % de casos se solucionaron en el curso de los 6 primeros meses de estar sometidas a hemodiálisis. En casos de nuevo empeoramiento del estado general ha reaparecido la amenorrea en el 35 % de ellas por períodos limitados de tiempo.
- 3.- En el momento del estudio solamente el 15 % de nuestras pacientes presentaba amenorrea.
- 4.- El ciclo de las pacientes sometidas a hemodiálisis periódica presenta unos valores hormonales que se sitúan alrededor del 60 % de los valores normales, en cuanto a hormonas esteroideas.
- 5.- Se comprueba la baja fertilidad de estas pacientes que contrasta con el 67 % de ciclos ovulatorios entre todos los ciclos estudiados.
- 6.- Un 80 % de los ciclos ovulatorios estudiados presentaban una insuficiencia luteal que pensamos pueda estar relacio-

nada con su esterilidad.

- 7.- La causa de la antes mencionada insuficiencia de la segunda fase del ciclo puede achacarse según nuestros datos, o bien a una resistencia periférica a las gonadotrofinas, o bien a una alteración de la respuesta hipotálamo-hipofisaria.
- 8.- Nuestros datos apoyan esta segunda hipótesis pensando que la alteración de la respuesta hipotálamo-hipofisaria pueda ser debida a que, al eliminarse el E_2 mal por el dializador, busca una vía subsidiaria que se localiza en las heces a través de la bilis previa conversión en E_1 . Ello altera probablemente la relación E_1/E_2 que se sugiere que pueda ser la causa de la respuesta alterada del conjunto hipotálamo-hipófisis.
- 9.- En las mujeres menopáusicas u ovariectomizadas la respuesta hipotálamo-hipofisaria es correcta.
- 10.- Los valores de las hormonas hipofisarias muestran unos valores de PROLACTINA normales o bajos excepto en dos casos (en uno de ellos yatrogénicamente), los de FSH son normales o algo bajos frente a los de $17-\beta E_2$ también algo bajos; y finalmente los de LH son anormalmente altos, especialmente para los ciclos anovulatorios como ya han encontrado otros autores.
- 11.- No hemos encontrado diferencias significativas entre los valores hormonales de antes y después de la diálisis en -

FSH, LH, $17-\beta E_2$ ni Progesterona.

Sí en cambio en las cifras globales de prolactina, que explicamos por el ritmo de secreción de prolactina que -- descende desde primera hora de la mañana.

- 12.- Se descarta la posible hiperplasia glandular quística del endometrio como causa de hipermenorrea y transtornos menstruales tanto por los datos recogidos en las biopsias de endometrio como por los datos del estudio hormonal. La -- única alteración hormonal que a nuestro entender puede colaborar en dichas alteraciones menstruales es la lenta subida de los niveles estrogénicos inmediatamente después - de la menstruación y que puede favorecer una más lenta -- reepitelización del endometrio.
- 13.- La causa de las alteraciones menstruales que presentan -- las pacientes sometidas a hemodiálisis periódica en nues- tra opinión debe buscarse en las alteraciones de la coagu- lación (sobre todo en el factor plaquetario III) ya com-- probado por diversos autores.
- 14.- Los anovulatorios pueden corregir, y de hecho lo hacen, - tanto las dificultades en la reepitelización postmenstrual como al favorecer la coagulación de la sangre (disminuyendo la antitrombina III) por lo que puede ayudar al control de los transtornos menstruales y al mismo tiempo al de natalidad que ya hemos visto que es preciso instaurar. De - todas formas el riesgo de embolia en estas enfermas es im

portante y se debe valorar en forma conveniente en cada caso antes de su utilización clínica.

VIII. BIBLIOGRAFIA

1. N.J. GOODWIN, C. VALENTI, J.E. HALL, E.A. FRIEDMAN.
"Effects of uremia and chronic hemodialysis on the reproductive cycle" Am. J. Obst. & Gynaec. 100: 528-535 (1.968).
2. M. ELSTEIN, E.K.M. SMITH, J.R. CURTIS.
"Reproductive Potencial of Patients Treated by Maintenance Haemodialysis" Britisch Medical Journal. 2: 734-736 (1.969)
3. J.C1. DAUBRESSE, M. PALEM-VLIERS, A.M. GYSELINCK-MAMBOURG, P. FRANCHIMONT.
"Etude de la Secretion des Gonadotrophines au Cours de l'insuffisance Renale Chez l'Homme" Proceedings of the European Dialysis and Transplant Association 9: 555-557 (1.972)
4. A.D. COHEN, P.E.GOWER, K.L1. ROGERS, G.D. PEGRUM, H.E. de WARDENER.
"Reproductive Potencial in Mals Treatad by Chonic Haemodialysis". Proceedings of the European Dialysis and Transplant Association. 10: 282-288 (1.973).
5. A. GUEVARA, D. VIDT, M.C. HALLBERG, E.M. ZORN, C. POHLMAM - and R.G. WIELAND.
"Serum Gonadotropin and Testosterone Levels in uremic Males Underhoing Intermited Dialysis". Metabolism. 18: 1.062-1.066 (1.969).

6. V. SY LIM, V.S. FANG

"Disfunción Gonadal en el enfermo Urémico: Estudio del eje hipotálamo-hipofisis-testículo antes y después del transplante renal". Am. J. Med. (ed. española) 1: 529-536 (1.975)

7. P. CONFORTINI, G. GALANTI, G. ANCONA, A. GIONGO, E. BRUSCHI
E. LORENZINI.

"Full Term Pregnancy and Successful Delivery in a Patient - on Chonic Haemodialysis". Proceedings of the European Dialysis and Transplant Association. 8: 74-80 (1.971).

8. R.F. ULZEMAN, G.K. ALDERFER & R.E. CHOJNACKI

Transactions the America Society for Artificial Internal Organs. 19: 144- (1.973).

9. P. ACKRILL, F.J. GOODWIN, F.P. MARSH, D. STRATTON, H. WAGMAN.

"Sucsecful Pregnancy in Patient on Regular Dialysis". British Medical Journal. 2: 172-174 (1.975).

10. R.P. MARWOOD, C.S. OGG, T.M. COLTART and A.I. KLOPPER.

"Plasma Oestrogens in a Pregnancy Associated with Chronic - Haemodialysis". British Journal of Obstetrics and Gynecolo-

gy. 84: 613 - 617 (1.977)

11. K. ØLGAARD, C. HAGEN and A.S. Mac NEILLY.
"Pituitary Hormones in women with Chronic Renal Failure: -
The Effect of Chronic Intermittent Haemo and Peritoneal Dial
lysis. Acta Endocrinológica. 80: 237 - 246 (1.975).

12. F.M. MATEER, D.C. BORECKY, W.R. BALASH, J.V. BONESSI & T.S.
DONAWSKI.
"Uremia in Pregnancy". Am. J. Obs. & Gynec. 86: 249 - 259
(1.963).

13. R. CASTILLO, J. GARCIA SAN MIGUEL
"Plaquetopatias adquiridas secundarias a procesos no hematol
lógicos". Medicina Clínica. 48: 17 - 22 (1.967).

14. J. GARCIA SAN MIGUEL & R. CASTILLO
"Investigación of Uraemic Trombopathy". Acta Haemat. 40: --
120 - 130 (1.968).

15. A. DOMINGO Y R. CASTILLO
"Alteración de las funciones plaquetarias en las nefropatias
crónicas urémicas". Ref. Clínica Española. 124: 445-450 - -
(1.971).

16. S.F. RABINER
Bleeding Abnormalities. pág. 179-184, in "Clinical Aspects in Uremia and Dialysis. Edit. Sheal G. Massry and Alvin C. Sellers. Charles C. Thomas. Springfield. Illinois (USA)
17. V. CARARACH, E. DAVI, J. MARTIN COMIN, P. PUJOL AMAT y C. ROBYN
"Prolactina, sulpiride y galactorrea". Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia. 2: 914-918 (1.975).
18. J. MARTIN COMIN, P. PUJOL AMAT, V. CARARACH, E. DAVI & C. ROBYN.
"Treatment of Fibrocystic Disease of the Breast with a - Prolactin Inhibitor: 2 - ergocriptina". Obst. & Gynec. 48: 703-706 (1.976).
19. C.F. GUTCH, M.H. STONER
"Review of Hemodialysis for Nurses". pág. 64. Ed. The C.V. Mosby Company. Saint Louis (1.975).
20. J. MERINO
"Riñón Artificial". Athena. 39: 19-23 (1.976)
21. C.F. GUTH, M.H. STONER
"Reiw of Hemodialysis for Nurses". pág. 38. Ed. The C.V. Mosby Company. Saint Louis. (1.975)

22. C.F. GUTCH, M.H. STONER
"Review of Hemodialysis for Nurses", pag. 48, Ed. The C.V. -
Mosby Company. Saint Louis, (1,975)

23. C.F. GUTCH, M.H. STONER
"Review of Hemodialysis for Nurses" pag. 52-54, Ed. The C.V.,
Mosby Company. Saint Louis (1.975)

24. H. ROBINSON
Cap. 5 of. "Renal Dialysis", Ed. por D. Whepton, Sector Pu-
blishing Limited. Londres. (1,974).

25. G.A. COLES
Cap. I of. "Renal Dialysis", Ed. por D. Whelpton, Sector -
Publishing Limited. Londres. (1,974).

26. J. FERRERES
"Mas sobre hepatitis y diálisis". Tribuna Médica, 686: 24
(1.976)

27. A. RAISONNIER, D. CHOUDAT.
"Determinación radioinmunológica, principios y aplicacio-
nes".

28. L. SPEROFF, R.H. GLASS, N.G. KASE.
"Clinical Gynecologic Endocrinology and Intertility". Cap. 17
226-228. Ed. The Williams & Wilkins co. Baltimore Maryland
U.S.A.
29. F.C. GREENWOOD, N.M. HUNTER y J.S. GLOVER

Biochem. J. 89: 114-163.
30. G.E. ABRAHAM
"Solit Phase Radioimmunoassay of Estrogens in Biologic Fluids"
Acta Endocr. Supl. 147: 332 (1.970)
31. G.E. ABRAHAM, R. SWERDLOFF, D. TULCHINSKY and W.D. ODELL
"Radioimmunoassay of Plasma Progesterone". J. Cl. Endocr. -
32: 619-624 (1.971)
32. J. GONZALEZ MERLO y M. MARQUEZ
"Patología del Endometrio". pag. 122. Editorial Científico-
Médica. Barcelona. (1.972).
33. J.C. CHEN, D.G. VIDT, E.M. ZORN, M.C. HALLBERG y R.G. WIELAND
"Pituitary-Leydig Cell Function in Uremic Males". J.Clin. En-
doc. Metab. 31:14-17 (1.970)

34. R.M. LINDSAY, J.D. BRIGGS, R.G. LUKE, I.T. BOYLE, A.C. KENNE
DY.
"Gynaecomastia in Chronic Renal Failure". Brt. Met. J. 4: --
779-780 (1.967).
35. J.H. THAYSSSEN, K. ØLGAARD and H.G. JENSEN
"Ovarien Cysts in Women on Chronic Intermittent Hemodialysis".
Acta Med. Scand. 197: 433 (1.975).
36. Estadistical Report: Total Registry in "Proceedings of the 10
th Congres of the European Dyalisis and Transplant Associa- -
tion Viena 1.973 (pag. 42)
Ed. Pitman Medical Publishig. Ltcd. London. 1.975
37. D.E. OKEN
"Chronic Renal Diseeasis and Pregnancy: A review". Am. J. Obst.
Gynec. 94: 1.023-1.043. (1.966)
38. K.R. HERWIG, J.P. MERRILL, R.L. JAKSON, D.E. OKEN
"Chronic Renal Disease and Pregnancy". Am. J. Obst. & Gynec.
92:1.117 (1.965).
39. G.B. KURTZ, U.F. MICHAEL, H.J. MOROSI and C.A. VAAMONDE
"Hemodialysis During Pregnancy" Arch. Int. Med. 118-130 (1.966)

40. E. RITZ, B. KREMPIEN, Z. STROBEL, H. ZIMMERMAN, O. MEHLS
"Proceedings of the European Dialysis and Transplant Association 1.973.
41. T.C. NAGEL, N.FREINKEL, R.H. BELL, H. FRIESEN, J.F. WILBER
y B.E. METZGER
"Gynecomastia, Prolactin and Other Peptide Hormones in Patients Undergoing Chronic Hemodialysis" J. Cl. Endoc. 36: 428-432 (1.973).
42. C. HAGEN, K. ØLGAARD, A.S. McNEILLY and R. FISHER
"Prolactin and The Pituitary-Gonadal Axis in Male Uraemic Patients on Regular Dialysis". Acta Endoc. 82: 29-39 (1.976).
43. C. ROBYN, P. DELVOYE, J. NOKIN et al.
"Prolactin and Human Reproduction, Human Prolactin".
Edited by J.L. Pasteel. C. Robyn. Excerpta Medica. Amsterdam.
44. F.J. REYES, J.S.D. WINTER, C. FAIMAN
"Pituitary-ovarium Interrelationships during the Puerperium"
A. J. Obst. & Gynec. 114: 589 (1.977)
45. M.O. THORNER, A.S. McNEILLY, C. HAGEN, G.M. BESSER,

- "Long-Term Treatment of Galactorrea and Hypogonadism with the Bromocriptine". British Medical Journal 2: 419-422 --- (1.974).
46. G.E. SCHREINER
"Dialisis y Embarazo". J.A.M.A. en Español 2: 357 (1.976).
47. L.J. QUADRACI, V. CAMBI, T.G. CRISTOPHER, L.A. HARTZAER y STIKER
"Assay of serum abnormalities in uremic and dialysis patients; evidence for depletion of vital substances in Hemodialysis. Trans. Amer. Soc. Artif. Org. 27: 906 (1.971).
48. P. HARTEMANN, J. LECLERE, J.C. VALDENNAIRE, Y. CHAULIEU, C. HURIET, M. KESSLER, P. LANDES, P. NABET y M. BELLEVILLE
"Etude de la Fonction Hipotalamo-Hypophyso-Gonadique de la femme en Hemodialyse Chronique". Annals. d'Endocr. 37: 279-280 (1.976)
49. G.E. ABRAHAM, G.B. MAROULIS, T.R. MARSAHAL
"Evaluation of ovulation and Corpus Luteum Function using - measurements of plasma progesterone". Obst. & Gynaecol. 44: 522 (1.974)
50. J.R.T. COUTTS, K. DODSON y M.C. MACNAUGHTON

- "Hormone profiles in normally menstruating and infertile woman en "Ovarian Function". Proceedings of the Reinier de Graaf Tricentenary Symposium. pag. 154. Excrepta Medica. Amsterdam. 1.974.
51. M. DHONT, T. VANDEKERKHORC, A. VERMENLEU, M. VANDEREGLE
"Dialy concentrations of plasma LH, FSH, E₂, E₁, y Prog. Throughout the menstrual cycle" "Ovarian Function" Proceedings, of the Reinier de Graaf Tricentenary Symposium". - pag. S. 153-159. Excrepta Medica. Amsterdam 1.974.
52. G.A. COLES
"Renal Dialysis" pag. 14. Edit. Whelbton, Sector Publishing Limited. London 1.974.
53. E. van KAMMEN, J.H.H. THIJSEN, G.H. DONKER y F. SCHWARZ
"The Excretion of Metabolism of Testosterone and Estradiol in Male patients with Chronic Renale Failure". Steroids 26: 509-516 (1.975).
54. N.A. LARSEN
"Sexual Problem of Patients in R.D.T. and After Renal Transplantation. Proceeding of the European Dialysis and Transplantation Association.

55. J.A. ALCAZAR, F. ANAY y F. VALDERRABANO
"Estudio comparativo de diferentes dializadores". Nefrología: comunicaciones presentadas en la IX Reunión Nacional de Nefrología. pag. 305. Editorial Lectura y Estudio. Barcelona. (1.977).
56. M.T. GONZALEZ, J. LOPEZ-PEDRET, J.A. PONS, A. TORRAS, M. BRUGUERA y L. REVERT
"Epidemia de Hepatitis viral HBsAg negativo en una unidad de Hemodiálisis". Nefrología: Comunicaciones presentadas en la IX Reunión Nacional de Nefrología. pag. 362-365. Editorial Lectura y Estudio. Barcelona (1.977)
57. V. GUTIERREZ, J. SOLIS, E. GOMEZ, C. PRIETO, G.L. MEDINO y L. RODICIO
"Brote de hepatitis Antígeno Australia negativo en una unidad de Hemodiálisis" Nefrología: Comunicaciones presentadas en la IX Reunión Nacional de Nefrología. pag. 366-369. Editorial Lectura y Estudio. Barcelona (1.977).
58. A. OLMOS y J. LOPEZ-PEDRET
"Informe anual de Registro de pacientes en Hemodiálisis y transplante de la Sociedad Española de Nefrología 1.975". Nefrología: Comunicaciones presentadas en la IX Reunión Nacional de Nefrología pag. 393-395. Barcelona (1.977).

59. J.H. THORNEYCROFT, R.D. MISHELL, S.C. STONE, M. KHARMA, R. M. NAKAMURA.
"The relation of serum 17 hydroxy-progesterone and estradiol 17- β levels during the human menstrual cycle". Am. Journal Obst. and Gynecol. 111: 947-951 (1.971).
60. R.D. MISHELL, R.M. NAKAMURA, P.G. CROSIGNANI, S.C. STONE, K. KHARMA, Y. NAGATA, J.H. THORNEYCROFT.
"Serum Gonadotropin and Steroid Patterns during the normal menstrual cycle". Am. J. Obstet. Gynecol. 111: 160-165 - - (1.971).
61. G. LEYENDECKER, S. WARDLAW and V. NOCKE
"Experimental Studies on the Endocrine Regulations during - the Periovulatory Phase of the Human Menstrual Cycle". Acta Endocr. 71: 160-178 (1.972).
- 62 C. LONGCOPE
"Metabolic clearance and blood production rates of estrogens in postmenopausal women". Am. J. Obstet. Gynecol. 111: 778-781 (1.971).
63. J.M. DAVISON, T. LIND, P.R. ULDALL
"Planned Pregnancy in a Renal Transplant Recipient". Brit. J. Obstet. and Gynecol. 83: 518-527 (1.976)

64. M. GOLBY
"Fertility After Renal Transplantation". *Transplant*, 10: -
201-204 (1.970).
65. J.J. SCIARRA, L.H. TOLEDO, R.P. BENDEL, R.I. SIMMONS
"Pregnancy Following renal transplantation". *Am. J. Obst.
y Gynecol.* 123: 411-425 (1.975).
66. G.H. NOLAN, R.L. SWEET, R.K. LAROS, C.A. ROURE
"Renal Cadaver Transplantation Followed by Successful Preg
nancies". *Obstet. & Gynecol.* 43: 732-738 (1.974).
67. L.K. MERRILL, J.A. BOARD, H.M. LEE
"Complications of Pregnancy After Renal Transplantation In
cluding a Report of Spontaneous Uterine Rupture". *Obstet.
& Gynecol.* 41: 270-273 (1.973).
68. F.P. SHERMAN
"Impotence in Patients with Chronic Renal Failure on Dialy
sis: its Frequency and Etiology". *Fertility and Sterility*
26: 221-223 (1.975).
69. J. GONZALEZ MERLO, J. BALASCH, J.A. VANDRELL, E. DAVI y M.
MARQUEZ
"Correlación entre la biopsia de endometrio y la progesterono-

na plasmática". Comunicación al X Congreso Europeo de Fertilidad y Esterilidad. Barcelona 1.977 (Actas del Congreso en prensa).

70. J.J. ABEL, L.G. ROWNTREE and B.B. TURNER
"On the removal of diffusible substances from circulating blood by ureans of dialysis". Trans. Assoc. Amer. Physciens 28: 51 (1.913).
71. J.J. ABEL, L.G. ROWNTREE and B.B. TURNER
"On the removal of diffudible sustances from the circulating blood of living animals by dialysis. J. Pharmecol. Enp. Therapeutics I: 275 (1.914).
72. W.J. KOLFF, H.T.J. BERCK
"The actificid kidney: A dialyser with a great area". Invest. Urol. 3: 614 (1.944).
73. J.F. SASSIN, A.G. FRANZ, S. KAPEN y E.D.WEITZMANN
"The Nocturnal Rise of Human Prolactine os dependent on - - Sleep". J. Cl. Endocr. and Metab. 37: 436-440 (1.973).
74. L. SPEROFF, R.H. GLASS, N.G. KASE
"Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility" Cap. 17 pág. 62. Ed. Dthe. Williams &Wilkins co. Baltimore Maryland USA.

75. Ch.A. STROTT, Ch.M. CARGILLE, G.T. ROSS, M.B.LIPSETT
"The short luteal Phase". J. Cl. End. Met. 30: 246 -
251. (1.970).