

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Metabolismo y Nutrición



TESIS DOCTORAL

**Secreción hormonal en el sueño : una perspectiva de
aplicación**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

José Antonio Cabranes Díaz

Madrid, 2015

José Antonio Cabranes Díaz

TP
1982
124



x-52-086145-2

SECRETION HORMONAL EN EL SUEÑO: UNA PERSPECTIVA DE APLICACION

Departamento de Metabolismo y Nutrición
Facultad de Medicina
Universidad Complutense de Madrid
1982



BIBLIOTECA

Colección Tesis Doctorales. Nº 124/82

© José Antonio Cabranes Díaz
Edita e imprime la Editorial de la Universidad
Complutense de Madrid. Servicio de Reprografía
Noviciado, 3 Madrid-8
Madrid, 1981
Xerox 9200 XB 480
Depósito Legal: M-16188-1982

SECRETION HORMONAL EN EL SUENO:
UNA PERSPECTIVA DE APLICACION.

DOCTORANDO: D. JOSE ANTONIO CABRANES DIAZ
DIRECTOR: PROF. ARTURO FERNANDEZ CRUZ-LINAN

FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
MADRID, 1981

HOSPITAL CLINICO DE SAN CARLOS

de Patología General y Propedeutica Clínica
DE LA
FACULTAD DE MEDICINA DE MADRID

CATEDRATICO: PROFESOR A. FERNANDEZ-CRUZ

PROFESOR Dr. DON ARTURO FERNANDEZ-CRUZ LIÑAN, CATEDRATICO DE
PATOLOGIA GENERAL Y PROPEDEUTICA CLINICA DE LA FACULTAD DE ME-
DICINA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.

C E R T I F I C O: Que los trabajos de experimentación y Cli-
nicos, que corresponden para TESIS DOCTORAL,
han sido realizados bajo mi dirección en ésta
Catedra de Patología General y Propedeutica
Clínica, por el Licenciado en Medicina y Ciru-
gia DON JOSE ANTONIO CABRANES DIAZ, sobre el
TEMA "SECRECION HORMONAL EN EL SUEÑO:UNA
PERSPECTIVA DE APLICACION". Considerandolos
APTOS, para ser admitidos como TESIS DOCTORAL.

Madrid 27 abril 1981

El Catedrático



*A mis padres, cuyo sacrificio y
bondad, capacidad de trabajo
y generosidad, serán siempre
un ejemplo a seguir.*

AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi profundo agradecimiento al Prof. A. Fernandez-Cruz Lifián, Director de esta Tesis Doctoral, por su estímulo y ayuda. Vuestro entusiasmo y dinamismo serán siempre - un poderoso aliciente.

Al Dr. J. del Olmo Frias, Jefe del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico, por haber hecho que esta Tesis sea una realidad, facilitándome en todo momento su realización.

A los Dres. A. Charro Salgado y A. Vela Bueno: vosotros me sugerísteis este trabajo, tras cuatro años de esfuerzo - y colaboración constante llegamos a su finalización; quiero dedicaros las posibles enseñanzas que de él se puedan obtener.

A los Dres. M^a E. Rubio; A. Prensa; I. Almoguera; - J. Alcazar; I. Pablos y J. Ramos: vuestra ayuda desinteresada y permanente me ha permitido concluir este estudio, en parte también vuestro.

A las Dras. E. Bordiú; A. López-Maciá y M. Puente, por su colaboración en la realización de diferentes radioinmuno ensayos.

A todas las técnicas del Laboratorio del Servicio de Medicina Nuclear.

A la Srta. M. Carmen Gallego G^a. por su eficacia al mecanografiar este trabajo.



F E D E R R A T A S

<u>AGINA</u>	<u>- RENGION</u>	<u>PONE</u>	<u>DEBE PONER</u>
4	4º	han	ha
9	32º	por disminución de la influencia	por la influencia
11	20º, 24º y 27º	(3) (4) (5)	(1•B) (2•B) (3•B)
13	2º	(6)	(4•B)
30	27º	mital	mitad
33	11º-12º	incremento	incrementos
38			no esta pintado el hipnograma de 11h.- 14h.30'
63	20º, 21º	encontrarón	encontraron
72		anfetamina	anfetamina
73	4º	antidrepresivos	antidepresivos
77	29º	estanolamina	etanolamina
85	11º	agonista adrenérgico	agonista adrenérgico
96	15º y 21º	HGH	hGH
96	27º	5 y 11 años	5 y 13 años
99	11º	multiregistros	multirregistros
99	17º	la 2º	la 2º
100	19º, 2º, 5º, 18º	mCi/mcgr	mcCi/mcgr
		Kits	"Kits"
		Kit	"Kit"
		Kit	"Kit"

F E D E R R A T A S

<u>PAGINA</u>	<u>-</u>	<u>REGLON</u>	<u>PONE</u>	<u>DEBE PONER</u>
101		1º, 6º y 7º	Kits standard	"Kits" "standard"
103		14º	Standard	"standard"
104		10º, 12º y 14º	Kits Kit mCi/mcgr.	"Kits" "Kit" mCi/mcgr.
105		2º y 3º	350-400 mCi/mgr. 5 mCi/tubo	350-400 mCi/mcgr. 5 mCi/tubo
106		3º, 4º, 7º y 9º	Kits Kit 1,5 mCi 400 mgr/100 ml.	"Kits" "Kit" 1,5 mCi 400 mgr/100 ml.
108		14º, 19º, 20º, 22º, 25º	standard	"standard"
109		6º, 11º, 25º y 17º	standard HGH	"standard" hGH
112		2º y 23º	total 16 mcgr/ml.	total 16 mgr/ml.
113		12º	1500 - 200 r.p.m.	1500 - 2000 r.p.m.
114		6º	0,5 m.	0,5 ml.
115		4º	0,5 mCi/5,5 ml.	0,5 mCi/ 5,5 ml.
116		5º	od	of
119		18º	este dato lo hemos	estos datos los hemos
122		4º, 9º y 13º	cuadro HGH standard	cuadros hGH "standard"
125		17º	tablas A	tablas A _{1.6.7.8 y 9}

F E D E E R R A T A S

<u>PAGINA</u>	<u>REGLON</u>	<u>PONE</u>	<u>DEBE PONER</u>
126	7º y 13º	tablas A tablas A	tablas A ₂₃ y 24 tablas A _{19,20,21} y 22
131	12º	no los presentan	no lo presentan
134	14º y 15º	20,4 mU/ml y su σ de 6,51 mU/ml	20,4 mcU/ml y su σ de 6,51 mcU/ml
138	6º y 28º	prácticamente muestras normales	practicamente nuestros normales
139	10º y 29º	si si	sí sí
141	10º	sinó	sino
215	15º y 19º	sinó otro	sino otra
219	31º	paciente 1º y 2º	pacientes 1º y 2º
220	25º	adicionales	adicionales
223	4º y 5º	menos estadíos REM de forma significa tiva en nuestros hipogonadales	menos estadíos REM en nuestros hipo <u>go</u> nadales
224	15º y 19º	la restauración durante la pubertad, el mecanismo...	la instauración durante la pubertad. El mecanismo....
225	24º	en que momento	en qué momento
233	10º	pubertad retrasada, pues bien,	pubertad retrasada. Pues bien,

INDICE

	PAG.
1.- PARTE TEORICA	1
1.1. INTRODUCCIÓN	2
1.2. RITMO SUEÑO-VIGILIA	6
1.2.1. MECANISMOS NEUROLÓGICOS Y NEUROQUIMI- COS DE LOS RITMOS SUEÑO-VIGILIA Y REM NO-REM.....	8
1.3. SISTEMA NERVIOSO CENTRAL, NEUROTRANSMISORES Y RITMOS NEUROENDOCRINOS.....	14
1.4. RITMOS HORMONALES Y SUEÑO	16
1.4.1 HORMONA DEL CRECIMIENTO.....	16
1.4.1.1. SECRECIÓN DE GH RELACIONADA AL SUEÑO.....	18
1.4.1.2. DEMOSTRACION DE LA EXISTENCIA DE ESTE RITMO MEDIANTE DIVER- SAS MANIPULACIONES Y FACTORES QUE PUEDEN INFLUIR EN EL.....	24
1.4.2. GONADOTROFINAS	25
1.4.2.1 DEMOSTRACION DE LA EXISTENCIA DEL RITMO DE LH EN MUJERES ADULTAS MEDIANTE DIVERSAS MANI- PULACIONES Y FACTORES QUE PUE- DEN INFLUIR SOBRE EL PATRON DE SECRECIÓN DE ESTAS HORMONAS....	35
1.4.2.2 RELACIONES DE LA SECRECIÓN DE LAS GONADOTROFINAS CON LAS -- OTRAS HORMONAS.....	39
1.4.3. ACTH - CORTISOL	42
1.4.3.1 DEMOSTRACION DE LA EXISTENCIA DE ESTE RITMO MEDIANTE DIVER- SAS MANIPULACIONES Y FACTORES QUE PUEDEN INFLUIR EN EL.....	48

1.4.4. TIROTROFINA.....	PAG. 52
1.4.5. PROLACTINA.....	56
1.4.5.1. SECRECION DE PRL EN RELACION AL SUEÑO....	59
1.4.5.2. DEMOSTRACION DE LA - EXISTENCIA DE ESTE RITMO MEDIANTE MANI- PULACIONES Y FACTORES QUE PUEDEN INFLUIR EN EL	61
1.4.6. TESTOTERONA	63
1.4.7. ESTRADIOL.....	66
1.5. MODULADORES HORMONALES EN LA SINCRONIZACION DE LOS RITMOS SUEÑO-VIGILIA Y LIBERACION - HORMONAL	68
1.5.1. SINTESIS Y METABOLISMO DE NEUROTRANS- MISORES. MANIPULACION FARMACOLÓGICA...	68
1.5.1.1 CATECOLAMINAS.....	69
1.5.1.2 SEROTONINA.....	73
1.5.1.3 ACETILCOLINA	77
1.5.1.4 ACIDO GAMMA-AMINO BUTIRICO (GABA) GLUTAMICO y GLICINA...	80
1.5.2. NEUROTRANSMISORES MONOAMINERGICOS Y LIBERACION HORMONAL	83
1.5.2.1 SECRECION BASAL Y DESCAR- GA HORMONAL AGUDA.....	83
1.5.2.1.1. Hormona del creci- miento.....	83
1.5.2.1.2. ACTH	84
1.5.2.1.3. Prolactina	84

1.5.2.1.4	T.S.H.....	84
1.5.2.1.5	Gonadotrofi- nas.....	85
1.5.2.2	SUEÑO;CAMBIOS HORMONA- NALES ASOCIADOS.....	85
1.6.	APLICACIONES DEL ESTUDIO DE LOS RITMOS NICTAMERA- LES DE SECRECION HORMONAL.....	86
2.	MATERIALES Y METODOS	95
2.1.	MATERIALES	96
2.2.	METODOS	97
2.2.1.	RIA DE POLIPEPTIDOS Y ÉSTEROIDES	99
2.2.1.1.	LH - FSH	100
2.2.1.2.	17 β -ESTRADIOL	104
2.2.1.3.	TESTOSTERONA	106
2.2.1.4.	H.G.H.	108
2.2.1.5.	INSULINA	111
2.2.1.6.	T.S. H.	112
2.2.1.7.	CORTISOL	113
2.2.1.8.	T - 3	115
2.2.1.9.	PROLACTINA	116
2.2.2.	METODO ESTADISTICO.....	119
2.2.2.1.	RECOGIDA DE DATOS	119
2.2.2.1.1.	Datos de observación	119
2.2.2.1.2.	Datos de experimentación ...	119
2.2.2.2.	ANALISIS DE DATOS.....	122
2.2.2.2.1.	Datos de observación.....	122
2.2.2.2.1.1.	Estudio de la t	122
2.2.2.2.1.2.	Estudio de la T ² de Hotelling-Distancia de Majaranovich.....	122
2.2.2.2.2.	Datos experimentales	125

2.2.2.2.1. Estudio de la GH.....	125
2.2.2.2.2. Estudio de la t	126
2.2.2.2.3. Valoración de los porcentajes del sueño	126
3. RESULTADOS	127
3.1. NORMALES	128
3.1.1. HORMONA DEL CRECIMIENTO	128
3.1.2. PROLACTINA	129
3.1.3. GONADOTROFINAS	130
3.1.4. TIROTROFINA	131
3.1.5. CORTISOL	132
3.1.6. TESTOSTERONA	132
3.1.7. ESTRADIOL	133
3.2. NORMALES: ESTUDIO EXPERIMENTAL EN CONDICIONES BA- SALES Y POST-INFUSION DE SOMATOSTATINA	134
3.2.1. ESTUDIOS CONTROLES	134
3.2.2. INFUSION DE SOMATOSTATINA DURANTE EL SUEÑO	134
3.3. PATOLOGIAS	136
3.3.1. ANOREXIA NERVIOSA	136
3.3.2. HIPOGONADISMOS HIPOGONADOTROFICOS	138
3.3.3. PUBERTAD PRECOZ VERDADERA Y PSEUDOPUBER- TAD PRECOZ.....	139
3.4. CUADROS DE RESULTADOS	163
3.5. ANEXO TABLAS ESTADISTICAS	188

4. DISCUSION	214
4.1. ESTUDIO EXPERIMENTAL EN CONDICIONES BASALES Y POST-INFUSION DE SOMATOSTATINA	215
4.2. ANOREXIA NERVIOSA	216
4.3. HIPOGONADALES	221
4.4. PUBERTAD PRECOZ-PSEUDOPUBERTAD	224
5. RESUMEN Y CONCLUSIONES.	228
6. BIBLIOGRAFIA	241



1.- PARTE TEORICA

1.1. INTRODUCCION

Los ritmos biológicos han sido tema de gran interés tanto en ciencias básicas como en medicina clínica.

Aschoff (1) incluye dentro de la definición de ritmos biológicos el hecho de que son endógenos, que no son adquiridos por el aprendizaje, ni están codificados en el material genético, aunque tienen carácter innato y están unidos al fenotipo.

El estudio de los ritmos biológicos forma parte de la historia de la cultura humana (Gare-Luce(2). Nació con la medicina asiática; tiene claras expresiones en el pensamiento filosófico y religioso de las civilizaciones judeo-islámica, egipcia, africana, romana, cristiana, y formó parte de la vida literaria de las culturas precortesianas de América. Con la medicina hipocrática surgió el aspecto médico-higiénico. En la actualidad, fundamentalmente en la última década, el estudio de los biorritmos ha cobrado una extraordinaria importancia al poder empezar a establecer relaciones entre el ritmo de secreción de las hormonas y el ritmo vigilia-sueño.

Con gran frecuencia los ritmos biológicos adoptan un patrón similar o cercano al ritmo día-noche por lo que Halberg (3) propuso el término circadiano (proviene del latín "circadiem": en torno a un día) para este tipo de ritmos.

Una de sus principales características es que, independientemente del sistema biológico en que se les estudie, presentan propiedades análogas, como son:

- En condiciones ambientales constantes la oscilación circádica persiste, aunque, cuando se desliga del ciclo nictameral, la longitud del período circadia

- -

no no es exactamente de 24 horas (Hoffman(4)).

- En condiciones ambientales constantes, la amplitud de la oscilación circádica va reduciéndose de forma gradual. (Aschoff(5)).
- La ritmicidad circadiana puede estar influida por estímulos externos de tal forma que estos pueden:
 - reestablecer los ritmos amortiguados.(Bünning (6)).
 - aumentar o disminuir la longitud del período circádico (Hoffman(4)).
 - imponer un ritmo diferente al natural.(Pittendrigh(7)).
 - provocar la aceleración o retardo en la aparición del ciclo circádico siguiente.(De Coursey (8)).
- Posee mecanismos homeostáticos muy poderosos, existiendo una gran estabilidad de la frecuencia de la oscilación.(Pittendrigh(7)).

Acabamos de ver como los ritmos circadianos conocidos tienen propiedades comunes, lo que induce a pensar que también to dos ellos están regulados por mecanismos comunes. La organización funcional de esta ritmicidad comprende tres estadios:

- I) Generación del ritmo.
- II) Acoplamiento entre el oscilador circádico y los efectores en los que se manifiesta la ritmicidad.
- III) Acoplamiento entre el medio externo y el oscilador circádico.

I) El ritmo parece ser que está generado por un conjunto de mecanismos, que rigen las características endógenas de la oscilación, localizados en unas determinadas estructuras del organismo. Esta hipótesis donde mejor se ha podido comprobar es en invertebrados, dado el pequeño número de elementos neuronales que poseen (Brady(9)).

Queda por resolver si a cada uno de los diversos ritmos circádicos corresponde un oscilador diferente, o si existe -- una región de gobierno central de la ritmicidad.

En cuanto a la naturaleza de los mecanismos que generan la oscilación circádica hay que decir que, por el momento, se desconoce, aunque existen diversos postulados tales como que la oscilación es mantenida por la acción de péptidos intracelulares de actuación cíclica sobre la membrana celular (Strumwasser(10); por cambios rítmicos en la síntesis de proteínas (Ehret y Truco (11), etc.

II) La ritmicidad producida en el oscilador llega a las estructuras efectoras a través de unas vías de comunicación que varían según los distintos ritmos circadianos. La transmisión, en su última etapa en la ritmicidad del eje hipotálamo-hipófisis-órganos efectoras, se lleva a cabo mediante secreción hormonal, sustancias neuroquímicas o fibras nerviosas.

III) En el humano y, en general, en los vertebrados superiores, existen una serie de componentes del complejo social en que se desarrolla la vida cotidiana susceptibles de modificar los ritmos circadianos, (Aschoff(12)), aunque aún se ignora en muchos casos cuales son los receptores y las vías correspondientes a estos variados patrones de información aferente. Entre ellos, es la iluminación ambiental una de los más estudiados,

habiéndose buscado los receptores y vías que conducen la información luminosa al oscilador circádico, pareciendo que los fotorreceptores retinianos son los traductores conectados con las estructuras generadoras de la oscilación, aunque en el vertebrado superior se ignora cual es la vía que comunica al fotorreceptor con el oscilador (Serrano P.A. y cols.(13).

1.2. RITMO SUEÑO-VIGILIA

El sueño.-

En los primeros años de la década de los 50 - los conocimientos sobre el sueño experimentaron un cambio decisivo cuando Aserinsky y Kleitman (14,15) observaron que el hombre, al dormir, muestra descargas de movimientos oculares rápidos cada 90-100 min., identificando de esta manera dos tipos de sueño, el llamado sueño R.E.M. y el sueño no-R.E.M. Este último está caracterizado por un enlentecimiento progresivo del E.E.G., al tiempo que las funciones corporales experimentan una disminución progresiva. Comprende las fases que en la terminología al uso se definen como I, II, III y IV, que se caracterizan porque al enlentecimiento del E.E.G. se suman grafoelementos típicos de cada fase: - ondas agudas en el vértice en la fase I, husos sigma y complejos K en la fase II; las fases III y IV se definen por la presencia - de ondas lentas de gran voltaje en cantidades progresivamente mayores hasta ocupar más del 50 % del trazado (Fig.1). El sueño -- R.E.M. está definido por la desincronización del E.E.G., movimientos oculares rápidos de aparición, fundamentalmente, en forma de salvas, y relajación de la musculatura estriada.

La distribución de las distintas fases del sueño en un adulto joven normal no es uniforme a lo largo de la noche: en la - primera mitad predominan las fases III y IV, mientras que en la se - gunda lo hacen las fases R.E.M. y II. La duración total del sueño y la distribución porcentual de las distintas fases cambian con la edad. La fase que más tiempo ocupa, en el sueño del adulto joven, es la II que supone del 45-50 %; en fase R.E.M., se pasa alrededor del 22-25 %; las fases III y IV en conjunto suman algo más del 20%, pasando el resto del tiempo en fase I (del 2 al 4 % aproximadamente) y despierto. La duración total del sueño se reduce progresivamente desde el nacimiento a la vejez. El sueño del niño es más rico en - fases R.E.M. III y IV, disminuyendo éstas a medida que nos vamos acercando a la senectud.

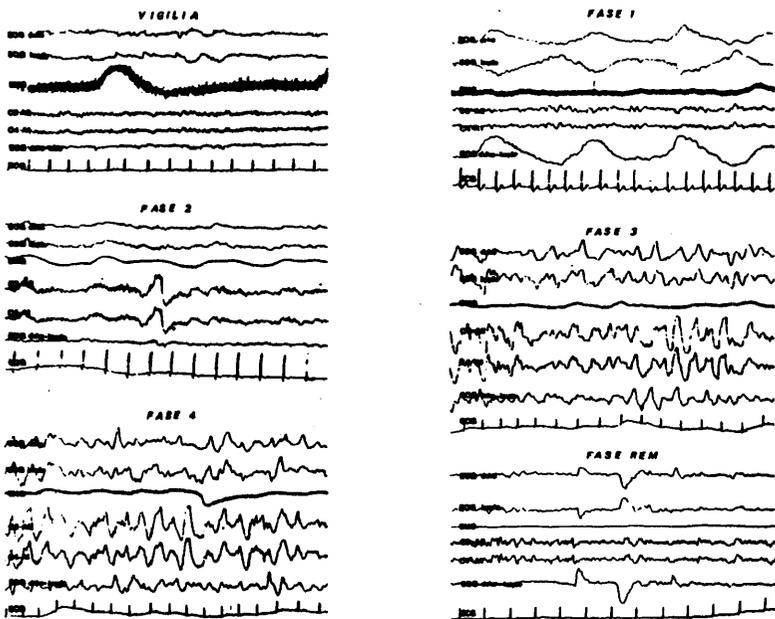


FIG. 1 FASES DEL SUEÑO

Aserinsky y Kleitman comprobaron que al despertar al individuo en fase R.E.M., casi siempre comunicaba algún ensueño, relacionando de esta manera la actividad onírica con esta fase. Por otra parte, se asoció el descanso físico con las fases de sueño lento (III y IV). Kleitman(16) sugirió que la alternancia entre el sueño III y IV y el sueño R.E.M. forma parte de un ciclo básico de actividad-descanso que afecta al sistema nervioso durante las 24 horas del día y por tanto que a este ritmo ultradiano - (90-100 min.) se le debe considerar distinto al ritmo sueño-vigilia.

El ritmo sueño-vigilia, de periodicidad circadiana en el adulto, tiene varios cambios importantes en el humano en relación con la etapa evolutiva de su vida: por un lado, la duración total del sueño, como ya hemos mencionado antes; por otro, el tiempo diferente que ocupa cada una de las fases en su transcurso, y por último, la diferente periodicidad con que aparece el sueño. El recién nacido duerme en varios ciclos distribuidos a lo largo de las 24 horas (sueño polifásico) mientras que el adulto concentra sus cuatro o seis ciclos de sueño (ciclo=sucesión R.E.M.-no R.E.M.) en un período único cada 24 horas (sueño monofásico). Es decir, el sueño del recién nacido tiene una periodicidad ultradiana en tanto que en el adulto se produce con una ritmicidad circadiana (Weeb(17)).

1.2.1. MECANISMOS NEUROLOGICOS Y NEUROQUIMICOS DE LOS RITMOS SUEÑO-VIGILIA y R.E.M., NO-R.E.M..

La sucesión periódica de estos dos estados y, dentro del sueño, de sus dos variedades, responde a la alternancia en el funcionamiento de distintas zonas del S.N.C..

Von Economo (18) estudiando enfermos con encefalitis llegó a observar que aquellos que tenían lesión inflamatoria a nivel de la pared posterior del tercer ventrículo, presentaban somnolencia como síntoma principal, mientras que pacientes con lesión en el hipotálamo rostral, eran insomnes. De estas observaciones concluiría que en el hipotálamo anterior existe un sistema de sueño y uno de vigilia en el posterior. Estudios posteriores de Ransom (19), provocando lesiones en el cerebro de monos, y Nauta (20), en ratas, confirmaron las observaciones de Von Economo. Nauta lesionando la zona posterior del hipotálamo obtenía somnolencia que era más o menos absoluta en relación a la extensión de la lesión. Cuando la producía en la zona más rostral del hipotálamo (zona supraquiasmática y óptica) verificó el establecimiento de insomnio. Por último, en un intento para establecer el mecanismo de relación del centro del sueño con el del despertar, lesionó en la misma intervención ambas zonas hipotalámicas produciendo somnolencia, que no se diferenciaba de la conseguida al lesionar el centro de la vigilia. Estos resultados le llevaron a pensar que el sueño no es producido por inhibición directa del centro del sueño sobre el cortex.

Comparando Nauta su punto de vista con el de las escuelas de Von Economo y Ransom, concluyó que está de acuerdo con Von Economo en que ciertas estructuras del hipotálamo rostral tienen importancia fundamental en el establecimiento del sueño pero no, en que estas estructuras puedan causar sueño por una inhibición activa de la corteza o de otras partes del S.N.C.. A este respecto, está totalmente de acuerdo con la escuela americana, que piensa que el sueño resulta de la exclusión funcional del centro de la vigilia. Mientras que Ransom aboga por la hipótesis que los períodos de sueño aparecen como consecuencia de la disminución de la actividad del centro de la vigilia, Nauta cree que se producen por disminución de la influencia inhibitoria del centro del sueño.

Posteriormente se han realizado estudios sobre la re-

gión pre-óptica para determinar su papel en el sueño, viéndose - que su estimulación produce sueño lento (Sterman y Clemente (21), en tanto que su lesión causa insomnio (McGinley y Sterman (22) aun que no total, sino más bien una fragmentación del mismo, alternándose (22) el ciclo R.E.M. no-R.E.M., que persistía (Lucas y Sternan (23).

Nos queda por mencionar el papel del sistema reticular activador en el control del ritmo sueño-vigilia. Fueron, Segundo y cols. (24) y Moruzzi y Magoun (25) los primeros en comprobar que la estimulación en esta zona (S.R.A.) despertaba a gatos y monos dormidos y que se producía una activación en el registro eléctrico, es decir, la aparición de un ritmo rápido de bajo voltaje. Feldman y Waller (26) disociaron "activación" cortical y "arousal" conductual intentando determinar cual era el papel del hipotálamo posterior y del sistema reticular activador. Para ello lesionaron bilateralmente esta zona hipotalámica y pusieron electrodos estereotáxicos en el S.R.A. mesencefálico, provocando, como era de esperar, somnolencia. A continuación, estimularon eléctricamente el S.R.A. obteniendo un registro rápido de bajo voltaje, aunque los animales seguían somnolientos (solo observaron extensión de la cabeza y piernas, sin que en ningún momento hubiese indicios de orientación visual y/o auditiva). Por otro lado, cuando las lesiones se provocaron en el S.R.A., el patrón E.E.G. era más lento, mostrando incluso cambios correlacionados con la conducta, que, por otro lado, no se modificó en lo que respecta al ritmo sueño-vigilia. De ambos experimentos dedujeron, que el hipotálamo se ocupa del aspecto conductual del sueño y despertar, en tanto que el S.R.A. lo hace del electrocortical, así como que, el hipotálamo tiene un papel predominante en lo que respecta al ritmo sueño-vigilia.

Hasta aquí hemos revisado los mecanismos neurofisiológicos que rigen el ritmo sueño-vigilia; ahora vamos a exponer los mecanismos básicos que regulan la alternancia entre sueño no-R.E.M. y R.E.M.

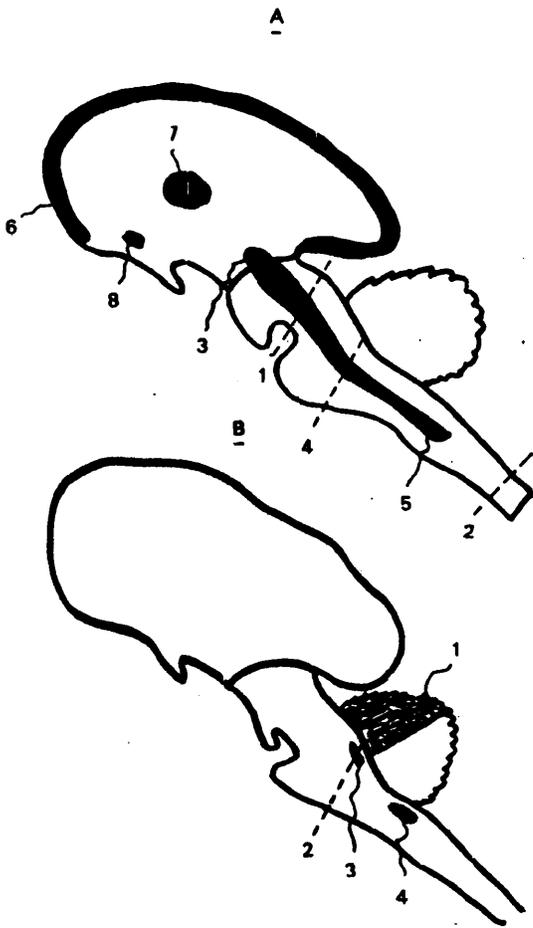
Jouvet (27), trabajando en gatos a los que producía - diversas lesiones cerebrales, llegó a la conclusión de que el neo cortex era responsable o al menos intervenía en la aparición del sueño no-R.E.M.-, ya que, cuando lo lesionaba, no aparecía éste y que la formación reticular situada en los núcleos del puente era responsable de la fase R.E.M., ya que, cuando coagulaban el núcleo caudal del puente, la parte posterior del oral y la superior del - de Bekhterev, desaparecía esta fase.

Recientemente Moruzzi (28), ha publicado una revisión sobre el tema con los siguientes resultados: (Fig. 2).

- haciendo transección mesencefálica (1) pro vocaba somnolencia constante del animal - que tenía un sueño con alternancia de fases no-R.E.M.- R.E.M.. Cuando hacían una transección espinal (2) no producían ninguna alteración del ritmo vigilia-sueño; luego la in fluencia tónica capaz de mantener el ciclo no-R.E.M.- R.E.M. tie ne su origen por debajo del mesencéfalo, pero por encima de la - médula espinal.

- cuando extirpaba el lóbulo anterior del ce rebelo (3) se producía una rigidez extenso ra que desaparecía cuando el animal entra- ba en fase R.E.M.. Esta hipotonía muscular que vence a la rigidez extensora provocada por dicha lesión también desaparecía al reali- zar una sección caudopontina (4) lo que indicaría una regulación de la hipotonía por mecanismos localizados en la parte anterior - del puente.

- lesiones en el "Locus Coeruleus" (5) produ cían la desaparición de la fase R.E.M.



(tomado de Moruzzi 1975)

FIG. 2 TRANSECCIÓN MESENFÁLICA

- lesiones en los núcleos vestibulares
(6) hacían desaparecer los movimientos oculares rápidos de los ojos y las mioclonías que se producen en fase R.E.M.

Resumiendo, se puede concluir que el ritmo sueño-vigilia parece tener un modulador localizado en la región de hipotálamo anterior, mientras que el ciclo R.E.M.- no-R.E.M. parece depender de la actividad de una serie de núcleos localizados en la región mesencefálica pontina del tallo cerebral.

Por otra parte hay hipótesis basadas en datos experimentales que tratan de explicar esta periodicidad por mecanismos neuroquímicos. La más sistemática es la de Jouvet (29:30), que ha elaborado una teoría colinérgica y monoaminérgica que puede sintetizarse así:

el sueño no-R.E.M. se inicia por medio de la liberación de la serotonina en los núcleos anteriores del rafe medio del tronco cerebral; éste mismo sistema serotoninérgico (neuronas de la parte caudal del rafe) inicia los mecanismos del sueño R.E.M. mandando impulsos a la parte caudal del "Locus coeruleus" en donde se encuentran los cuerpos celulares de las neuronas colinérgicas y noradrenérgicas responsables de ejecutar los mecanismos del sueño R.E.M.. La vigilia, por su parte, tendría una regulación noradrenérgica.

Drucker y cols., en una serie de trabajos (31:32) parecen poder correlacionar el control del sueño R.E.M. con la síntesis de proteínas. Mediante un sistema de cánula "push-pull" obtienen perfusados de la formación reticular mesencefálica de gatos durante 21 horas, mostrando que se produce una liberación cíclica de proteínas y que los picos de ésta se corresponden con aquellos períodos del día en los cuales aparece mayor cantidad de sueño R.E.M., viendo que, cuando se privaba de éste, el ritmo de proteínas desaparece. Otra prueba que los autores presentan sobre el papel importante que juegan las proteínas sobre la periodicidad del sueño R.E.M. es la demostración de que los concentrados de proteínas obtenidas de gatos dormidos pueden inducir el ciclo

en gatos despiertos. Por último, han confirmado este papel, demostrando que la administración de inhibidores de la síntesis de proteínas bloquea el sueño R.E.M. (Aguilar Jimenez(33)).

1.3. SISTEMA NERVIOSO CENTRAL -NEUROTRANSMISORES Y RITMOS
NEUROENDOCRINOS.

En la actualidad es aceptado que, el S.N.C. controla la secreción de las hormonas antehipofisarias mediante mecanismos de naturaleza neurohumoral. Aunque todavía existe una cierta confusión sobre cual es el papel preciso de ciertos neurotransmisores, es indudable que participan en la modulación de la secreción de todas las hormonas de la hipófisis anterior.

Muchas son las sustancias presentes en el S.N.C. tales como: la acetilcolina, histamina, ácido gamma amino butírico (G.A.B.A.), sustancia P, taurina y endorfinas, que pueden ser consideradas como neurotransmisores, aunque, sin embargo, sólo las aminas biogénicas, noradrenalina, adrenalina y dopamina, han sido estudiadas de manera exhaustiva en relación con la función hipotálamo-hipofisaria.

El mecanismo de interacción entre las hormonas hipotálamo-hipofisarias y los neurotransmisores todavía no está bien definido, existiendo diversas teorías, si bien la más comúnmente aceptada la podríamos esquematizar de la siguiente manera. (Fig.3)

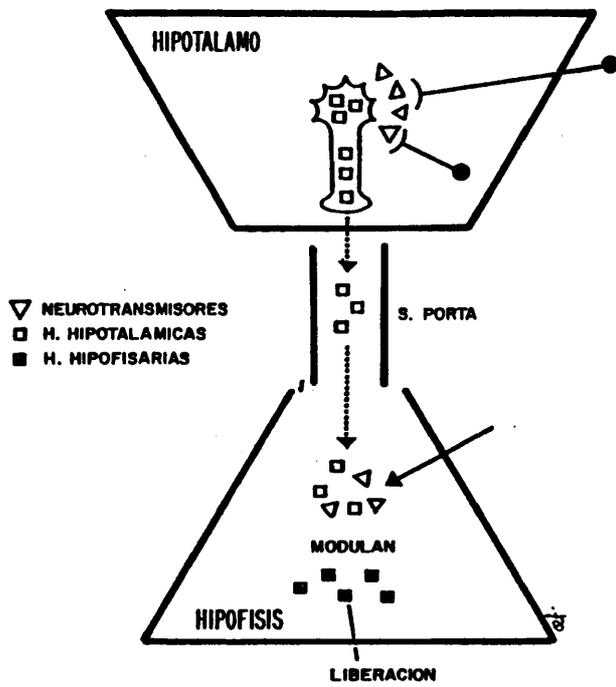


FIG. 3 INTERACCION NEUROTRANSMISORES:
LIBERACION HORMONAL

Los neurotransmisores producidos por las neuronas extra o intrahipotalámicas son liberados a nivel de la sinapsis con una hormona peptidérgica hipotalámica, modulando de esta manera - el paso de las hormonas hipotalámicas a través del sistema porta a la adenohipófisis donde regularán a su vez la secreción de las hormonas de la hipófisis anterior. Por otra parte dichos neuro- - transmisores podrían actuar de manera directa sobre la hipófisis, regulando directamente de esta manera la secreción de determinadas hormonas.

1.4 RITMOS HORMONALES Y SUEÑO

Como consecuencia de los trabajos realizados sobre este tema durante esta última década, se ha llegado a la conclusión de que en personas sanas todas las hormonas adenohipofisarias, al menos en algunos momentos de la vida (LH y FSH) o durante el - transcurso de ella (ACTH, PRL, GH, y TSH), presentan un ritmo de secreción circádico relacionado de alguna manera con el ciclo -- sueño-vigilia.

Vamos a describir ahora los conocimientos que existen hasta la actualidad sobre la relación que hay entre la secreción circadiana de cada una de las hormonas hipofisarias y el ritmo --- sueño-vigilia y las diferentes características de estos ritmos hor- monales.

1.4.1. HORMONA DEL CRECIMIENTO

Es conocido desde la década de los 60 (Roth y cols. (34), Quabbe y cols. (35) Glick y Goldsmith (36), que los niveles de

GH fluctúan en el transcurso del día, produciéndose picos secretorios que oscilan entre 5 y 8. El número y la amplitud de estas ondas de GH están, en parte, relacionadas con la edad, siendo más amplias y más frecuentes en la adolescencia, para ir disminuyendo con el paso de los años. Finkelstein y cols(37) muestran que la transición de la pubertad temprana hacia la adolescencia se acompaña de un aumento en el número de pulsos secretorios (unas 8 ondas a lo largo de las 24 horas del día).

Cuál o cuales son las causas o el origen de la aparición de estos picos secretorios, no está totalmente definido; si bien, se le da fundamental importancia a la existencia de un ritmo inherente en el S.N.C. que controla la secreción de GH; tal -- ritmicidad puede estar condicionada por la ingesta de comida (-- Glick y Goldsmith(36), por el sueño (Takahashi y cols(38), por el ejercicio (Hunter y cols(39), por el "stress" (Schalch y Reichlin (40), por la hipoglucemia post-pandrial (Parker y Rossman(41), etc; aunque, sin embargo, en una cuidadosa revisión hecha por Spitz y cols.(42), se indica que la mayor parte de las ondas son espontáneas.

También se ha demostrado que los cambios fisiológicos de glucosa, aminoácidos o ácidos grasos libres no afectan los niveles de GH (Reichlin(43). De igual forma se hicieron estudios para comparar el ritmo de secreción de GH con el de otras hormonas hipofisarias o de sus glándulas diana, tanto en humanos (Alford y cols.(44-45-46) como en ratas (Martin y cols.(47), Willoughby y -- cols.(48), habiéndose constatado la independencia de la secreción pulsátil de GH respecto a la de otras hormonas (TSH, PRL, Cortisol, Corticosterona).

1.4.1.1. SECRECIÓN DE GH RELACIONADA AL SUEÑO

Si consideramos los mecanismos centrales para la regulación de GH, podemos relacionar claramente la liberación de esta hormona con el sueño; sin embargo, en una revisión hecha por Willoughby y cols.(48) se llega a la conclusión que esta asociación ha sido sobreenfatizada. Habrá que saber si ambos acontecimientos son interdependientes o si están solo asociados temporalmente. Si es cierto que existe un mecanismo neural común, tal como que centros subcorticales controlen, por una parte, el fenómeno cortical del sueño iniciando la aparición de ondas lentas (SWS) y, por otra, el fenómeno hipotalámico de liberación de GH-RH y, consecuentemente, la liberación de GH hipofisaria (Parker y cols.(49); o, alternativamente, que la actividad neocortical inhiba la secreción de GH y que, cuando se inicia el sueño profundo, el hipotálamo escape al control cortical liberándose GH-RH y, consecuentemente, GH (Honda y cols.(50), en cada episodio de ondas lentas (SWS) debería aparecer liberación de GH, así como deberíamos esperar alguna correlación entre el tiempo de duración de SWS y los niveles de GH.

Vamos ahora a hacer una pequeña revisión sobre los datos que hablan a favor de esta correlación y los que están en contra.

Aunque el aumento de secreción de GH durante la noche fué puesto en evidencia por Quabbe y cols, (35), Hunter y Rigal (51) etc., fueron Takahashi y cols.(38) los que informaron sobre la asociación del comienzo de sueño profundo (SWS) y la liberación de GH, ocurriendo este fenómeno durante las primeras horas del mismo en personas con ciclo normal sueño-vigilia (Honda y cols.(50). El perfil secretorio lo podemos observar en la figura 4.

Estos estudios fueron confirmados por Parker y cols. (49), Sassin y cols.(52), etc., mostrando éste último que la secre

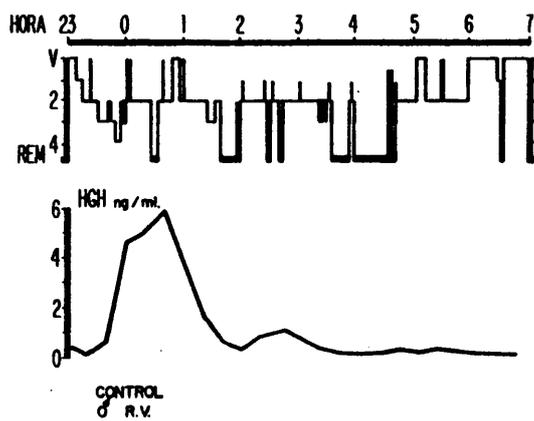


FIG. 4 PERFIL SECRETORIO DE GH DURANTE EL SUEÑO

ción de GH ocurría durante el SWS del primer ciclo, así como que el aumento en los niveles de esta hormona eran muy parecidos de una noche a otra en el mismo sujeto.

- Takahashi y cols.(38), Quabbe y cols.(53) observan - que cuando se retrasa el sueño y, más concretamente, la iniciación del SWS se retrasa de igual forma la liberación de GH y, por otra parte, si se interrumpe el sueño prematuramente, dicha liberación no ocurre.

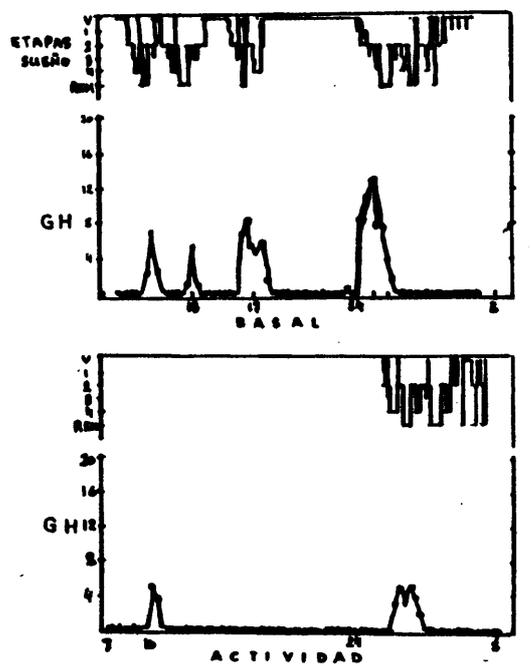
- Sassin y cols.(54), constatan que, provocando deprivación de sueño profundo (estadios 3-4), disminuye - la cantidad de GH liberada; sin embargo, este trabajo no es estadísticamente significativo.

- Erlich y cols.(55) estudiaron el patrón de secreción de GH, durante 24 horas en individuos normales en estado de "actividad" y en estado "basal". Todos los individuos secretaron GH inmediatamente después de comenzar el sueño. La mayor diferencia de secreción se encontró durante las 16 horas del día, existiendo un mayor número de picos secretorios en los días "basales", pudiéndose comprobar que dicho aumento corresponde a -- las siestas que estas personas hacían en dichos días.(Fig. 5).

- Finkelstein y cols.(37) observan que los niños que tienen un aumento absoluto y porcentual de sueño de ondas lentas, muestran también un aumento en la liberación de GH a lo largo de las 24 horas.

- Dunleavy y cols.(56) llaman la atención sobre el - aumento conjunto de sueño de ondas lentas y liberación de GH cuando existe un aumento en la demanda metabólica.

- Jacoby y cols.(57) han encontrado que, al inyectar en monos 5.OH-Trp, les inducen un aumento conjunto de SWS y de GH.



(tomado de Erlich y cols. 1974)

FIG. 5 PERFIL SECRETORIO DE GH:
"BASAL" Y "ACTIVIDAD"

- Parker y cols. (58) han observado que con el ayuno se produce un aumento de ondas lentas en el sueño, así como un aumento concomitante de la liberación de GH.

- Pawel y cols. (59) estudiaron en adultos jóvenes la secreción de GH tomando muestras de sangre cada 5 min. y haciendo un registro EEG simultáneo, sacando en conclusión que los acontecimientos transicionales entre la vigilia y el sueño no son suficientes para producir liberación de GH, ocurriendo ésta cuando comienza la actividad electrocortical lenta sincrónica (estadios 3 y 4).

Hasta aquí hemos visto datos que apoyan la asociación de estos dos episodios, sin embargo, es preciso dejar claro que la presencia de ondas lentas y la liberación de GH en muchas ocasiones ocurren de manera independiente.

- Parker y cols. (49) observan que la presencia de ondas lentas no siempre se asocia con liberación de GH, sobre todo en la última parte de la noche.

- Karacan y cols. (60) en un estudio hecho con privación de SWS concluyeron que la cantidad de SWS no determina la concentración de GH liberada durante el sueño.

- Weitzman y cols. (61) llegan a la conclusión de que no se puede demostrar una correlación entre la iniciación de la liberación de GH y la duración de los estadios 3 y 4 del sueño.

Una serie de autores describen la existencia, en diversas enfermedades, de una disociación entre la anormalidad de la secreción de GH y la de aparición de ondas lentas:

- Síndrome de Cushing en remisión (Krieger y Gewitz - (62).

- Algunos casos del síndrome de Nelson (Krieger y Glick(63).
- Lupus eritematoso sistemático (Krieger y Glick (63) (pacientes que toman esteroides).
- Enfermedad de Addison (Krieger y Glick (63)
- Síndrome de deprivación maternal (Powell y cols.(64)

Por último, otra serie de autores han comprobado la posibilidad de provocar una disociación entre la liberación de GH y la aparición de SWS con diversas sustancias, disminuyendo la liberación de GH:

- Ácidos grasos libres (Lucke y cols.(65).
 - Imipramina
 - Clorpromazina
 - Fenobarbital
- } (Takahashi y cols.(38).
- Fluorazepan (Rubin y cols.(66).
 - Infusión aguda de altas dosis de glucosa (Lucke y Glick.(67 y 68).
 - Ciproheptadina (Dammaco y cols.(69).
 - Somatostatina (Parker y cols.(70).
 - Clomifeno (Perlow y cols.(71).
 - Medroxiprogesterona (Lucke y Glick (67).

aumentando la liberación de GH:

- 5OH-Trp (Jacoby y cols.(57).
- Metisergida (Mendelson y cols.(72).

1.4.1.2 DEMOSTRACION DE LA EXISTENCIA DE ESTE RITMO
MEDIANTE DIVERSAS MANIPULACIONES Y FACTORES
QUE PUEDEN INFLUIR EN EL.

Weitzman y cols. (73) pudieron demostrar la estabilidad y reproducibilidad de la liberación de GH en individuos noruegos durante las cuatro estaciones del año en el Artico, viendo -- que no se modificaba ningún parámetro de los hasta ahora dichos en función de la estación del año.

Krieger y Glick (74) estudiaron las posibles modificaciones en la liberación de GH en personas ciegas, viendo que - existía una disminución en relación con SWS; sin embargo, la secreción total era normal a las 24 horas, por lo que hay que pensar, en todo caso, que la pérdida del ciclo luz-oscuridad es lo - que provoca la alteración en los patrones de liberación de GH, ya que Weitzman y cols. (75), estudiando otro grupo de siete ciegos, - encontraron que cinco presentaban una elevación significativa de GH en relación con SWS mientras que sólo dos, que tenían un patrón de sueño muy anormal, no tenían o era muy pequeña la elevación de GH. La discordancia existente entre ambos trabajos la explica el propio Weitzman aludiendo al patrón de sueño, muy anormal que tenían los ciegos estudiados por Krieger y Glick.

En cuanto a los factores que pueden o no influir sobre la liberación de GH nocturna, podemos decir que esta secreción no tiene relación con los cambios en la concentración de insulina, - glucosa, ácidos grasos libres y cortisol en plasma (Quabbe y cols. (35 y 53); Takahashi y cols. (38), Parker y Rossman (76); que no está influida por el ejercicio realizado pre-sueño (Zir y cols. -- (77); ni por el bloqueo de los alfa o beta receptores (Lucke y -- Glick (68); ni por infusión aguda o crónica de glucosa (Goldsmith y Glick (78); Parker y Rossman (76).

Hay diversos informes del efecto de los corticosteroides

des sobre la liberación de GH y el sueño. Eatsman y Lazarus (79) - observaron en niños que las dosis altas y crónicas abolen esta se creción y cuando son bajas o altas pero agudas la deprimen. Krieger y cols. (80) informan que la secreción de GH, en cuatro hombres normales, no fué afectada por la infusión de cortisol, comenz ando ésta de 1 a 3 horas antes del inicio del sueño, a una dosis suficiente como para elevar los niveles 17 OHCS en plasma por encima de 50 µgrs. %.

Evans y cols. (81) administran 1 mg. de alfa 1-24 corticotrofin Zn en la mañana anterior al test en 6 hombres, observando una elevación sostenida de los corticoides plasmáticos durante toda la noche, una abolición del pico de GH, asociado al - SWS temprano, sin ninguna alteración del patrón del EEG del sueño.

Vemos, pues, que la extensión en la exposición de esteroides a altas concentraciones es importante para determinar el efecto sobre GH.

En cuanto a la relación que pueden tener las monoaminas sobre la secreción de GH relacionada con el sueño, Imura y cols. (82), señalan que son los neurotransmisores serotoninérgicos los que están más involucrados. Mendelson y cols. (72) informan que la metisergida aumenta la secreción nocturna de GH. Imura y cols. (82); Takahashi y cols. (38), que la imipramina disminuye dicha secreción.

1.4.2. GONADOTROFINAS

Al igual que las otras hormonas hipofisarias, las gonadotrofinas presentan un patrón de secreción episódico a lo largo de las 24 horas del día, que no parece tener una relación muy directa con el ciclo sueño-vigila en niños o adultos, con la posi

ble excepción de una disminución en su secreción en la mujer, durante las tres primeras horas del sueño (Kapén y cols.(83), y el aumento que se produce con el sueño en la etapa puberal y pre-puberal tardía.

Hasta el año 1972, en el que el grupo de Weitzman abordó este tema, existían una serie de estudios previos que definían un posible patrón circadiano o ultradiano de la secreción de LH en el hombre; sin embargo, sus hallazgos discrepaban (Falman y Ryan(84); Franchimont(85); Burger y cols.(86); Nankin y Troen (87); Rubin y cols.(88).

Weitzman y su grupo, empleando la técnica de recogida de muestras cada 20 minutos durante las 24 horas del día y registrando electroencefalograficamente al mismo tiempo las diferentes fases del sueño, estudiaron el patrón de secreción de LH en diferentes grupos de sujetos normales:

- niños prepuperales
- muchachas y jóvenes puberales
- hombres adultos jóvenes
- mujeres adultas durante diferentes fases del ciclo menstrual.

Niños prepuperales: Boyar y cols.(89) describieron el patrón de secreción de estos niños, encontrando una secreción episódica muy poco acentuada en relación a la edad puberal o adulta; las concentraciones de LH en esta etapa eran más bajas y además no había ninguna diferencia entre la secreción diurna y la nocturna.

Sin embargo, Parker y cols.(90), estudiando dos sujetos prepuperales observaron que aparecía el incremento de la secreción de LH al iniciarse el sueño. Teniendo en cuenta que los pacientes de Boyar eran más jóvenes que los de Parker, Judd y cols.(91), pensando que los pacientes de Boyar pudieran representar una fase temprana en el espectro de la prepubertad, estudiaron diez --

pacientes, que dividieron en dos grupos, uno formado por niños de 6 a 10 años, y otro con niños de 13 a 14 años, durante dos noches consecutivas, en las que tomaron muestras de sangre cada 30 minutos desde las 18 horas hasta las 6 de la mañana. De este estudio sacaron en conclusión que el grupo de menor edad, que eran todos prepubertales por exámen físico y porque los niveles de LH y T durante el día se encontraban en el rango de este estadio, presentaban el mismo patrón que el descrito por Boyar; en tanto que el grupo de mayor edad lo tenía tal y como había informado Parker. Todo lo descrito queda reflejado en la Figura 6. Este estudio confirma de nuevo la hipótesis de que la maduración progresiva -- del eje SNC-Hipotálamo-Hipofisario es el factor dominante en la iniciación de los cambios somáticos de la pubertad; así como la demostración de que los muchachos pueden estar en pubertad hormonal aunque aún no hayan alcanzado la física.

Jóvenes Puberales: Cuando aparece la pubertad, la secreción de LH adquiere una forma característica (Boyar y cols. (89) consistente en un aumento en las concentraciones medias de esta hormona durante el período de sueño, siendo los picos secretorios, durante esta fase del sueño, de mayor amplitud progresando ésta sincrónicamente con la pubertad, para, a continuación, ampliarse también considerablemente los picos que se producen en la vigilia. En general, en esta época, el número y la amplitud de los picos secretorios es mayor que en los adultos tanto en vigilia como en sueño, Sin embargo, sigue existiendo una diferencia en la concentración media de LH entre estas dos fases del ciclo, como al principio de la pubertad. Estas diferencias inequívocas entre ambos estadios -- son las mismas en la mujer y en el hombre, (Figura 7). También se ha demostrado que este aumento en la secreción de LH durante la noche estaba relacionado directamente con el sueño y hay un retraso concomitante en el comienzo del aumento de la secreción de LH. Se ha podido comprobar que, en general, existe una relación entre el número de episodios secretorios y el de ciclos de sueño. El intervalo entre los episodios secretorios de LH viene a ser unos -- 70-90 min., aproximadamente igual (80-90 min.) que el existente --

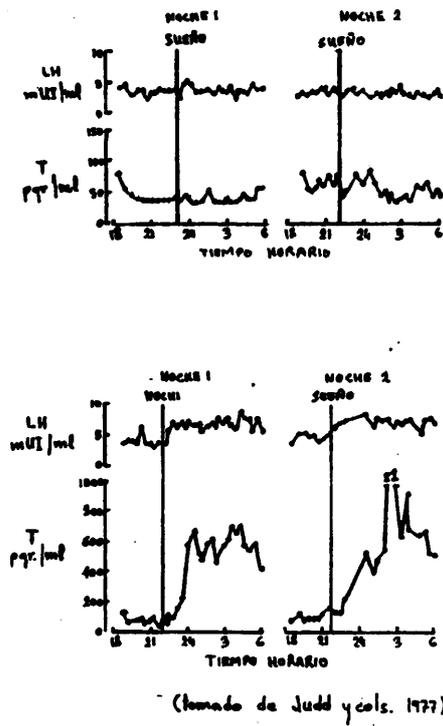
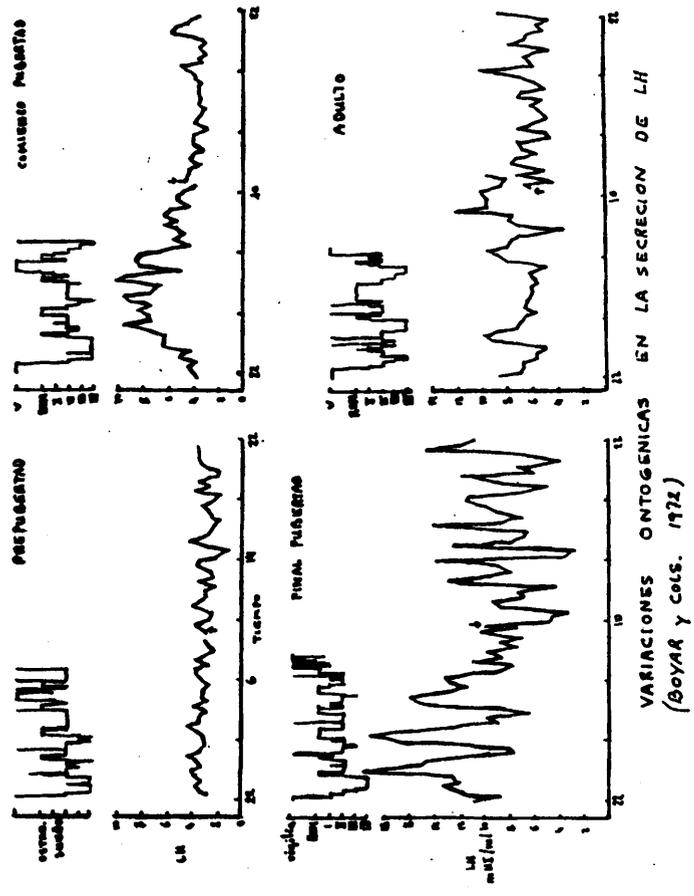


FIG. 6 PATRONES SECRETORIOS DE LH Y T EN PREPUBERTAD TEMPRANA Y TARDIA



VARIACIONES ONTOGENICAS EN LA SECRECION DE LH
(BOYAR y cols. 1972)

FIG. 7 VARIACIONES ONTOGENICAS EN LA SECRECION DE LH

entre los ciclos R.E.M.-No-R.E.M. En conclusión, los autores piensan que la secreción de LH se inicia durante el sueño no-R.E.M., terminando el episodio en la proximidad o en el inicio del sueño R.E.M..

Varones adultos normales: Este grupo fué estudiado por Boyar y cols.(89), los cuales encontraron las características siguientes:

- La amplitud de los episodios secretorios ha vuelto a disminuir, con unas elevaciones rápidas y declinando la onda de forma más lenta.

- El número de estos episodios viene a ser de unos 12 en el transcurso de las 24 horas, ocurriendo un tercio aproximadamente durante el periodo de sueño.

- De nuevo desaparece la relación secreción de LH y sueño. Sin embargo, Rubin y cols.(88) habían informado que las concentraciones de LH en el hombre durante el sueño eran un 14 % más grandes durante los periodos R.E.M., comparadas con otras fases del mismo.

El patrón secretorio de las gonadotrofinas durante el sueño en adultos queda representado en la Figura 8.

Mujeres adultas normales durante diversas fases del ciclo menstrual: Antes de exponer las características de la secreción de LH a lo largo de las 24 horas de un día, creemos oportuno señalar los estudios de Dyrenfurth y cols.(92) sobre el patrón plasmático de la concentración de LH día a día en el transcurso de un ciclo menstrual. Estos autores observaron como después de la menstruación la concentración de LH se va elevando poco a poco hasta la mitad del ciclo, apareciendo una "onda" de LH o pico máximo en el momento de la ovulación (2 ó 3 veces mayor que el resto de las --

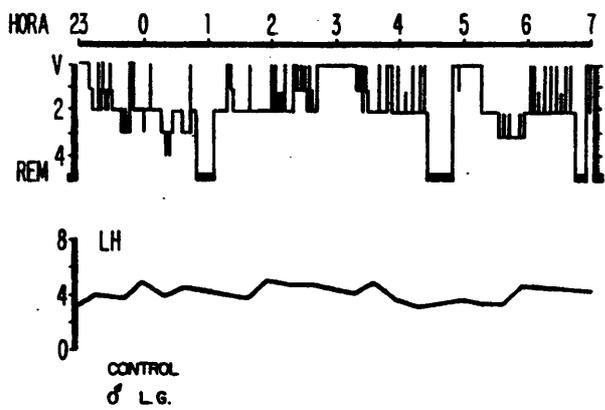
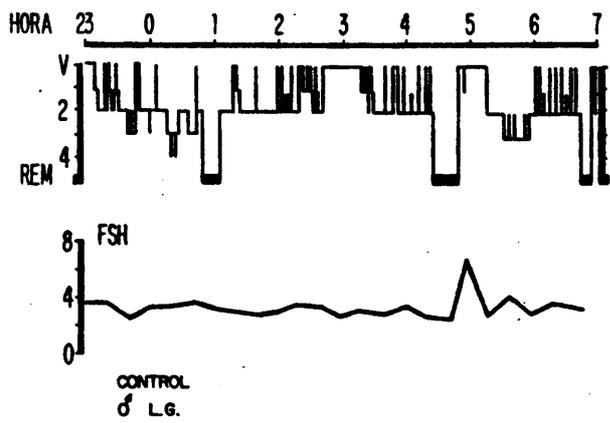


FIG. 8 PATRONES DE LH Y FSH EN ADULTOS NORMALES.

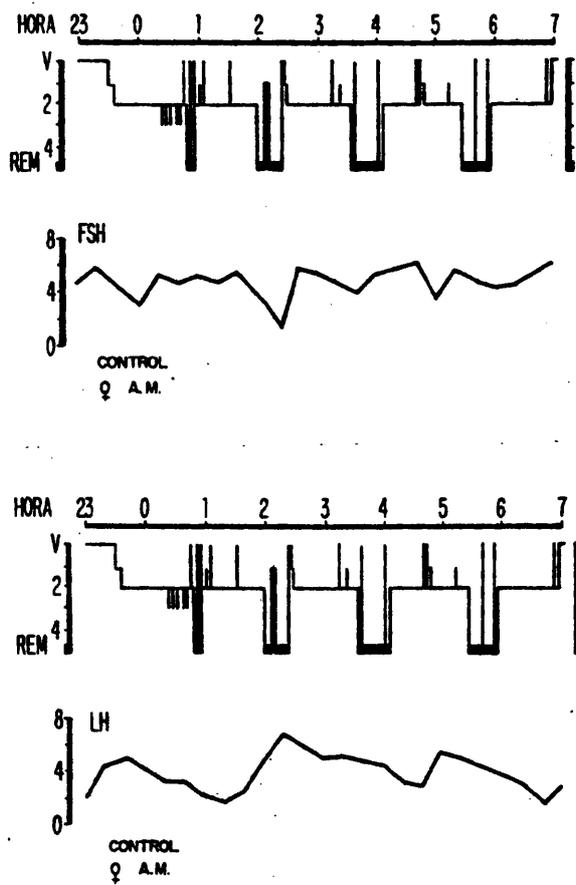


FIG. 3. PATRONES DE LH Y FSH EN ADULTOS NORMALES

concentraciones de LH). Durante la fase luteal de nuevo van declinando estos valores hasta llegar a cifras semejantes a las que tenían al finalizar la menstruación, manteniéndose hasta concluir el ciclo.

Patrón de secreción de LH durante las 24 horas del día en la fase folicular temprana: Kapen y cols. (98) estudiaron mujeres en los primeros 5 días del ciclo mediante la toma de muestras de sangre cada 20 min. durante 24 horas, pudiendo comprobar que su patrón secretorio se caracterizaba por la aparición de cada uno de los episodios de unos 120 min., tanto durante la vigilia como durante el sueño. Al igual que en los hombres adultos, no aparecen incremento de la concentración de LH durante el sueño como sucede en los prepuberales mayores y en los puberales. Encuentran, sin embargo, una clara y significativa disminución en la concentración de LH plasmática durante las 3-4 primeras horas después de haber comenzado el sueño, contando como dicho inicio la aparición de la primera fase II del sueño. Después de transcurrir 3 ó 4 horas, la disminución de LH era de un 33 a 24 % de su concentración total media durante las 24 horas. (Figura 9).

En definitiva, durante el período del sueño existe una disminución de la concentración de LH durante la primera mitad y un aumento durante la segunda mitad.

Este hallazgo descrito por primera vez por estos autores pone en evidencia una nueva diferencia entre el tipo de secreción de hombres y mujeres adultas. En las mujeres, por un lado, hay una secreción cíclica en el transcurso del mes y, adicionalmente, una secreción tónica con caída de la concentración de LH durante la primera mitad del sueño, mientras que en el hombre no existe una secreción cíclica y no se ha podido demostrar la caída nocturna de esta hormona en el contexto de su secreción tónica.

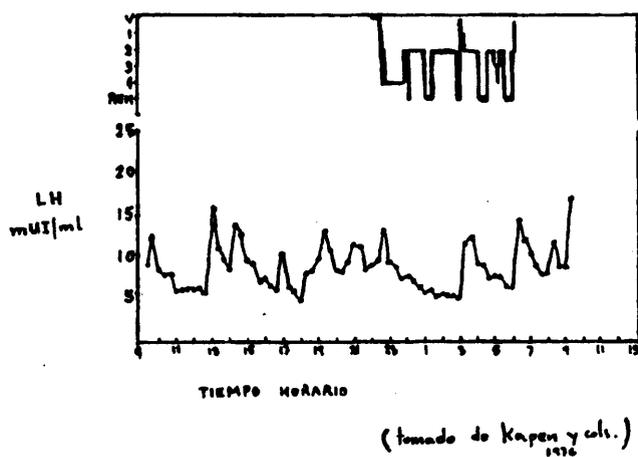


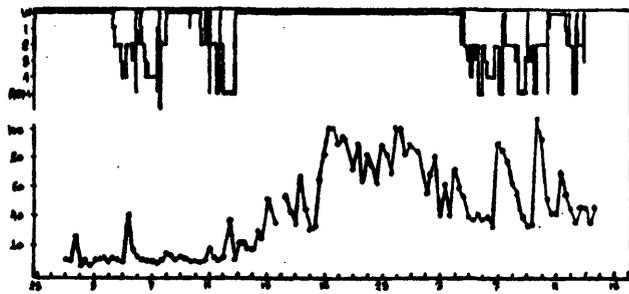
FIG. 9 PATRON DE LH EN FASE FOLICULAR TEMPRANA.

Patrón de secreción de LH durante la fase periovulatoria: Kapen y cols.(94), estudiaron mujeres durante 38 horas, muestreando cada 20 min. y confirmaron de nuevo los episodios recurrentes de LH. Para estos autores, la aparición del "pico" de LH viene definido cuando la concentración de LH sobrepasa 40 mUI/ml en mujeres normales. Los episodios se fueron superponiendo en un aumento progresivo respecto a la concentración basal. En tres de las pacientes estudiadas el presunto comienzo del "pico" de LH pudo ser reconocido por un abrupto y gran incremento en la concentración plasmática de LH. Esto ocurrió cuando estaba finalizando el sueño y se mantuvo durante la vigilia y la noche siguiente. (Figura 10).

1.4.2.1 DEMOSTRACION DE LA EXISTENCIA DEL RITMO DE LH EN MUJERES ADULTAS MEDIANTE DIVERSAS MANIPULACIONES Y FACTORES QUE PUEDEN INFLUIR SOBRE EL PATRON DE SECRECION DE ESTAS HORMONAS.

Kapen y Weitzman(95) y Kapen y cols.(96), estudiaron mujeres durante la fase folicular temprana provocando una inversión aguda de 180º del ciclo sueño-vigilia. (Figura 11).

En estos estudios encontraron que el patrón de secreción episódica permanecía y que, al comenzar el sueño, aparecía una disminución en la concentración plasmática de LH en las primeras cuatro horas en el mismo porcentaje que en el grupo basal. En una de las pacientes estudiadas después de dormir tres horas y media (de 11 a 14:30") se despertó permaneciendo en vigilia durante 4 horas, volviéndose a dormir a continuación durante el mismo tiempo. De esta forma los autores pudieron comprobar que la concentración plasmática de LH caía marcada y rápidamente cada vez que comenzaba el período de sueño. (Figura 12).



LH PERIOVULATORIA

(tomado de Kapen y cols. 1973)

FIG. 10 PATRÓN DE LH EN PERIODO PERIOVULATORIO

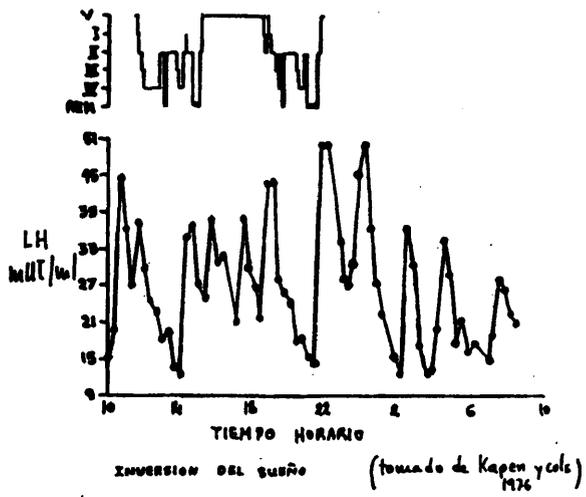
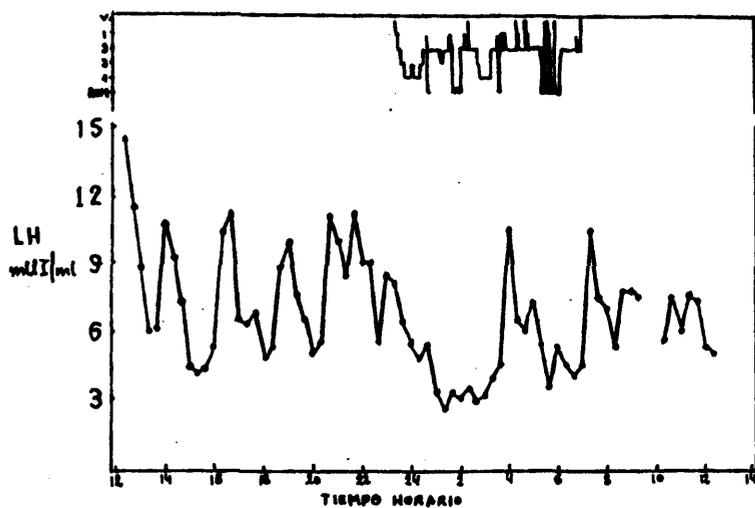


FIG. 11 PATRON DE LH EN FASE FOLICULAR
CON INVERSION AGUDA DEL CICLO
SUEÑO-VIGILIA



(tomado de Kaplan y cols. 1976)

Fig. 12 RELACION DESCENSO DE LH - INICIO DEL SUEÑO

En el análisis que hicieron para ver si existía alguna diferencia entre las características del sueño en los estudios basales y en estos de inversión del mismo, no encontraron ninguna correlación estadísticamente significativa.

Kapen. y cols.(96), realizaron un estudio ultradiano en una mujer (una hora de sueño y dos de vigilia) observando que durante los siete episodios de sueño que aparecen a lo largo de las 24 horas observadas, se producían notables disminuciones de la concentración de LH en plasma; particularmente, si en el período de sueño predominaban las ondas lentas; pues, cuando la mayor parte estaba ocupada por sueño R.E.M., la caída era menos pronunciada o incluso no existía. (Figura 13).

Hill y Wynder (97), estudiaron los posibles cambios - en la secreción de LH en cuatro mujeres sometidas a un cambio de dieta (de una occidental a otra vegetariana) pudiendo comprobar que ingiriendo ésta última, los picos secretorios de LH durante - la noche se encontraban amortiguados.

1.4.2.2 RELACIONES DE LA SECRECIÓN DE LAS GONADOTROFINAS CON LAS OTRAS HORMONAS.

Aproximadamente al mismo tiempo en que fué descrito - el tipo de secreción nocturna de LH y de FSH, Evans y cols(98), - informaron que la liberación de testosterona también era pulsátil y que estos episodios secretorios coincidentes con el sueño estaban íntimamente relacionados con la fase R.E.M. Dado que se ha -- considerado que la LH es la hormona pituitaria estimulante de la secreción de testosterona, y que la secreción de LH durante el -- sueño parece tener poca o nula relación con la fase R.E.M., se han realizado estudios adicionales por parte de varios grupos de investigadores para poder determinar con mayor precisión las inter

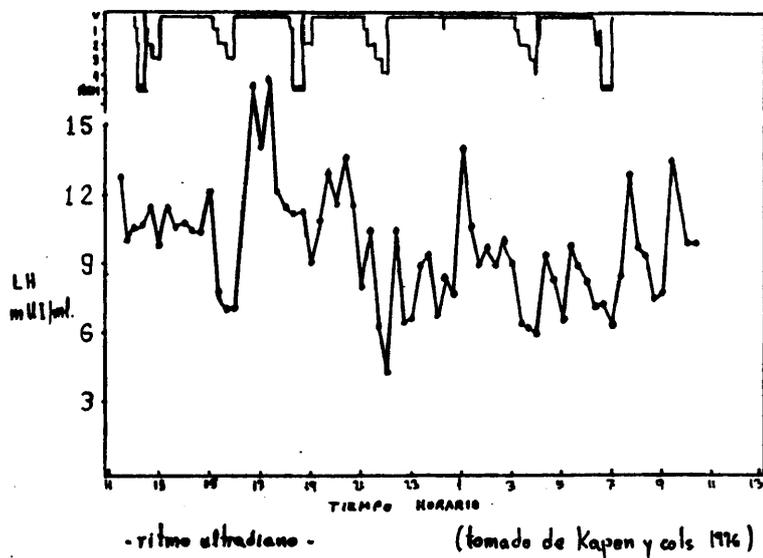


FIG. 13 CONSTATAION DEL DESCENSO DE LH EN RITMO ULTRADIANO, SUEÑO-VIGILIA

relaciones entre estas dos hormonas y el sueño R.E.M.

Resko y Eik-Nes(99); Faiman y Winter(100), estudiaron la secreción diurna de testosterona. Evans y cols.(98); Rubin y cols.(88), lo hicieron durante el sueño nocturno, observando un aumento de la concentración de esta hormona coincidente con él, y una disminución al despertar logrando definir así un ritmo circadiano de testosterona. En estos estudios vieron que los episodios secretorios de T estaban relacionados pobremente con la fase R.E.M., si se consideraban de forma individual; aunque los niveles basales de T se encuentran más elevados en las últimas horas del período de sueño, que es cuando se acumula la mayor parte de sueño R.E.M..

Faiman y Winter (100) y Judd y cols.(101), inspeccionando sus datos llegan a relacionar el incremento de T con los picos de LH, de tal forma que Judd encontró que los picos de T van siempre precedidos de picos de LH. Sin embargo, sólo un tercio de los de LH son seguidos de episodios secretorios de T. Otros autores, como Naftolin y cols. (102), confirman estos datos.

La significación fisiológica que propugnan es que, durante la noche, se produce un aumento en la sensibilidad de los receptores de las células de Leydig a la LH.

Sin embargo, existe cierta discrepancia, porque la T tiene un ritmo circadiano claramente definido y la LH no. Esto apuntaría la existencia de distintas influencias hormonales en la secreción de T y en la de LH. Johnson y Ewing(103), en animales de experimentación, constataron la implicación de PRL y FSH en la liberación de T.

Hafiez y cols(104) demostraron en ratas machos hipofisectomizadas que la administración de PRL causa una elevación suave de T en plasma y que si se administra PRL + LH, la elevación de T que se produce es unas tres veces mayor que si se pone LH sola.

Johnson(105) informó que el aumento en el peso de los testículos y glándulas sexuales accesorias producido por la LH se ve incrementado cuando se pone de modo conjunto LH + PRL. Este autor observó que los mayores incrementos en el peso de las gonadas, consecuencia de la administración conjunta de ambas hormonas, que estaban en estrecha relación con el ciclo luz-oscuridad, se producían a la hora del comienzo de la oscuridad, interpretando este hecho como sugestivo de la existencia de un ritmo en la sensibilidad de los mecanismos de esteroidogénesis del testículo hacia la acción de la hormona pituitaria. Judd y cols.(101) piensan que en el hombre puede suceder lo mismo.

Rubin y cols.(106) hicieron estudios en 8 hombres - adultos, a lo largo de dos noches consecutivas, tomando muestras de sangre cada 30 min., para intentar correlacionar los valores de LH, FSH, PRL y T, y, tras un minucioso exámen estadístico, observaron una mayor correlación entre la PRL y LH con la T, concluyendo que aquellas hormonas tienen una gran importancia en la síntesis y liberación nocturna de T.

Recientemente, Judd y cols.(91) han publicado un trabajo en el que informaron que, en niños prepuberales mayores (13 a 14 años), tanto física como hormonalmente (en fase de vigilia) aparecían unas elevaciones, durante el sueño, de LH y de T, como sucede en los niños que están en el período de la pubertad, lo que nos indica una vez más la interrelación entre la secreción de ambas hormonas.

1.4.3. ACTH - CORTISOL

Los primeros trabajos que demuestran claramente la existencia de una secreción cíclica del cortisol con una periodicidad de 24 h. en humanos datan de 1943 y 1956 (Pincus(107); Mingeon y cols(108), respectivamente. Sin embargo, hasta 1969 y 1970

no se hicieron estudios minuciosos tomando muestras de sangre cada 30 ó 20 min. en el transcurso de las 24 horas del día (Krieger(109) y Hellman y cols.(110), respectivamente.

Weitzman y cols.(111), publicaron un estudio detallado sobre el ritmo circadiano del cortisol en humanos, tomando -- muestras cada 20 min. y registrando electroencefalograficamente de forma simultánea durante el sueño. Con este modelo comprobaron que el patrón de secreción de esta hormona consiste en una secreción episódica sobre un ritmo de base que tiene las características siguientes: aumento progresivo de su concentración en el último tercio de la noche y la primera hora después de despertar, para, a continuación, ir disminuyendo a lo largo del día y hacerse mínima a las 12 de la noche. El número promedio de picos secretorios en el transcurso de las 24 horas es de unos 9. Aproximadamente el 25 % de las 24 h. son de secreción activa (350 min), durante ellos se producen 16 mgr. de cortisol. Esta secreción se puede dividir en cuatro fases:

Fase 1.- "actividad secretoria mínima".

En este período existe una secreción activa de 2 min. a la hora, con un total de producción de 0,28 mgrs. de cortisol en las 6 horas que dura. Comienza unas 4 horas antes del anochecer y termina unas 3 horas después del mismo.

Fase 2.- "episodios preliminares de secreción nocturna".

Aquí la secreción activa es de 16 min. a la hora, con una producción de cortisol de 1,7 mgrs.. Comienza en la 3ª ó 4ª hora del sueño y se prolonga unas 3 h..

Fase 3.- "secreción principal".

La secreción activa es de 31 min. a la hora, con una producción total de 6,3 mgr de cortisol. Se inicia a las 6 horas de sueño, finalizando una hora después del despertar (por la mañana

na). Dura aproximadamente 4 h..

Fase 4.- "actividad secretoria intermitente"

En esta última fase, la de mayor duración, unas 11 h., la secreción activa es de 15 min. a la hora con una producción de 7,2 mgrs. de cortisol. Se sitúa entre la primera y segunda hora después del despertar y unas 5 h. antes de dormirse por la noche. (Figuras 14 y 15).

Durante todo el patrón circadiano de secreción de esta hormona no existe un nivel basal o estado constante de concentración por un período largo de tiempo, siendo el más constante (Cortisol \approx 0) el que transcurre en las 4 horas anteriores a comenzar el sueño, lo que nos indicaría que, durante esta fase, no se está secretando apenas cortisol.

Se han hecho estudios simultáneos de ACTH y cortisol (Gallagher y cols.(112) en plasma y se ha visto que hay una correlación apropiada para la mayor parte de los episodios secretorios, aunque los picos de ACTH eran de una duración corta.

Weitzman y cols.(113) y Gallagher y cols.(112) estudiaron comparativamente los picos secretorios de cortisol con -- muestras cada 20 y 5 min., respectivamente; concluyendo que, con la primera técnica se perdían episodios secretorios y que el porcentaje de secreción estimado era significativamente diferente. También pudieron observar que el porcentaje de secreción de cortisol por la corteza adrenal era relativamente constante durante los episodios secretorios.

Toda esta serie de hallazgos llevaron a pensar que -- los picos secretorios de ACTH y cortisol están controlados por el SNC en el ciclo sueño-vigilia y no son más que una parte del "programa" general de ritmos biológicos.

Abundando en el tema, vamos a exponer una serie de --

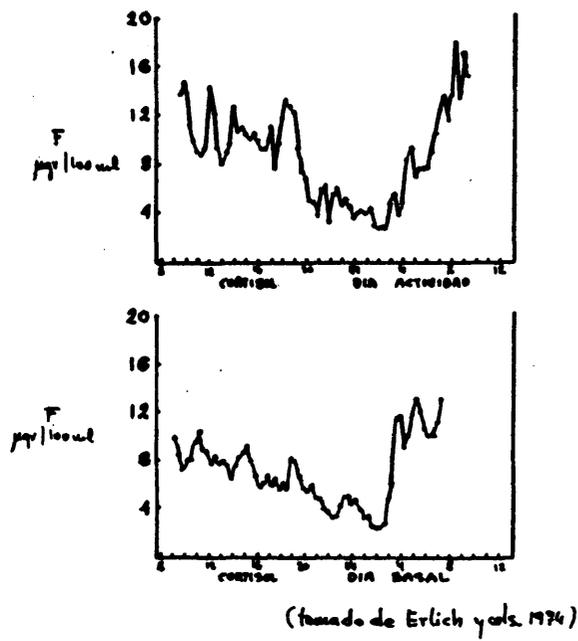


FIG. 14 PERFIL SECRETORIO DE CORTISOL:
"BASAL" - "ACTIVIDAD"

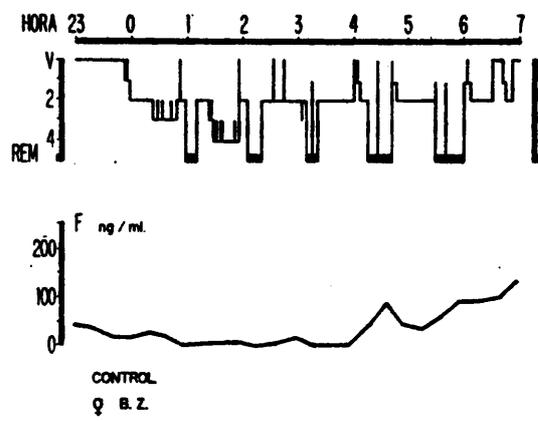


FIG. 15 SECRECIÓN NOCTURNA DE CORTISOL

trabajos que apoyan y confirman lo que acabamos de exponer.

Para Krieger y Krieger (114) el mecanismo que explica el aumento en los niveles de ACTH y cortisol en las primeras horas de la mañana se debe al influjo de tres tipos de estímulos: endógenos, metabólicos y del entorno, que, actuando a través del SNC, producen un aumento en la liberación de CRF que, a su vez, - va a aumentar las concentraciones de ACTH y cortisol. A este momento los autores llaman período "crítico".

Cheifetz y cols. (115) informaron de la existencia de ritmo circadiano en ratas adrenalectomizadas, lo que demuestra que la periodicidad circadiana no es un mero reflejo de los procesos "feed-back".

Hiroshige y cols. (116) demuestran la existencia en hipotálamo de rata de una periodicidad circadiana de CRF. Esta periodicidad persiste en animales hipofisectomizados. Esto podría indicar un papel principal del SNC en la regulación de CRF y, como resultante, de la periodicidad del ACTH. Hay otras evidencias que sostienen esta hipótesis: la persistencia de maduración de determinadas áreas del SNC después del nacimiento; la no producción periódica circadiana del cortisol en plasma hasta la mitad de la edad prepuberal (3 - 8 años en el hombre (Franks, (117), 21 - 30 días en la rata (Allen y Kendall (118)). Si esto es así, el desarrollo de muchos procesos circadianos depende fundamentalmente de un cierto nivel de maduración del S.N.C..

Jailer (119) y Milkovic y Milkovic (120) vieron que la adrenal era capaz de responder al "stress" en una edad en la que todavía no se había desarrollado el ritmo circadiano, por lo que hay que descartar que la inexistencia del mismo sea debida a una incapacidad de respuesta al ACTH de la propia glándula.

Por último, hay que constatar lo que está generalmente aceptado y es que el escalón intermedio o los vehiculizadores

de información del SNC a los órganos de secreción hormonal son los neurotransmisores. Existe también evidencia experimental de una correlación entre los cambios del contenido de los neurotransmisores del SNC (especialmente serotonina y epinefrina) con los diferentes estadios EEG del sueño (Jouvet. (121). Sin embargo, no está completamente clara la relación entre los cambios circadianos de los niveles de ACTH y cortisol en plasma y el ciclo sueño-vigilia (el pico mayor de ACTH y cortisol está asociado a la transición del sueño y despertar; no obstante, está claro que el aumento secretorio comienza antes de este momento). Otro punto a tener en cuenta es que en ese momento hay una transición oscuridad-luz. También se ha podido comprobar la inexistencia de una asociación entre los diferentes estadios electroencefalograficos del sueño y el período de aumento circadiano en los niveles de ACTH y cortisol en plasma.

1.4.3.1. DEMOSTRACION DE LA EXISTENCIA DE ESTE RITMO
MEDIANTE DIVERSAS MANIPULACIONES Y FACTORES
QUE PUEDEN INFLUIR EN EL.

Como en las otras hormonas hasta ahora estudiadas, muchos autores investigaron sobre la estabilidad de este ritmo circadiano con diversas manipulaciones.

Weitzman y cols. (122-123) estudiaron la inversión del ciclo sueño-vigilia, llegando a las siguientes conclusiones:

- Evidencia de la necesidad de que transcurrieran de una a tres semanas para que se produjera una inversión en el ritmo circadiano del cortisol.
- Una vez invertido el ritmo, la mayor cantidad de picos secretorios que existían en el último tercio de la noche

sistía el ritmo base, pero aparecían picos adicionales y además no existía reproducibilidad del patrón circadiano día a día (la ceguera de estos sujetos era secundaria, sin alteración del SNC).

Existen trabajos anteriores (Orth & Island, (127) y - posteriores (Bodenheimer y cols. (128), que concuerdan con estos datos.

Weitzman y cols. (75), estudiaron siete sujetos invidentes, de los cuales cinco eran ciegos de nacimiento, uno le ex tirparon los dos ojos en el primer año de su vida, y uno per diendo progresivamente la visión de los 9 a los 11 años. Llegaron a las siguientes conclusiones:

- El patrón de secreción de cortisol en estos pacientes se comprobó que era semejante a los normales, aunque en dos sujetos no se pudo demostrar claramente la exis tencia de un ritmo circadiano de 24 h.
- No existe correlación alguna entre estos dos patrones atípicos con el tipo de ceguera.

Otros autores quisieron comprobar si las diferentes condiciones de conducta del individuo, las diferentes estaciones del año o la diferencia de latitud modificaban estos ritmos. Con este fin Erlich y cols. (55), estudiaron nueve sujetos de edad comprendida entre los 20 y los 25 años, normales, sometidos a con^{di} condiciones "basales" (ninguna estimulación externa, dieta líquida, reposo en cama, etc.) y en actividad normal (comidas, clases, etc.). En ambas ocasiones durmieron ocho horas, se les sacó muestras de sangre cada 20 min. y se les registró electroencefalográficamente las ocho horas de sueño. El patrón circadiano de secreción de esta hormona persistía en ambos casos y solo existía diferencia sig^{nif} nificativa en la secreción de cortisol en el período de tiempo -- comprendido entre el mediodía y las 20 h. (era mayor la concentra^{ci} ción en situación activa.

Weitzman y cols.(73), estudiaron siete individuos sa nos en las cuatro estaciones del año en el Artico y pudieron comprobar también la persistencia del patrón circadiano de cortisol, así como un ligero incremento en la concentración, aunque signifi cativo, en plasma y en la cantidad secretada del mismo en las 24 horas en otoño y en invierno.

Por último, vamos a exponer un trabajo de Weitzman y cols.(61), en el que estudian el sometimiento a ciclos ultradia nos de sueño-vigilia a siete sujetos normales. El protocolo consis tía en mantenerlos siete días con ciclos de sueño-vigilia normales a continuación, los ciclos fueron cambiados a 2 h. de vigilia y 1 - de sueño durante 10 días, para terminar otros siete días con ci clos normales. De este trabajo obtuvieron las conclusiones que ex ponemos a continuación:

- Inexistencia de diferencias significativas en el % de secreción de cortisol de ambas circunstancias.
- Persistencia del ritmo circadiano base, teniendo lugar la mayor secreción entre las 4 de la madrugada y las 16 horas, aunque fué menos prominente el pico que ocurría entre las 4 y las 8 de la madrugada, durante las 24 ho ras de los ciclos ultradianos.
- Existencia en dichos ciclos de una máxima respuesta en la primera hora después del despertar, que iba disminu yendo a medida que se acercaba la hora del sueño, has ta llegar a un mínimo que coincidía con este momento.

De todas estas experiencias se puede extraer la con clusión de que existe una gran resistencia a la alteración de es tos ritmos circadianos de cortisol y ACTH y una auténtica difi cultad para la descripción de los parámetros que pueden influir - sobre los sustratos neuroquímicos y neuroanatómicos incluidos en la regulación de la periodicidad circadiana de los corticoides.

Para examinar los efectos que tienen las drogas sobre el ritmo circadiano de cortisol, se han realizado diversas experiencias; Krieger y Krieger (129), por ejemplo, describieron que la reserpina, el meprobamato, la clorpromacina, la difenilhidantoína y el clordiazepóxido, ingeridos durante 2 a 8 semanas, no bloquearon el ritmo circadiano.

Krieger y cols. (130) comprobaron que 0,5 mgs. de dexametasona tomados a media noche provocan 24 horas sin ritmo; pero si se toman a las 8 de la mañana, el pico matutino se disminuye, sin llegar a abolirse, tras lo cual hay 16 horas sin ritmo, sucediendo lo mismo si se toman a las 16 horas; en cambio, con la ingestión de 1 mg. a las 8 de la mañana, el ritmo queda abolido durante 48 horas.

La atropina (3-6 mgs. infundidos desde la medianoche a las 2 de la madrugada) o el fenobarbital sódico (400 mgs. en idénticas condiciones) no alteran el ritmo en los humanos (Krieger (131), bloqueándolo, sin embargo, en animales de experimentación (Krieger y cols. (132)

1.4.4. TIROTROFINA

El primer grupo que sugirió la existencia de un ritmo en la secreción plasmática de TSH durante las 24 horas del día en el hombre fué el de Nicoloff (133). Informaron de la existencia de un aumento en la concentración de TSH en las últimas horas de la noche y una caída posterior, en las primeras horas de la mañana. Esta secreción la relacionaban con los cambios existentes en la secreción de cortisol; de modo que pensaban que la liberación de TSH se producía como una respuesta a la caída de la concentración plasmática de cortisol que acontece en esas horas de la noche.

Desde entonces han aparecido una serie de trabajos sobre el tema, por lo que vamos a exponer seguidamente algunos - que vienen a confirmar lo expuesto por Nicoloff y su grupo.

Van Haelst y cols.(134), estudiaron 8 sujetos normales, extrayendo muestras de sangre cada 30 min. y encontraron que en 6 de los 8, existía un aumento en la concentración de TSH entre las 4 y las 6 de la mañana.

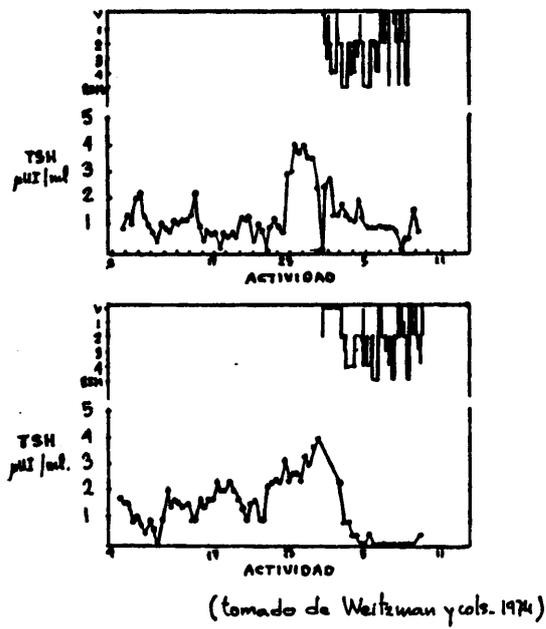
Patel y cols.(135), muestreando a intervalos de 3,5-4 horas, pudieron demostrar un aumento en la concentración de TSH 2 horas antes del inicio del sueño, alcanzando la mayor concentración unas 2 horas después, llegando al "nadir" sobre 18 ó 20 horas. Este grupo observó también que en tres sujetos aumentó la concentración de esta hormona durante la siesta de la tarde.

Webster y cols.(136) estudiaron 12 sujetos normales, tomando muestras de sangre cada hora, encontrando sólo en dos una subida en la concentración de TSH en las últimas horas de la tarde, por lo que concluyeron que no existía ritmo diurno.

Weeke (137), con un RIA de TSH muy sensible (0,2 μ U/ml), notificaron que la elevación se producía entre las 20 y las 23 h..

Alford y cols.(138) estudiaron sujetos normales de dos formas: muestreando cada 20 min. 24 horas ó cada 40 min. 48 horas. Se registró el sueño electroencefalograficamente. Exponemos sus resultados:

- Inexistencia de correlación entre la secreción de TSH y algún estadio de sueño.
- Variación considerable de los patrones de secreción de TSH de un sujeto a otro.
- Valores máximos de TSH entre las 22 y las 3 horas.



(tomado de Weitzman y cols. 1974)

FIG. 16 PATRON DE SECRECION DE TSH

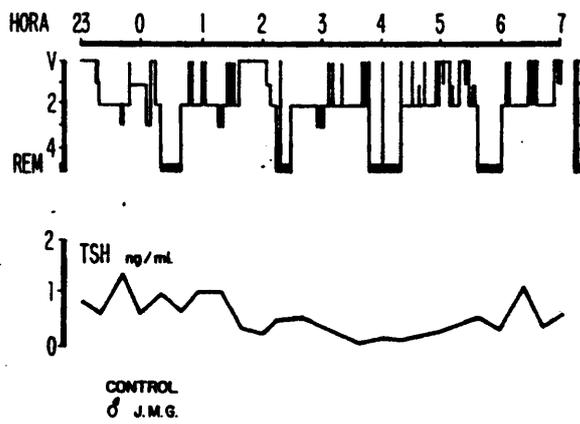


FIG. 17 PERFIL NICTAMERAL DE TSH

Dunleavy y cols. (56) estudiaron la secreción de TSH de hombres normales durante 4 noches, registradas electroencefalográficamente. Hallaron una caída significativa de la media de los valores, de TSH en las fases 3 y 4 del sueño.

Weitzman y cols. (139) registraron dos sujetos poligráficamente y les extrajeron sangre cada 20 min. Sus resultados preliminares indican que en ambos sujetos la elevación de la concentración de TSH ocurría entre las 22 horas y las 2 (Figura 16).

De todos estos resultados se puede concluir que existe un patrón episódico de secreción de TSH durante las 24 horas - del día; que las concentraciones más elevadas de TSH aparecen generalmente en las últimas horas de la noche un poco antes del sueño y a las primeras horas de iniciarse éste; y que la periodicidad episódica de secreción viene a ser cada 1 a 3 horas. (Figura 17).

En cuanto a las posibles modificaciones de secreción de esta hormona durante el sueño y la participación de los neurotransmisores en la secreción de la misma, hay que decir que no existen aún suficientes exploraciones sistemáticas como para poder ofrecer datos concluyentes.

1.4.5 PROLACTINA

Gracias al desarrollo de un RIA específico para la dosificación de PRL en plasma por Hwang y cols. (140), fué posible estudiar el patrón de secreción de esta hormona y encontrar una estrecha relación de su liberación con el sueño en humanos.

Fueron Sassin y cols. (141) los primeros en estudiar - en seis sujetos normales adultos el patrón de secreción de PRL durante 24 horas, muestreando cada 20 min. y registrando electroen-

cefalograficamente las características del sueño durante la noche. En todos los sujetos encontraron un claro incremento en la concentración de PRL, iniciándose a los 60-90 min. de haber comenzado el sueño. A éste pico inicial le van siguiendo una serie de ellos generalmente mayores, llegando a una concentración máxima sobre las 5 - 7 de la mañana (Figura 18), momento a partir del cual acontece una caída rápida de dicha concentración que coincide con la hora que le sigue al despertar, alcanzando los valores más bajos aproximadamente de 10 a 12 de la mañana, cifras que se mantienen a lo largo de toda la vigilia. El patrón de secreción es episódico en el curso de las 24 horas del día encontrándose siempre valores detectables. Estos autores pudieron observar también una considerable elevación en la concentración de PRL entre las 18 y 22 horas y una pequeña entre las 13 y 14 horas.

Sassin y cols. (142), estudiando analíticamente el patrón de secreción de PRL durante las 24 horas del día, determinaron que el número de episodios secretorios de esta hormona viene a ser de unos 11, ocurriendo 5 de ellos durante la vigilia y 6 durante el sueño. No hallaron ninguna correlación entre la magnitud o el momento de aparición de estos picos con algún estadio del sueño. Tampoco encontraron correlación con la secreción de GH, siendo la mayor parte de los episodios secretorios de ésta independientes de los de PRL, fundamentalmente en la última mitad del sueño, en donde se aumenta la secreción de ésta y, sin embargo, la liberación de GH está ausente o al menos es infrecuente. Por otra parte, el pico inicial de GH durante el sueño precede al primer pico de PRL en un tiempo medio de 15 min..

Así mismo, pudieron comprobar que, a lo largo de la vigilia, la liberación de PRL era episódica también; pero se mantenía dentro de unos límites. Aunque sugirieron que parecía existir una elevación adicional sobre las 13 horas aproximadamente y las 18 horas, y que posiblemente estos aumentos en la concentración de PRL se podían relacionar con las comidas, piensan, sin embargo, que esto todavía no se puede afirmar taxativamente, pues -

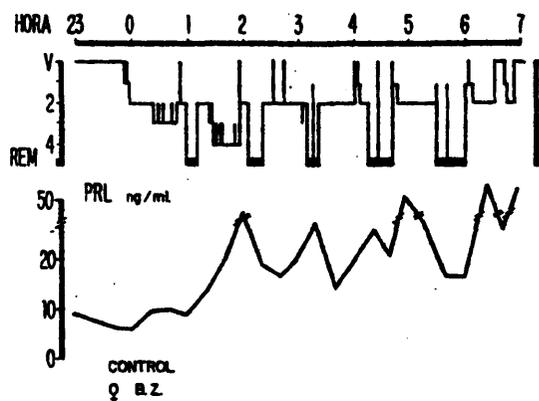


FIG. 18 SECRECION DE PRL DURANTE EL SUEÑO

no se ha definido todavía la correlación entre ingestión de glucosa o alimentos y secreción de PRL. Por otra parte, la consistencia de esta liberación en días sucesivos en la misma persona no se ha establecido aún.

1.4.5.1. SECRECIÓN DE P.R.L. EN RELACION AL SUEÑO

Sassin y cols. (142) se plantearon si la secreción de esta hormona estaba relacionada especialmente con el sueño, al igual que la hormona de crecimiento, o si seguía un ritmo circadiano relacionado con el tiempo horario e independiente del sueño, como en el caso del ACTH y el cortisol. Para aclararlo estudiaron en cuatro sujetos adultos jóvenes sanos la secreción de P.R.L., a lo largo de las 24 horas del día, bajo inversiones parciales o completas de sus ciclos sueño-vigilia, pudiendo demostrar que la elevación nocturna de esta secreción dependía exclusivamente del sueño. Los resultados fueron los siguientes:

- La P.R.L. no se eleva hasta no comenzar el sueño.
- No aparece la secreción en incremento progresivo durante la vigilia nocturna.
- Aparece la secreción en aumento progresivo durante el sueño diurno.

Todos estos cambios fueron inmediatos y completos lo que nos confirma la dependencia exclusiva del sueño.

En este estudio también pudieron demostrar que el patrón de secreción de P.R.L. en cada sujeto tiene una consistencia noche a noche en cuanto al número y magnitud de los picos de secreción episódica, aunque existían diferencias en el perfil de -

P.R.L. de un mismo sujeto, de una noche a otra y, por descontado, que estas diferencias eran mayores entre los distintos sujetos.

Intentando ver si había alguna relación entre la secreción de P.R.L. y los ciclos de sueño no-REM-REM, Parker y cols. (143) estudiaron esta interrelación en un grupo de 14 hombres a lo largo de 58 noches, tomando muestras de sangre cada 20 min. y dedujeron de sus resultados:

- La existencia de una elevación aguda de P.R.L. al comenzar el secuencial no-REM para caer antes de que comience el período REM.
- En el sueño REM se localizan las concentraciones más bajas y las más elevadas en la mitad del segmento no-REM.
- La confirmación que al despertar se produce una caída en la concentración de P.R.L. y que no hay diferencia esencial si el despertar ocurre en fase no-REM o REM.

Beck y cols. (144), estudiando la secreción de PRL - en 10 voluntarios sanos (8 hombres y 2 mujeres), llegaron a conclusiones semejantes; viendo que las más altas concentraciones - se encuentran en el segundo ciclo no-REM-REM, permaneciendo éstas durante los otros dos ciclos (3º y 4º), así como que las elevaciones más frecuentes en las concentraciones de PRL se producen durante el primer cuarto de ciclo de sueño y el número más bajo de elevaciones durante el último cuarto, coincidiendo con la mayor acumulación de sueño REM. Por último, confirman las observaciones de Parker y cols. (143) viendo el incremento de la concentración - de PRL durante el sueño no-REM y una clara y constante disminución durante el sueño REM.

Rubin y cols. (106), examinando la secreción de LH, --

FSH, PRL, y T., durante la noche, vieron que el ascenso de PRL a lo largo del sueño se acompaña de un incremento semejante de T desplazado un poco en el tiempo. Concluyeron que la secreción de LH y PRL tienen una gran importancia en la síntesis y liberación nocturna de T.

1.4.5.2 DEMOSTRACION DE LA EXISTENCIA DE ESTE RITMO MEDIANTE MANIPULACIONES Y FACTORES QUE PUEDEN INFLUIR EN EL

Beck y cols(144) estudiaron la secreción de PRL durante el sueño después de someter a los sujetos a ejercicio físico en el día que precedía a la noche del exámen y no encontraron modificación alguna en el patrón de secreción de PRL. También provocaron privación selectiva de los estadios 3 y 4 --- (sueño profundo) y tampoco observaron alteración en la elevación progresiva de las concentraciones de PRL.

Por último, provocaron un alargamiento en la primera aparición de sueño REM y una privación selectiva de este sueño "paradójico" y encontraron entonces que las concentraciones máximas de PRL no variaban de forma significativa comparándolas con los niveles de las noches "basales"; sin embargo, la ritmicidad normal de secreción de esta hormona (disminución antes y durante el sueño "paradójico" y elevación después y al final del periodo de sueño REM) se ve afectada en las noches con privación selectiva del REM y alargamiento de la aparición de éste, no existiendo la disminución de la concentración de PRL antes de comenzar el hipotético sueño paradójico (Figura 19).

Entre los factores que pueden influir, sobre la secreción de PRL durante el sueño tenemos que mencionar determinadas drogas tales como la metisergida (Mendelson y cols.(72), la

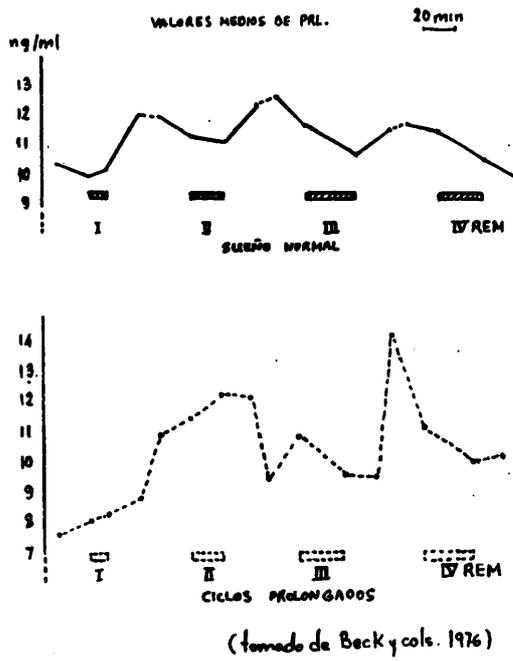


Fig. 19 MODIFICACIÓN DE LA SECRECIÓN DE PRL, MEDIANTE MANIPULACIÓN DEL SUEÑO PARADÓJICO

L-Dopa (Chihara y cols.(145), que inhiben ó disminuyen la secreción nocturna de PRL. Otro factor que puede modificarla es la dieta. -- Hill y Wynder(97) demostraron que una dieta vegetariana (rica en hidratos de carbono y pobre en grasas) disminuye el incremento nocturno de esta hormona de manera significativa.

1.4.6. TESTOSTERONA

El patrón de secreción de T fué descrito por Judd y cols.(101); estos autores vieron como dicha hormona se secretaba de forma episódica a lo largo de las 24 horas del día, produciéndose una elevación durante la noche, aunque no pudieron explicar los mecanismos responsables de dicho suceso. (Figura 20).

Falman y Winter (100), así como Judd y cols(146), no fueron capaces de bloquear la elevación nocturna de T suprimiendo el ACTH con DXM, por lo que sugieren que esta elevación es de origen testicular y que como estos picos de secreción de T están relacionados con la LH, piensan que los receptores de las células de Leydig tienen una mayor sensibilidad a la LH durante la noche.

Judd y cols.(101) pudieron comprobar que las elevaciones episódicas de T iban precedidas siempre de un pico de LH con un intervalo de tiempo de 20-140 min.. Estos hallazgos fueron corroborados por Naftolin y cols.(102). Sin embargo, no encontraron relación alguna entre la secreción de esta hormona y la de PRL y FSH, a pesar de que otros autores Odell y cols.(147), Hafiez y cols.(104) habían implicado la FSH en la liberación de T tanto en animales como en humanos y a la PRL en la liberación de T en animales. Tampoco pudieron comprobar la relación que Evans y cols.(98) encontraron entre la liberación de T y la fase REM.

Rubin y cols.(106) encuentran que la elevación de T

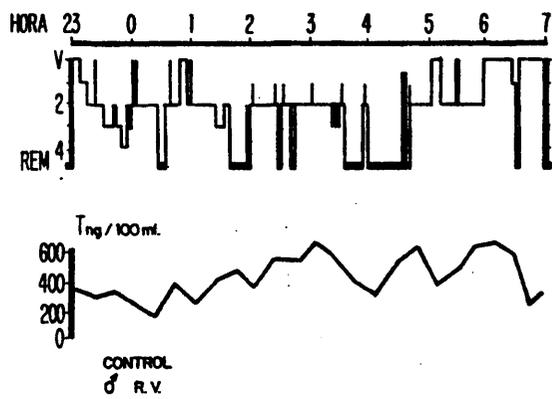


FIG. 20 PERFIL SECRETORIO DE T DURANTE EL SUEÑO

durante la noche puede estar influida por la PRL y por la LH viendo que existía una correlación máxima cuando se relacionaba con los picos de PRL y LH que se habían secretado 60 min. antes.

Se ha demostrado que la administración de ACTH durante varios días en hombres adultos suprime la testosterona plasmática (Sorcini y cols. (148)). Los mecanismos por los que se produce esta supresión no son bien conocidos habiéndose sugerido que bajo el ACTH se produce un aumento de la secreción de andrógenos o estrógenos adrenales que pueden suprimir la LH y, como consecuencia, disminuir la concentración de T (Rivarola y cols. (149)), o que el ACTH en concentraciones elevadas puede competir con la LH en su unión a los receptores situados en la célula de Leydig (Beitins y cols. (150)).

Doerr y Pirke (151) demostraron que, administrando cortisol a dosis que produjera elevaciones del mismo en plasma semejantes a las que hay cuando realizamos una estimulación adrenal, existía una supresión de las concentraciones de T por abolición o aplanamiento del incremento nocturno de las concentraciones de esta hormona, demostrando a la vez que esta supresión de la T por el cortisol no estaba mediatizada por una disminución de LH ni FSH sino que se producía por una acción directa del mismo, y que no dependía del momento en que fuera administrado el cortisol interfiriendo exclusivamente con el incremento de T nocturno, ya que las concentraciones de esta hormona durante el día no eran diferentes en el grupo control y los experimentales.

Por último, hay que señalar que el patrón de secreción de T tiene variaciones ontogénicas (Judd y cols. (91), Parker y cols. (90)), habiéndose observado unas modificaciones similares a las que se producen en la LH; es decir, en la prepubertad tardía y pubertad existe una elevación en las medias de las concentraciones de T durante la noche, respecto a la vigilia, mientras que en la prepubertad temprana los niveles son bajos con discretas oscilaciones durante todo el día y sin elevación nocturna de sus concentraciones.

1.4.7. ESTRADIOL

El patrón de secreción del estradiol (E_2), así como de otros estrógenos durante las 24 horas del ciclo sueño-vigilia ha sido poco estudiado. Boyar y cols. (152), investigando las modificaciones hormonales que acontecen en la pubertad y sus posibles interrelaciones, determinaron el patrón de E_2 en muchachas púberes que aún no habían tenido la menarquia, comparándolo al patrón de secreción de las gonadotrofinas. Estos autores encontraron que la secreción de estradiol no se elevaba, simultáneamente con la secreción de gonadotrofinas, durante el sueño. El patrón de E_2 mostraba una secreción episódica con unos niveles significativamente más altos durante la vigilia, encontrándose el acmé entre las 14 y 16 horas; luego, las concentraciones iban disminuyendo para ser mínimas entre las 24 y 2 de la madrugada, existiendo posteriormente un pequeño incremento que no se hacía significativo hasta las 11 ó 12 de la mañana. Se podía observar, por tanto, que no existía la concomitante elevación de E_2 con las gonadotrofinas fenómeno que ocurre en la prepubertad tardía y pubertad clínica de la mujer y el hombre. Las explicaciones posibles que encuentran Boyar y cols. (152) para el retraso en la secreción de E_2 respecto a la elevación de LH, FSH, son las siguientes:

- A) La secreción de E_2 puede requerir un tiempo determinado para que ocurra el desarrollo y crecimiento folicular.
- B) La síntesis de E_2 requiere una etapa adicional: la aromatización.
- C) La PRL parece ejercer un efecto supresor en la función ovárica y pudiera ser que el aumento nocturno de la secreción de PRL inhibiera la secreción ovárica de E_2 .

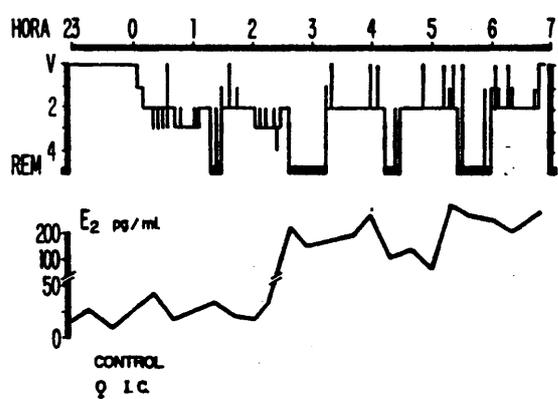


FIG. 21 SECRECIÓN NICTAMERAL DE E_2

Nosotros hemos estudiado la secrecion de E_2 en mujeres púberes durante el sueño, encontrando el patrón de la Figura 21.

1.5. MODULADORES HORMONALES EN LA SINCRONIZACION DE LOS RITMOS SUEÑO-VIGILIA Y LIBERACION HORMONAL.

Acabamos de ver en este capítulo la importancia de los neurotransmisores en la modulación de la secreción hormonal hipofisaria. Por otra parte, también vimos como las monoaminas es taban involucradas en los mecanismos neurales que regulan el ciclo sueño-vigilia, (Jouvet(29), por lo que pensamos que probablemente los neurotransmisores aminérgicos sean los sincronizadores entre estos dos ritmos que hemos visto se encuentran en cierta forma interrelacionados. En consecuencia, existe la probabilidad de conocer a través de su manipulación farmacológica... la relación que existe entre ambos fenómenos y los neurotransmisores no aminérgicos.

1.5.1 Síntesis y metabolismo de neurotransmisores.
Manipulación farmacológica.

1.5.1.1. CATECOLAMINAS

La dopamina (DA) y la noradrenalina (NA) se denominan catecolaminas porque poseen un núcleo bencénico con dos grupos fenólicos, como el catecol, y una función amina. Son las sustancias implicadas en la neurotransmisión adrenérgica en el S.N.C. La DA se encuentra principalmente en el cuerpo estriado y la NA en el hipotálamo, formación reticular y núcleo rojo.

Biosíntesis.- Tres etapas son necesarias para el paso de la tirosina (TYR) a NA con la presencia sucesiva de 2 hidroxilasas y una descarboxilasa: La TYR, precursor común de las dos catecolaminas, ingresa en la neurona directamente de la sangre y se transforma en dihidroxifenilalanina o DOPA, proceso que es regulado por la tirosin-hidroxilasa (TYR-OH). El siguiente paso es regulado por la DOPA-decarboxilasa (DOPA-DC) y aparece la primera catecolamina: la dopamina, que en las neuronas dopaminérgicas no sufre una ulterior transformación, mientras que en las noradrenérgicas la obtención de NA se efectúa por una nueva hidroxilación en presencia de la dopamino- β -hidroxilasa (DA- β -OH). Previamente la DA ha pasado ya a las vesículas de almacenamiento. (Fig. 22).

La α -metil-p-tirosina (AMPT) y su metil-éster ----- (H44/68) inhiben la síntesis de ambas catecolaminas por inhibición de la TYR-OH. El FLA 63, disulfiram y á. fusárico inhiben la síntesis de la NA al inhibir la DA- β -OH. La L-DOPA incrementa la síntesis de ambas y la α -metil-dopa conduce a la formación de un falso transmisor: la α -metil-noradrenalina. (Fig. 23)

Almacenamiento.- Ambos productos, una vez sintetizados, son almacenados en las vesículas o gránulos de sus respectivas neuronas, especialmente en sus terminaciones presinápticas.

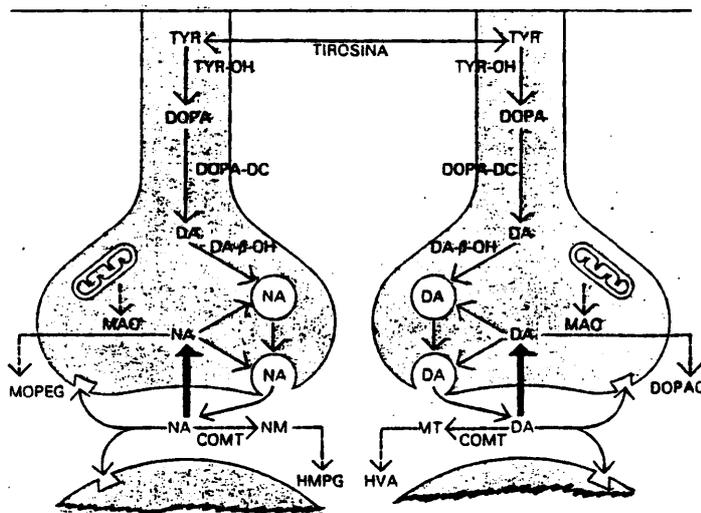


FIG. 22 SINTESIS DE CATECOLAMINAS

La reserpina y la tetrabenacina depleccionan las catecolaminas de sus vesículas y una vez en el espacio intracelular son desaminadas por la monoaminooxidasa (MAO).

Liberación. - Las catecolaminas son liberadas del axón terminal por la llegada del impulso nervioso o potencial de acción a la presinápsis, mediante el fenómeno de la exocitosis. En el caso de la neurona noradrenérgica, junto con la NA se libera a la hendidura sináptica también DA- β -OH (esto tiene importancia para la determinación del índice de actividad simpática). La liberación de DA está controlada en el neo-estriado, además de por los autorreceptores dopaminérgicos, por la existencia de receptores inhibidores GABAérgicos en su botón sináptico terminal. La tiramina y la amfetamina aumentan la liberación de ambas catecolaminas, lo que da lugar a un incremento de las mismas a nivel de los receptores postsinápticos (se les denomina agonistas indirectos, ya que la administración previa de AMPT o de un vaciador de catecolaminas produce la abolición de sus efectos).

El proceso de liberación es interferido por: guanetidina, bretilio y ciclacénina.

Interacción con los receptores. - Además de la DA y NA que estimulan sus respectivos receptores, otras muchas sustancias actúan sobre los mismos.

- La clonidina estimula "selectivamente" los α -receptores, mientras que la dihidroergotoxina y la fenoxibenzamina los bloquean. Esta última podría, asimismo, bloquear los receptores dopaminérgicos, mientras que la dihidroergotoxina estimula estos receptores.
- La apomorfina, piribidil y bromocriptina estimulan los receptores dopaminérgicos y la pimocida los bloquea "selectivamente". Existen actualmente evidencias que indican que también podría bloquear los receptores noradrenérgicos. Los derivados fenotizánfínicos bloquean ambos receptores y parece que también inhiben la síntesis de estos NTs. (Fig. 23).

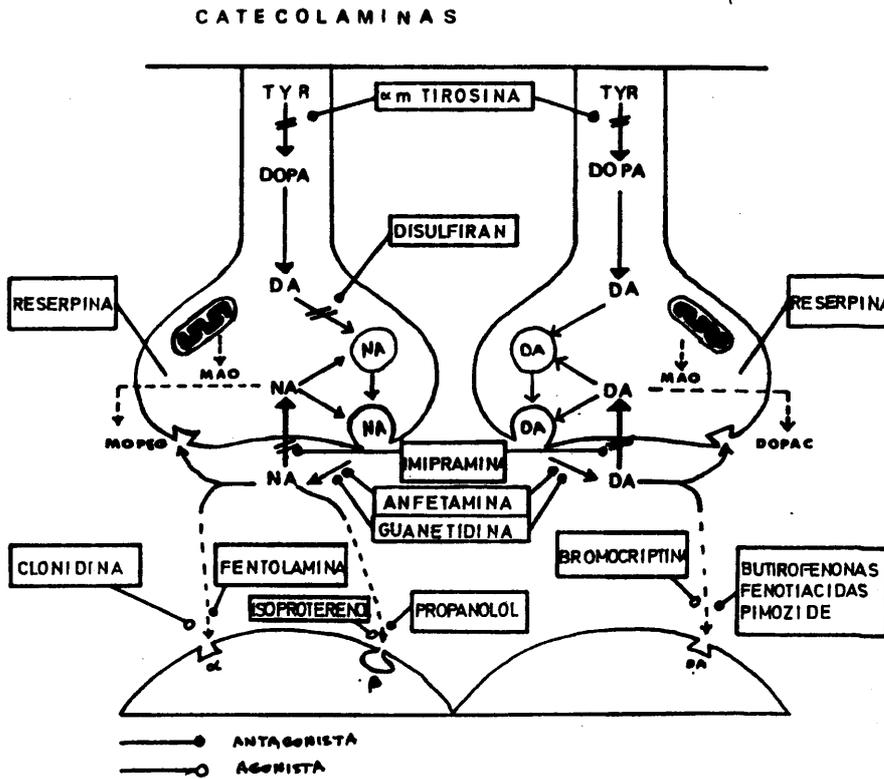


FIG. 23 INTERECCION FARMACOLOGICA CON CATECOLAMINAS

Recaptación.- El sistema de recaptación para la DA es más importante y activo que para la NA y los sistemas aminocaptadores son relativamente específicos para sus aminas respectivas. Esto podría explicar que los antidrepresivos tricíclicos que bloquean efectivamente la recaptación de NA, influyen sólo ligeramente la recaptación de la DA. Al contrario, la benzotropina (sustancia anticolinérgica) es un potente bloqueador del mecanismo de recaptación de la DA, de ahí sus efectos antiparkinsonianos. La recaptación es asimismo bloqueada por la anfetamina, cocaína, ouabaina. (Fig. 23).

Degradación intraneuronal.- La monoaminooxidasa (MAO) que se encuentra en las mitocondrias de las neuronas monoaminérgicas, cataliza la desaminación de las monoaminas libres en el espacio intracelular. Este proceso metabólico transforma la DA y NA en productos inertes: ácido 3,4-dihidroxi-fenilacético (DOPAC) y 3-metoxi-4-hidroxi-feniletanol (MOPEG), respectivamente. Este último, en opinión de Breese y cols., debería ser considerado como el metabolito característico de la NA.

Degradación extraneuronal.- La catecol-O-metiltransferasa (COMT) presente en la hendidura sináptica (aunque también puede encontrarse en el interior de la neurona), cataliza la transformación de la DA en metoxitiramina (MT) y de la NA en normetanefrina (NM). Estos productos son ulteriormente transformados por la MAO en ácido homovanílico (HVA) y 3-metoxi-4-hidroxi-fenilglicol (HMPG), respectivamente. La NM, también en presencia de la MAO, puede originar el ácido 3-metoxi-4-hidroxi-mandélico, mal llamado ácido vanililmandélico (VMA). Todos estos metabolitos aparecen en la orina y son considerados y utilizados ampliamente como índice del estado de las neuronas catecolaminérgicas.

1.5.1.2 SEROTONINA

La serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT) fué locali

zada en el cerebro en el año 1953. Se encuentra en todo el S.N.C., incluida la médula espinal, asimismo todos los vertebrados la poseen en el cerebro. Este hecho justifica su importante papel biológico en relación con las funciones nerviosas. Fuera del S.N.C., abunda en las plaquetas y en las células entero-cromafines. La característica fundamental de su estructura es un núcleo indólico, idéntico al que poseen varias sustancias con propiedades alucinógenas (psilocibina, bufotenina, etc.).

Biosíntesis.- La 5-HT se sintetiza en el propio S.N.C., puesto que no atraviesa la barrera hematoencefálica, por las neuronas serotoninérgicas. La 5-HT cerebral se forma a partir del triptófano circulante que, a su vez, proviene de la dieta. El primer paso enzimático para su síntesis consiste en la hidroxilación del triptófano por un enzima de gran especificidad, la 5-triptófano-hidroxilasa (TPH), que lo convierte en 5-hidroxitriptófano (5-HTP). Cualquier factor que modifique la actividad de este enzima influirá en la síntesis de 5-HT: entre estos factores se encuentra la propia concentración de triptófano y los compuestos que alteran la reactividad del enzima, como la p-clorofenilalanina (PCPA) que se utiliza experimentalmente para bloquear la síntesis de 5-HT.

El segundo y último paso en la síntesis se produce por decarboxilación del 5-HTP y se forma 5-HT, esta transformación es catalizada por la 5-HTP decarboxilasa (5-HTP-DC). Recientes estudios inmunológicos identifican plenamente la naturaleza de la DOPA-decarboxilasa, que regula la conversión de DOPA en dopamina, - con la 5-HTP decarboxilasa. (Fig. 24).

Almacenamiento y liberación.- La serotonina se almacena, al igual que las catecolaminas, en unas vesículas específicas, las cuales pueden ser vaciadas igualmente por la reserpina y la tetrabenazina. Es liberada del botón axónico terminal también por un fenómeno de exocitosis.

Interacción con los receptores.- Según Bloom, la serotonina actúa

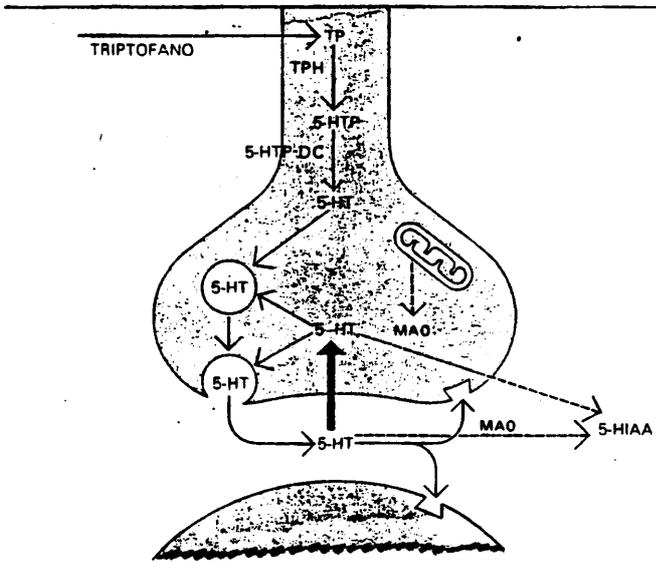


FIG. 24 SINTESIS DE SEROTONINA

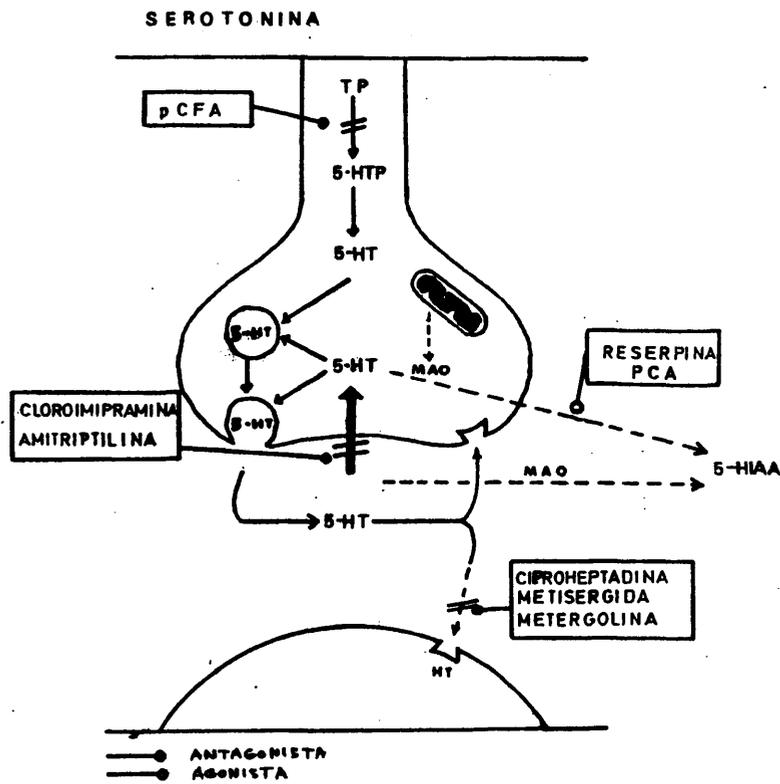


Fig. 25 INTERECCION FARMACOLOGICA CON SEROTONINA

a nivel de sus receptores específicos predominantemente como sustancia inhibidora; aunque esta acción sináptica, si tiene lugar a lo largo de un circuito inhibitorio, el resultado final tendría carácter excitador. Los receptores serotoninérgicos pueden ser bloqueados por la LSD-25, metisergida, ciproheptadina, etc., y estimulados por la metoxidimetiltriptamina, entre otros. (Fig. 25).

Inactivación.- Como en el caso de las catecolaminas, la recaptación es un importante factor de inactivación funcional de la serotonina; este proceso es bloqueado por cocaína, α -metiltriptamina, imipramina, etc. El resto de serotonina no recaptada, así como la libre intracelular sufren una degradación idéntica, mediante una desaminación oxidativa que regula la monoaminoxidasa (MAO) y que la convierte en ácido hidroxindolacético (HIAA). Ultimamente se especula también con la posibilidad de que la 5-HT extracelular sea degradada bajo la acción de la alquilamina aromática N-metiltransferasa (AANMT). En cuanto al HIAA, su concentración en líquido cefalorraquídeo nos indica con fidelidad la intensidad del catabolismo de la 5-HT cerebral. (Fig. 25)

1.5.1.3. ACETILCOLINA

La acetilcolina (ACh), también denominada sustancia vagal, abunda extraordinariamente en el S.N.C., predominando en la corteza cerebral y ganglios basales. Químicamente es un éster acético de la colina.

Biosíntesis.- El proceso de síntesis de la ACh corresponde propiamente a la fase de acetilación de la colina, más que al proceso sintético de ésta. La colina, que difícilmente atraviesa las membranas celulares sin la ayuda de transportadores, es sintetizada en la neurona a partir del aminoácido, no esencial, serina, que por descarboxilación pasa a etanolamina y ésta, por N-metilación, se transforma en colina. El ácido acético, para la

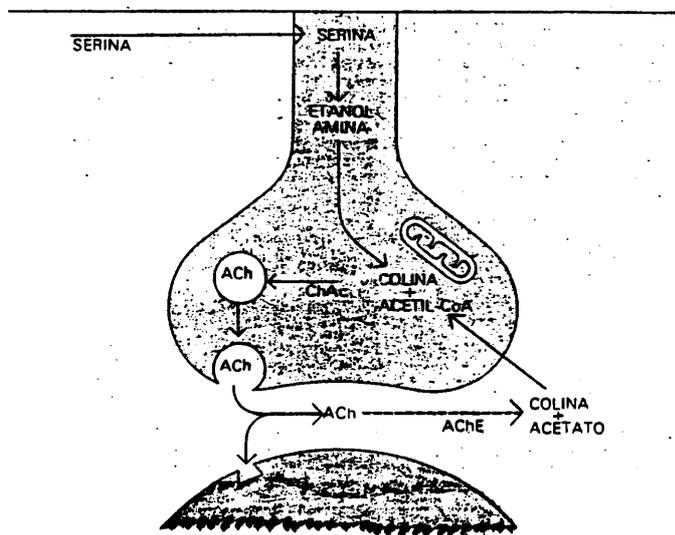


FIG. 26 SINTESIS DE ACETIL COLINA

esterificación de la colina, proviene del ciclo de Krebs mitocondrial en forma de acetil-coenzima A (Acetil-CoA). La colino-acetilasa (ChAc) es el enzima que se encarga de efectuar la esterificación antes mencionada. (Fig. 26).

Almacenamiento y liberación, - La ACh, al igual que las monoaminas, se almacena en las vesículas existentes en el interior del botón presináptico. Debido a la extraordinaria capacidad de síntesis que tienen las neuronas colinérgicas, es casi imposible vaciar completamente los depósitos de ACh; sólo se ha conseguido en parte mediante la ayuda del hemicolinium, que es un agente bloqueante de la síntesis de ACh.

La liberación al espacio sináptico también se realiza por un fenómeno de exocitosis, que es inhibido por los antibióticos aminoglicósidos (estreptomycin, kanamicina, etc.), la toxina botulínica y los iones magnesio.

Interacción con los receptores, - A través de dos tipos de receptores la ACh puede ejercer su función:

- a) receptores muscarínicos que pueden ser bloqueados por la atropina, escopolamina y propantelina, y
- b) receptores nicotínicos, localizados preferentemente en los ganglios simpáticos y parasimpáticos y quizás también en las neuronas de Renshaw, los cuales son bloqueados por altas dosis de nicotina y por el hexametonio. Estos receptores a nivel neuromuscular son bloqueados por la d-tubocurarina.

Inactivación, - El enzima responsable de la hidrólisis de la ACh es la acetilcolinesterasa (AChE) o colinesterasa. Esta reacción tiene efecto en la hendidura sináptica, suministrando como productos finales ácido acético y colina. Esta ingresa de nuevo al botón presináptico mediante un proceso activo de recaptación.

ción, y de esta forma puede volver a ser utilizada en la síntesis de ACh. Los fármacos que inhiben la AChE, eserina o neostigmina y tetraetilpírofosfato, son estimulantes centrales.

1.5.1.4 ACIDO GAMMA-AMINOBUTIRICO (GABA), GLUTAMICO
Y GLICINA

El GABA es un ácido orgánico que está presente en el citoplasma de muchas neuronas del S.N.C.. Atraviesa muy poco la barrera hematoencefálica, por lo que en terapéutica se suele utilizar su derivado hidroxilado, el GABOB (ácido 4-amino-3-hidroxibutírico).

Biosíntesis.- Procede del ácido glutámico por decarboxilación del mismo, en presencia del enzima glutamo-decarboxilasa (GAD) que requiere como coenzima el fosfato de piridoxal: Esta reacción es inhibida por los tiosemicarbácidas y algunas hidracidas, como la isoniazida, que se combinan con el fosfato de piridoxal. (Fig. 27).

Almacenamiento y liberación.- Como los restantes NTs, el GABA se almacena en vesículas sinápticas - que se vacían por exocitosis a la llegada del impulso nervioso.

Interacción con los receptores.- El GABA actúa sobre receptores de neuronas con función inhibidora. Estos receptores GABAérgicos son bloqueados por picrotoxina y bicuculina, que tienen acción convulsivante.

Las benzodiacepinas aumentan el nivel de GABA en la sinapsis, de ahí, en parte, su acción tranquilizante y relajadora de la musculatura esquelética.

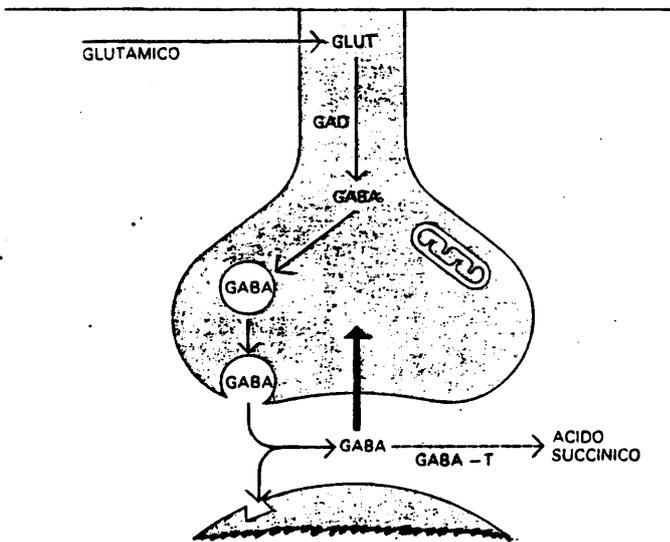


FIG. 27 SINTESIS DE G.A.B.A.

Inactivación.- Su desaparición de la hendidura sináptica tiene lugar de dos formas:

- a) recaptación por transporte activo, que es bloqueada por la imipramina, clorpromazina, sulfonato de fenilmercurio, etc, y
- b) metabolización mediante desaminación oxidativa, primero, a semialdéhido succínico y, posteriormente, a ácido succínico; la primera degradación en presencia del enzima GABA alfa - cetoglutarato transaminasas (GABA-T), y la segunda por la succinosemialdéhido deshidrogenasa. Ambos metabolitos forman parte también del denominado ciclo del ácido tricarboxílico o de Krebs. El ácido oxiaminoacético y el dipropilacetato - sódico impiden la degradación del GABA por inhibición de aquellos enzimas.

Acido glutámico.- A diferencia de los anteriores, del á. glutámico como NT se carece todavía de amplia experimentación. Tanto este ácido como el aspártico son considerados como -- sustancias excitantes del S.N.C.. Este efecto es antagonizado por el haloperidol, cuya estructura química es muy semejante a la del GABA. El ácido glutámico se sintetiza muy fácilmente en el cerebro a partir de la glucosa, siendo su precursor inmediato el ácido --- α -cetoglutárico, que por intervención del enzima α -cetoglutarato transaminasa se convierte en ácido glutámico. Este en presencia de iones NH, se transforma en glutamina, que atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica.

Glicina.- Se la denomina también glicocola o ácido aminoacético.

Es un NT inhibitor postsináptico, principalmente de las motoneuronas de la médula espinal y del tallo cerebral. Sus efectos son antagonizados por la estriocnina, aunque con relativa especificidad.

1.5.2. Neurotransmisores monoaminérgicos y liberación hormonal.

En una revisión (Valverde y cols.(153), recogen los datos existentes en la literatura sobre la acción de estas monoaminas sobre la secreción hormonal.

Hay que distinguir su actuación sobre:

- a) La secreción basal y/o su descarga aguda o fásica, provocada por diversos estímulos.
- b) La secreción durante el sueño.

1.5.2.1. a) Secreción basal y descarga hormonal aguda.

1.5.2.1.1. HORMONA DE CRECIMIENTO

Diversas evidencias experimentales indican que tanto la secreción basal como la descarga secretora aguda de esta hormona está mediada por neurotransmisores tanto aminérgicos como serotoninérgicos (Boyd y cols.(154; Mins y cols.(155); Ettigi y cols.(156); Cavagnini y cols.(157); Kansal y cols.(158); Lal y cols.(159); Imura y cols.(160); Imura y cols.(82), actuando tanto la noradrenalina como la dopamina y la serotonina propiciando su liberación, aunque el control noradrenérgico se efectúa a través de los receptores α y β , de tal forma que los α receptores estimulan la liberación y los β la inhiben. Los estudios de Smythe y Lazarus (161) y de Bivens y cols.(162) concuerdan con estos datos.

1.5.2.1.2. ACTH

Tanto el control noradrenérgico como el serotoninérgico en la secreción de esta hormona, parece ser semejante al de la hormona de crecimiento, si bien existe mayor controversia y - concretamente el grupo de Ganong piensa que la N.A. tiene un efecto inhibitor de la liberación de ACTH (Scapagnini y Preziosi(163) Van Loon y cols.(164); Van Loon (165).

Smelik ha confirmado "in vitro" que la N.A. inhibe la liberación de CRF.(166).

En cuanto al papel de la dopamina, hoy en día se puede decir solamente que afecta de alguna manera la liberación de ACTH, ya que los resultados experimentales son contradictorios.

1.5.2.1.3. PROLACTINA

Los datos publicados hasta la actualidad, sugieren que los neurotransmisores adrenérgicos y dopaminérgicos - actúan de forma opuesta sobre la secreción de PRL que sobre la de GH, es decir, inhibiendo su liberación (Imura y cols.(82); Friesen y cols.(167); del Pozo y cols.(168); Martín (169)...), mientras - que lo hacen de forma sinérgica los serotoninérgicos (Kato y cols.(170); McIndoe y Turkington(171)...).

1.5.2.1.4 T S H

La información existente sobre la relación entre neurotransmisores y la secreción de esta hormona es todavía -

bastante confusa. Existen datos que parecen apuntar que la estimulación dopaminérgica inhibe la secreción de TSH (Solís y cols. (172); Paracchi y cols. (173), sobre todo en los hipotiroideos - primarios así como la administración de 5 OH triptófano. Sin embargo los resultados son todavía contradictorios.

1.5.2.1.5 GONADOTROFINAS

La función de los neurotransmisores, en humanos, sobre el control de la secreción de LH y FSH no está muy clara en la actualidad, existiendo diversos resultados. Eddy y cols. (174); Lal y cols. (159); Lal y cols. (175), han visto que ni la clonidina (agonista adrenérgico) ni la L-Dopa, ni la apomorfina (agonistas dopaminérgicos) modifican la secreción de estas hormonas.

Otros fármacos sí actúan sobre los neurotransmisores - variando las concentraciones de las gonadotropinas:

- Pimozide: disminuye la concentración de LH basal (Collu y cols. (176).
- Ac. furásico: disminuye secreción de la concentración de LH a mitad del ciclo.
- 5 HTP: disminuye las concentraciones de LH y FSH (Imura y cols. (82)

1.5.2.2. SUEÑO Y CAMBIOS HORMONALES ASOCIADOS

Este capítulo ha sido ampliamente tratado anteriormente al describir como se secretaban las hormonas durante el sueño y como actuaban los diversos neurotransmisores sobre el control de la secreción de las mismas, así como se podían modificar éstas mediante diversas manipulaciones farmacológicas.

En resumen de lo expuesto con anterioridad podemos - decir que hay secreciones hormonales que tienen una clara correlación con los distintos estadios del sueño, como son la hormona del crecimiento y la prolactina; otras que, probablemente, por -- los datos aportados ya al respecto, también su secreción está re lacionada con el ritmo sueño-vigilia como son las gonadotrofinas y la tirotrófina y, por último, otra que tiene una secreción cir- cadiana de naturaleza endógena, hasta cierto punto independiente del ciclo sueño-vigilia.

La participación de las monoaminas en la generación y regulación de estos ritmos neuroendocrinos está solidamente -- apoyada por numerosas observaciones experimentales y aunque, des de que se está haciendo un análisis exhaustivo de esta interco- rrelación tomando como modelo el ritmo natural sueño-vigilia, se están conociendo probables interrelaciones y secuencias causales señal-evento, el mecanismo íntimo de esta participación, sin em- bargo, es aún objeto de controversia.

1.6. APLICACIONES DEL ESTUDIO DE LOS RITMOS NICTAMERALES DE SECRECIÓN HORMONAL.

El interés del estudio del sueño en relación con la secreción normal y anormal de las hormonas tiene varios aspectos:

- a) El conocimiento de los distintos ritmos de secreción hormonales, así como la posibilidad de la modifica- ción del perfil del sueño mediante la administración de una hormona (Gillin y cols. (177), pueden tener una aplicación terapéutica.

b) La modificación de los mismos en diversas endocrinopatías (Kales J.D. y Kales A. (178); Krieger y Glick (63); Bergonzi y cols. (179); Gillin y cols. (180)...) y las relaciones de los ritmos de secreción hormonal normales y patológicos con las distintas fases del sueño nos pueden permitir un mejor conocimiento de las causas fisiopatológicas de las enfermedades endocrinas y, por lo tanto, tener una aplicación diagnóstica.

a) Desde el punto de vista terapéutico, el conocimiento de estos ritmos permite precisar las condiciones óptimas en cuanto a establecer un esquema posológico y tiempo de administración, lo que conduce a -- aumentar la efectividad del tratamiento o/y a disminuir sus efectos colaterales. Ejemplos de esto lo tenemos en la aplicación de corticoides de forma espaciada, para evitar el retraso de crecimiento que se puede producir por la administración de corticoterapia de manera prolongada (Smolensky (181), y a su vez administrando la dosis adecuada en sus 3/4 partes de 7 a 8 de la mañana y en su cuarta parte restante sobre las 10-11 de la noche, con lo que mantenemos un ritmo circadiano normal (Reinberg y cols. (182).

b) En cuanto al valor diagnóstico del estudio de los ritmos circadianos tenemos que decir que es indudable dada la información aparecida a este respecto. Podemos hacer un repaso somero de algunas aportaciones:

Sassin y cols. (183) demostraron que el patrón de secreción de HGH en los pacientes acromegálicos era totalmente diferente al de los sujetos normales, nunca las cifras eran indetectables, la secreción era constantemente episódica sufriendo gran-

des cambios de muestra a muestra y esta secreción no tenía ninguna relación con la aparición de ondas lentas (fases III y IV). Todo esto soporta la idea de que la disfunción hipofisaria en la acromegalia puede ser secundaria a una anomalía en el control hipotalámico, (Figura 28).

Por otra parte, el seguimiento de la evolución de este ritmo después de la terapia, pensamos que puede ser de gran valor para determinar la curación de la enfermedad y/o para evaluar el valor de dicha terapéutica.

Boyar y cols. (184) comprobaron que en pacientes con hiperprolactinemia de diversas etiologías no existía el aumento nocturno de las concentraciones de esta hormona durante el sueño, existiendo a lo largo de las 24 horas unos niveles elevados que no disminuían al despertar por la mañana. (Figura 29). Estos hallazgos soportan la noción de que la causa de esta patología sea una disfunción hipotalámica y que ésta sea, a la larga, la causa de la formación del tumor hipofisario, apoyando de esta manera el concepto de que los tumores hipofisarios y las enfermedades funcionales sean diferentes etapas de un todo continuo.

Diversos autores (Lindsay y cols (185); Hellman y cols (110); Perlow y cols. (186); Tournaire y cols. (187), estudiando pacientes con síndrome de Cushing comprobaron que en éstos se perdía el ritmo circadiano y además vieron que cuando se trataba de una enfermedad, los picos secretorios tenían una gran amplitud, mientras que si era un adenoma adrenal los niveles de ACTH y Cortisol apenas si oscilaban, teniendo los episodios secretorios una amplitud muy pequeña. (Figura 30).

A nivel de la patología tiroidea es importante conocer el patrón de secreción de la TSH, ya que la elevación de esta hormona sobre las 11 de la mañana por encima de los valores norma

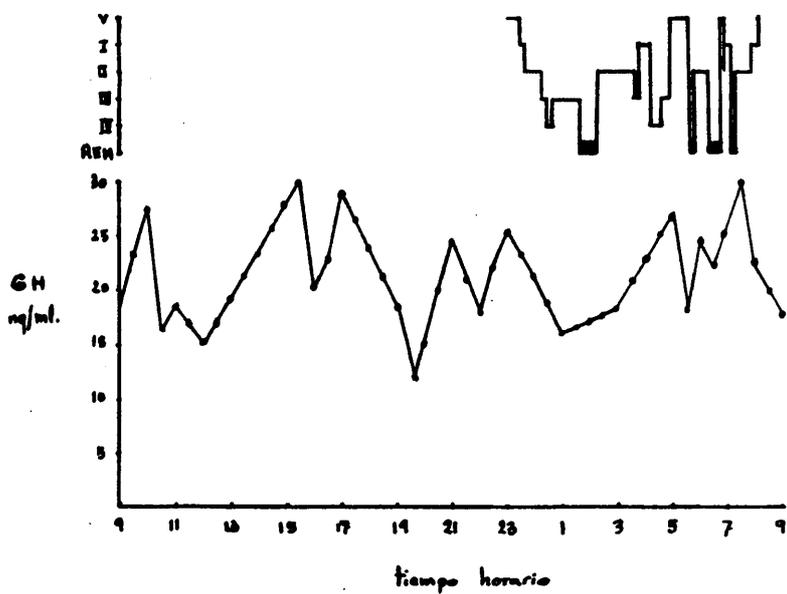
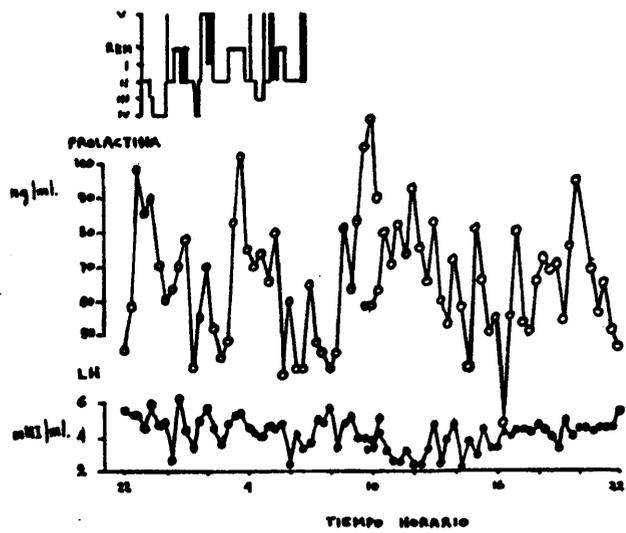


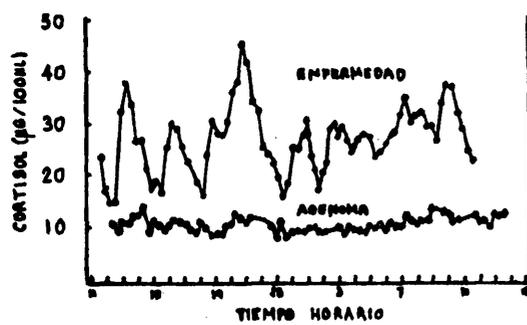
FIG. 28 PERFIL SECRETORIO DE GH EN ACROMEGALIA



(tomado de Boyar y cols. 1974)

FIG. 29 HIPERPROLACTINEMIAS: PERFIL SECRETORIO DE PRL Y LH

S. CUSHING



(Tomado de Hellman y cols. 1970)

FIG. 30 SECRECION DE CORTISOL: ENFERMEDAD DE CUSHING Y ADENOMA

les, que es cuando el ritmo circadiano muestra su "nadir", permitirá establecer un diagnóstico precoz de insuficiencia primaria de la glándula tiroides. (Weeke(137)).

Boyar y cols. (188 y 189) han estudiado las características de los ritmos de LH en diversas patologías, tales como la pubertad precoz idiopática y como consecuencia de un tumor hipotalámico, la hiperplasia adrenal congénita y la disgenesia gonadal, encontrando en todos los casos un aumento nocturno de la secreción de gonadotrofinas como sucede en los jóvenes durante la prepubertad tardía y la pubertad. Estos hallazgos, sorprendentes a nivel de los enfermos con hiperplasia adrenal congénita ya que se esperaba que los niveles elevados de andrógenos adrenales estuvieran suprimiendo la secreción de gonadotrofinas, sugirieron que la iniciación del "programa" de LH puberal en estos pacientes pudiera ser puesto en marcha, precisamente por la cantidad aumentada de andrógenos adrenales. Por otra parte, el hecho de que la paciente portadora de un síndrome de Turner, que tenía 12 años, tuviera la elevación nocturna de gonadotrofinas igual que las púberes normales, aunque a unas concentraciones hormonales más elevadas, mostraba que no era necesaria una función ovárica normal para que se iniciara el "programa" puberal de secreción de gonadotrofinas relacionado con el sueño.

Un mayor acercamiento al conocimiento de la fisiopatología del síndrome de Chiari-Frommel, se puede observar al estudiar el trabajo publicado por Kapen y cols.(83). Resumiendo, ellos encontraron que la paciente portadora de esta enfermedad presentaba una caída de la secreción de LH y FSH al iniciarse el sueño y, a la vez, un aumento mayor de lo normal en las concentraciones de prolactina.(Figura 31). Teniendo en cuenta que en animales está demostrado que la dopamina es un neurotransmisor que controla la hormona liberadora de las gonadotrofinas y el factor inhibidor de PRL, si estos datos se pueden aplicar al hombre, teniendo en cuenta los patrones hormonales encontrados en esta paciente, podríamos pensar que en el síndrome de Chiari-Frommel --

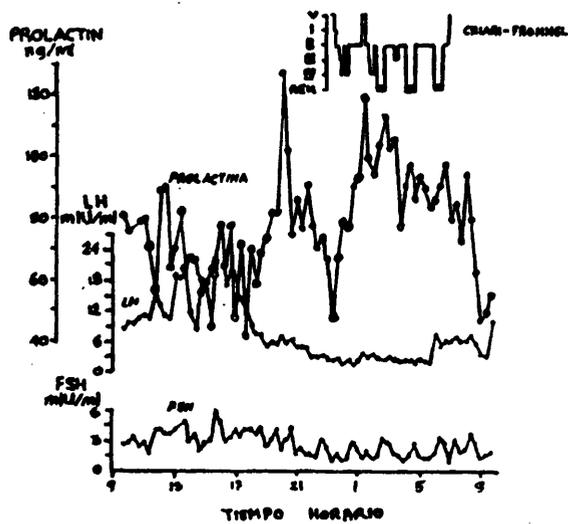


FIG. 31 PERFIL SECRETORIO DE PRL, LH Y FSH EN SINDROME DE CHIARI-FROMMEL

-94-

existe un sistema neurotransmisor deficitario.

2.- MATERIALES Y METODOS

2.1 M A T E R I A L E S

Estudiamos 9 sujetos sanos (6 hombres y 3 mujeres) - con ausencia de patología endocrinológica o sistémica, cuya analítica elemental de sangre y orina, se encontraba dentro de la normalidad. Este grupo lo formaron estudiantes de medicina del Hospital Clínico de San Carlos, voluntarios y con previa autorización para realizar la prueba, cuyas edades oscilaban entre 21 y 24 años.

Se valoró la secreción basal de hormonas hipofisarias, así como cortisol, T-3, E-2 y testosterona en 3 varones y 3 hembras del citado grupo control, y en otros 3 hombres, se estudió durante 2 noches (desde las 11 de la noche hasta las 7 de la mañana) consecutivas la secreción basal y post-infusión con somatostatina (realizada durante las 4 primeras horas del sueño, a un ritmo de 3 mcgr/min.) de HGH, insulina y glucemia.

El grupo experimental lo constituyen 12 enfermos procedentes del mismo Hospital Universitario y con previa autorización escrita, distribuidos de la siguiente forma:

- a) Anorexia Nervosa: 2 hembras y 1 varón, con edades comprendidas entre 16 y 26 años, para cuantificar LH, FSH, PRL, y HGH.
- b) Hipogonadales: 3 varones cuya edad varía entre 19 y 20 años.
- c) Pubertad precoz: 2 mujeres y 1 varón cuyas edades oscilan entre los 7 y 9 años.
- d) Defecto de la 21 Hidroxilasa: 2 mujeres y 1 hombre con edades comprendidas entre 5 y 11 años.

En estos tres últimos grupos se determinó LH, FSH, y PRL.

2.2 M E T O D O S

Para estudiar la secreción hormonal en una dimensión temporal es necesaria la obtención de repetidas muestras sanguíneas. De forma sucesiva, en nuestra serie de sujetos, seguimos como norma, canalizar las venas del dorso de la mano, si no fué posible las del antebrazo y por último las de la flexura del codo. Si la red venosa superficial del sujeto, es de difícil acceso, recurrimos a la cateterización de sistemas profundos: subclavia ó yugular interna.

Procedemos en este orden, en primer lugar, porque la lesión de venas en la flexura del codo, las inutiliza para posteriores obtenciones de muestras sanguíneas y en segundo lugar porque nos permite una mejor fijación del cateter y la total despreocupación del paciente durante el tiempo que dura la prueba.

La punción venosa se realiza asépticamente, mediante una bránula de material plástico del n. 16 ó 18 y se conecta a un catéter siliconado desechable, de unos 60 cm. de longitud (dimensión suficiente, ya que permite la recogida de muestras sanguíneas en una habitación contigua a aquella donde duerme el sujeto) y éste a un suero fisiológico de 500 cc. con 500 UI de heparina, cuya función es asegurar la permeabilidad del sistema, durante toda la experiencia, a un ritmo de 15 gotas/min.

Consideramos que es el método de elección para esta técnica y exento de complicaciones, si la vigilancia del ritmo de perfusión del goteo es la adecuada.

Los datos aquí presentados se obtuvieron, realizando extracciones cada 20 min. por seguir el ritmo ondulatorio fisiológico de la secreción hormonal, desde las 11 h. de la noche a las 7 h. de la mañana (Rubin y cols.(190).

Para hacer un registro poligráfico de sueño, que consiste en un E.M.G., E.C.G., E.O.G.(ojo derecho, izquierdo y común) y E.E.G. (hemisferio derecho e izquierdo), informándonos sobre la actividad muscular, cardíaca, movimientos oculares y actividad cerebral, se dispone de una habitación insonorizada parcialmente y con temperatura controlada, en donde se instala al sujeto. En la sala contigua está el sistema de multiregistros, y el material para almacenar muestras sanguíneas. Tras tres noches de adaptación al laboratorio de sueño, se dedican una o dos consecutivas para realizar las determinaciones, bien se trate de los 6 sujetos normales y los enfermos con diferentes patologías a los que se determinó el perfil hormonal hipofisario y de glándula periférica ó de los sujetos a los que se perfundi6 durante la noche somatostatina.

La clasificación de las diferentes fases del sueño, - REM y no REM con subfases I, II, III, IV, se hizo según criterios psiconeurológicos reconocidos internacionalmente. (Rechtschaffen y Kales(191).

Los sueros se congelaron a -20°C previa centrifugación y colección en alícuotas, para realizar posteriormente R.I.A de polipéptidos y esteroides, según los métodos descritos (Fernandez Durango(192); Abraham (193); Ismail y cols.(194); Pennisi(195) Yalow-Berson(196); Odel y cols.(197); Nugent y Mayes (198); Sterling y cols. (199) y Lopez del Campo (200), y que exponemos a continuación.

2.2.1 RIA DE POLIPEPTIDOS Y ESTEROIDES

2.2.1.1 LH - FSH

Hemos utilizado los Kits procedentes del laboratorio Serono, basados en la precipitación del complejo Antígeno-Anticuerpo, por el método del doble anticuerpo.

Composición del Kit: FSH

- . FSH-I-125- Obtenida por yodación de FSH humana urinaria con I-125 por el método de Cloramina-T y purificada en celulosa DEAE. La actividad específica es de 150-250- -- mCi/mcgr. La solución recibida se diluye 1:12,5 para conseguir concentraciones de 1 mcgr/ml.
- . Anti FSH- Obtenida en conejos inyectando FSH humana de origen urinario.
- . FSH standard-Preparada con gonadotrofinas humanas procedentes de orina de mujer menopáusica. La solución recibida se diluye 1:25 para obtener una concentración de 50 mUI/ml. de FSH. Los demás puntos de la curva se obtienen por dilución 1:2 de la anterior.

Composición del Kit: LH

- . HMG-I-125- Su actividad específica es de 150-250 mCi/mcgr. La solución recibida se diluye 1:12,5 para obtener concentraciones de 1 mcgr/ml.
- . Anti HCG- Preparada en conejos por inyección de una preparación altamente purificada de HMG.
- . LH standard- HMG obtenida de gonadotrofinas humanas en orina de mujer menopáusica. La solución recibida se diluye 1:25 para concentraciones de 50 mUI/ml.

La precipitación del complejo Ag-Ac en ambos Kits se realiza por la adición del 2º Ac. antiRGG (antigammaglobulinas - de conejo obtenidas en ovejas).

El tampón usado es el tampón fosfato 0,01 M. al 0,25% de BSA.

Junto con los tubos que contienen las soluciones standard y lossueros a valorar, se preparan los correspondientes al punto cero (sin hormona "standard") y los tubos control (tubos blanco sin Ac. anti-hormona). En paralelo con los anteriores, se ponen tubos únicamente con hormona marcada (tubos "cuentas totales"). En los tubos del punto cero, en lugar de añadir "standard" o suero, se adiciona la misma cantidad de tampón. Los tubos blanco, se preparan igual pero sin AC antiFSH o antiLH.

En la tabla I queda resumido el método de realización del RIA de FSH. Con similar técnica se realiza el de LH.

Para expresar los resultados de cada punto de la curva "standard", analizado por triplicado, se hace una média de radiactividad de los precipitados, desechando valores que se desvían en más de un 5 % de la media.

Una forma de normalizar la curva "standard" es representar la radiactividad de los precipitados en %, tomando como -- 100 x 100, la radiactividad de los tubos cero (aquellos con hormona marcada unicamente). A la radiactividad de los precipitados se les resta la radiactividad inespecifica (tubos blanco, que no contienen el primer anticuerpo).

El cálculo se realiza según la expresión:

$$\text{RFB (relative percent bound)}: B/B_0 \times 100$$

Los resultados correspondientes a las concentraciones de las soluciones "standard" se representan en ejes de coordenadas.

REPRESENTACION ESQUEMATICA DE LA TECNICA USADA
EN EL R.I.A. DE FSH (SERONO)

REACTIVOS	TUBOS STANDARD	TUBOS MUESTRA	TUBOS "CERO"
MUESTRA	-	0,2ml.	-
FSH STANDARD	0 2ml.	-	-
TAMPON	-	-	0,2 ml.
ANTI-FSH	0,2ml.	0,2ml.	0,2 ml.
MEZCLAR E INCUBAR A TEMPERATURA AMBIENTE DE 6 - 20 HORAS			
¹²⁵ I-FSH	0,1ml.	0,1ml.	0,1ml.
MEZCLAR E INCUBAR A TEMPERATURA AMBIENTE 24 HORAS			
ANTI-RGG	0,2ml.	0,2ml.	0,2ml.
MEZCLAR E INCUBAR A TEMPERATURA AMBIENTE 24 HORAS			
CENTRIFUGAR A 2500 -3000 r.p.m.			

TABLA I

ESQUEMA DEL ENSAYO R.I.A. DE FSH

En nuestro caso, en abscisas tomamos el Log. de la concentración de hormona "standard" y en ordenadas el RPB correspondiente a cada concentración. Uniendo los puntos obtenidos, se representa -- una curva sigmoidea definida como curva "standard".

Para calcular las concentraciones de los sueros a valorar, se lleva al eje de ordenadas de la curva "standard" su -- RPB correspondiente. El punto de intersección de la curva con la paralela a la abscisa trazada desde el RPB nos dará la tasa de -- FSH o LH presentes en el suero.

Para linealizar la curva sigmoidea, utilizamos la -- transformación "logit-log", basada en la expresión matemática:

$$\text{Logit } Y = \text{Ln} \frac{Y}{1-Y} = \text{Ln} \frac{B/B_0}{1-B/B_0}$$

Estos valores se representan en abscisas y en ordenadas loslog. decimales de la concentración de la hormona standard. El resultado será una línea recta cuya pendiente se calcula mediante mínimos cuadrados. Para que estas rectas sean válidas aplicables al cálculo matemático de la concentración de hormona, en un determinado suero, su coeficiente de regresión no será menor de - 0,99.

La mínima cantidad de hormona "standard" que dé un valor de RPB, $(B/B_0 \times 100)$ significativamente diferente del valor -- correspondiente al punto cero (tubo sin hormona standard) determina la mínima dosis detectable en el ensayo, eligiendo términos de confianza del 95 %.

Como parámetros interesantes, citaremos: la variabilidad intraensayo, dada por el coeficiente de variación:

$$\% \text{ CV: } 100 \text{ S/X}$$

S = Desviación standard.
X = Media total.

La varianza inter-ensayo, definida por el cuadrado de la desviación "standard" total, es decir, considerando todos los valores en todos los ensayos y la reproducibilidad inter-ensayo - se expresa como el % C.V. calculado según la fórmula anterior.

Recuperabilidad, para que la misma, obtenida en un en sayo sea un buen índice de que la cantidad de hormona que se determina es la presente en la muestra, ha de estar comprendida en valores muy próximos al 100 %.

2.2.1.2 17 β -ESTRADIOL

Las determinaciones se han hecho con Kits comerciales Cea-Ire - Sorin.

Los componentes del Kit son:

- . Estradiol trititado, con actividad específica de 350-400 mC/mcgr.
- . Estradiol standard (400 mcgr. disueltos en 1 cc. de etanol).
- . Antisuero específico (tiroglobulina humana).
- . Tampón fosfato.
- . Carbón-dextrano.

Debido a la alta especificidad del anticuerpo, es posible hacer determinación directa en los extractos secos de suero. - Los porcentajes de reacción cruzada son del 3% para estrona, 0,4% estriol y menor del 0,003 % para testosterona, progesterona y cor-

tisol.

El estradiol marcado con tritio tiene una actividad - específica de 350-400 mCi/mgr y la cantidad del compuesto marcado en cada tubo a ensayar es de 5 mCi/tubo (12 pgr/Tubo). Durante un periodo de incubación de 2-3 horas, el estradiol "standard" 6 -- plasmático compiten con el esteroide marcado por los sitios de "binding" en el anticuerpo. Al cabo de ese tiempo el mismo complejo se separa del estradiol libre por la adición de carbón dextrano - (1 mg./Tubo). Posteriormente se centrifugan y se cuentan 0,5 cc. del sobrenadante en un contador de radiactividad, utilizando un tiempo de contaje de 5 minutos, según nuestra experiencia.

La curva "standard" se hace en presencia siempre de - una cantidad de residuo seco igual a la del disolvente empleado - en la extracción del suero.

De este modo, el máximo "binding" (relación B/T, siendo B: radiactividad ligada y T: radiactividad total) oscila entre 20-45 % dependiendo del "bacth" del anticuerpo recibido.

La radiactividad inespecífica (radiactividad no absorvida por el carbón dextrano en ausencia de anticuerpo) varía entre 3 y 6 %.

La variabilidad intraensayo tiene un coeficiente menor de 10 % y la variabilidad interensayo, medida en cuatro ocasiones diferentes en un suero de mujer embarazada, nos dá un coeficiente del 16,3 %.

Para la extracción de las muestras, con dietil-éter se han utilizado sueros, estando los límites de la recuperación de la extracción entre 75 % y 91 %.

2.2.1.3 TESTOSTERONA

Hemos medido esta hormona, siguiendo el método del -
doble anticuerpo, con Kits comerciales de la casa Serono.

Componentes del Kit:

- . Testosterona-3-TME-I-125, obtenida al marcar la testoste-
rona por el método de cloramina-T. 1 cc. contiene aproxi-
madamente 1,5 mCi..
- . Testosterona standard: cuando se diluye con 10 ml. de --
"buffer", se obtiene una concentración de 400 mgr/100 ml.
y por diluciones sucesivas a 1:2 se obtienen los demás -
puntos de la curva "standard".
- . Antitestosterona obtenida de conejo.
- . Anti RGG: son antigammaglobulinas de conejo obtenidas en
oveja.
- . Tampón fosfato 0,01 M. que contiene BSA (albúmina bovina
y EDTA-Na₄.

Debido a la afinidad de la testosterona por el polie-
tileno, es conveniente usar tubos de cristal con lo que se reduce
el "binding" inespecífico, consiguiendo así resultados más exac-
tos.

Previamente hay que extraer la testosterona de los --
sueros con éter etílico. Los volúmenes empleados fueron 0,5 cc. -
de suero de mujer ó 0,2 cc. de suero de varón, utilizando para -
ambos casos 3 cc. de éter etílico altamente purificado. Una vez -
puestas en contacto en los tubos, ambas sustancias, se centrifu-
gan a baja velocidad y se congelan a -20°C. De este modo es fácil

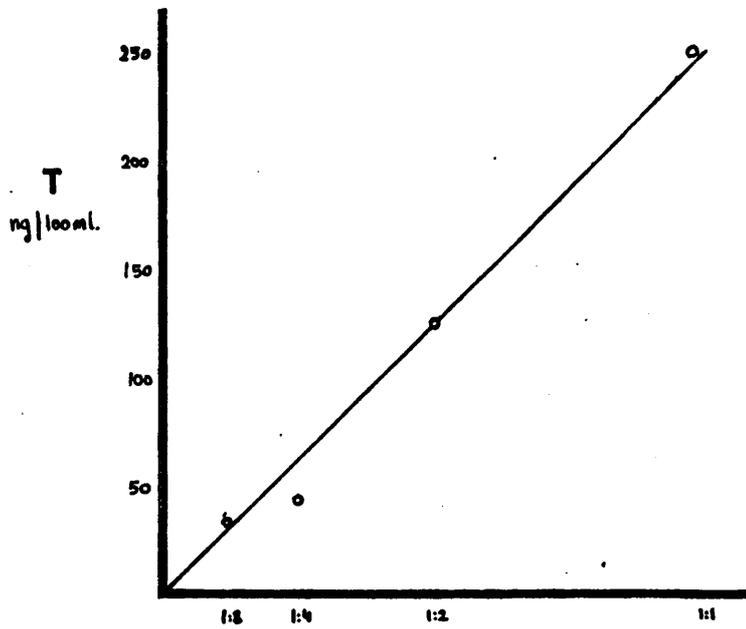


FIG. 32 VALIDACION DEL METODO: CURVA DE DILUCION

separar la fase orgánica, la cual es transferida a otros tubos - que conectados a una corriente de nitrógeno y en "baño maría", se secan. Al residuo seco se le añaden 1 ml. de tampón con lo que se realiza una dilución 1:2 en el caso de las mujeres y 1:5 en hombres. Esto debe ser tenido en cuenta para el cálculo final de los resultados.

Además de lo referido, deben secarse también, en un tubo 3 ml. de éter etílico, para ver la interferencia del éter en el RIA. Al residuo seco, le añadimos 1 ml. de tampón y a ésta dilución la denominaremos "control buffer".

Para comprobar la validez del método, realizamos una curva de dilución de suero, obteniéndose al representarla en papel milimetrado, una recta que pasa por el origen. Figura 32.

2.2.1.4. H G H

Para la determinación de esta hormona, hemos utilizado "Kits" suministrados por Cea-Ire- Sorin, y cuya técnica es similar a las ya citadas.

Los reactivos necesarios son:

- . HGH marcada con I-125
- . HGH standard que se diluye en 2 ml. de agua destilada - para que la concentración obtenida sea de 10 ngr/ml.
- . Antisuero antiHGH
- . Tampón borato.
- . Seroalbúmina bovina.

La preparación de muestras standard apartir de la solución madre, se obtiene añadiendo sucesivamente 1 ml. de tampón

consiguiendo concentraciones de 5; 2,5; 1,25; y 0,5 ngr/ml.

La dosificación precisa de varios grupos para la determinación de la actividad total (T), punto cero de la curva y determinación del ligamen (0), puntos "standard" (S1-S5), y para los sueros a evaluar (SX).

Tanto la curva standard como las muestras problema, deben evaluarse al menos por duplicado. Nosotros, lo hacemos rutinariamente por triplicado.

La sistemática seguida para realizar el ensayo es la siguiente:

Preparamos la curva standard haciendo dilución en cascada con tampón borato, partiendo de la concentración inicial de 10 ngr/ml., añadiendo 0,1 ml. de cada una de las concentraciones, excepto en el tubo cero que solo lleva solución tampón.

A continuación, añadimos idéntica cantidad de los sueros que vamos a dosificar, en los tubos correspondientes.

Tras pipetear en todos los tubos 0,1 ml. de HGH marcada y una incubación de 18 horas, se añade 0,1 ml. de antisuero -- precipitante excepto en los tubos "actividad total".

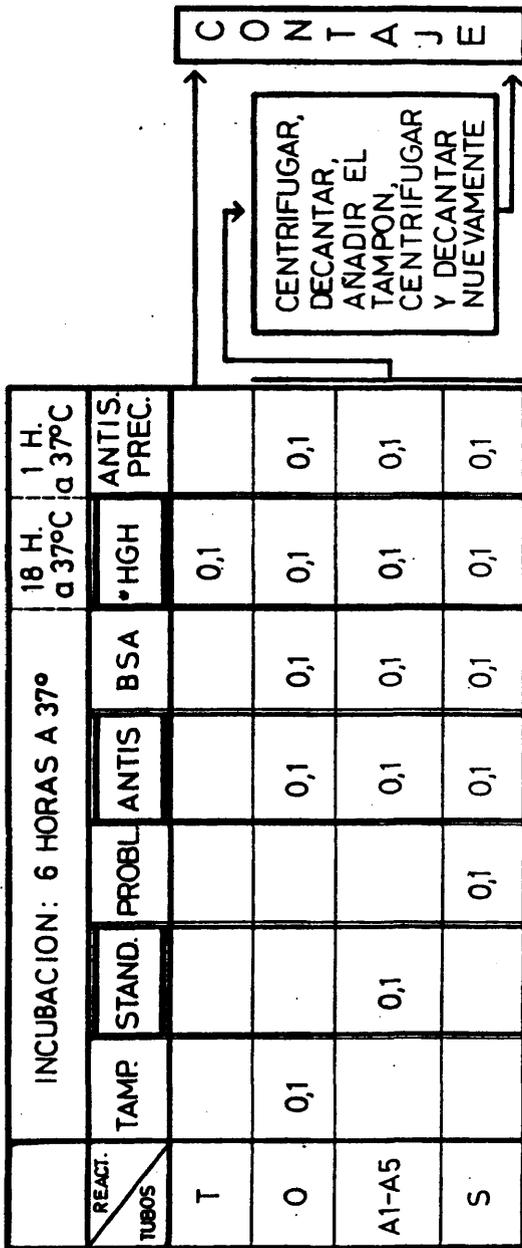
Posteriormente se separa la hormona ligada de la hormona libre, mediante centrifugación y decantando el sobrenadante, procediendo a continuación a la medición de la radiactividad de todos los tubos. Todo este procedimiento queda recogido en la tabla II.

El cálculo y trazado de la curva standard, se realiza hallando la media de los contajes para cada uno de los grupos.

Los resultados se evalúan de forma similar a las ya citadas con anterioridad: $B/B_0 \times 100$.

ESQUEMA DE REALIZACION DE G.H.

-110-



(VOLUMEN EXPRESADO EN ml.)

TABLA II

TECNICA R.I.A. DE GH

2.2.1.5 INSULINA

Realizamos tambien este R.I.A. con el material suministrado por C.I.S., siguiendo una sistemática muy similar a las previas.

Composición del "Kit":

- . Insulina porcina marcada con I-125.
- . Insulina humana "standard"
- . Antisuero antiinsulina, obtenido de cobaya.
- . Tampón fosfato 0,04 M, pH: 7,4 con 0,5 % BSA.
- . Suero liofilizado.
- . Carbón-dextrano.

La preparación de las muestras "standard", se realiza por diluciones sucesivas, a partir de la solución madre "standard" (200 mcU/ml.) obteniéndose los 6 puntos de la curva. El ensayo lo realizamos sistemáticamente por triplicado.

Una vez preparada la curva, añadimos 0,1 ml. de cada una de las concentraciones en los tubos correspondientes, poniendo en los restantes 0,1 ml. de cada uno de los sueros problemas. El siguiente paso es adicionar 0,1 ml. de solución tampón al punto cero y 1,2 ml. a los tubos de actividad total. A continuación añadimos 0,1 ml. de antisuero en todos los tubos excepto en los "actividad total".

Una vez mezclado el contenido de cada tubo, mediante un "vortex" se añade en todos los tubos 0,1 ml. de insulina marcada, agitamos y dejamos incubar 1 hora a 24°C. A continuación se adiciona 0,1 ml. de suero liofilizado en los tubos de la curva "standard" y 0,1 ml. de tampón fosfato a los tubos problemas.

Posteriormente se pipetea 1 ml. de suspensión de car-



bón-dextrano a todos los tubos excepto a los del grupo T (actividad total).

Se agita cada tubo durante 10 min. en el vortex y se centrifuga a 2.000 r.p.m. también por un tiempo de 10 min.

Tras transferir 0,8 ml. de sobrenadante a los tubos de contaje previamente numerados, podemos ya medir la radiactividad de los mismos.

El cálculo y construcción de la curva "standard" se realiza de forma idéntica a los demás radioinmunoensayos, ya expuestos reiteradas veces con anterioridad.

2.2.1.6 T S H

Esta determinación hormonal, se ha realizado con --- "Kits" comerciales de la casa Cea-Ire-Sorin, constando de:

- . TSH marcada con I-125.
- . TSH "standard" conteniendo 40 ngr. de TSH.
- . Antisuero antiTSH obtenido en conejo con capacidad de ligar del 20-40% de la TSH marcada.
- . Inmunoabsorbente (anticuerpo antigammaglobulina, fijado en celulosa).
- . Suero de buey.
- . Tampón 0,02 M, pH: 8,4

La preparación de las concentraciones "standard", se consigue por sucesivas diluciones de la solución madre (16 mcgr/ml.), obteniéndose así los 6 puntos de la curva.

Como hemos dicho repetidamente, el ensayo lo realiza-

por triplicado.

Para efectuar este radioinmunoanálisis, añadimos a todos los tubos (tanto a los de la curva "standard", como a los de los de los sueros problema), 0,1 ml. de TSH marcada; posteriormente pipeteamos 0,1 ml. de antisuero excepto en el grupo T y 0,1 ml de suero de buey, sólo en el grupo cero (cero de la curva y capacidad de ligamen).

Previa agitación en "vortex", incubamos a temperatura ambiente durante 18-24 horas.

A continuación añadimos 0,1 ml. de la suspensión de inmunoabsorbente y los incubamos mediante agitación durante 3 horas. Transcurrido este tiempo, centrifugamos a 1500-200 r.p.m. y aspiramos el sobrenadante.

Los tubos ya están listos para ser medidos.

Los resultados son expresados como en los demás ensayos en % de actividad ligada respecto al punto cero.

2.2.1.7 CORTISOL

Realizamos el RIA con "Kits" suministrados por Ceaire-Sorin que adjuntan:

- . Cortisol marcado con tritio.
- . Cortisol "standard"
- . Transcortina (globulina ligadora de cortisol)
- . Tampón fosfato 0,04 M; pH: 7,4
- . Carbón-dextrano

El cortisol debe ser extraído de las muestras de plasma, antes de su dosificación, con cualquier método de desproteinización. Nosotros seguimos la técnica de extracción con diclorometano. También debe ser controlado el "blanco" del disolvente (SB) que puede realizarse comparando la capacidad de ligamen del sistema en presencia y ausencia del residuo seco de 0,5 m. de disolvente (diclorometano). El valor de SB es despreciable si los resultados comparados son semejantes. Si los valores de SB son moderados (variación inferior al 10 %), es recomendable preparara la curva "standard" en presencia del residuo seco de 0,5 ml. de disolvente y si el valor encontrado para SB es elevado, se aconseja descartar el lote de disolvente.

Como para los ensayos ya descritos, se realiza por -- triplicado y para obtener las muestras "standard" se diluye sucesivamente la solución original (160 ngr/ml) hasta conseguir las 6 diluciones de la curva.

Se pipetea en cada tubo 0,1 ml. de cortisol marcado y 0,1 ml. de transcortina; se pasa cada tubo por el "vortex" y se incuba durante 5 min. a 40°C. A continuación se introduce la serie de tubos en un recipiente con hielo y se incuba nuevamente a 2-4°C. durante 30 min.

Posteriormente se añade a todos los tubos (excepto al grupo T), mantenidos en el recipiente con hielo, 0,5 ml. de suspensión de carbón-dextrano. Se centrifuga y se transfieren 0,5 ml del sobrenadante y se inicia la medición de la radiactividad.

El cálculo y trazado de la curva "standard", es idéntico a los ya citados.

2.2.18 T-3

Realizado con "Kits" comerciales de la casa Dainabot
conteniendo:

- . T-3 marcada con I-125 (radiactividad 0,5 μ Ci/5,5 ml)
- . T-3 "standard" (0; 0,5; 1; 2; 4 y 8 ngr/ml.)
- . Antisuero T-3 de conejo
- . Solución al 25 % de Polietilenglicol.

El radioinmunoensayo se efectúa por triplicado.

Tras pipetear 0,1 ml. de T-3 "standard" para la reali-
zación de la curva patrón, se añade 0,1 ml. de suero en los tu-
bos problema y 0,1 ml. de hormona marcada en todos, agitándose a
continuación, en "vortex". Se adiciona 0,3 ml. de antisuero T-3
en todos los tubos y se agita. Posteriormente se incuba a tempe-
ratura ambiente durante 2 horas.

Una vez terminado el periodo de incubación, se añade
1 ml. de polietilenglicol al 25 % en todos los tubos. Se agita -
durante 10 min. con agitador y se centrifuga a 3.000 r.p.m. du-
rante 15 min. a temperatura ambiente. Inmediatamente, se decanta
el sobrenadante y se procede al contaje de radiactividad.

Posteriormente realizaremos la curva "standard" como
ya hemos descrito repetidas veces, realizando los cálculos como
en anteriores ocasiones.

2.2.1.9 PROLACTINA

La realización de este ensayo, ha sido el más laborioso ya que hemos prescindido de "Kits" comerciales.

La hormona fué proporcionada por el N.I.H (National Institute of Health).

En la elaboración del ensayo, hemos utilizado diferentes soluciones tampón:

- . Tampón fosfato 0,01 M., para la elución de columna de cromatografía.
- . Tampón fosfato 0,05 M., para la preparación de Sephadex y elución de columnas de marcaje.
- . Tampón fosfato 0,5 M., como "buffer" del marcaje, para diluir la hormona.

- . Solución con albúmina (BSA)
- . Solución NRS 1:600 en EDTA para la preparación del primer anticuerpo.
- . Solución de Cloramina-T para el marcaje de la hormona -- (agente oxidativo catalizador).
- . Solución de Metabisulfito sódico para el marcaje hormonal como agente anti-oxidativo.
- . Solución con EDTA para diluir el primer anticuerpo (PBS-NRS-BSA) y el segundo anticuerpo.
- . Anticuerpos del mismo origen que las hormonas y obtenidos por inmunización de conejos con PRL humana.
- . Yodo radiactivo en forma isotópica I-125, procedente de Amersham.

El RIA se realiza de acuerdo al protocolo expuesto en la Tabla III.

PROTOCOLO DE RIA DE PRL							
N°Tubo	Contenido	A		B		C (8)	
		Tampon	NRS	Suero	1/1500 Standard	1er.AC	2°AC
		200 ul	500 ul	200 ul	500 ul	100ul	200ul
1.2.3	Cuentas Totales	-	-	-	-	X	-
4.5.6.	R.I. Tampon	X	X	-	-	X	X
7.8.9	R.I. Suero	-	X	X (9)	-	X	X
10 11 12	B ₀	X	-	-	X	X	X
13 14 15	B ₁	X	-	-	X	X	X
16 17 18	Standard 1	-	-	X	X	X	X
19 20 21	" - 2	-	-	X	X	X	X
22 23 24	" - 3	-	-	X	X	X	X
25 26 27	" - 4	-	-	X	X	X	X
28 29 30	" - 5	-	-	X	X	X	X
31 32 33	" - 6	-	-	X	X	X	X
34 35 36	" - 7	-	-	X	X	X	X
37 38 39	" - 8	-	-	X	X	X	X
40 41	Muestra 1			(10)	X	X	X
42 43	Muestra 2			(11)	X	X	X
44 45	Muestra 3			(11)	X	X	X
.....

(9) Pool de Sueros Normales
 (8) Pool de Sueros de Embarazadas, e Standard de NIH de PRL pura
 (10) Sueros-Problema para analizar

Tiempos de incubación: A-D = 24 horas
 E = 24 horas
 F = 48 horas

TABLA III

REPRESENTACION ESQUEMATICA DE LA TECNICA DEL R.I.A. DE PRL

Las incubaciones se realizaron a 40C y la adición de componentes a temperatura ambiente.

Cada una de las muestras se analizó por duplicado, -- mientras que las curvas "standards" y las experiencias de montaje de la técnica se realizaron por triplicado.

Cada punto de la curva "standard" se halla por la media de los triplicados correspondientes al mismo, eliminando los valores que se devían más o menos de un 5%, siguiendo una metódica idéntica a los ensayos ya expuestos con anterioridad.

2.2.2 METODO ESTADISTICO

2.2.2.1 RECOGIDA DE DATOS

2.2.2.1.1. Datos de observación

Los datos extraídos, de la información suministrada - por el EEG en el transcurso de las 8 horas que duraba la prueba. La secuencia realizada fué la siguiente:

Desde el inicio del registro de EEG analizamos las fases en que se encontraba el sujeto y el tiempo que permanecía en cada una de ellas. Todos y cada uno de los datos son ordenados de forma secuencial; posteriormente y cada 20' se identificaron las fases, anotándolas todas ellas hasta acabar las 8 horas. Una vez cuantificadas las fases de la forma descrita pasamos a identificar el número de ellas que se repitían para sumar las concentraciones hormonales obtenidas en cada una de las fases. Estos datos quedan reflejados en las tablas -- IV y V.

También obtuvimos los porcentajes de cada una de las fases en el transcurso del sueño. Este dato lo hemos utilizado - para compararlos con los porcentajes existentes en las distintas patologías estudiadas.

2.2.2.1.2 Datos de experimentación

Estos datos son los obtenidos en el sueño cuando se - administra al sujeto somatostatina.

DURACION DE LA LATENCIA DEL SUEÑO 0 H 31 MIN. 20 SEG.

DURACION DEL SUEÑO 7 H 32 MIN. 40 SEG.

TIEMPO TOTAL VIGILIA (LATENCIA + VIGILIA DURANTE PERIODO SUEÑO)
43 MIN. 20 SEG.

TIEMPO EN CADA FASE DURANTE EL SUEÑO

FASE	T I E M P O			TANTO POR CIENTO
	H	M	S	
1	0	12	0	2.65
2	0	15	20	3.39
3	5	42	0	75.55
4	0	4	40	1.03
5	0	0	0	0.00
6	1	18	40	17.38

TABLA V

DURACION EN % DEL TIEMPO EN CADA
FASE

La administración fué realizada desde el inicio del estudio (23 h.) hasta cuatro horas más tarde (3 h.).

Los resultados de las muestras de sangre extraídas cada 20' durante las 8 horas, se recogen en los cuadros 7, 8, 9, 10, 11 y 12 y serán utilizados posteriormente para su comparación con los datos previamente obtenidos del mismo sujeto y en el mismo tiempo sin la infusión de somatostatina.

Las variables sobre las que experimentamos, fueron las de insulina, HGH y glucemia.

2.2.2.2. ANALISIS DE LOS DATOS

2.2.2.2.1 Datos de observación

2.2.2.2.1.1. Estudio de la t

Se determinaron las medias y desviaciones standard de todas las concentraciones hormonales en cada una de las fases y en cada una de las hormonas estudiadas en los distintos grupos (normales y diferentes patologías), para su posterior aplicación a la fórmula de t.

Los resultados obtenidos quedan reflejados en las tablas del anexo.

2.2.2.2.1.2. Estudio de T^2 de Hotelling-Distancias de Majaranovich

El coeficiente T^2 es semejante al de t solo que en vez de utilizar para su determinación dos parámetros a comparar (p.ej.

PROGRAMA T2 DE HOTELLING

123

HOTELL BASIC V01B-02

```

10 INPUT F,C
20 DIM X(4,3),Y(4,3),A(4,4),B(4,4),M(4,1),N(4,1),S(4,4),I(4,4)
25 DIM D(4,1),E(1,4),T(1,1),J(1,4)
30 LET M1=M2=M3=M4=M5=M6=0
40 MAT A=ZER
50 MAT B=ZER
60 MAT M=ZER
70 MAT N=ZER
80 MAT READ X
90 MAT READ Y
100 FOR I=1 TO F
110 FOR J=1 TO C
120 LET M1=M1+X(I,J)
130 LET M2=M2+Y(I,J)
140 LET M3=M3+X(I,J)*X(I,J)
150 LET M4=M4+Y(I,J)*Y(I,J)
160 NEXT J
170 LET M(I,1)=M1/C
180 LET N(I,1)=M2/C
182 LET D(I,1)=M(I,1)-N(I,1)
184 LET E(1,I)=D(I,1)
190 LET A(I,I)=M3-M3/C
200 LET B(I,I)=M4-M4/C
210 LET M1=M2=M3=M4=0
220 FOR P=I TO F
230 IF P=F THEN 330
240 FOR R=1 TO C
250 LET M5=M5+X(I,R)*X(P+1,R)
260 LET M6=M6+Y(I,R)*Y(P+1,R)
270 NEXT R
280 LET A(I,P+1)=M5-M5/C
290 LET B(I,P+1)=M6-M6/C
300 LET A(P+1,I)=A(I,P+1)
310 LET B(P+1,I)=B(I,P+1)
320 LET M5=M6=0
330 NEXT P
340 NEXT I
350 MAT PRINT M
360 MAT PRINT N
370 MAT PRINT A
380 MAT PRINT B
390 MAT S=A+B
395 MAT S=(1/4)*S
400 MAT I=INV(S)
410 PRINT "S"
420 PRINT
430 MAT PRINT S
435 MAT PRINT I
440 MAT J=E*I
450 MAT T=J*D
460 MAT T=(3/2)*T
470 PRINT "T2"
480 MAT PRINT T
500 DATA .48,8.28,1.32,19.2,27.06,23.49,5.25,20.91,.54,0,8.88,6.57
510 DATA 8.55,28.9,8.4,32.28,38.51,53.46,0,6.72,20.1,7.92,20.25,18.05
1000 END

```

READY

TABLA VI

PROGRAMA T₂ DE HOTELLING

SALIDA DE DATOS

3.36				
23.25	} MATRIZ M			
8.9				
5.15				
15.2833				
41.4167	} MATRIZ N			
8.94				
15.4067				
47.0208		176.186	117.578	54.7992
176.186	1101.78	452.873	263.081	} MATRIZ A
117.578	452.873	310.055	126.152	
54.7992	263.081	126.152	81.3462	
652.582	1225.33	242.032	536.374	
1225.33	3588.66	888.889	1333.63	} MATRIZ B
2 2.032	888.889	299.446	332.59	
536.374	1333.63	332.59	532.394	
174.901	350.38	89.9026	147.793	
350.38	1172.61	335.44	399.177	} MATRIZ S
89.9026	335.44	152.375	114.686	
147.793	399.177	114.686	153.435	
4.61607E-02	9.22495E-03	9.11186E-03	-7.52737E-02	
9.22497E-03	1.06550E-02	-3.08022E-03	-3.43035E-02	} MATRIZ I
9.11183E-03	-3.08024E-03	1.95279E-02	-1.53594E-02	
-7.52737E-02	-3.43034E-02	-1.53595E-02	.179748	

<p>T2 DE HOTELLING (T2) = 3593.6 (NO SIGNIFICATIVO)</p> <p>.2.67267 0.05 ; 4;1</p>
--

TABLA VII

FORMATO DE SALIDA: T₂ DE HOTELLING

fase V-hombres, fase V-mujeres) utiliza matrices de datos que son reflejo de todas las fases y se comparan entre sí (p.ejem. hombres mujeres, todas sus fases). Si este índice T^2 fuera significativo se utilizaría el procedimiento de Majaranovich para detectar que elemento (s) filas de la matriz es el causante (s) de tal significación obtenida en T^2 .

En la aplicación a nuestro estudio no obtuvimos significación.

Los cálculos para la determinación de este coeficiente T^2 se realizaron a través de un computador mediante el programa que a continuación se adjunta. Tabla VI.

La salida de resultados del anterior programa para la HGH en el estudio de normales entre hombres-mujeres, como ejemplo de como se han obtenido todos los demás es la que a continuación se adjunta. Tabla VII.

Las matrices de datos utilizados en este estudio que dan reflejados en el anexo, en las tablas A

2.2.2.2.2 Datos experimentales

2.2.2.2.2.1. Estudio de la GH

Solo se valoró la diferencia en el pico máximo, obteniendo en la primera aparición de sueño profundo, en los registros gráficos obtenidos con y sin estímulo.

Esta diferencia resultó ser muy apreciable.

2.2.2.2.2 Estudio de la t

En insulina y glucemia se hicieron la media de todos los puntos obtenidos durante el sueño con y sin estímulo. De --- igual forma realizamos la media durante la infusión de somatostatina y post-infusión, para comparar con la noche basal.

Los resultados quedan recogidos en las tablas del -- anexo A.

2.2.2.2.3 Valoración de los porcentajes del sueño

Las circunstancias cualitativas que rodean los cálculos para la obtención de significación, en la comparación de porcentajes en el caso de pequeñas muestras, no nos ha permitido obtener conclusiones que podamos reseñar de forma totalmente absoluta. Los resultados quedan reflejados en las tablas A.

3.- RESULTADOS

3.1. NORMALES

Los resultados obtenidos que describimos a continuación, se encuentran recogidos en los cuadros 1, 2, 3, 4, 5 y 6.

3.1.1 HORMONA DE CRECIMIENTO

A) Hombres

Las curvas de secreción de GH encontradas en los 3 -- adultos jóvenes estudiados (figuras 33, 34 y 35) presentan las mismas características que los patrones descritos por otros autores (Takahasi y cols (38); Honda y cols. (50); Sassin y cols (52); ..) para esta hormona: en los tres aparece el episodio de secreción de GH coincidiendo con el comienzo del sueño de ondas lentas existiendo luego, en el transcurso de la noche otras ondas de mayor o menor amplitud que no tienen relación con las fases III y/o IV a excepción del 2º episodio secretorio en el sujeto nº 2 que comienza al instaurarse una fase IV. En este mismo caso se puede observar en el 2º ciclo el fenómeno descrito por Beck y cols. (201); al rededor de las 2:30 de la madrugada, el paciente se despierta durante unos 40 minutos y al reanudarse el sueño de nuevo aparece otro episodio secretor de GH.

B) Mujeres

Los patrones de secreción de GH que tienen las tres -- mujeres estudiadas (figuras 36, 37 y 38) no presentan un perfil común, ni tampoco todos siguen los patrones descritos, así podemos ver que en el caso nº 4 el primer pico de secreción si coincide con el inicio de ondas lentas pero, sin embargo, este no es el de mayor amplitud. En el sujeto nº 5 vemos como hacen aparición los primeros estadios de sueño profundo y estos no se acompañan del aumento esperado de GH; es necesario que la fase III se prolongue

en el tiempo para que aparezca la gran onda de secreción de GH.- Por último en el normal nº 6 podemos observar que la aparición de la onda secretoria de GH es anterior al inicio de las ondas lentas. Hay sin embargo un fenómeno en común y es que las tres estaban muy nerviosas al comenzar la prueba, siendo esto probablemente la causa de presentar un gran periodo de vigilia inicial (latencia del sueño) y coincidiendo con este hecho existe en las -- tres un retraso en la aparición del primer pico secretorio de GH, como ya estaba descrito (Takahasi y cols.(38)).

3.1.2. PROLACTINA

A) Hombres

En este grupo se puede observar como la secreción de PRL es de caracter episódico con una clara tendencia a ir aumentando su concentración a lo largo de la noche para alcanzar sus cotas más altas en la segunda mitad de la misma y descender al despertar. (Figuras 33, 34 y 35).

El caso nº 2 no presenta de forma clara este aumento, sin embargo, si observamos el hipnograma nos damos cuenta que este sujeto estuvo despertándose repetidamente durante toda la noche, siendo probablemente esta la causa. De forma más atenuada se ve este mismo fenómeno en el caso nº 3 por la misma razón.

No pudimos corroborar claramente, como Parker y cols. (143), la elevación de la PRL al comenzar el periodo no-REM y la caída subsiguiente cuando aparecía el periodo REM, ya que esta relación existía en algunos momentos del sueño, pero no en todos.

B) Mujeres

El patrón que hemos encontrado en las mujeres estudia

das no difiere del que acabamos de comentar respecto a los varones (figuras 36, 37 y 38) aunque hay que hacer una salvedad y es que - el caso nº 6 cuyo ritmo de secreción podemos considerarlo como el más típico según el prototipo descrito en la literatura, además - los ascensos de la concentración de PRL tienen una estrecha relación con las fases no-REM, así como los descensos con los periodos REM.

3.1.3 GONADOTROFINAS

A) Hombres

La secreción de gonadotrofinas durante el sueño en -- nuestros tres varones (Figuras 33, 34 y 35) siguieron el patrón - descrito por Boyar y cols.(202) ,presentando un ritmo episódico no bien definido con unos 3 ó 4 picos en el transcurso de la noche - sin que estos pudieramos relacionarlos con alguna determinada fase del sueño.

B) Mujeres

De la misma manera que en los hombres la LH y FSH se - secreta de forma episódica (figuras 36, 37 y 38), siendo en este grupo un poco más acentuados los picos; el número de estos, oscila entre 4 y 6.

No pudimos comprobar el descenso de las concentraciones de gonadotrofinas durante las tres primeras horas del sueño -- con el subsiguiente aumento en la 2ª mitad como ha sido descrito por otros autores (Kapen y cols.(93) al estudiar los patrones de secreción de Gn en mujeres en fase folicular.

Como en los varones tampoco hemos podido relacionar el comienzo de los picos secretorios con alguna fase del sueño.

3.1.4 TIROTROFINA

A) Hombres

La hormona estimulante del tiroides se segrega de manera similar a otras del lóbulo anterior de la hipófisis, presentando una ritmicidad ultradiana (Figuras 33, 34 y 35) como ya fué descrito por Nicoloff y cols.(133) Patel y cols.(135), sin embargo, no pudimos constatar en nuestros tres sujetos varones la ritmicidad circadiana descrita por Weeke(137) y Parker y cols.(203), ya que si en uno de ellos (caso nº 3) la secreción de esta hormona sigue el patrón enunciado por los autores anteriormente mencionados, teniendo lugar la mayor concentración de TSH en las primeras horas del sueño, los otros dos no los presentan. En el caso nº 1 no existen diferencias significativas de secreción a lo largo de toda la exploración y en el caso nº 2 la mayor secreción de tirotrófina se produce al final de la noche, coincidiendo con una caída anormal de los niveles de cortisol.

Como Alford y cols. (138), no hemos encontrado una relación temporal entre las distintas fases del sueño y las concentraciones de TSH.

B) Mujeres

La secreción de esta hormona no difiere en nada respecto a lo descrito para los varones (Fig. 36, 37 y 38), encontrándonos también que una presenta los niveles más elevados en las primeras horas del sueño, caso nº 5 y la otra, caso nº 4, no presenta cambios significativos en su concentración a lo largo de toda la exploración.

3.1.5 CORTISOL

El patrón de secreción de esta hormona encontrado por nosotros no difiere en nada entre los varones y hembras estudiados (figuras 33, 34, 36 y 38) y tiene las mismas características que las descritas en la literatura por Hellman y cols.(110); Krieger(109); Gallagher y cols(112); Weitzman y cols.(111), presentando un aumento de su concentración en el último tercio de la noche, una ausencia de periodos prolongados en los que exista una concentración uniforme y una secreción episódica superpuesta al ritmo básico. No obstante, hay que hacer mención de la secreción seguida en el sujeto nº 2, ya que difiere un poco del resto de nuestros normales, sus niveles de cortisol en el primer tercio de la noche son muy bajos y mantenidos, sin existir ningún pico secretorio. A continuación comienza a elevarse su concentración, pero en vez de mantenerse así hasta las primeras horas de la mañana, sobre las 4 de la madrugada inicia una caída coincidiendo con una elevación anormal de TSH. Al finalizar el sueño los niveles fueron anormalmente bajos.

3.1.6 TESTOSTERONA

La secreción de T en nuestros 3 sujetos normales (Figuras 33, 34 y 35) como Judd y cols(101) describieron, se realiza de forma episódica, sin embargo, solamente en el caso nº 1 se produce de manera evidente la elevación nocturna. En este caso se puede ver como la mayor parte de los picos de T van precedidos por picos de LH, como ya está descrito por otros autores (Judd y cols. (146); Rubin y cols.(106)...), si bien, esta relación no es tan clara en las dos últimas horas del sueño. Respecto a la relación de T con PRL, como Naftolin y cols(102) no encontramos que los picos de PRL precedan a los de T en 60 m como describió Rubin y cols.(106), existiendo una tendencia a la elevación de ambas hor-

monas a lo largo de la noche, pero sin una interrelación clara. - En los otros dos casos no se observa la elevación nocturna de T de forma evidente, sin que podamos explicar exactamente a que fué debido, aunque en el caso nº 2 coincide con ausencia de elevación de PRL, hormona implicada como la LH en la síntesis de T y quizá esto pudiera ser un factor favorecedor, por otra parte también es te sujeto sujeto produce una brusca elevación de cortisol sobre - las 2 de la madrugada, y teniendo en cuenta la acción supresora - de esta hormona sobre la elevación nocturna de T (Doerr y Pirke - (151), pudiera ser que este hecho también haya influido. En el ca so nº 3 no encontramos ninguna explicación para justificar el a- planamiento y casi carencia de picos secretorios existentes. En - ninguno de los 3 casos encontramos la relación de los picos de se creción de T con la fase REM que describe Evans y cols. (98).

3.1.7 ESTRADIOL.

De las 3 mujeres de nuestro grupo normal sólo pudimos determinar E_2 en dos (Figuras 36 y 37); en ambas observamos que - la secreción es también de carácter episódico y que presenta unas concentraciones bajas hasta las 2 de la madrugada para a partir - de ese momento comenzar a elevarse de forma significativa, llegan do a incrementar sus concentraciones de 3 a 6 veces a las 7 de la mañana. Este patrón es parecido al encontrado por Boyar y cols.- (152), en muchachas púberes que aún no habían tenido la menarquia, aunque el incremento nocturno que observaron ellos no era signifi- cativo, siéndolo más tarde durante la mañana sobre las 11 ó 12 pa ra alcanzar el acmé a las 14-16 horas.

3.2. NORMALES: ESTUDIO EXPERIMENTAL EN CONDICIONES BASALES Y POST-INFUSION DE SOMATOSTATINA

El estudio hormonal cuantitativo queda reflejado en los cuadros 7, 8, 9, 10, 11 y 12.

3.2.1. A) Estudios controles

Durante las noches basales, en los tres sujetos estudiados se observa la típica secreción de GH inducida por la aparición de sueño de ondas lentas. Los niveles que alcanzan los picos tienen un rango de 9,2 a 27 ng/ml, siendo la media (\bar{x}) de 18,1 ngr/ml. y su desviación standard (σ) de 12,59 ngr/ml. En el transcurso de la noche, en uno de los jóvenes estudiados (caso nº 2) - existen posteriores picos de secreción que no tienen relación alguna con la presencia de ondas lentas. (Figuras 39, 40 y 41).

Tanto la secreción de insulina cuya \bar{x} es de 20,4 mU/ml y su σ de 6,51 mU/ml como la de glucosa con una \bar{x} de 72,85 mgr/dl y una σ de 10,26 mgr/dl son de carácter episódico y no tienen ninguna relación con las distintas fases del sueño. (Figuras 39, 40 y 41).

3.2.2. B) Infusión de Somatostatina durante el sueño

Como esperábamos, a pesar de existir sueño de ondas lentas mientras se infundía la somatostatina, éste no fué capaz de inducir la secreción del pico de GH. Durante la infusión los niveles de hormona somatotropa fueron frecuentemente indetectables, no alcanzando nunca valores superiores a 2,4 ng/ml. En dos de los

tres sujetos que comenzaron la noche con concentraciones elevadas de GH (3,6 y 15 ng/ml) inmediatamente descendieron cuando se inició la infusión de S.S.. Una vez finalizada ésta, en unos casos hubo una posterior elevación de GH estando sus picos comprendidos en un rango de 4,8 a 47,4 ngr/ml, siendo la \bar{X} de 19,57 -- ngr/ml y la \bar{S} de 24,12 ngr/ml bien inmediatamente (caso nº 2), - bien 100 min. más tarde (caso nº 1), no existiendo nueva onda secretoria en el caso nº 3. (Figuras 39, 40 y 41).

La insulina también descendió de forma significativa:

a) $p < 0,0005$; b) $p < 0,0005$; c) $p < 0,0005$ respectivamente
(anexo)

en los tres sujetos como pensábamos que iba a suceder, mientras se estaba infundiendo la somatostatina, siendo los picos secretorios en esta fase de muy pequeña amplitud. En el momento que se paraba la infusión, aparecía en todos los casos un rebote que se mantenía en el transcurso del resto de la noche. Los picos secretorios de nuevo tenían una amplitud similar a los de la noche basal. (Figuras 39, 40 y 41).

La glucemia en ninguno de nuestros sujetos experimentó cambios aparentes durante la noche experimental respecto a la - control, en cuanto a su patrón de secreción (Figuras 39, 40 y 41) si bien en la noche experimental la media de las secreciones de los tres sujetos era significativamente más alta ($p < 0,0005$) que en la noche control (anexo)

Observamos que es lo que sucedía con la concentración - de glucosa mientras se infundía la S.S. en relación a la de la no che control y pudimos comprobar que existía un aumento significativo ($p < 0,0005$) de la misma con la infusión (anexo).

Estudiamos también si existía alguna modificación en su concentración cuando se estaba infundiendo S-S en relación con los niveles existentes posteriormente y no encontramos significa-

ción ($p > 0,25$) (anexo).

Por último comparamos las cifras de glucemia durante las dos primeras horas de infusión respecto a las del resto de la misma encontrándonos un aumento significativo $p < 0,025$ en los niveles de secreción durante las dos últimas horas, (anexo) hallazgo que ya había descrito Felig y cols. (204).

3.3. PATOLOGIAS

3.3.1 ANOREXIA NERVIOSA

Los valores hormonales obtenidos de nuestros 3 pacientes con anorexia nerviosa están recogidos en los cuadros 13, 14 y 15 y su representación gráfica en las figuras 42, 43 y 44. Si analizamos estos patrones secretorios por hormonas podemos observar los siguientes resultados:

- La hormona de crecimiento se secreta cuantitativamente y cualitativamente de forma diferente que en los sujetos normales. Por una parte vemos como sus niveles en suero son significativamente más elevados a lo largo de la noche (anexo) y que esta significación lo es a expensas de su secreción durante los periodos de vigilia que acontecen durante la noche (anexo). También cualitativamente la secreción es diferente; en una paciente (fig. 42) ésta se mantiene durante toda la noche en valores altos dentro de la normalidad, sin que se puedan ver "picos" secretorios claramente objetivables y la relación de entrada en sueño profundo-iniciación de la "onda" secretora de GH en este caso no existe.

En los otros dos pacientes el patrón de GH se caracteriza por existir un mayor número de amplias "ondas" secretorias y por tener, como en los normales, una estrecha relación la aparición de la primera con la iniciación del sueño profundo.

- La prolactina tiene una secreción semejante a los normales - pues ni cuantitativamente a nivel de concentración total en el transcurso de la noche (anexo) y de concentración parcelada según las diferentes fases (anexo) ni cualitativamente, ya que en general en los tres pacientes existe una tendencia a ir elevándose sus concentraciones hasta la 5ª - 6ª hora de sueño, aunque sea menos evidente en el caso nº 3 (figura 44), existen diferencias significativas.

- Las gonadotrofinas, cuando hacemos el estudio estadístico comparativo en cuanto a grupo, no encontramos significación respecto a los normales, tanto respecto a concentración total de ambas como selectivamente en cada una de las fases del sueño (anexo), sin embargo, al analizar su secreción cualitativa y en cada enfermo por separado, encontramos algunos patrones semejantes a los descritos por Boyar y cols. (205) en pacientes con anorexia nerviosa y otros más parecidos a los normales (figuras 42, 43 y 44); de esta manera la secreción de LH en los pacientes 1 y 3 además de presentar unas concentraciones mas bajas que los normales, es practicamente rectilínea, sin "ondas" secretoras, como sucede en las etapas prepuberales; lo mismo sucede con la secreción de FSH en la paciente nº 1. Por el contrario el patrón de LH en la paciente nº 2 y de FSH en ésta misma y en el paciente nº 3 recuerda a los obtenidos en normales con ondas secretoras y concentraciones dentro del rango normal aunque en sus límites bajos.

- Por último la secreción de tirotrófina y cortisol, que sólo determinamos en dos pacientes y que por este motivo no incluimos en el estudio estadístico comparativo (anexo), mostró unos patrones totalmente opuestos en los enfermos analizados. En el

caso nº 1 la secreción de cortisol no presenta la elevación circadiana que comienza en las últimas horas del sueño (Figura 42) y sus concentraciones en el transcurso de la noche se encuentran por debajo de límites normales como se puede observar en el cuadro 13.

Del mismo modo la secreción de tirotrofina se mantiene prácticamente en concentraciones indetectables durante casi toda la noche, no existiendo ningún tipo de ritmo circadiano como el descrito por otros autores (Patel y cols (135); Weeke(137) y nosotros mismos (Cabranes y cols.(206) en sujetos normales.

Sin embargo en el caso nº 2 se puede observar una secreción de cortisol rigurosamente semejante a la existente en normales y un patrón de tirotrofina muy peculiar, en principio debido a que su concentración se mantiene durante toda la noche en los límites altos de la normalidad, llegando a excederlos en algunas ocasiones y por la existencia de un aumento progresivo, apareciendo un "pico" en su concentración en suero durante las últimas tres horas de la experiencia.

3.3.2 HIPOGONADISMOS HIPOGONADOTROFICOS

Los tres varones estudiados mostraron unos niveles hormonales de PRL, LH y FSH durante el sueño que quedan recogidos en los cuadros 16, 17 y 18. En ellos se observa una secreción de gonadotropinas semejantes al patrón que presentan los sujetos prepuberales con niveles bajos y prácticamente sin ningún pulso secretorio manteniéndose a lo largo de toda la noche con unas concentraciones casi constantes como se puede ver en las figuras 45, 46 y 47. Al comparar la cantidad de LH y FSH secretada por estos pacientes con muestras normales vemos que ambas tienen un rango inferior en los enfermos aunque solo sea estadísticamente signifi

cativa la disminución de LH (anexo). Cuando analizamos la concentración de esta hormona en cada una de las fases del sueño y de nuevo la comparamos con nuestros sujetos controles, vemos que la disminución significativa en la concentración de LH en los hipogonadales es a expensas de una menor secreción durante las fases II y REM (anexo).

La concentración de prolactina sérica en estos pacientes se encuentra dentro del rango normal (cuadros 16, 17 y 18) y la cantidad secretada durante todo el sueño no difiere de la existente en nuestros controles (anexo) aunque si está aumentada significativamente de forma selectiva durante la fase I (anexo). Sin embargo el perfil secretorio de los tres pacientes con hipogonadismo (figuras nº 45, 46 y 47) es diferente al de los sujetos normales, ya que, aunque existe también una tendencia a ir incrementando sus concentraciones según transcurre la noche, esta es mucho menos evidente y además los picos secretorios característicos del patrón nictameral de esta hormona se encuentran en nuestros pacientes mucho más atenuados, siendo imposible relacionarlos con las fases no-REM- REM como lo hacen Parker y cols. (143), en normales.

3.3.3. PUBERTAD PRECOZ VERDADERA Y PSEUDOPUBERTAD PRECOZ

Las concentraciones de LH, FSH y PRL de los pacientes con pubertad precoz verdadera quedan recogidos en los cuadros 19, 20 y 21, pudiéndose ver los patrones hormonales durante el sueño en las figuras 48, 49 y 50. Como se puede observar los niveles séricos de estas hormonas se encuentran en el rango de los límites normales para adultos no existiendo ninguna diferencia estadística en la secreción total entre estos pacientes y nuestros controles (anexo), aunque si difiere la cantidad secretada de PRL de forma selectiva, ya que esta es mayor significativamente en los pa-

cientes con pubertad precoz durante la fase III del sueño (anexo) no existiendo diferencia en el porcentaje de ésta en ambos grupos.

Los perfiles secretorios de las gonadotrofinas son semejantes a nuestros controles de adultos, mostrando una secreción episódica mantenida en el transcurso del sueño. La prolactina, de igual manera, se va liberando a sangre periférica en forma de pulsos, con una concentración media cada vez más elevada según va -- transcurriendo el sueño, hasta alcanzar unos valores máximos entre 5 - 7 de la mañana. No pudimos encontrar una clara relación entre las fases no-REM-REM y los ascensos y caídas en la concentración de PRL respectivamente.

Los tres hermanos que presentaban una pseudopubertad precoz por déficit de la 21 hidroxilasa tenían unas concentraciones de LH, FSH y PRL que están recogidas en los cuadros 22, 23 y 24. Los patrones secretorios de estas hormonas están representados en las figuras 51, 52 y 53.

El análisis comparativo mostró una diferencia significativa en la cantidad total de LH secretada, siendo menor en los pacientes con defecto de la 21 hidroxilasa respecto a nuestros -- controles normales (anexo).

No existió diferencia en la secreción total de PRL y FSH entre ambos grupos (anexo).

El estudio de la secreción selectiva en cada una de -- las fases del sueño entre estos pacientes y nuestros normales, -- dió los siguientes resultados: (anexo)

Menor secreción de LH durante la vigilia en los pacientes con defecto de la 21 hidroxilasa.

Menor secreción de FSH durante la fase I en los pacientes con defecto de la 21 hidroxilasa.

Menor secreción de PRL durante la fase I en los pacientes con defecto de la 21 hidroxilasa.

Menor secreción de PRL durante la fase IV y REM en los controles normales.

Los perfiles secretorios (figuras 51, 52 y 53) nos permiten apreciar un patrón de PRL que si bien se parece al de los controles normales en cuanto a que se secreta en forma de pulsos durante todo el sueño, curiosamente sus concentraciones no se van elevando hasta alcanzar el acmé entre las 5 y las 7 de la mañana sino que sus picos máximos se alcanzan en el 1^{er} tercio del sueño e incluso como en el caso de J.P.D. el patrón parece una imagen especular del que es normal en los controles, con las máximas concentraciones durante las primeras horas para ir descendiendo progresivamente hasta las 5 - 7 de la mañana. Tampoco pudimos relacionar la secreción de esta hormona con los ciclos no-REM-REM.

Las gonodotrofinas presentan tres tipos de patrones, correspondiendo cada uno de ellos a la edad del paciente en el momento en que se realizó la prueba. Podemos observar como los perfiles de LH y FSH en M.A.P.A. son semejantes a los del adulto; los de J.P.A. se encuentran en una etapa prepuberal temprana con discretos pulsos de FSH durante la noche, correspondiendo los de A.M.P.A. a los de una etapa infantil siendo sus concentraciones bajas y casi constantes a lo largo de todo el estudio.

En el paciente J.P.A., dosificamos además T encontrándonos concentraciones correspondientes a etapas prepuberales, manteniéndose constantes durante todo el sueño.

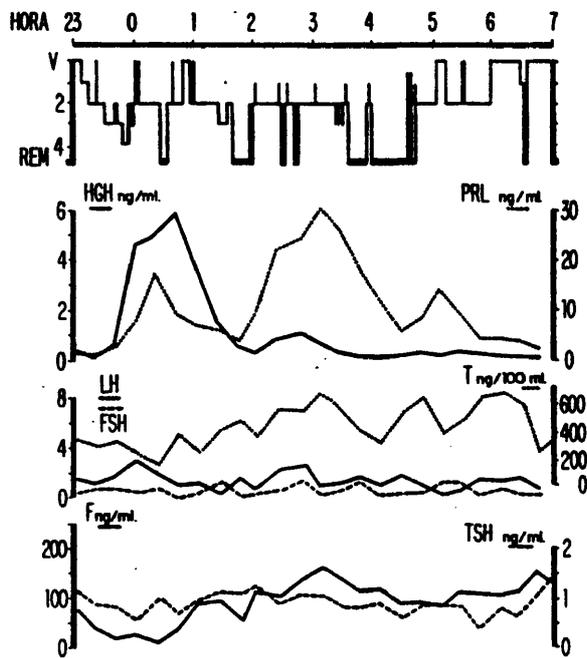


FIG. 33 PERFILES HORMONALES EN CONTROL 1 (HOMBRE)

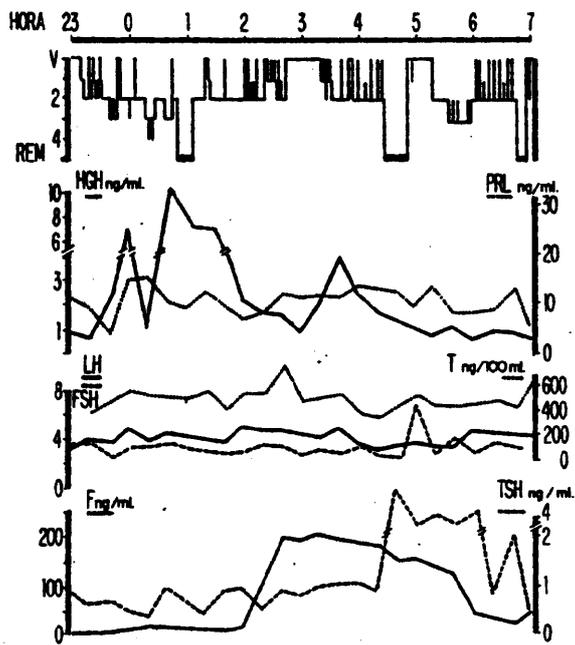


FIG. 34 PERFILES HORMONALES EN CONTROL 2 (HOMBRE)

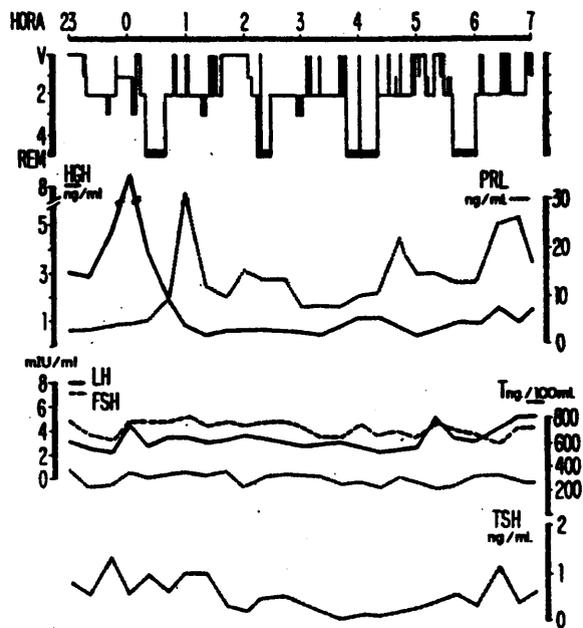


FIG. 35 PERFILES HORMONALES EN CONTROL 3 (HOMBRE)

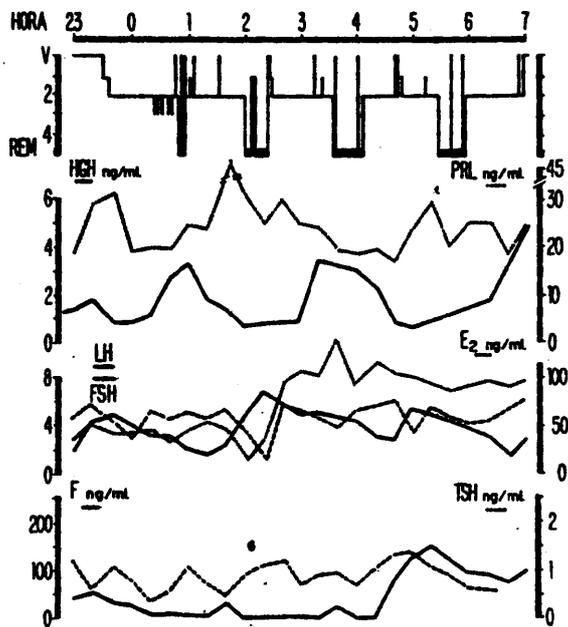


FIG. 36 PERFILES HORMONALES EN CONTROL 4 (MUJER)

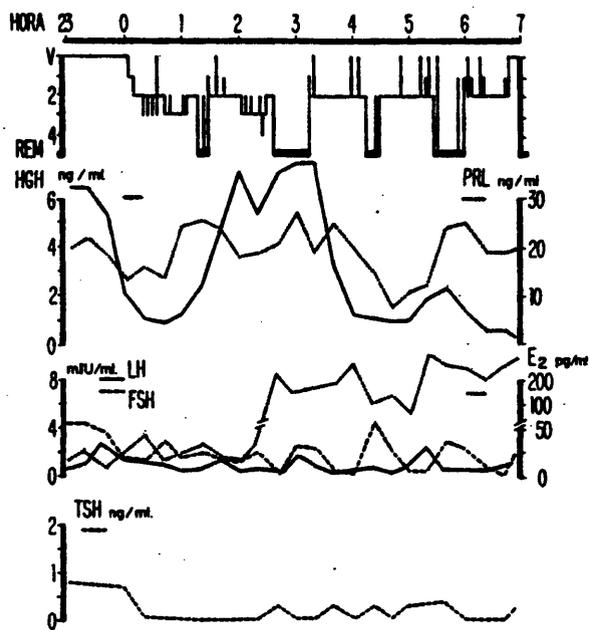


FIG. 37 PERFILES HORMONALES EN CONTROL 5 (MUJER)

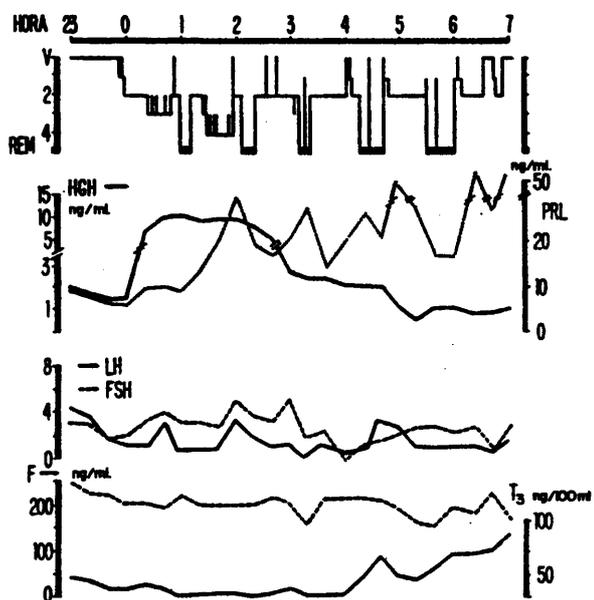


FIG. 39 PERFILES HORMONALES EN CONTROL 6 (MUJER)

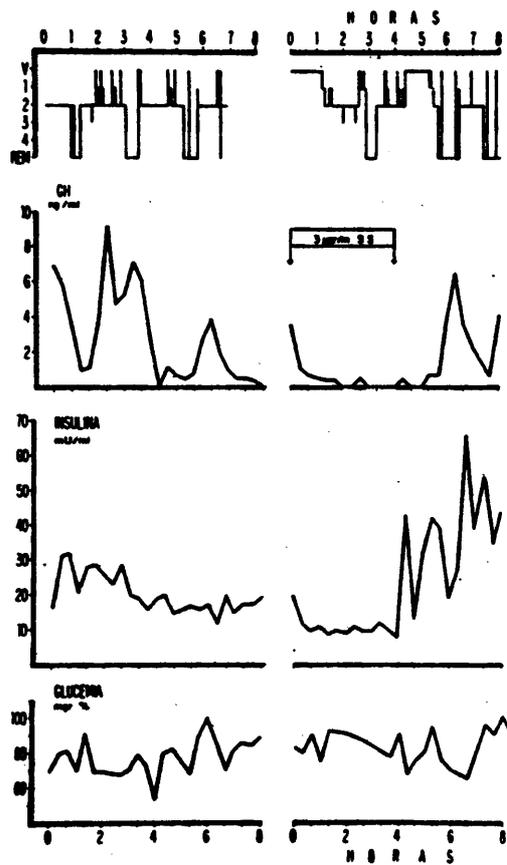


FIG. 39 CONTROL 7: EFECTO DE S.S. SOBRE, GH, GLUCEMIA E INSULINEMIA

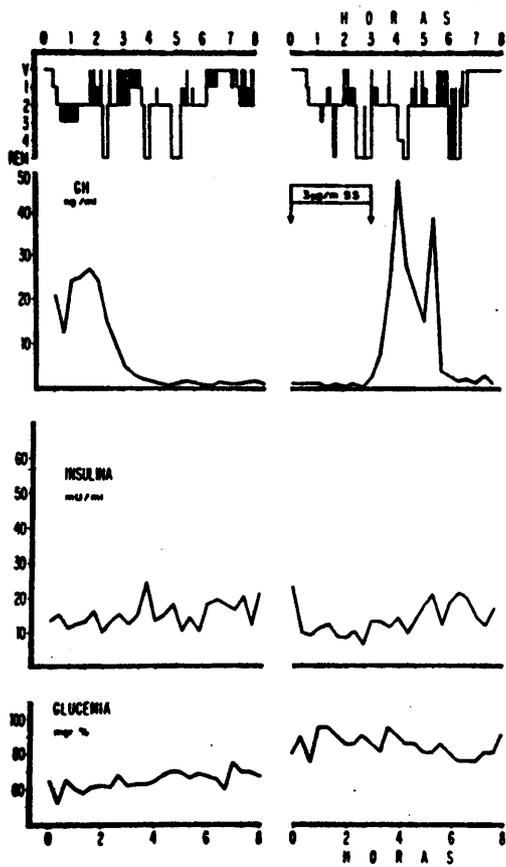


FIG. 40 CONTROL 8: EFECTO DE S.S. SOBRE GH, GLUCEMIA E INSULINEMIA

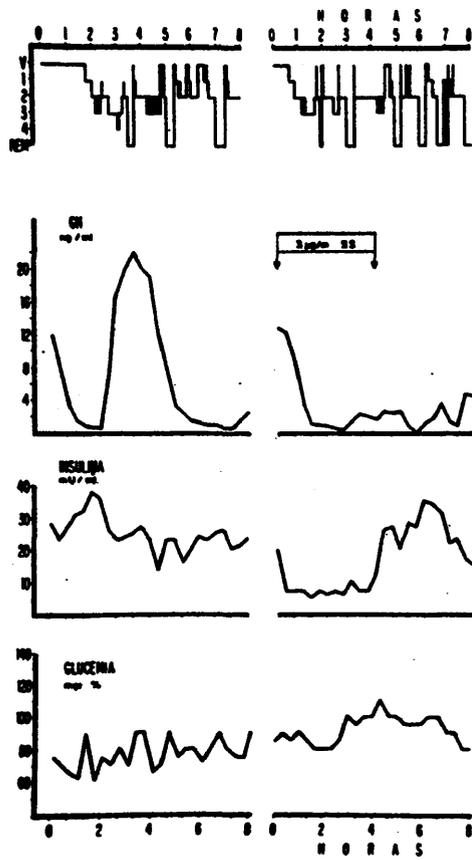


Fig. 41 CONTROL 9: EFECTO DE S.S. SOBRE GH, GLUCEMIA E INSULINEMIA.

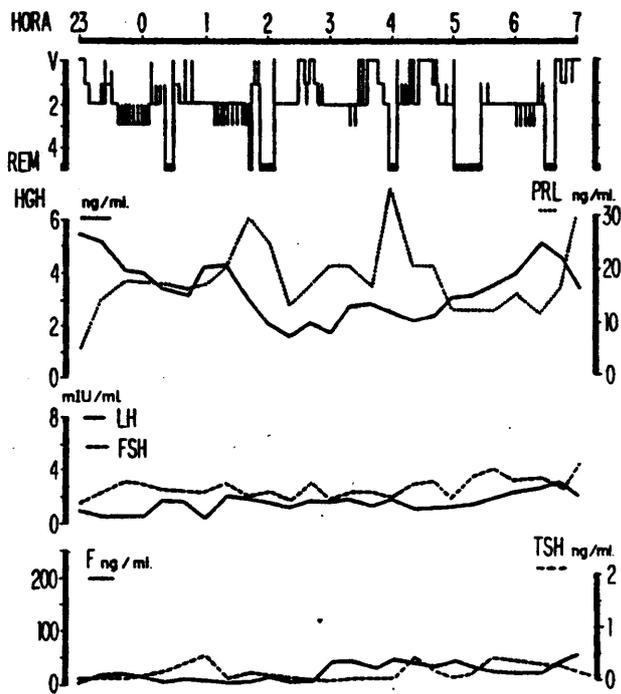


FIG. 42 PERFIL POLIHORMONAL EN A.N.
PACIENTE Nº 1

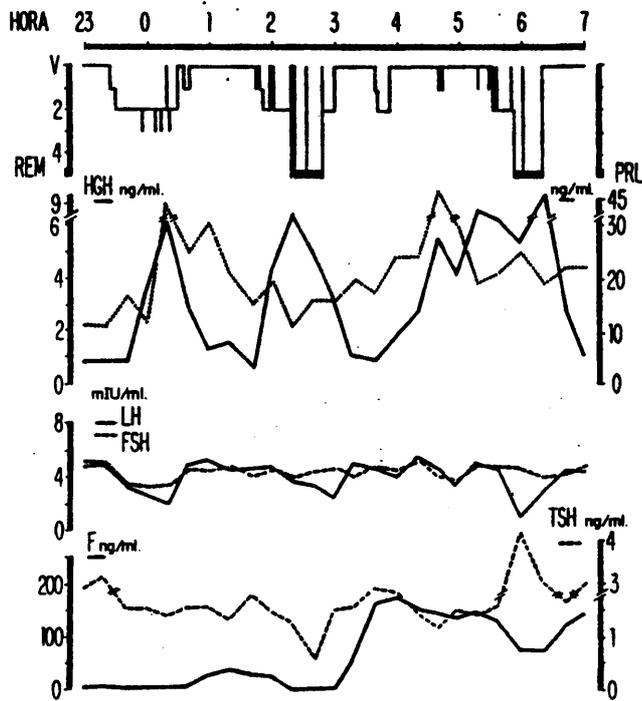


FIG. 43 PERFIL POLIHORMONAL EN A.N.
PACIENTE Nº 2

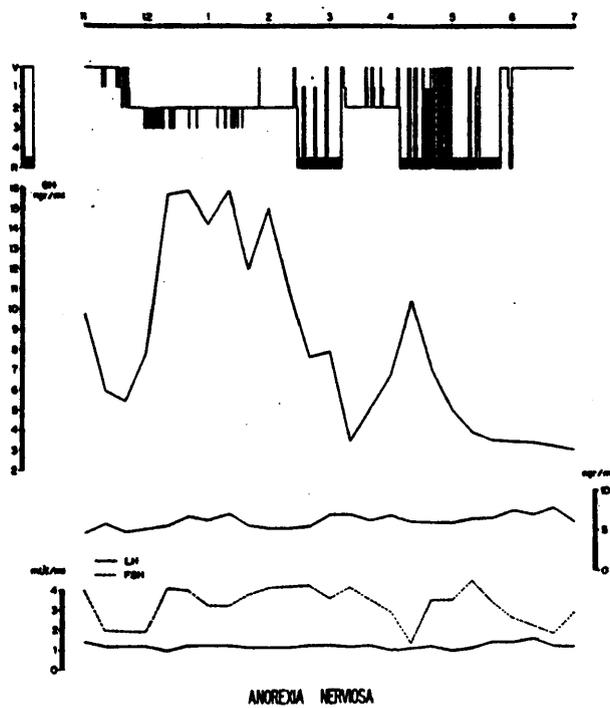


FIG. 44 PERFIL POLIHORMONAL EN A.N.
PACIENTE Nº 3

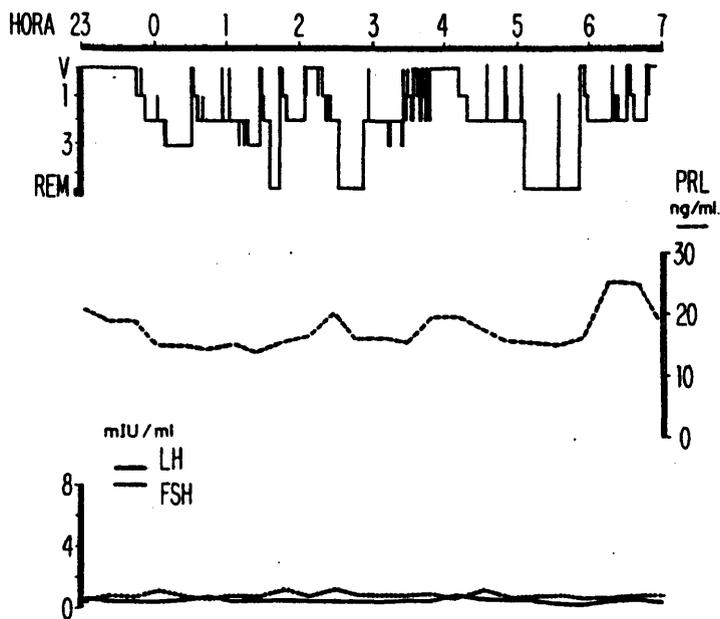


FIG. 45 PATRON DE GN Y PRL EN HIPOGONADISMO.
PACIENTE Nº 1

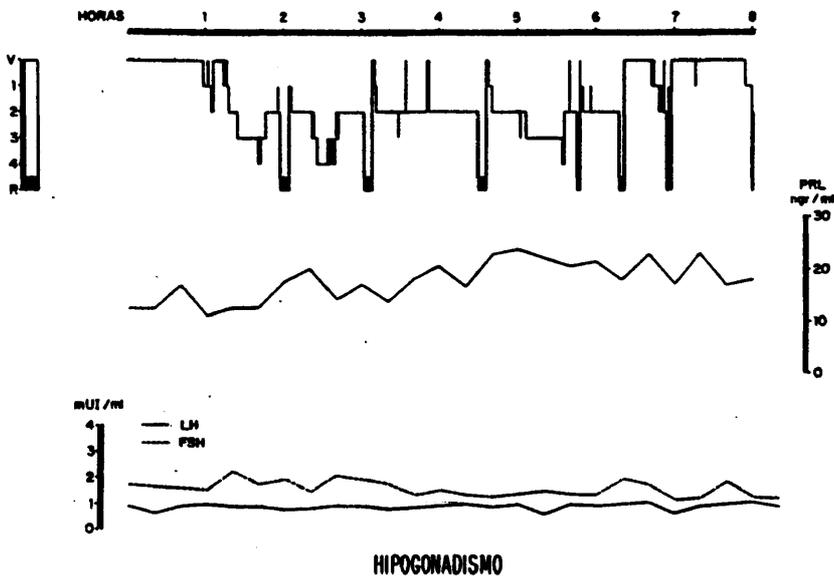


FIG. 46 PATRON DE Gn Y PRL EN HIPOGONADISMO.
PACIENTE Nº 2

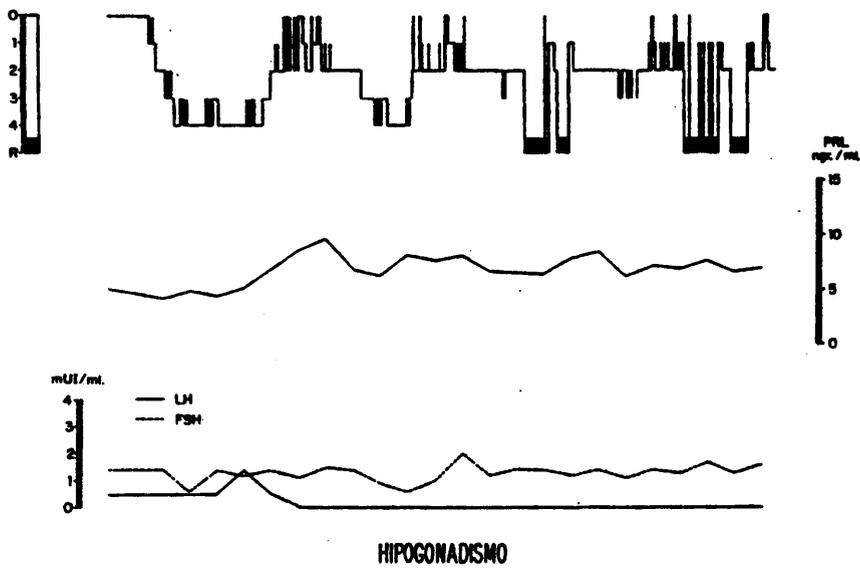


FIG. 47 PATRON DE Gn Y PRL EN HIPOGONADISMO, PACIENTE Nº 3

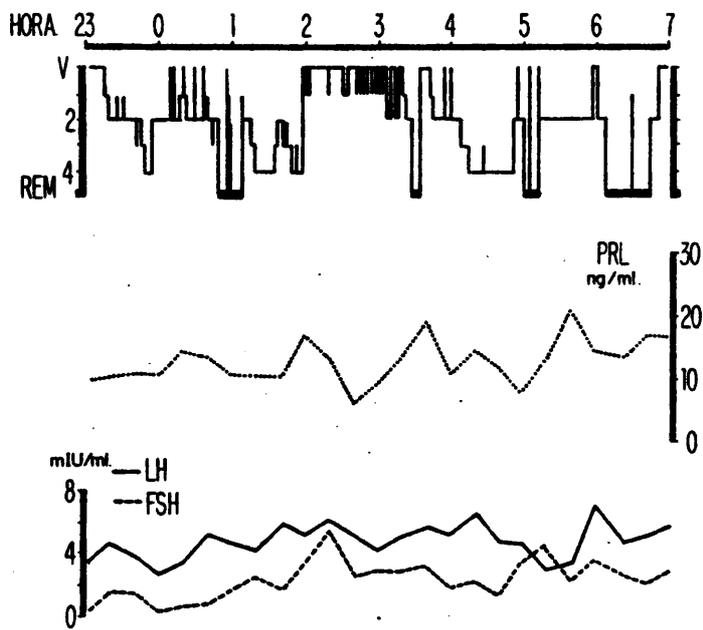


FIG. 48 PERFIL DE PRL Y GN EN P. PRECOZ VERDADERA.

PACIENTE Nº 1

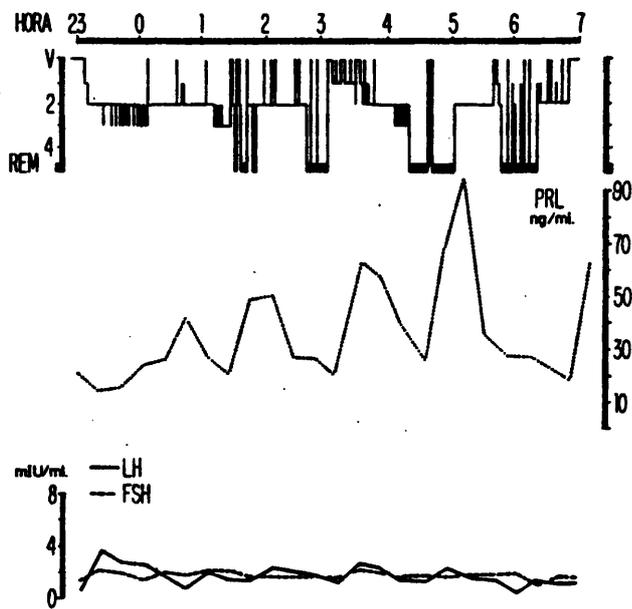


FIG. 49 PERFIL DE PRL Y GN EN P. PRECOZ VERDADERA. PACIENTE Nº 2

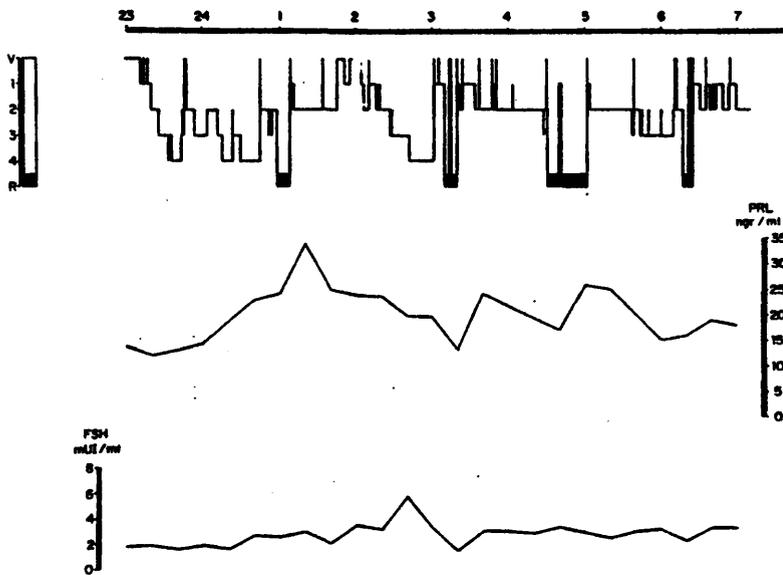


FIG. 50 PERFIL DE PRL Y Gn EN P. PRECOZ VERDADERA.

PACIENTE Nº 3

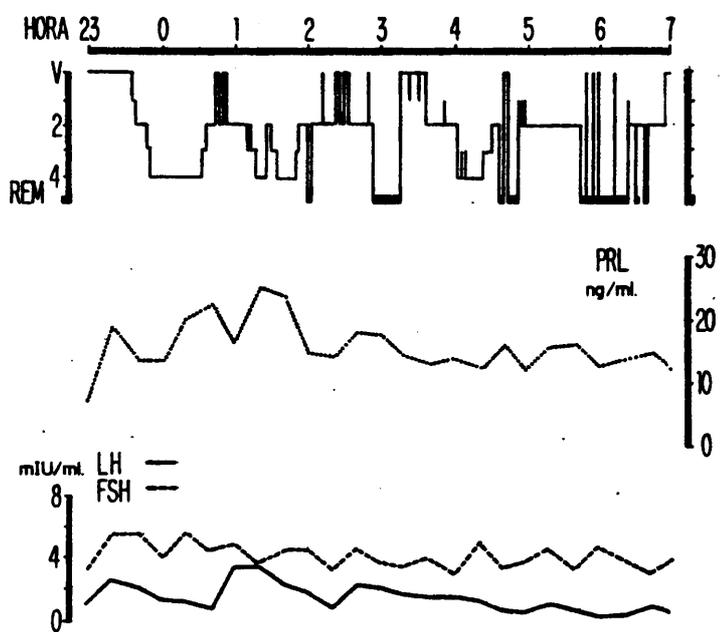


FIG. 51 PATRON DE GN Y PRL EN DEFECTO DE LA 21 OH ASA.

PACIENTE Nº 1

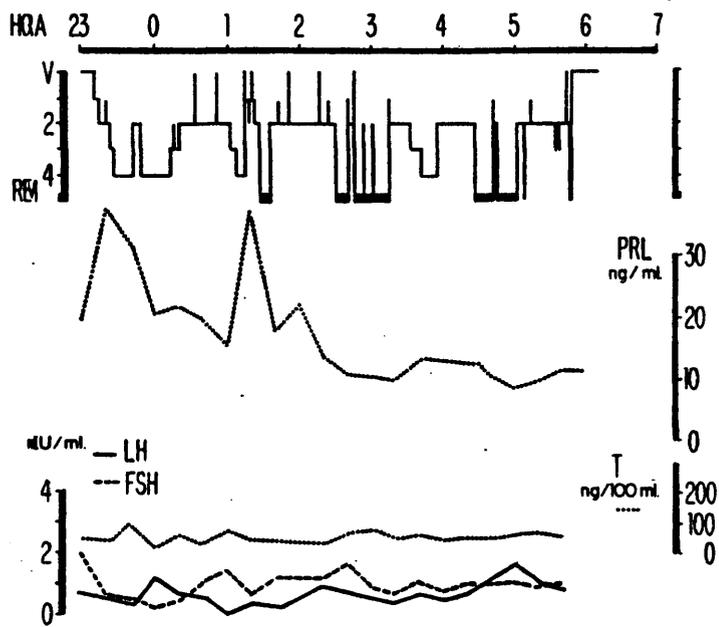


FIG. 52 PATRON DE GN Y PRL EN DEFECTO DE LA 21 OH ASA.

PACIENTE Nº 2

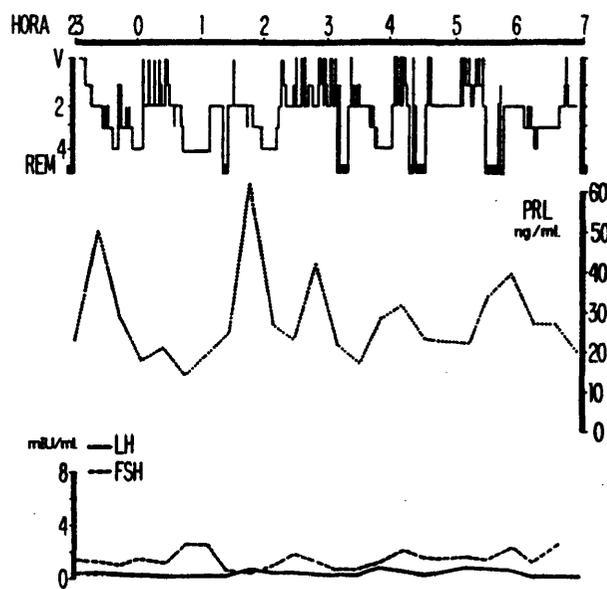


FIG. 53 PATRON DE GN Y PRL EN DEFECTO DE LA 21 OH ASA.
PACIENTE Nº 3

3.4. CUADROS DE RESULTADOS

MOR.	M. N°	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
	GH ngc/ml	0,5	ind	0,6	4,7	4,9	5,8	3,3	1,6	0,6	ind	0,8	1	0,6	0,5	ind											
	PRL ngc/ml	1,1	0,8	2,5	8	17	9,5	7	6,2	4,2	9,5	22	24	30	26	17	12	6,1	8,5	14	4,8	4,5	4,3	2,5	-		
	LH mIU/ml	1,6	1,2	1,8	3	2	1,1	1,2	1,1	1,6	0,9	1,2	1,6	1	1,2	1,4	1,1	1,6	1	1,4	0,9	1,3	1,2	1,3	1,1	1,1	
	FSH mIU/ml	0,4	0,6	0,6	0,5	0,6	0,4	0,3	0,8	0,2	0,3	0,3	0,2	0,3	0,2	0,2	0,5	0,2	0,3	0,1	0,1	0,5	0,5	0,2	0,3	0,2	
	TSH ngc/ml	1,1	0,9	0,8	0,6	1	0,7	0,9	1,1	1,1	1,2	1	1	1	0,9	0,8	0,9	0,6	0,8	0,8	0,8	ind	0,8	0,7	1,1	1,3	
	CORT. ngc/ml	75	46	20	25	10	40	87	93	63	122	102	137	164	137	115	118	91	96	85	118	110	105	115	150	128	
	T ng/100ml	380	320	350	260	185	400	290	450	500	400	600	600	725	550	450	375	575	700	410	530	700	710	650	285	325	

R.V. ♂ Normal LUADUKU 1 CONTROL N° 1

N.º	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
GH nggr/ml	0,8	0,6	2,4	6,9	1	11	7,5	6,9	4,2	2,2	1,7	1,6	0,9	2,1	4	2,7	1,7	1,4	1	0,8	1,1	0,7	0,9	0,8	0,7	
PRL nggr/ml	11	9,3	4,7	15	16	11	9,5	13	9,2	7	9	12	11	12	11	14	14	12	10	14	8	8	9	13	6,3	
LH mIU/ml	3,2	4	3,9	5	4	4,5	4,3	4	3,9	5	4,8	4,6	4,2	4	4,2	3,8	3,2	3,6	3,8	3,6	3,5	4,7	4,7	4,5	4,4	
FSH mIU/ml	3,4	3,8	2,6	3,3	3,4	3,8	3,2	3,2	3	2,7	3	3,6	3,4	2,8	3	2,8	3,4	2,6	2,4	6,6	2,8	4	2,9	3,8	3,4	
TSH nggr/ml	1	0,7	0,7	0,5	0,4	1	ind	0,5	0,9	1	0,6	0,9	0,8	1	1,1	1,1	0,9	5,4	2,6	4,3	3,2	4,5	0,8	2,5	0,5	
CORT. nggr/ml	5	ind	5	ind	18	ind	15	ind	7	30	115	200	195	210	195	185	170	100	105	100	75	45	35	28	55	
T ng/100ml	687	325	410	500	490	475	475	500	390	500	500	725	440	475	500	350	325	415	500	425	410	440	460	410	600	

L.G. ♂ Normal

CUADRO 2 CONTROL Nº 2

NO. NO. M. NO.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
GM ngc/ml	ind	2,9	4,7	8,9	3,8	1,9	0,7	0,5	0,6	ind	0,6	ind	0,5	0,5	0,7	1,1	1	ind	ind	ind	ind	ind	1	0,9	1,5	
PAT ngc/ml	2,7	3	3,5	4	5,2	9,2	34	13	11	16	14	8	8	8	8	10	11	20	15	15	13	13	25	26	17	
LH mIU/ml	3,1	2,5	2,2	4,6	2,6	3,5	3,5	3	3,2	3,6	3,3	3	2,7	2,8	3	2,7	2,1	2,2	2,3	4,5	3,2	3,1	4,2	4,5	4,6	
FSH mIU/ml	4,7	3,9	3,5	4,3	4,4	4,6	5	4,3	4,7	4,2	4,8	4,8	4,4	3,5	3,5	4,5	3,8	4	3,4	4,8	4	3,7	3	4,2	4,3	
TSH mIU/ml	0,9	0,6	1,4	0,7	1,1	0,7	1,1	1,1	ind	ind	0,6	0,6	ind	0,6	0,4	1,2	0,5	0,7								
CORT.																										
ng/100ml	400	260	250	390	340	350	380	360	375	245	325	360	350	325	270	280	260	325	290	220	340	310	335	290	230	

J.M.G.P. ♂ Normal

CUADRO 3 CONTROL NO 3

No. No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
H e/ml	1,5	1,7	1	0,9	1,1	2,8	3,4	1,9	1,4	0,7	0,7	0,8	1	3,3	4,2	3	2,3	1	0,7	ind	ind	ind	1,9	3,4	5	5,4
R f/ml	18	29	32	18	19	19	25	24	45	32	24	30	25	24	19	18	19	17	24	28	20	25	25	18	25	19
H f/ml	2	4,7	5	4,1	3,2	3,2	2,1	1,8	2,4	4,9	7	6,1	4,9	5,1	4,8	4,5	3,2	3	5,5	5,1	4,4	3,9	3,2	1,8	3	4,1
SH f/ml	4,5	5,8	4	3	5	4,4	4,4	4,8	4,7	5	3,6	1,4	5,5	5	4,8	3,4	4,7	5,2	5,5	3	4,4	3,8	3,6	3,8	4,5	4,7
SH e/ml	1,2	0,6	1	0,7	ind	0,6	1	0,7	0,5	0,8	1,1	1,3	0,7	0,9	1	0,7	1	1,3	1,3	1,1	0,8	0,6	0,6	ind	ind	ind
ORT e/ml	48	54	39	25	14	19	12	10	31	5	7	8	ind	ind	23	ind	5,5	74	127	147	127	97	86	76	107	129
E e/ml	33	50	41	41	41	33	41	58	41	15	33	91	110	108	150	91	125	116	100	83	75	83	91	83	91	83

A.M.C. 9 Normal

CUADRO 4

CONTROL No 4

NO. / M. N°	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
G H ngr/ml	11	10	5,4	2,2	1,1	1	1,3	2,4	4,8	7,8	5,4	7,8	9	9,6	3,4	1,9	1,1	1	1	1,9	2,3	1,4	0,6	0,6	ind	
PRL ngr/ml	20	22	18	14	16	14	27	28	24	18	19	21	27	19	25	20	15	7,5	11	12,5	24	25	19	19	20	
L H mIU/ml	0,6	1	0,6	1,3	1,1	1	0,5	0,6	1,4	0,4	0,6	0,4	0,5	0,5	0,5	0,5	0,7	0,3	0,9	0,8	0,6	0,6	0,5	0,8	0,8	1,3
FSH mIU/ml	4,4	4,4	3,8	1,6	1,4	3	1,8	2	1,4	1,3	2	0,3	2,8	2,7	0,8	0,2	4,4	2	0,6	0,2	3	2,4	0,8	0,2	2	
TSH ngr/ml	0,7	0,7	0,6	0,5	ind	0,5	ind	0,5	0,5	ind	0,5	0,5	0,6	0,5	0,6	0,7	ind	ind	0,5							
CORT.																										
E ₂ pg/ml	16	25	10	25	41	15	23	33	16	15	33	183	150	160	175	208	125	141	116	225	216	200	175	200	233	

I.C.G. ♀ Normal

CUADRO 5
CONTROL Nº 5

Mo. No. D.R.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
G.H. r/ml	1,8	1,5	1,4	1,5	6,9	11	10	10	9,6	9,9	7,8	5,1	2,7	2,4	2,4	2,1	2,1	2	1,2	0,6	1,1	1,1	1	0,9	1,3	1,5
P.R.C. r/ml	9	7,5	6,5	6,5	9	9,5	8,5	13,5	20	30	19	17	20	27	15	20	26	21	50	34	17	17	55	36	55	36
L.H. U/ml	4,6	3,9	1,8	1,6	1,6	1,8	0,5	0,6	0,5	0,6	0,4	0,5	0,6	0,2	0,7	0,6	0,6	1	1	0,6	0,5	0,6	6,5	0,4	0,8	5,4
F.S.H. U/ml	3,6	3,6	1,8	2	3,4	3,8	2,6	2,6	2,4	4,4	3,4	3	5	2	2,4	0,3	1,4	2	2,4	1,4	3,4	3	3,2	1,4	3	4,8
F.S.H. r/ml	ind	ind	0,5	ind	0,8	0,8	ind	ind	ind	ind																
ORT. gr/ml	40	35	20	20	25	20	5	7,5	10	13	5	10	ind	15	10	15	45	80	45	30	60	90	90	100	165	190
E _t																										

F.Z.M Q Normal

CUADRO 6

CONTROL Nº 6

M.N. ^a HOR.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
GH ng/mf	6,9	5,8	3,3	1	1,2	3,7	9,2	4,8	5,3	7,1	6,1	2,5	1md	1,2	0,7	0,5	0,8	2,8	3,9	1,9	0,9	0,5	0,5	0,4	1md	
INS µUj/mf	16	31	34	21	28	29	26	23	28	20	18	16	19	20	15	16	17	16	17	12	20	15	17	17	18	
GLU mgc./100ml	68	80	81	70	90	69	69	68	67	70	79	72	50	80	82	75	68	90	100	86	70	81	88	38	84	

Normal nº1 ♂ Noche Control

CUADRO 7

CONTROL Nº 7

M. N.º HOR.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
GH ng/ml	21	12	24	26	27	24	15	10	5,4	3	2	1,5	1,1	1	1,2	1,6	1	0,8	0,8	1,6	1	1	1,4	1,7	1,3	
INS. µU/ml	13	15	11	12	13	16	10	13	15	12	15	24	13	15	18	10	14	10	18	19	18	16	20	12	21	
GLU. mg/100ml	65	52	65	60	58	61	62	61	68	62	63	63	64	67	70	70	66	69	67	66	59	75	70	69	68	

Normal n°2 ♂ Noche control

CUADRO 8

CONTROL N° 8

M. N.º HOR.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
GH ng/ml	12	7,8	3,3	1,5	0,8	0,6	0,5	7,5	17	20	22	20	19	12	7,5	3,3	2,4	1,5	1,2	0,9	0,9	0,6	0,5	1,6	2,5	
INS. µU/ml	28	23	27	31	32	38	36	26	23	24	25	27	23	14	23	23	16	20	24	23	25	26	20	21	23	
GLU. mg./100 ml	75	70	65	62	90	60	75	70	80	70	90	90	65	70	90	75	80	80	72	80	90	80	75	74	90	

Normal N°3 ♂ Noche control

CUADRO 9

CONTROL N° 9

M. N.º HOR.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
GH mg/ml	3,6	1,2	0,7	0,5	0,4	0,4	ind	ind	0,5	ind	ind	ind	ind	0,5	ind	ind	0,7	0,7	4,8	6,5	3,6	2,3	1,3	0,6	4	
INS µUI/ml	20	12	10	11	9	10	9	11	10	10	12	10	8	48	13	38	42	39	18	32	66	39	54	35	44	
GLU. mg/100ml	100	81	120	120	110	80	120	120	130	130	120	109	125	125	130	135	130	110	118	125	135	120	110	160	140	

Normal nº1 0^o Noche experimental (infusion con somatoestatina)

CUADRO 10

NOCHE EXPERIMENTAL CON S.S.

CONTROL Nº 7

NOR.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
GH mg/ml	0,7	0,6	0,8	0,9	ind	0,6	ind	0,9	ind	2,8	7,2	23	47	27	21	15	39	3,9	2,1	1,5	1,7	0,7	2,7	0,8	-	-
INS μU/ml	23	10	9	11	12	8,5	8	9,8	6	13	12	11	13	9	13	18	20	12	18	21	20	14	12	16	-	-
GLU mgr/100ml	80	90	75	95	95	90	85	85	90	85	80	95	90	85	85	80	80	85	80	75	75	75	80	80	80	90

Normal nº2 ♂ Noche experimental (infusión con somatostatina)

CUADRO 11

NOCHE EXPERIMENTAL CON S.S.

CONTROL Nº 8

M. N.º HOR.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
GH ng/ml	13	15	9	3,9	1,2	1,2	0,9	0,6	0,5	1,5	2,4	2,1	1,8	2,7	2,5	2,7	1	ind	1,3	1,9	3,6	1,4	0,8	4,8	4,5	
INS. µU/ml	20	7	7	7	5	7	6	7	6	10	7	7	12	26	27	20	28	27	35	34	31	21	23	17	15	
GLU mg/100ml	85	90	85	90	85	80	80	80	85	100	95	100	110	110	100	100	95	95	95	100	100	90	90	80	80	80

Normal N°3 ♂ Noche experimental (infusión con somatostatina)

CUADRO 12

NOCHE EXPERIMENTAL CON S.S. CONTROL N° 9

№. № D.R.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
G H μg%/ml	0,9	ind	1	3,6	6,2	3,6	1,4	1,5	0,6	4,3	7	5	3,3	1,2	0,9	1,7	2,7	5,5	4,2	6,6	6,2	5,3	9,3	2,8	1,1	
PRL μg%/ml	12	11	17	12	36	25	30	22	16	18	11	16	16	19	17	24	24	45	30	19	21	25	19	22	22	
LH mIU/ml	4,7	4,6	3,4	2,6	2	5	5,2	4,5	4,7	4,6	3,8	3,4	2,4	5	4,6	4,1	5,5	4,6	3,5	5	4,5	0,9	3,1	4,5	4,6	
FSH mIU/ml	4,8	4,5	3,2	3,4	3,6	4,7	4,5	4,8	4	4,5	4	4,4	4,7	4	4,7	4,5	5,2	5	4,8	5	4,9	4,8	4	4,5	4,7	
TSH μg%/ml	2	2,3	1,5	1,6	1,4	1,5	1,5	1,3	1,8	1,5	1,3	0,6	1,5	1,6	1,8	1,7	1,5	1,2	1,5	1,4	1,6	4,3	3	2,2	3,1	
ORT. μg%/ml	4,4	16	12	11	5,1	7,1	23	37	27	24	6	7,8	5,9	69	162	169	149	146	138	146	129	73	79	125	172	
E _t																										

C.G.C ♀ Anorexia Nerviosa

CUADRO 13

ANOREXIA NERVOSA.

PACIENTE Nº 1

OR.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
G H μgr/ml	5,4	5,1	4	3,9	3,5	3,2	4,2	4	3	2,1	1,6	2	1,7	2,8	2,7	2,5	2,2	2,3	3	3,2	3,4	3,9	5,4	4,7	3,4	3,3
PRL μgr/ml	5,8	15	18	18	17	14	16	21	30	26	14	17	21	21	14	36	21	21	13	13	12	14	12	17	30	45
L H IU/ml	1	0,6	0,6	0,6	1	0,8	0,6	1,1	0,9	0,7	0,6	0,8	0,7	0,8	0,6	0,8	0,5	0,6	0,6	0,7	1	1,1	1,3	3,7	1,9	1,4
FSH IU/ml	0,7	1,3	1,7	1,5	1,3	1,3	1,3	1,5	0,8	1,2	0,9	1,5	0,8	1,1	1,1	1	1,4	1,5	0,8	1,7	2	1,5	1,7	1,3	2,2	1,3
TSH μgr/ml	ind	ind	ind	ind	ind	ind	0,6	ind	0,4	ind	ind	ind	0,5	ind	ind	ind	ind	ind								
CORT. μgr/ml	7,5	11	11	9	6	7	5	5	5	13	5,5	4	28	24	17	32	28	23	25	23	17	16	17	30	49	34
E ₁																										

M.B. ♀ Anorexia Nerviosa

CUADRO 14 ANOREXIA NERVOSA PACIENTE Nº 2

NOB.	M. N°	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	
GH	mgr/ml	9,8	6	5,5	7,9	16	16	14	16	12	15	11	7,6	7,9	3,4	5	6,7	10	7	5	3,9	3,5	3,4	3,4	3,2	3		
PRL	mgr/ml	4,6	5,8	4,8	5,2	5,5	6,7	6,2	7	5,5	5,2	5,2	5,4	7	7	6,2	6,8	6	6	5,9	6,5	6,5	7,5	7	7,8	6		
LH	mIU/ml	1,4	1,2	1,2	1,2	1	1,2	1,2	1,2	1,1	1,1	1,1	1,2	1,2	1,1	1,2	0,9	1,1	1,2	1	1,1	1,4	1,4	1,6	1,2	1,2		
FSH		3,9	2	-	1,9	4,1	4	3,2	3,2	3,8	4,1	-	4,2	3,6	4,1	3,5	2,9	1,3	3,5	3,5	4,5	3,4	2,6	2,2	1,8	2,9		
TSH																												
CORT.																												
E ₁																												

G.H.N ♂ Anorexia Nerviosa

CUADRO 15

ANOREXIA NERVOSA.

PACIENTE Nº 3

M. N.º	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
HOR.																										
LH mIU/ml	0,4	0,6	0,4	0,4	0,5	0,5	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,6	0,6	0,5	0,5	0,1	0,1	0,3	0,5	0,5	-	0,1
FSH mIU/ml	0,4	1	0,9	1,1	0,9	0,7	0,7	0,8	1,1	0,7	1	0,9	0,7	0,7	0,8	0,4	1	0,6	0,7	0,9	0,7	0,7	0,7	0,7	0,8	0,7
PRL ngt/ml	20	19	19	15	15	14	15	14	16	16	16	16	16	15	20	19	18	15	15	15	16	25	25	19	21	23

R.H. ♂ Hipogonadismo

CUADRO 16

HIPOGONADISMO.
PACIENTE Nº 1

N.º HOR.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
LH mIU/ml	0,9	0,6	0,9	1	0,8	0,8	0,7	0,8	0,9	0,8	0,7	0,8	0,9	0,9	0,8	0,9	0,5	0,9	0,9	0,9	1	0,6	0,9	1	1	
FSH mIU/ml	1,7	1,6	1,6	1,5	2,2	1,7	1,9	1,4	2	1,9	1,7	1,3	-	1,3	1,2	1,3	1,4	1,3	1,3	1,9	1,7	1,1	1,2	1,8	1,2	
PRL ngc/ml	13	12	17	11	12	13	18	20	14	17	14	18	21	16	23	24	22	21	22	18	23	17	23	17	18	

J.A.F.F. ♂ Hipogonadismo

CUADRO 17

HIPOGONADISMO.

PACIENTE Nº 2

M. Nº HOR.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
LH mIU/ml	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	1,4	0,5	ind																		
FSH	1,4	1,4	1,4	0,6	1,4	1,2	1,4	1,1	1,5	1,4	0,9	0,6	1	2	1,2	1,4	1,4	1,2	1,4	1,1	1,4	1,3	1,7	1,3	1,6	1,6
PRL ngs/ml	5,1	4,8	4,3	5	4,5	5,2	7	8,8	9,7	7	6,6	8,3	7,8	8,3	6,8	6,6	6,5	7,9	8,5	6,3	7,2	7	7,6	6,6	7	7

- c -

F.G.A. ♂ Hipogonadismo

CUADRO 18

HIPOGONADISMO.
PACIENTE Nº 3

M. Nº HOR.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
LH mIU/ml	3'7	4'5	3'8	2'6	3'3	5'2	4'5	4'0	5'9	5'0	6'0	5'0	4'2	4'9	5'5	5'0	6'3	4'5	4'5	2'8	3'2	7'0	4'7	5'0	5'5	
FSH mIU/ml	0'4	0'8	0'17	0'2	0'3	0'4	0'8	1'2	0'8	1'6	2'7	1'2	1'4	1'4	1'5	0'9	1'0	0'6	1'6	2'2	1'0	1'7	1'3	1'1	2'5	
PRL ng/ml	10	11	11	11	15	14	11	10	11	17	14	6	10	14	19	11	15	12	8	13	21	15	14	17	17	

I.A. ♀ pubertad precoz

CUADRO 19

PUBERTAD PRECOZ VERDADERA.

PACIENTE Nº 1

M. Nº HOR.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
LH mIU/ml	0,7	3,8	2,8	2,5	1,8	0,9	2,0	1,4	1,4	2,3	-	1,9	1,4	2,4	2,2	1,8	1,3	-	1,7	1,6	0,5	1,6	1,4	1,4	0,7	
FSH mIU/ml	1,9	2,1	2,1	1,9	2,1	1,9	2,2	2,3	1,9	1,8	1,8	1,9	1,9	2,3	2	1,9	1,9	1,9	2	2	2,1	1,7	1,6	1,8	1,9	
PRL ng/ml	20	14	15	24	26	42	28	21	48	50	26	26	21	62	58	40	26	68	95	36	28	28	150	20	62	

M.B.L. Q pubertad precoz

CUADRO 20

PUBERTAD PRECOZ VERDADERA.

PACIENTE Nº 2

M. N.º HOR.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
LH mIU/ml																										
FSH mIU/ml	1,8	1,9	1,7	1,9	1,6	2,7	2,5	3	2	3,5	3,1	5,8	3,2	1,4	3	3	2,8	3,3	2,9	2,4	3	3,1	2,2	3,3	3,3	3,1
PRL ng/ml	14	13	13	15	19	23	24	34	25	24	24	20	20	13	24	22	20	17	26	25	20	15	16	19	18	18

M.P.A. ♂ pubertad precoz

CUADRO 21

PUBERTAD PRECOZ VERDADERA.

PACIENTE Nº 3

№. Nº OR.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
LH mIU/ml	0,8	0,4	0,2	0,4	0,6	0,2	0,2	0,2	0,1	0,4	0,3	0,6	0,5	0,2	0,5	0,3	0,5	1,1	1,5	0,8	0,6					
FSH mIU/ml	2	0,6	0,5	0,2	0,4	1	1,4	0,6	1,1	1,1	1,1	1,6	0,8	0,6	1	0,7	1	0,9	0,9	0,8	0,9					
PRL ng/ml	20	39	32	21	22	20	16	39	18	22	14	11	11	10	14	14	13	11	8,5	9,8	12					

J.P.A ♂ Deficit de 21-Hidrosilaza

CUADRO 22

DEFECTO DE LA 21 OH ASA.

PACIENTE Nº 1

M. N.º HOR.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
LH mIU/ml	1,3	2,6	2	1,4	1,2	0,5	3,4	3,4	2,2	1,8	0,8	2,3	2	1,7	1,5	1,5	1,3	0,6	0,5	1	0,6	0,3	0,4	0,8	0,6	0,7
FSH mIU/ml	3,2	5,7	5,7	4	5,7	4,5	4,7	3,2	4,5	4,5	3,1	4,5	3,8	3,4	4	2,9	5	3,4	3,7	4,5	3,2	4,7	3,9	3,1	4	3
PRL ng/ml	7,6	19	14	14	21	24	17	26	24	11	10	13,5	13	10	8,8	9,8	8	11	7,7	11	10	8	9,5	10,5	7,5	10

L.P.A. ♀ Deficit de 21-Hidroxilasa

CUADRO 23

DEFECTO DE LA 21 OH ASA.

PACIENTE Nº 2

M. N.º HOR.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
LH mIU/ml	0,4	0,4	0,4	0,3	0,1	0,1	0,1	0,1	0,4	0,2	0,3	0,2	0,1	0,1	0,8	0,4	0,1	0,4	0,9	0,8	0,8	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
FSH mIU/ml	1,5	1,4	1	1,4	-	2,45	2,4	0,3	0,2	-	1,8	1,5	-	0,6	-	2	-	-	-	1,3	2,1	1,1	2,4	-	-	-
PRL ng/ml	23	50	29	18	21	14	20	25	62	27	24	42	22	18	29	32	24	23	23	35	40	27	27	20	22	22

A.M.P.A. ♀ Deficit de 21-Hidroxiase

CUADRO 24

DEFECTO DE LA 21 OH ASA. PACIENTE Nº 3

3.5 ANEXO TABLAS ESTADISTICAS

NORMALES HOMBRES

GH	V	I	II	III	IV	R
1°	0,46	0	19,2	525	0	0
2°	0,28	0,63	2643	14,01	6,9	8,86
3°	1,32	9,36	14,13	0,54	0	6,57
LH						
1°	7,5	0	18	4,8	0	3,6
2°	23,2	4	51,4	11,9	5	7,9
3°	20,2	7,4	35,9	2,7	0	13,8
FSH						
1°	2,2	0	4,8	1,1	0	1
2°	18,4	3,8	42,4	9,2	3,3	9,8
3°	28,8	7,8	44,1	4,4	0	21,2
PRL						
1°	13,22	0	110,25	11,5	0	28,1
2°	61,7	9,3	131,25	23,7	13	37
3°	93,2	12	151,2	8	0	33,2
TSH						
1°	5,81	0	1,98	1,98	0	2,89
2°	6,87	0,7	18,8	4,9	0,8	5,4
3°	2,08	0,7	7,43	8	0	2,12
T						
1°	2670	0	7080	610	0	1280
2°	2327	325	5790	1293	380	888
3°	1818	715	2370	388	0	1915
CORT						
1°	648	0	888,5	48	0	388
2°	800	0	897,5	80	0	115

NORMALES MUJERES

GH	V	I	II	III	IV	R
4°	0,55	0,75	31,93	0	0	7,92
5°	20,9	1,35	37,16	6,72	0	20,23
6°	8,4	1,5	51,96	0	20,1	18,03
LH						
4°	11,8	7	64,6	0	0	18,6
5°	4,8	0,6	9,1	1,1	0	2,2
6°	16,8	1,6	14,3	0	2,3	2,8
FSH						
4°	13	3,4	74,3	0	0	17,6
5°	16,2	2,4	16,55	3,8	0	10,5
6°	18,2	2	32,9	0	6,2	13
PRL						
4°	66	24	442	0	0	88
5°	94	23	236	48	0	87
6°	150	6,5	308,5	0	29,5	90,8
TSH						
4°	1,88	1,87	13,5	0	0	3,34
5°	2,9	0,88	2,45	0	0	1,83
6°	0	0	0,48	0	0	1,81
E₂						
4°	184	35	1877	0	0	331
5°	308	200	1520	56	0	874
CORT						
4°	231,3	7	873,2	0	0	153,6
6°	530	20	293	0	30	250
T₃						
6°	804	127	1906	0	247	598

TABLA A₁

NORMALES HOMBRES

FASE		V	I	II	III	IV	REM	TOTAL
HORMONA								
GH	m	3,36	3,33	19,92	6,6	2,3	5,15	6,77
	sm	3,03	3,69	4,37	4,80	2,81	3,24	1,85
LH	m	16,96	3,8	35,1	6,46	1,66	8,43	12,07
	sm	5,89	2,62	11,81	3,41	2,04	3,62	3,31
FSH	m	15,8	3,86	30,3	4,9	1,1	9,33	10,88
	sm	8,84	2,76	15,82	2,87	1,34	7,46	3,41
PRL	m	57,04	7,1	157,56	16,06	5	39,43	46,70
	sm	28,66	4,45	21,21	5,96	6,12	8,99	13,95
TSH	m	4,89	0,46	12,61	2,09	0,16	3,40	3,94
	sm	1,80	0,28	3,93	1,78	0,20	1,24	1,19
T	m	2502,3	346,6	5416,6	751,6	166,6	1251,6	1739,27
	sm	373,9	253,1	1344,9	345,2	204,1	229	485,03
CORT	m	709	0	1128	625	0	223	353,75
	sm	128,7	0	325,9	24,7	0	152,7	137,94

TABLA A₂

NORMALES MUJERES

FASE		V	I	II	III	IV	REM	TOTAL
HORMONA								
GH	m	15,28	1,2	40,21	2,24	6,7	15,40	13,50
	sm	8,34	0,27	7,42	2,74	11,74	4,64	3,73
LH	m	10,83	3,06	30	0,36	0,76	7,86	8,81
	sm	4,28	2,43	22,48	0,44	0,93	6,58	3,79
FSH	m	16,46	2,66	41,91	1,26	2,06	13,7	13,01
	sm	1,14	0,59	21,83	1,55	2,52	2,54	4,41
PRL	m	103,33	18,5	327,83	15,33	9,83	88,83	93,94
	sm	30,24	7,35	74,83	18,77	12,04	1,24	29,38
TSH	m	1,57	0,58	5,46	0	0	2,19	1,63
	sm	1,03	0,38	4,96	0	0	0,70	0,77
E _a	m	237,5	116,5	1448,5	28	0	502,5	388,83
	sm	101,11	118,08	101,11	39,59	0	242,53	160,66
CORT	m	390,65	13,5	587,1	0	15	202,8	201,50
	sm	225,35	9,19	413,09	0	21,21	66,75	82,16

TABLA A₃

NORMALES HOMBRES-MUJERES

TOTAL	FASE	V	I	II	III	IV	REM
	PROPORCIÓN						
10,14 2,10	GH \bar{x} sm	9,32 4,60	2,26 1,57	30,07 6,05	4,42 2,46	4,5 3,63	10,28 3,38
10,44 2,46	LH \bar{x} sm	13,9 3,28	3,43 1,44	32,55 10,24	3,42 2,03	1,22 0,92	8,15 3,00
11,95 2,71	FSH \bar{x} sm	16,13 3,57	3,27 1,17	36,12 11,15	3,08 1,58	1,58 1,20	11,52 3,33
70,32 16,31	PRL \bar{x} sm	80,19 20,16	12,8 4,43	242,7 52,03	14,7 7,88	7,42 5,54	64,13 12,63
2,79 0,72	TSM \bar{x} sm	3,23 1,16	0,53 0,19	9,04 3,08	1,05 0,88	0,08 0,09	2,8 0,64
277,63 78,48	CORT \bar{x} sm	549,82 136,91	6,75 5,44	857,55 251,54	31,25 22,41	7,5 8,66	212,9 55,97

TABLA A₄

PRL

FASE	V	I	II	III	IV	REM
m	103,06	14,16	300,56	2,66	9,83	77,56
sm	3030	6,32	102,93	3,26	12,04	14,93

-193-

NORMALES

GRUPO MIXTO (2♀ . 1♂)

TABLA A5

ANOREXIA NERVIOSA

GH	V	I	II	III	IV	R
1°	2,51	3	46,27	3,9	0	4,67
2°	407	0	285	0	0	19,68
3°	228	11,5	98,1	23,6	0	463
LH						
1°	94	0,94	4,05	0,6	0	2,95
2°	643	0	241	0	0	74
3°	6,8	2,4	10,15	2,15	0	8,15
FSH						
1°	8,1	0,8	18,9	1,5	0	5,05
2°	69	0	29	0	0	13,2
3°	134	2	28,8	6	0	24
PRL						
1°	128,8	30	236,5	18	0	68,5
2°	332	0	137	0	0	60
3°	320	10,6	83,8	10,7	0	433
TSH						
1°	0	0	1,45	0	0	0
2°	250	0	10,88	0	0	79,2
3°						
CORT						
1°	14,5	3	231	9	0	64,5
2°	23298	0	34822	0	0	80,22
3°						

TOTAL	PASE		V	I	II	III	IV	REM
	GH	sm						
20,81	GH	m	28,33	4,83	56,95	9,16	0	25,55
6,10		sm	7,58	4,21	26,83	8,91	0	12,42
8,63	LH	m	28,5	1,11	15,1	0,91	0	6,16
3,96		sm	25,0	0,85	5,51	0,78	0	1,99
12,21	FSH	m	30,17	0,93	25,57	2,5	0	14,08
4,23		sm	23,85	0,71	4,08	2,21	0	6,72
65,78	PRL	m	164,56	13,53	149,76	9,56	0	57,26
22,73		sm	107,99	10,75	71,38	6,40	0	9,06
3,84	TSH	m	12,9	0	6,17	0	0	3,96
7,82		sm	18,24	0	6,67	0	0	1,69
182,7	CORT	m	687,23	2,5	289,6	4,5	0	112,36
349,57		sm	771,7	3,53	82,88	6,36	0	20,41

TABLA A₆

HIPOGONADALES

LH	V	I	II	III	IV	R
1 ^o	2,5	0,8	5,4	0,4	0,5	0,6
2 ^o	7,54	2,85	7,44	1,35	0,87	0,7
3 ^o	1	0	1	0,5	1,9	0
FSH						
1 ^o	4,8	2,1	9,07	0,75	0,8	2,45
2 ^o	13,3	4,5	12,4	3,1	2	1,9
3 ^o	2,8	3,6	17,4	2,3	1,8	4,4
PRL						
1 ^o	141,5	35,5	210	14	15	47
2 ^o	198	54,5	163,5	34,5	14	17,5
3 ^o	9,9	23,7	94,8	11,1	10,2	20,7

TOTAL	FRSE		V	I	II	III	IV	REM
	NIORION							
1,96	LH	m	3,68	1,21	4,61	0,75	1,09	0,43
0,58		SM	2,42	1,03	2,33	0,37	0,51	0,26
4,98	FSH	m	7	3,4	12,96	2,05	1,57	2,92
1,16		SM	3,93	0,85	2,96	0,84	0,41	0,93
59,74	PRL	m	103,13	37,9	156,1	19,86	13,06	28,4
15,61		SM	57,39	10,98	40,98	9,01	1,79	11,44

TABLA A₇

PUBERTAD PRECOZ

LH	V	I	II	III	IV	R
1°	321	92	436	97	148	92
2°	515	0	2007	6,7	0	7,5
3°	10,8	5	37,3	5,2	3,8	8,5
FSH						
1°	93	3	1057	1,5	28	21
2°	785	0	23,8	63	0	1095
3°	84	0	35	10,8	9,2	10,1
PRL						
1°	78,5	26,5	137,5	21,5	37,5	25
2°	163,5	0	400	60	0	40
3°	56	0	299,2	49,2	74,9	80,2

TOTAL	FAGE		V	I	II	III	IV	REM
	LI	SM						
13 309	m	17,62	4,6	4,6	31,83	8,2	7,4	8,35
	sm	12,47						
8,30 2,06	m	8,51	1	1,15	22,39	6,2	4	7,71
	sm	0,52						
104,42 3086	m	99,33	8,83	10,81	265,56	43,56	37,46	171,73
	sm	40,08						

TABLA A₈

DEFECTO DE LA 21 HIDROXILASA

LH	V	I	II	III	IV	R
1°	0,8	0	6,9	0,5	0,6	1,6
2°	6,5	0	15,9	0	9,5	3,8
3°	0,8	0	4,2	1,1	0,5	1,3
FSH						
1°	2	0	13,8	1	0,7	1,7
2°	21	0	45,3	0	22,4	14,2
3°	2,9	0	15	2,1	3,45	0
PRL						
1°	20	0	268,3	14	53	21,5
2°	321	0	137,3	0	93	44
3°	63	0	458,5	107	43,5	46
T						
1°	46	0	763,5	54	112	126

TOTAL	FASE		V	I	II	III	IV	REM
	ORDEN							
3 1,03	LH	m	2,7	0	9	0,53	3,53	2,23
		sm	2,33	0	4,33	0,36	3,65	0,96
8,09 2,92	FSH	m	8,63	0	24,7	1,03	8,85	5,3
		sm	7,57	0	12,62	0,74	8,35	5,48
78,95 27,93	PRL	m	45,03	0	288,03	40,33	63,16	37,16
		sm	15,80	0	114,19	41,12	18,57	9,62

TABLA A₉

	CORTISOL	GH	LH	FSH	PRL	TSH
HOMBRES TOTAL V.S MUCHACHOS TOTAL	t:0.0402 p<0.5 (%) (e.d)	t:1.0158 p<0.2 (%) (e.d)	t:0.0472 p<0.5 (%) (e.d)	t:0.0821 p<0.5 (%) (e.d)	t:1.4522 p<0.2 (%) (e.d)	t:1.0288 p<0.2 (%) (e.d)
HOMBRES NORMALES (TOTAL) V.S HIPOGONADALES (TOTAL)			t:3.00843 p<0.025 (%) (e.d)	t:1.6367 p<0.10 (%) (e.d)	t:0.22287 p<0.25 (%) (e.d)	
HOMBRES-MUCHACHOS NORMALES(TOTAL) V.S PUBERTAD PRECOZ (TOTAL)			t:0.0219 p<0.25 (%) (e.d)	t:0.0889 p<0.25 (%) (e.d)	t:1.07604 p<0.25 (%) (e.d)	
HOMBRES-MUCHACHOS NORMALES(TOTAL) V.S DEFECTO 21 OHASA (TOTAL)			t:2.0817 p<0.025 (%) (e.d)	t:0.08437 p<0.25 (%) (e.d)	t:0.28455 p<0.25 (%) (e.d)	
HOMBRES-MUCHACHOS NORMALES(TOTAL) V.S ANOREXIA NERVIOSA (TOTAL)		t:2.04687 p<0.025 (%) (e.d)	t:0.081 p<0.25 (%) (e.d)	t:0.0348 p<0.25 (%) (e.d)	t:0.16146 p<0.25 (%) (e.d)	

TABLA A10

HOMBRES NORMALES		V	I	II	III	IV	R
GH	t	1,34399	0,674386	2,35516	0,788072	0,364921	1,80738
	p	<0,26 (n.s.)	>0,6 (n.s.)	<0,10 (n.s.)	<0,6 (n.s.)	>0,6 (n.s.)	<0,2 (n.s.)
LH	t	0,842064	0,207149	0,201272	1,77468	0,401764	0,78931
	p	<0,6 (n.s.)	>0,6 (n.s.)	>0,6 (n.s.)	<0,2 (n.s.)	>0,6 (n.s.)	>0,6 (n.s.)
FSH	t	0,740687	0,425611	0,430618	1,11892	0,338709	0,684404
	p	>0,6 (n.s.)	>0,6 (n.s.)	>0,6 (n.s.)	<0,6 (n.s.)	>0,6 (n.s.)	>0,6 (n.s.)
PRL	t	1,111	1,39013	2,18906	0,644789	0,367828	5,44106
	p	<0,6 (n.s.)	<0,6 (n.s.)	<0,1 (n.s.)	>0,6 (n.s.)	>0,6 (n.s.)	<0,01 (n.s.)
TSH	t	1,60261	0,262634	1,12916	1,1729	0,908122	0,661076
	p	<0,2 (n.s.)	>0,6 (n.s.)	<0,6 (n.s.)	<0,6 (n.s.)	<0,6 (n.s.)	<0,6 (n.s.)

TABLA A₇₁

HOMBRES - MUJERES NORMALES		V		I		II		III		IV		R	
		t	p	t	p	t	p	t	p	t	p	t	p
GH	t	2,27549		0,714939		1,36638		0,91169		0,548538		1,60398	
	p	<0,05		<0,25 (e.s)		<0,25 (e.s)		>0,25 (e.s)		<0,25 (e.s)		<0,10 (e.s)	
LH	t	0,889187		1,06428		1,1321		0,932388		0,600281		0,433783	
	p	<0,25 (e.s)		>0,25 (e.s)									
FSH	t	0,882732		1,32188		0,83789		0,212401		0,900866		0,389826	
	p	<0,25 (e.s)		<0,25 (e.s)		>0,25 (e.s)		>0,25 (e.s)		<0,25 (e.s)		>0,25 (e.s)	
PRL	t	1,10132		0,762476		1,04006		0,418419		0,918528		0,583708	
	p	<0,25 (e.s)		>0,25 (e.s)		<0,25 (e.s)		>0,25 (e.s)		<0,25 (e.s)		>0,25 (e.s)	

TABLA A12

HOMBRES NORMALES		V	I	II	III	IV	R
HOMBRES HIPOGONADALES		V	I	II	III	IV	R
LH	t	2.08665	0.920851	2.53185	1.98668	0.271839	2.20396
	p	<0.1 (n.s)	<0.25 (n.s)	<0.05	<0.1 (n.s)	>0.25 (n.s)	<0.05
FSH	t	0.908678	0.168313	1.07702	0.852888	0.33458	0.882704
	p	<0.25 (n.s)	>0.25 (n.s)	<0.25 (n.s)	<0.25 (n.s)	>0.25 (n.s)	<0.25 (n.s)
PRL	t	0.718508	2.88982	0.316415	0.838636	1.28342	0.787908
	p	>0.25 (n.s)	<0.05	>0.25 (n.s)	>0.25 (n.s)	<0.25 (n.s)	<0.25 (n.s)

TABLA A13

HOMBRES • MUJERES PUBERTAD PRECOZ	V	I	II	III	IV	R
LH	t	0,318467	0,042738	1,92718	1,23123	0,461038
	p	> 0,28 (n, 8)	> 0,28 (n, 8)	< 0,10 (n, 8)	< 0,28 (n, 8)	> 0,28 (n, 8)
FSH	t	1,20286	0,801102	0,888428	0,884878	0,708848
	p	< 0,10 (n, 8)	< 0,28 (n, 8)	< 0,28 (n, 8)	< 0,28 (n, 8)	> 0,28 (n, 8)
PRL	t	0,484667	0,234647	1,88888	1,88874	1,08884
	p	> 0,28 (n, 8)	> 0,28 (n, 8)	< 0,08 (n, 8)	< 0,10 (n, 8)	< 0,28 (n, 8)

TABLA A14

HOMBRES • MUJERES NORMALES	V	I	II	III	IV	R
DEFECTO 210H 050						
LH	t 2,22408	1,02718 < 0,10 (n, s)	1,04421 < 0,10 (n, s)	1,07674 < 0,25 (n, s)	0,841140 < 0,25 (n, s)	1,33211 < 0,25 (n, s)
FSH	t 1,04139	1,9138 < 0,05 (n, s)	0,624082 > 0,25 (n, s)	0,868747 < 0,25 (n, s)	1,2062 < 0,25 (n, s)	1,02733 < 0,25 (n, s)
PRL	t 1,1243	1,97209 < 0,05 (n, s)	0,424726 > 0,25 (n, s)	0,670592 < 0,25 (n, s)	2,01818 < 0,005 (n, s)	1,38052 < 0,25 (n, s)

TABLA A 15

NORMALES GRUPO MIXTO ANOREXIA NERVIOSA	V	I	II	III	IV	R
	t	0.044317	0.004607	1.20305	0.000771	0.016306
PRL	> 0.25 (n.d)	> 0.25 (n.d)	< 0.25 (n.d)	< 0.25 (n.d)	< 0.25 (n.d)	< 0.25 (n.d)

TABLA A16

NORMALES GRUPO MIXTO PUBERTAD PRECOZ	V	I	II	III	IV	R
	t	0,742244	0,425576	0,252446	1,63336	0,948792
p	> 0,05 (n.s)	> 0,25 (n.s)	> 0,25 (n.s)	< 0,025 (n.s)	< 0,25 (n.s)	> 0,25 (n.s)

TABLA A17

NORMALES GRUPO MIXTO DEFECTO 210H05A	V	I	II	III	IV	R
	t	1.00770	2.23900	0.01803	0.013373	2.40000
PRL	< 0.10 (m.a)	< 0.06	< 0.20 (m.a)	< 0.25 (m.a)	< 0.06	< 0.06

TABLA A18

% EN CADA FASE DEL SUEÑO

HOMBRES - NORMALES (N=6)

V	20,90	18,85	21,95	20,31	19,12	16,52	4,46	20,98	7,37	\bar{x}	14,75
										SM	7,07
I	3,78	3,08	9,88	10,08	6,70	6,78	4,68	12,80	7,37	\bar{x}	7,99
										SM	3,36
II	50,21	51,51	49,52	50,56	53,49	55,31	70,58	52,98	52,30	\bar{x}	53,44
										SM	7,98
III	6,45	6,62	7,98	8,12	2,43	2,91	0,66	4,76	9,21	\bar{x}	5,31
										SM	3,30
IV	0,56	0,68	0,58	0,56	0	0	0	0	0,37	\bar{x}	0,25
										SM	0,28
REM	18,09	18,55	18,15	18,36	18,28	18,88	19,67	9,08	23,39	\bar{x}	18,66
										SM	5,66

MUJERES NORMALES (N=3)

(2♀) MIXTO (1♂)

n=3

V	0,88	2,05	17,74	5	17,12	6,39	\bar{x}	14,58	4,68
							SM	4,98	0,89
I	3,31	3,39	4,08	4,68	4,52	4,52	\bar{x}	3,98	4,20
							SM	0,61	0,78
II	70,66	75,55	50,78	58,55	47,67	54,21	\bar{x}	58,34	62,77
							SM	12,49	11,28
III	0,96	1,05	9,08	10,48	4,52	5,14	\bar{x}	4,89	5,25
							SM	4,07	4,74
IV	0	0	0,14	0,16	7,28	8,28	\bar{x}	2,47	2,81
							SM	4,45	4,72
REM	16,29	17,38	18,38	21,15	18,98	21,58	\bar{x}	17,82	20,00
							SM	1,39	2,28

\bar{x}	10,79
SM	6,85
\bar{x}	7,39
SM	4,75
\bar{x}	58,05
SM	3,17
\bar{x}	6,79
SM	3,20
\bar{x}	2,81
SM	4,32
\bar{x}	17,24
SM	7,07

(N=3) HOMBRES NORMALES CON INFUSION S-S

V	15,88	21,58	5,79	\bar{x}	14,40
				SM	7,99
I	6,99	7,29	7,32	\bar{x}	7,10
				SM	0,38
II	58,38	52,18	61,45	\bar{x}	57,79
				SM	4,72
III	0,39	0,38	5,34	\bar{x}	1,99
				SM	2,98
IV	0	1,82	0	\bar{x}	0,61
				SM	1,05
REM	17,78	16,57	20,12	\bar{x}	18,16
				SM	1,88

TABLA A₁₉

**% EN CADA FASE DEL SUEÑO
HIPOGONADISMO**

V	14,17	21,67	3,50	\bar{x} 13,11 sm 9,13
I	7,94	6,74	10,07	\bar{x} 8,25 sm 1,69
II	51,56	47,51	49,78	\bar{x} 49,62 sm 2,02
III	3,74	17,04	11,09	\bar{x} 10,62 sm 6,66
IV	5,76	3,05	14,31	\bar{x} 7,71 sm 5,88
REM	16,82	8,99	11,24	\bar{x} 12,35 sm 4,03

ANOREXIA NERVIOSA

V	56,07	10,91	20,83	\bar{x} 29,27 sm 23,73
I	5,47	11,05	3,55	\bar{x} 6,69 sm 3,89
II	28,48	53,38	44,60	\bar{x} 42,15 sm 14,60
III	0,74	6,94	3,86	\bar{x} 3,85 sm 3,10
IV	0	0	0	\bar{x} 0 sm 0
REM	11,24	15,72	27,16	\bar{x} 18,04 sm 8,21

% EN CADA FASE DEL SUEÑO

PUBERTAD PRECOZ VERDADERA

V	17,05	7,10	6,79	\bar{x} 10,31 sm 5,84
I	7,51	5,11	10,69	\bar{x} 7,77 sm 2,80
II	39,60	58,95	44,94	\bar{x} 47,83 sm 9,99
III	5,06	7,53	13,29	\bar{x} 8,63 sm 4,22
IV	15,03	0	11,13	\bar{x} 8,72 sm 7,80
REM	15,75	21,31	13,15	\bar{x} 16,74 sm 4,17

TABLA A₂₁

% EN CADA FASE DEL SUEÑO

DÉFICIT DE 21 OH_{asa}

V	3,09	7,22	6,70	\bar{x} 5,67 SM 2,25
I	3,09	3,91	1,85	\bar{x} 2,95 SM 1,04
II	53,75	47,52	49,79	\bar{x} 50,35 SM 3,15
III	6,19	4,51	9,56	\bar{x} 6,75 SM 2,57
IV	15,31	19,25	14,55	\bar{x} 16,37 SM 2,52
REM	18,57	17,59	17,55	\bar{x} 17,90 SM 0,57

	NOCHE CONTROL	NOCHE EXPERIMENTAL (S.S.)
CASO Nº 1	1º PUNTO 16 \bar{X}_{2-13} 24.41 \bar{X}_{14-25} 16.67 S.D. 2-13 5.71 S.D. 14-25 2.19	1º PUNTO 20 \bar{X}_{2-13} 10.17 \bar{X}_{14-25} 39 S.D. 2-13 1.19 S.D. 14-25 14.31
CASO Nº 2	1º PUNTO 13 \bar{X}_{2-9} 13.12 \bar{X}_{10-25} 15.94 S.D. 2-9 2.1 S.D. 10-25 4.04	1º PUNTO 23 \bar{X}_{2-9} 9.29 \bar{X}_{10-24} 14.80 S.D. 2-9 1.86 S.D. 10-24 3.75
CASO Nº 3	1º PUNTO 28 \bar{X}_{2-12} 28.36 \bar{X}_{13-25} 21.62 S.D. 2-12 5.18 S.D. 13-25 3.43	1º PUNTO 20 \bar{X}_{2-12} 6.91 \bar{X}_{13-25} 24.35 S.D. 2-12 1.22 S.D. 13-25 7.09
CASO Nº 1	(ING. BASAL) 1 PUNTO v.s. (ING. 12 PUNTOS SIGUIENTES) $T = 1.4151$ $P < 0.10$ (N.S.)	(ING. BASAL) $T = 7.9364$ $P < 0.0005$ v.s. (ING. INFUSION)
CASO Nº 2	(ING. BASAL) v.s. (ING. 12 PUNTOS SIGUIENTES) $T = 0.0508$ $P > 0.25$ (N.S.)	(ING. BASAL) $T = 6.9474$ $P < 0.0005$ v.s. (ING. INFUSION)
CASO Nº 3	(ING. BASAL) v.s. (ING. 12 PUNTOS SIGUIENTES) $T = 0.0665$ $P > 0.25$ (N.S.)	(ING. BASAL) $T = 10.2727$ $P < 0.0005$ v.s. (ING. INFUSION)

TABLA A23

NOCHE CONTROL			NOCHE EXPERIMENTAL (S - S)					
CASO Nº 1	\bar{x}_{1-25} 77.04		\bar{x}_{1-25} 120	\bar{x}_{1-13} 112.69	\bar{x}_{14-25} 128.26	\bar{x}_{75} 98.77		
	S.D. ₁₋₂₅ 10.9		S.D. ₁₋₂₅ 16.91	S.D. ₁₋₁₃ 16.51	S.D. ₁₄₋₂₅ 13.82	S.D. ₇₅ 19.35		
CASO Nº 2	\bar{x}_{1-25} 64.8	\bar{x}_{75} 72.85	\bar{x}_{1-25} 84.2	\bar{x}_{1-9} 87.22	\bar{x}_{10-25} 82.5	\bar{x}_{31} 98.06		
	S.D. ₁₋₂₅ 4.88	S.D. ₇₅ 10.26	S.D. ₁₋₂₅ 6.4	S.D. ₁₋₉ 6.66	S.D. ₁₀₋₂₅ 5.77	S.D. ₃₁ 17.10		
CASO Nº 3	\bar{x}_{1-25} 76.72		\bar{x}_{1-25} 92	\bar{x}_{1-12} 87.91	\bar{x}_{13-25} 95.76	\bar{x}_{41} 100.07		
	S.D. ₁₋₂₅ 9.36		S.D. ₁₋₂₅ 9.12	S.D. ₁₋₁₂ 7.21	S.D. ₁₃₋₂₅ 9.31	S.D. ₄₁ 21.39		

GLUCEMIA

(GLUCEMIA TOTAL) NOCHES CONTROL	V.S. (GLUCEMIA TOTAL) NOCHES EXPERIMENTALES (S-S)	T = 10.1805 - p < 0.0005
(GLUCEMIA TOTAL) NOCHES CONTROL	V.S. (GLUCEMIA TOTAL) IMPUSION DONATOSTATINA	T = 9.2457 - p < 0.0005
(GLUCEMIA TOTAL) IMPUSION S - S	V.S. (GLUCEMIA TOTAL) POST-IMPUSION S-S	T = 0.4236 - p > 0.25 (n.s.)
(GLUCEMIA TOTAL) 2 PRIMERAS HORAS DE IMPUSION S-S	V.S. (GLUCEMIA TOTAL) 3 y 4 HORA DE IMPUSION S-S	T = 2.2958 - p < 0.025
(GLUCEMIA TOTAL) NOCHES CONTROL	V.S. (GLUCEMIA TOTAL) NOCHES EXPERIMENTALES (Phe ⁴ S-S)	T = 5.0038 - p < 0.0005
(GLUCEMIA TOTAL) IMPUSION Phe ⁴ S-S	V.S. (GLUCEMIA TOTAL) POST-IMPUSION Phe ⁴ S-S	T = 4.3269 - p < 0.0005
GLUCEMIA PARCIAL CASO Nº 1		T = 6.0827 - p < 0.0005
CASO Nº 2		T = 4.5949 - p < 0.0005
CASO Nº 3		T = 3.7124 - p < 0.001

TABLA A₂₄

4.- DISCUSSION

4.1. ESTUDIO EXPERIMENTAL EN CONDICIONES BASALES Y
POST INFUSION DE SOMATOSTATINA.

Como ya habia mostrado Parker y cols.(70) y Lucke y cols.(207), hemos observado que la administración i.v. de somatostatina, abole completamente el pico de GH que es puesto en marcha por la aparición de las ondas lentas durante el sueño, ya que en los tres sujetos hubo sueño profundo (fases III y IV) mientras se infundía la S.S. y a pesar de esto en ningún caso tuvo lugar el pico de GH que se habia producido durante la noche control en cada uno de ellos. Sin embargo, pensamos que no necesariamente al acabar la infusión debe haber un incremento rápido en la concentración de GH en forma de "rebote", como da a entender Parker y cols(70), y por tanto, que la posible aparición de picos de secreción de GH despues de infundir la S.S. no son como consecuencia de un típico fenómeno de "rebote", sino la expresión de un episodio secretorio endógeno de los que se producen durante el sueño; prueba de ello es que de nuestros tres sujetos sólo en uno (caso nº 2) (figura 40), aparece una elevación inmediata a la supresión de la S.S., si bien posteriormente hay otro sin relación con la supresión del fármaco. En los otros casos, en uno aparece una onda secretoria 100 min. después del cese de la S.S., caso nº 1 (figura 39) y en el caso nº 3 (figura 41), ni siquiera existe un nuevo pico secretorio nocturno. Este último acontecimiento nos hace pensar que la S.S. actúa sobre el patrón de secreción de GH mientras se está infundiendo, pero no modifica para nada el patrón establecido de dicha hormona cuando acaba su acción, apareciendo nuevos picos secretorios ó no, si está establecido ó no en el "programa" individual de secreción hormonal.

De nuevo como Lucke y cols. (207), confirmamos que -- pueden aparecer ondas secretorias en ausencia de aparición de ondas lentas (casos nº 1 y nº 2) (Figuras 39 y 40).

Las concentraciones de insulina, como cabía esperar,

descendieron de forma significativa al infundir la somatostatina, apareciendo a continuación un "rebote" que se mantenía prácticamente durante todo el resto de la noche.

Estas modificaciones hormonales se traducen en un aumento significativo de la concentración media de la glucosa durante la infusión de S.S. ($p < 0,0005$) y también de la de toda la noche ($p < 0,0005$) respecto a la concentración media existente durante la noche control (anexo) que podría explicarse quizá, pensando que en el conjunto general de las modificaciones provocadas por la S.S. sobre las hormonas hiperglucemiantes (GH y Glucagón) e hipoglucemiante (INS), va a hacer una inhibición mayor de esta última, existiendo finalmente un balance a favor del aumento de glucemia, aunque dentro de un rango que pueda ser considerado como fisiológico. No obstante esta interpretación no puede considerarse totalmente válida, dado que en esta comparación entran en juego otras variables, como puede ser la distinta actividad metabólica de un día a otro, el rango fisiológico tan amplio, etc.

4.2. ANOREXIA NERVIOSA

La anorexia nerviosa es una enfermedad mental, descrita independientemente por Lasegue en 1873 y por Gull, con un correlato de alteraciones neuroendocrinas. En un principio Sheldon ((208) sugirió que la anorexia nerviosa era una forma "funcional" de hipopituitarismo, tres años más tarde Escamilla y Lissner (209) llamaban la atención sobre la diferencia existente entre la actividad y el ejercicio vigoroso que desarrollaban los pacientes -- con anorexia, al menos en los primeros estadios de la enfermedad, con la apatía y letargo que caracteriza a los pacientes con hipopituitarismo. Finalmente Bliss y Migeon (210) en 1957, encuentran la existencia de un defecto en la función gonadal, como en otras formas de semi-ayuno, pero sin embargo la función adrenal y tiroi

deas son normales, concluyendo que no es sostenible el concepto - de anorexia nerviosa como hipopituitarismo "funcional". Posteriormente con el advenimiento de las técnicas de determinación hormonal por RIA, que poseen una gran sensibilidad y precisión, ha sido posible la realización de trabajos por numerosos autores, (Vigersky y Loriaux (211); Brown y cols.(212); Boyar y cols.(213); Moshang y cols (214); Gold y cols.(215); Maeda y cols. (216), -- etcl, para intentar conocer la patología hormonal existente. En la mayoría de las ocasiones estos han sido realizados de forma - basal o/y mediante estimulaciones con moduladores hormonales y - aunque existan algunas controversias en cuanto a como se secretan algunas hormonas, tales como el cortisol, o si existe ó no respuesta de GH cuando se estimula con TRH... la verdad es que la mayor parte de las investigaciones llegan a las siguientes conclusiones:

- . La concentración de GH se encuentra elevada y los mecanismos catecolaminérgicos reguladores de la misma están alterados.
- . Las gonadotrofinas se encuentran en niveles prepuberales con pobres y retrasadas respuestas al estímulo con LHRH y nulas al clomifeno.
- . El cortisol no pierde su ritmo circadiano.
- . La triyodotironina se encuentra sistemáticamente baja.
- . La prolactina, la TSH y la tiroxina no parecen encontrarse alteradas basalmente aunque las respuestas de PRL y TSH al TRH sean pobres y retardadas.

Estos hallazgos se enriquecieron con los datos aportados, aunque escasos todavía de la secreción de LH y FSH (Boyar y cols.(213) de cortisol, (Boyar(217), de GH, PRL y LH (Brown G.M. y cols.(212); Pirke K.M. y cols.(218), durante el ciclo sueño-vigilia, en los que se viene a informar que las gonadotrofinas tienen

un patrón de secreción prepuberal durante las 24 horas, que el cortisol presenta un ritmo circadiano normal aunque su concentración no baja a niveles casi indetectables a últimas horas de la noche y primeras de la mañana como sucede en normales, que la secreción de GH se mantenía alta durante toda la noche y que la PRL tenía una forma de secretarse semejante a las normales.

Todas estas variaciones hormonales se han relacionado con diferentes causas, preconizando a veces que el disturbio primario era la alteración psíquica de su imagen corporal y la actitud distorsionada comida-peso; otras, que todo se producía como consecuencia de la pérdida de peso o de forma más selectiva según las calorías ingeridas al día; por último, hay quien piensa que el origen primario es una alteración hipotalámica, justificándolo al señalar que puede aparecer la amenorrea antes de que se pierda peso. Concluyendo, todos piensan que hay que realizar más estudios para poder clasificar la patogenia de esta enfermedad.

Nuestros datos concuerdan con los obtenidos por la mayoría de los autores, observando un aumento en la concentración de GH y en el número y amplitud de sus picos en el transcurso de la noche; parece lógico pensar que, debido a la acción anabólica de esta hormona, dicho aumento está en relación con el pobre estado nutritivo de estos pacientes o más concretamente como describen Brown y cols.(212) y Garfinkel y cols.(219) con la cantidad de calorías/día ingeridas. Nos parece interesante señalar la discordancia en la forma de secretarse esta hormona en nuestros pacientes en relación con la aparición de la primera fase de sueño lento, pues mientras dos mostraban a este respecto un patrón semejante a los normales, el otro no seguía el patrón establecido. Es conocida, por otra parte, la implicación de neurotransmisores serotoninérgicos y noradrenérgicos en el ensamblaje de este fenómeno. También han sido descritas (Maeda y cols.(216); Sherman y Halmi (220); Casper y cols.(221)...) evidencias de que la hipófisis mantenía la capacidad de secretar GH., pero sin embar

go, los mecanismos dopaminérgicos hipotalámicos, que controlan su secreción, se muestran alterados. Por lo tanto, igual que en los trabajos anteriormente citados encuentran pacientes con A.N. que responden adecuadamente a los estímulos de GH, mientras que otros lo hacen de forma alterada (\uparrow GH post TRH) nosotros también vemos que la secreción fisiológica de esta hormona durante el sueño sigue estos dos mismos patrones, por lo que nos parece una hipótesis atractiva el pensar que existen dos tipos de enfermos de A.N., unos con clara alteración funcional de los moduladores hormonales hipotalámicos, y otros con estos conservados.

La secreción de gonadotrofinas encontrada en nuestros tres pacientes sigue el patrón descrito por otros autores (Boyar y cols. (213); Pirke y cols. (218)). Al analizar la de LH, observamos un patrón claramente prepuberal en los enfermos 1 y 3 y semejante al de los adultos en la paciente nº 2, coincidiendo con la recuperación del peso en los límites del 80 % del peso ideal del cuerpo de acuerdo con las tablas del "Statistical Bulletin Metropolitan Life Insurance" (1959), por lo que nos reiteramos al pensar que existe una disfunción hipotalámica reversible en el control de la secreción de LH que guarda una íntima relación con el porcentaje del peso ideal del cuerpo y nos preguntamos como Pirke y cols (218), si esta alteración depende exclusivamente del peso del cuerpo o si es un síntoma específico de disfunción hipotalámica en la anorexia nerviosa, pregunta que quizá nos podamos contestar si estudiamos la evolución de los patrones de esta hormona en pacientes que pierden peso por otras enfermedades y los controlamos mientras lo están recuperando hasta alcanzar el 80% ó más del peso ideal.

No hemos encontrado en la literatura estudios sistemáticos de FSH durante el sueño y por lo tanto no podemos compararlos. Los paciente 1º y 2º, tienen una secreción de esta hormona cuyo patrón no difiere en nada con el de LH, en ellos mismos. Sin embargo el enfermo nº 3 presenta un patrón de FSH totalmente

diferente al de LH, pues mientras éste, es de tipo claramente -- prepuberal, aquél nos recuerda, con sus picos de gran amplitud y sus concentraciones dentro de límites normales, al del adulto -- normal. Este tipo de secreción es similar a la encontrada por -- Warren (222) y Beumont y cols. (223), cuando administran LHRH en una infusión constante a pacientes con anorexia nerviosa en dife^{re}ntes estadios evolutivos en relación con el peso, observando - que cuando la pérdida del mismo es grande, no existe respuesta - ni de LH ni de FSH, en un estadio intermedio hay una respuesta - exagerada de FSH y muy pobre de LH, para, cuando se alcanza el - peso normal, revertir la respuesta de FSH a valores normales y - aparecer de nuevo los dos picos de LH que se encuentran en norma^{les}. Por lo tanto pensamos que nuestro paciente se encontraba en un estadio intermedio (69 % del P.I.C.) y que es el patrón de se^{cre}ción de FSH el primero que se normaliza en el proceso evoluti^{vo} de recuperación de la enfermedad. Es obvio que se necesitarán más estudios a este respecto para confirmar este dato.

El patrón de secreción de prolactina durante el sueño es normal en los tres pacientes estudiados, confirmando los datos publicados por Brown y cols. (212).

Los patrones de cortisol y TSH encontrados en los 2 pacientes a los que estudiamos estas hormonas son tan discordan^{tes} que no podemos sacar ninguna conclusión, por lo que pensamos que en estas hormonas será necesario, aún más que en las anterior^{mente} descritas, nuevos y más extensos trabajos adicionales para intentar esclarecer cuales son sus patrones característicos de se^{cre}ción y acercarnos un poco más al conocimiento de la etiopatoge^{nia} de esta apasionante enfermedad.

4.3 HIPOGONADALES

El diagnóstico de los pacientes que presentan un hipogonadismo hipogonadotrófico ha sido y es en una etapa cronológica de su vida, aproximadamente de los 16 a los 19 años, problemático ya que siempre nos podemos quedar con la duda de si se trata de una pubertad retrasada o si por el contrario será un -- hipogonadismo verdadero persistente. Las diferentes pruebas funcionales que tratan de ver en que estado se encuentran las estructuras del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal, en la mayor parte de los casos no nos terminan de aclarar la identidad del proceso, ya que una respuesta nula al clomifeno solo nos indicará la existencia de una inmadurez hipotalámica sin que por esto podamos -- predecir si ésta va a ser ó no definitiva.

Las respuestas de LH y/o FSH a la administración de - Gn RH encontradas, difieren según los autores ya que para algunos son normales (Zarate y Kastin(224), otros no observan estimulación y en algunos casos comprueban la existencia de respuestas disociadas (Bell y cols(225). Otros autores (Koninckx y cols. (226); Huseman y Kelch (227) para obviar los fracasos debidos a la carencia de estímulo hipofisario por disminución o ausencia de Gn RH, - comprobable fácilmente por la positivación de la estimulación -- cuando se prima la hipófisis durante varios días previos con inyección de Gn-RH durante 3/4 horas, comprobando como estas hormonas se liberan de una manera bifásica, relacionando el primer - pico con el "pool" de hormona almacenada en la hipófisis y el -- segundo con la que se va sintetizando "de novo". Reiter y cols. (228) demostraron que este tipo de secreción se producía tanto - en adultos como en sujetos púberes pero sin embargo no sucedía -- así en los prepuberales. El estudio realizado por De-Lange y cols. (229) y Huseman y Kelch (226), en muchachos con pubertad retrasada mostró que existía respuesta tanto de LH como de FSH a la infusión constante de Gn-RH, pero sin secreción bifásica y en el caso de la FSH la respuesta era exagerada. Estos resultados se interpretaron

indicando que en estos pacientes existe una insuficiente secreción de Gn RH hipotalámica y como una inmadurez gonadal la exagerada respuesta de FSH. De nuevo estos datos solo son capaces de diferenciar si existe madurez del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal o no, pero no son útiles para predecir si esta inmadurez va a ser permanente y por tanto patológica.

En un nuevo intento de conocer mejor la fisiología de la secreción de las gonadotropinas y de la prolactina, así como la patogenia de las enfermedades intimamente relacionadas con ellas, se comenzaron a estudiar sus patrones de secreción durante las 24 horas del día, conformando un ciclo vigilia-sueño (Boyar y cols. (202); Sassin y cols. (141) y entre otras características, que ya hemos mencionado en este trabajo al comentar los resultados de nuestros sujetos controles, hay que destacar que las gonadotropinas tienen una secreción diferente en etapas prepuberales tempranas, de las prepuberales tardías y puberales y a su vez de las del adulto (Boyar y cols. (89), así como que el patrón de secreción de la prolactina no presenta ninguna variación ontogénica (Finkelstein y cols. (230).

Al analizar nuestros resultados podemos observar que los pacientes, de edad comprendida entre los 19 y 20 años, presentan el típico patrón prepuberal tanto de LH como de FSH, con concentraciones bajas y ausencia de secreción pulsátil, por otra parte, el de PRL es semejante pero no igual al de sujetos normales, ya que si por una parte no existen diferencias significativas, en cuanto a cantidad total o selectivamente según la fase de sueño, de la concentración de PRL secretada, ya que la significación del aumento de esta hormona en fase I a favor de las hipogonadales no tienen valor debido a que también en estos pacientes existía mayor porcentaje de esta fase en el total del sueño comparándolo con los patrones normales, por otra, cualitativamente su secreción es diferente ya que prácticamente no existe elevación nocturna de la misma y la amplitud de los picos es mínima siendo imposible relacionarlos con las fases no-REM-REM.

El análisis cuantitativo de la secreción de las gonadotropinas nos permite apreciar una disminución significativa selectiva de LH en la fase II y REM. No es valorable en esta última, ya que también hay menos estadios REM de forma significativa en nuestros hipogonadales que en los sujetos normales. Por otra parte pensamos que todavía no podemos dar un valor absoluto, dado el número de enfermos estudiados, a que la disminución de la concentración de LH en estos pacientes siempre suceda de forma selectiva en fase II.

A la vista de los resultados obtenidos y de las experiencias de otros autores descritos en este apartado, y cuando analizamos los hipogonadismos hipogonadotróficos reversibles que se producen en las anorexias nerviosas, pensamos que nos podemos aventurar en la hipótesis de que el patrón de secreción, en las pubertades retrasadas no permanentes, durante el sueño, será siempre como en los adultos. Cuando se refiere a la PRL, con picos secretorios amplios que tienen relación con las fases no-REM-REM aumentando su concentración, (Sassin y cols.(141); Parker y cols. (143), en el transcurso del sueño hasta las 5 - 7 de la mañana, y con el patrón característico, descrito por Boyar y cols.(89) de LH, bien sea el de prepubertad temprana o el de prepubertad tardía con la aparición de picos durante el sueño y concentraciones que se van elevando durante el mismo y/o con una secreción disociada de FSH respecto a LH, con amplios picos secretorios de la primera y secreción sin pulsos y concentraciones bajas de la segunda, tal como vemos nosotros en un enfermo con hipogonadismo reversible por anorexia nerviosa, disociación que también fué vista por otros autores (De Lange y cols.(229); Huseman y Kelch (227) en los pacientes con pubertad retrasada cuando infundían Gn-RH.

Las pubertades retrasadas permanentes o lo que es lo mismo los hipogonadismos hipogonadotróficos verdaderos, sin embargo, siempre presentarán un patrón de LH y FSH como los prepúberes en fase temprana y una secreción de prolactina en la que prácticamente no existen picos secretorios o son de muy pequeña amplitud y

y no existe elevación progresiva significativa de su concentración hasta las 5 - 7 de la mañana.

Creemos, después de haber revisado cuales son los conocimientos actuales sobre los mecanismos fisiológicos de secreción, tanto de las gonadotrofinas como de la PRL, durante las diferentes etapas de la maduración sexual, que el estudio de estas hormonas durante el sueño además de ser el mejor indicador del grado de desarrollo madurativo del "gonadostato" y sus glándulas periféricas, pudiera ser la forma, si la hipótesis anteriormente descrita se confirmara, de diferenciar las pubertades retrasadas de los hipogonadismos hipogonadotróficos permanentes. Obviamente, no es necesario decir que se necesitan más detallados estudios para hacer definitivas estas conclusiones.

4.4. PUBERTAD PRECOZ-PSEUDOPUBERTAD

La restauración de una maduración sexual precoz ha sido objeto de atención en el transcurso del tiempo, si bien, en estos últimos años con la aparición del RIA, se ha hecho posible un conocimiento más preciso de las correlaciones somáticas y humorales que tienen lugar durante la pubertad, el mecanismo íntimo que va a dar lugar a que en un momento determinado comiencen estas modificaciones, sigue siendo en algunos aspectos, todavía un problema sobre el que no se ha logrado un conocimiento completo.

De todas las hipótesis, la que parece más verosímil es la sugerida por Hohlweg (231), basada en un cambio en la sensibilidad por parte de un hipotético "centro sexual" para los esteroides sexuales a través del cual se regulase la secreción de gonadotrofinas, siendo este cambio el determinante de la puesta en marcha de la pubertad. Recientemente esta teoría ha sido completada y sistematizada por Grunbach (232). En general se acepta

que existe una pubertad precoz cuando alguno o varios de los cambios morfológicos que caracterizan a la etapa de la pubertad hacen su aparición antes de los 8 años en la hembra y de los 10 en el varón. Es importante distinguir entre la pubertad precoz verdadera, que es la que aparece cuando existe una activación del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal, dando lugar a un desarrollo sexual completo, incluida la maduración gonadal y la pseudopubertad precoz provocada por diferentes factores etiológicos independientes del sistema hipotálamo-hipofisario, que van a condicionar un desarrollo precoz de los caracteres sexuales secundarios pero sin simultánea maduración gonadal.

Sin embargo, es preciso señalar como en algunos casos de pseudopubertad precoz, aparece una pubertad precoz verdadera y esto parece ser como consecuencia, según han descrito diversos autores (Boyar y cols. (188), del aumento de andrógenos existentes, que a su vez van a ser los responsables de una maduración precoz del "centro sexual".

El estudio de la secreción de gonadotrofinas durante las 24 horas del día realizado por Boyar y cols. (89), demostró el patrón circadiano que se producía desde los comienzos de la pubertad hasta que ésta se había desarrollado. Estos hallazgos de gran importancia nos iban a permitir poder discernir hormonalmente, incluso antes de que los primeros rasgos morfológicos aparecieran, en que momento de la pubertad nos encontrábamos. Nuestros pacientes con pubertad precoz verdadera mostraron unos patrones de secreción de LH y FSH correspondientes a la de los sujetos con pubertad completa; hallazgos que se correlacionan estrechamente con el grado de desarrollo puberal morfológico. El perfil de PRL también correspondía a un paciente adulto. El hecho de encontrarnos un aumento significativo de PRL cuando los pacientes en pubertad precoz dormían en fase III no nos puede llevar por el momento a darlo como definitivo, ya que creemos que se necesita un mayor número de casos para poder confirmar el dato, así como tampoco somos capaces de encontrar una explicación fisiológica al hallazgo.

Es necesario reseñar que dentro de este grupo con pubertad precoz, se encontraba un paciente que presentaba una hiperplasia adrenal congénita que jamás había sido tratada y que hizo lo que hemos dado en llamar una pseudopubertad precoz verdadera.

Resulta muy interesante comprobar la diferencia tan acusada de estos patrones de secreción con los que se producen en la pseudopubertad precoz, en el caso de nuestros pacientes con defecto de la 21-hidroxilasa, y que fueron tratados precozmente.

En principio el perfil de las gonadotrofinas varía de un sujeto a otro, siguiendo los patrones descritos por Boyar y cols. (89), según el grado de desarrollo puberal alcanzado, ya que nuestros pacientes hermanos tenían 13, 10 y 5 años respectivamente en el momento en que les realizamos el estudio. Este hallazgo está de acuerdo con las premisas apuntadas anteriormente de que en estos casos los cambios morfológicos existentes en el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios no se acompañan de maduración gonadal, y solamente cuando llegan a la edad adecuada se produce dicha maduración del "centro sexual". Así M.A.P.A. en el momento del estudio era ya una niña con pubertad completa, A.M.P.A. todavía se encontraba en una etapa infantil y J.P.A. estaba iniciando la llamada prepubertad en fase temprana; nos confirmaba esta aseveración el que, con Judd y cols (91), encontramos concentraciones de testosterona bajas, así como ausencia de elevaciones pulsátiles de dicha concentración durante la noche, característica esta última de los muchachos en etapa de prepubertad tardía y pubertad -- (Judd y cols. (101); Boyar y cols. (233); Parker y cols (90).

El patrón secretorio de PRL en estos pacientes es totalmente diferente a los descritos en normales sin que podamos encontrar explicación fisiológica a este hallazgo, que por otra parte no sabemos si es que se hallaba modificado por el tratamiento previo con dexametasona que habían seguido estos pacientes, aunque también hay que señalar en contra de esta posibilidad que llevaban dos semanas sin medicación, o si realmente es un perfil típico de

estos sujetos con pseudopubertad por defecto de la 21-hidroxilasa.

Las variaciones cuantitativas en la secreción de LH a favor de los controles respecto a los pacientes con defecto de la 21-hidroxilasa se puede justificar por las diferentes etapas del desarrollo sexual que presentaban estos últimos. No podemos, sin embargo, dar un valor absoluto a las diferencias de secreción en los diferentes estudios del sueño entre estos dos grupos, ya que creemos que son pocos pacientes y se necesitan mayor número de ellos para llegar a conclusiones definitivas.

Estos hallazgos nos ilustran sobre la importancia del tratamiento precoz de la pseudopubertad, ya que hemos visto como en los pacientes sometidos a terapia sustitutiva se lograba detener la maduración precoz del "centro sexual", evitando de esta manera una pubertad precoz verdadera.

Para finalizar y después de haber analizado estos patrones en el transcurso de este trabajo una vez más tenemos que señalar la importancia de este tipo de exploraciones para acercarnos un poco más al conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de las endocrinopatías.

U

5.- RESUMEN

Con el descubrimiento por R. Yalow y S. Berson de una nueva técnica, el radioinmunoensayo, a partir de la década de los 60, se hizo posible el enorme desarrollo de la endocrinología. La posibilidad de cuantificar las hormonas nos iba a enseñar cuales eran los estados normales de secreción de las diferentes glándulas. Diez años más tarde el arduo trabajo de equipos de investigadores, como los dirigidos por Schally y Guillemin, nos dieron a conocer a través del aislamiento y posterior síntesis de diferentes hormonas hipotalámicas controladoras de la secreción hormonal hipofisaria, un nuevo concepto: la neuroendocrinología.

Apareció de esta manera el atrayente y enigmático -- campo de las interrelaciones y del control de las estructuras cerebrales y de sus neurosecreciones sobre la hipófisis y las glándulas periféricas del sistema endocrino. Comenzó, por lo tanto, el gran auge de las exploraciones dinámicas de los diferentes -- ejes neuroendocrinos.

Paralelamente se iba desarrollando el conocimiento más exacto de las localizaciones anatómicas de estas hormonas hipotalámicas que en unos casos resultaban ser péptidos y en otros auténticos neurotransmisores, por lo que últimamente se ha propuesto denominar a estas sustancias "moduladores hormonales cerebrales", y de nuevo, al comprobar su gran almacenamiento y síntesis en estructuras pertenecientes al sistema límbico y siendo este el encargado de la afectividad, se creó el concepto de otra nueva - interdisciplina que completa este área de la ciencia: la psiconeuroendocrinología. Al mismo tiempo se iban haciendo mas profundos los conocimientos sobre la cronobiología y sobre los aspectos -- normales y patológicos del sueño, lo que llevó a una serie de autores a dedicar una gran cantidad de trabajos para intentar establecer las relaciones existentes entre el ritmo de secreción de -- las hormonas y el ciclo sueño-vigilia. En esta línea se centró -- nuestro interés, determinando por primera vez en España cuales eran los ritmos de secreción de las diferentes hormonas hipofisa-

rias durante el sueño y que correlación tenían con éste, encontrando los mismos patrones que el resto de los autores. Podemos por lo tanto resumirlos, confirmando una vez más el carácter pulsátil de secreción de todas las hormonas hipofisarias y periféricas, así como la existencia de una interrelación con el sueño en el caso de la secreción de GH y PRL, con patrones circadianos -- claramente definidos. Comprobamos la estrecha relación del primer pico nocturno de secreción de GH, generalmente el más amplio de todos los fisiológicos, con la aparición de ondas lentas, como si fuera éste el "disparador" de la onda pulsátil. Durante el resto del sueño no tiene porqué existir esta interrelación. Observamos como la prolactina iba aumentando sus concentraciones en forma de "picos" para alcanzar sus cifras más altas entre 5 y 7 de la mañana. A partir de esta hora y coincidiendo con el despertar se produce un descenso brusco hasta encontrarse los valores más bajos entre 10 y 12 de la mañana manteniéndose a lo largo del día. En alguno de nuestros controles también pudimos ver la relación del estado no-REM con la iniciación del "pico" de PRL para comenzar a caer cuando aparece el REM.

Otras hormonas aunque también presentan patrones de secreción definidos, no está totalmente establecida su relación con el sueño, o solamente existe en una etapa de la vida. La Tirotrófina, como las otras hormonas del lóbulo anterior, presenta una ritmicidad ultradiana y circadiana, encontrándonos las concentraciones más elevadas durante las últimas horas de la tarde y primeras de la noche, habiendo sugerido algún autor, modificando la hora del comienzo del sueño, una influencia inhibitoria del mismo sobre la secreción de esta hormona. Respecto a las gonadotrofinas hay autores que las han relacionado íntimamente con el sueño, estableciendo que los picos secretorios se iniciaban en no-REM, terminando en la proximidad o en plena fase REM; otros, han descrito un descenso de sus concentraciones durante las tres primeras horas del comienzo del sueño; sin embargo, lo que ha quedado totalmente establecido es la estrecha relación, durante

la etapa de la prepubertad tardía y pubertad, existente entre el sueño y el ascenso de la concentración, en forma de picos de gran amplitud, de estas hormonas, observación de gran importancia para el seguimiento de la maduración del "centro sexual" hipotalámico.

De forma semejante a la LH y FSH, la testosterona - durante las etapas de prepubertad y pubertad, tiene una secreción ascendente en forma de picos durante el sueño, para caer de nuevo al despertar, así como también hay quien ha encontrado relación entre la aparición de estos pulsos y los estadios no-REM-REM.

Nosotros, de estos hallazgos pudimos constatar el - ritmo circadiano de TSH y la elevación nocturna de testosterona.

Por último, otras hormonas presentan un ritmo ultradiano y circadiano, pero estos no tienen ninguna relación con el sueño, sino que son típica y exclusivamente endógenos; ejemplos son el ACTH y el cortisol, que necesitan hasta periodos de tres semanas para que se produzca una inversión paralela de su patrón secretorio al de sueño-vigilia.

En la misma línea, la segunda parte de nuestro trabajo consistió en comprobar cuales eran las modificaciones producidas sobre la secreción de hormonas, como la insulina y la GH, así como la glucemia, cuando infundíamos una hormona hipotalámica de reciente descubrimiento: la somatostatina. De esta experiencia concluimos que dicha hormona era capaz de abolir el pico de GH inducido por la aparición de ondas lentas, pero que una vez finalizada la infusión no existía ninguna acción retardada sobre el "programa" endógeno de secreción de somatotropa. De la misma manera, mientras se infundía S-S existía una caída significativa de insulina, apareciendo un fenómeno de "rebote" al finalizar la infusión, que perduraba durante el resto de la noche. La glucemia se elevó mientras se administraba la S-S y nosotros suponemos que esto fué debido a que en el evento de modificaciones -- provocadas por la S-S sobre las hormonas hiperglucemiantes (GH y

Glucagón) e hipoglucemiantes (Insulina), hubo un balance a favor de una mayor supresión de esta última con lo que se favorecía la existencia de una glucemia más elevada en ese momento que durante el resto de la noche y que durante la noche control, aunque también es cierto que existen otras variables que pueden justificar esta constatación y por tanto no podemos aseverarlo como definitivo.

La tercera parte de este trabajo la dedicamos a estudiar las posibles modificaciones de los patrones de secreción hormonal durante el sueño en diversas patologías: anorexia nerviosa, hipogonadismo-hipogonadotrófico, pubertad precoz verdadera y pseudopubertad precoz por defecto de la 21-hidroxilasa; todas ellas con alteraciones definidas en la producción y secreción de las gonadotropinas.

Después de analizar los datos existentes en la literatura y nuestros resultados, hemos llegado a las siguientes conclusiones generales:

- La anorexia nerviosa es una enfermedad en la que se produce una disfunción hipotalámica reversible, con una secuencia evolutiva según el grado de alteración y que entre otras cosas se manifiesta por una serie de modificaciones en la secreción hormonal hipotálamo-hipofiso-órgano efector. Pensamos además que probablemente existen dos mecanismos patogenéticos diferentes, uno con clara alteración de los neurotransmisores monoaminérgicos y serotoninérgicos y el otro con estos conservados, justificando este pensamiento en la diferente manera de secretarse la GH respecto al sueño. Por otra parte constatamos la reversibilidad de los patrones prepuberales de secreción de gonadotropinas y pudimos ver, que al igual que cuando se seguía la evolución hacia la curación mediante pruebas dinámicas, como la FSH es la primera que comienza a secretarse de forma semejante a como se hace en fase adulta, pasando previamente por

una etapa de hipersensibilización que se traduce por una hiperrespuesta a los estímulos hipotalámicos y por un aumento de la amplitud de los picos secretorios en la secreción fisiológica durante el sueño, para luego normalizarse el patrón de LH.

Cuando nos decidimos a estudiar a pacientes con hipogonadismo hipogonadotrófico lo hicimos entre otras razones intentando ver si la secreción de LH-FSH y PRL durante el sueño -- aportaba algún dato que nos sirviera para discernir entre esta patología y la pubertad retrasada, pues bien, una vez que ya habíamos visto cual era la evolución hacia la normalización de los patrones de secreción de las gonadotrofinas en las disfunciones reversibles tales como la anorexia nerviosa y cuales fueron nuestros resultados en los pacientes con hipogonadismo hipogonadotrófico -- verdadero, sugerimos la siguiente hipótesis: En la pubertad retrasada los perfiles hormonales serán como en los sujetos normales -- en cuanto a la PRL, elevando su concentración a lo largo del sueño en forma de "picos" hasta las 5 - 7 de la mañana; los de las gonadotrofinas variarán según el estado evolutivo de maduración del "centro sexual", de tal manera que nos podremos encontrar -- concentraciones bajas y con ausencia de picos indicándonos que se trata de un estado infantil o prepuberal temprano, también podría existir una secreción disociada entre ambas gonadotrofinas, con aumento de las concentraciones y aparición de picos secretorios de FSH como veíamos que evolucionaba el patrón prepuberal de las disfunciones hipotalámicas reversibles, o bien pudiera existir un patrón prepuberal en fase tardía con aumento de la concentración de ambas gonadotrofinas durante el sueño y aparición de -- picos de gran amplitud, acontecimientos todos estos previos a los cambios morfológicos puberales y al aumento de las concentraciones de LH y FSH durante el día indicativos del comienzo de la pubertad.

Los hipogonadismos hipogonadotróficos verdaderos, -- sin embargo, siempre presentarán un patrón de LH y FSH como los sujetos en etapa infantil o prepuber en fase temprana y una secre-

ción de prolactina en la que prácticamente no existirán picos secretorios o serán de muy pequeña amplitud, no existiendo elevación significativa de sus concentraciones durante el sueño.

La aparición de los cambios morfológicos correspondientes al inicio de la pubertad, sea esta verdadera o expresión de pseudopubertad, ha constituido el tercer y último centro de interés de este trabajo.

Quisimos constatar el patrón de secreción de las gonadotropinas, descrito por otros autores, indicativo de la maduración existente en estos paciente del "centro sexual" hipotalámico y comprobar que efectivamente en la pseudopubertad existía una disociación entre la maduración somática con la aparición de los caracteres sexuales secundarios y el desarrollo gonadal por maduración del gonadostato, y pudimos objetivar ambas afirmaciones, de tal forma que el patrón de secreción de las gonadotropinas en los pacientes con defecto de la 21-hidroxilasa se correspondía con el descrito para la edad cronológica del sujeto, independientemente del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios alcanzados, mientras que si la pubertad precoz era verdadera, dicho patrón -- era semejante al de los adultos sin relación de edad.

También queremos señalar la importancia que tiene comenzar precozmente el tratamiento hormonal sustitutivo en los casos de pseudopubertad, ya que en su ausencia comprobamos la instauración de un cuadro de pseudopubertad precoz verdadera en un caso de hiperplasia adrenal congénita.

Por otra parte la secreción del PRL en las niñas -- con pubertad precoz verdadera era como la de los adultos, sin embargo, en los pacientes con pseudopubertad por defecto de la 21-hidroxilasa el patrón durante el sueño tenía un perfil prácticamente inverso al encontrado en los sujetos adultos normales, apreciando las concentraciones más elevadas en el primer tercio del

sueño, no pudiendo, por el momento, encontrar significación fisiológica a este hallazgo, no descrito aún hasta el momento por ningún otro autor.

5.- CONCLUSIONES

El estudio de los perfiles hormonales durante el sueño realizado en controles voluntarios sanos en condiciones basales y tras la infusión con somatostatina así como en sujetos con distintas patologías todas ellas relacionadas con alguna alteración en la secreción de gonadotrofinas nos permite concluir:

- Las hormonas hipofisarias y periféricas se secretan con carácter pulsátil.

- Estos ritmos pueden o no tener una íntima relación con el ciclo sueño-vigilia de forma permanente, aunque existan algunos en los que esta relación no está claramente definida o solamente se establezca en una etapa determinada de la ontogenia.

- Entre los ritmos íntimamente relacionados con el sueño de forma permanente se encuentran los de GH y PRL. La secreción del primero se caracteriza por una elevación en forma de "onda" coincidiendo con la aparición de la primera fase profunda del sueño que parece actuar como "disparador" de los mecanismos neuroquímicos desencadenantes de dicho "pico". La PRL va aumentando progresivamente, en forma de "ondas" pulsátiles en el transcurso de la noche para descender de forma brusca a partir de las 5-7 de la mañana. El ascenso en la concentración de esta hormona al comenzar la fase no-REM y su descenso posterior con el inicio de la fase REM no pudo ser constatada en todos nuestros controles.

- Las gonadotrofinas no tuvieron en ningún caso relación con el sueño lo que confirma una vez más su relación durante la etapa prepuberal tardía y la puberal.

- El ritmo de tirotrófina coincidiendo con otros autores, lo encontramos relacionado al sueño solo en alguna ocasión, así como el de testosterona, que en nuestros controles no se producía en todos las elevación nocturna de sus concentraciones en suero.

- Confirmamos la no relación del ritmo circadiano de cortisol con las distintas fases del sueño.

- La somatostatina es capaz de abolir el "pico" de GH inducido por la aparición de ondas lentas, pero una vez finalizada la infusión no existe ninguna acción retardada sobre el "programa" endógeno de secreción de somatotropa.

- Mientras se infunde somatostatina existe una caída significativa de insulina, apareciendo un fenómeno de "rebote" al finalizar la infusión que perdura durante el resto de la noche.

- La glucemia se elevó mientras se administraba somatostatina.

- La anorexia nervosa es una enfermedad en la que se produce una disfunción hipotalámica reversible, con una secuencia evolutiva según el grado de alteración y que entre otras cosas se manifiesta por una serie de modificaciones en la secreción hormonal hipotálamo-hipofiso-órgano efector.

- Pensamos que probablemente existen dos mecanismos patogénicos diferentes, uno con clara alteración de los neurotransmisores monoaminérgicos y serotoninérgicos y el otro con estos conservados, justificando este pensamiento en la diferente manera de secretarse la GH respecto al sueño.

- Constatamos la reversibilidad de los patrones prepuberales de secreción de gonadotropinas y pudimos ver, que al igual que cuando se seguía la evolución hacia la curación mediante pruebas dinámicas, como la FSH es la primera que comienza a secretarse de forma semejante a como se hace en fase adulta, pasando previamente por una etapa de hipersensibilización que se traduce por una hiperrespuesta a los estímulos hipotalámicos y por un aumento de la amplitud de los picos secretorios en la secreción fisiológica durante el sueño, para luego normalizarse el patrón de LH.

- Los perfiles encontrados en los hipogonadismos reversibles, como la A.N., y los resultados obtenidos en los hipogonadismos permanentes nos han permitido establecer dos patrones que qui

zã nos permitan diferenciar precozmente la pubertad retrasada de los hipogonadismos definitivos. Los podemos resumir de la siguiente manera:

- En la pubertad retrasada los perfiles hormonales serã como en los sujetos normales en cuanto a la PRL, elevando su concentración a lo largo del sueño en forma de -- "picos" hasta las 5-7 de la mañana; los de las gonadotrofinas variarán según el estado evolutivo de maduración del "centro sexual", de tal manera que nos podremos encontrar concentraciones bajas y con ausencia de picos indicãndonos que se trata de un estado infantil o prepuberal temprano, tambiãn podrã existir una secreción disociada entre ambas gonadotrofinas, con aumento de las concentraciones y aparición de picos secretorios de FSH como veíamos que evolucionaba el patrõn prepuberal de las disfunciones hipotalãmicas reversibles, o bien pudiera existir un patrõn prepuberal en fase tardã con aumento de la concentración de ambas - gonadotrofinas durante el sueño y aparición de picos de gran amplitud, acontecimientos todos estos previos a los cambios morfolõgicos puberales y al aumento de - las concentraciones de LH y FSH durante el dĩa indicativos del comienzo de la pubertad.
- Los hipogonadismos hipogonadotrõficos verdaderos, sin embargo, siempre presentarán un patrõn de LH y FSH como los sujetos en etapa infantil o prepúb^{er} en fase -- temprana y una secreción de prolactina en la que practicamente no existirãn picos secretorios o serãn de muy pequeña amplitud, no existiendo elevación significativa de sus concentraciones durante el sueño.
- En la pubertad precoz verdadera constatamos la maduración del "centro sexual" hipotalãmico respecto a las gonadotrofinas y PRL siendo éstos semejantes al de los adultos sin relación con la edad de los pacientes.

- En la pseudopubertad precoz existe una disociación entre la maduración somática y el desarrollo gonadal por maduración del gonadostato, hecho que comprobamos al objetivar que el patrón de secreción de Gn. se corresponde con el descrito para la edad cronológica de cada uno de nuestros pacientes, independientemente del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios alcanzados. El patrón de PRL. tiene un perfil practicamente inverso al encontrado en adultos normales; apareciendo las concentraciones más -- elevadas en el primer tercio de la noche, no pudiendo por el momento encontrar significación a este hallazgo.

6.- BIBLIOGRAFIA

- 11.- ASCHOFF, J.: Circadian system basis of diurnal periodicity and its significance for applied physiology and clinical medicine.
Verh. Dtsch.Ges.Inn.Med. 79: 19, 1973
- 22.- LUCE, G.: Biological rhythms in medicine and psychiatry.
V.S. Department of Health Education and welfare
chevy chase Maryland 20015, 1970.
- 33.- HALBERG, F., and LEE, J.K.: Glossary of selected chronobiologic terms. En: Scheving L.E. Halberg F. y Pauly J.E., (Ed.) Chronobiologic Igaku Schoin Ltd. Tokio p.37 1974.
- 44.- HOFFMAN, K.: Overt circadian frequencies and circadian rule.
En: Circadian clocks-Aschoff, J. (Ed). North ----
Holland Publishing Co. Amsterdam p.87. 1965
- 55.- ASCHOFF, J.: Desynchronization and resynchronization of human circadian rhythms.
Aerosp.Med. 40:844, 1969
- 66.- BUNNING, E.: The physiological clock.
Springer-Verlag. New York. pag.9, 1967
- 77.- PITTENDRIGH, C.S.: Circadian oscillations in cells and the circadian organization of multicellular systems.
En: The neurosciences. Third study program.
Schmitt F.O. (Ed) .M.I.T.Press. P.437, 1974
- 83.- DE COURSEY, P.: Effect of light on the circadian activity ---
rhythms of the flying squirrel.
Glaucomy's volans. Z.vergl.Physiol. 44: 331, 1961

- 9.- BRADY, J.: The search for an insect clock.
En: Biochronometry. Menaker M. (Ed.) National Academy of Sciences, Washington. P.517, 1971
- 10.- STRUMWASSER, F.: Neuronal principles organizing periodic behaviors. En: The neurosciences. Third study program Schmitt. F.O. (Ed.) M.I.T. Press. P.459, 1974
- 11.- EHRET, C.F. and TRUCCO, E.: Molecular models for the circadian clock. The chronon concept.
J. Theor. Biol. 15:240, 1967
- 12.- ASCHOFF, J.: Circadian rhythms in man.
Science 148: 1427, 1965
- 13.- SERRANO, P.A.; ZALDIVAR, H.M.: Ritmos circadianos: Cronobiología. Gaceta Médica de México 112: 2, 1976
- 14.- ASERINSKY, E. and KLEITMAN, N.: Regularly occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep.
Science, 118:273, 1953
- 15.- ASERINSKY, E. and KLEITMAN, N.: Two types of ocular motility occurring in sleep.
J. appl. Physiol. 8: 1, 1955
- 16.- KLEITMAN, N.: Sleep and wakefulness.
The University of Chicago. Press, 1963
- 17.- WEEB, W.B.: Length and distribution of sleep and the intra-sleep process.
Int. Psychiatry Clin. 7: 29, 1970
- 18.- VON ECONOMO, C.: Die encephalitis lethargica.
Deuticke Wien, 1918

- 159.- RANSOM, S.W.: Somnolence caused by hypothalamic lesions in the monkey.
Arch.Neurol.Psychiat. Chicago 41: 1,1939
- 200.- NAUTA, W.J.H.: Hypothalamic regulation of sleep in rats.
An experimental study-J.Neurophysiol. 9: 285,1946
- 211.- STERMAN,M.B. y CLEMENTE,C.: Cortical recruitment and behavioral sleep by basal forebrain stimulation.
Fed.Proc. 20: 334, 1961
- 222.- Mc GINITY, D.J. y STERMAN,M.B.: Sleep suppression after basal forebrain lesions in the cat.
Science 160: 1253, 1968
- 233.- LUCAS, E.A. y STERMAN,M.B.: Effect of a forebrain lesions of the polycyclic sleep-wake cycle and sleep-wake patterns in the cat.
Exp.Neurol. 46.: 368, 1975
- 244.- SEGUNDO, J.P., ARANA,R. y FRENCH,J.D.: Behavioral arousal by stimulation of the brain in the monkey.
J.Neurosurg. 12: 601, 1955
- 255.- MORUZZI, G. y MAGOUM.H.W.: Brain stem reticular formation - and activation of the EEG.
EEG clin. Neurophysiol. 1: 445, 1949
- 266.- FELDMAN, S.M. y WALLER, H.J.: Dissociation of electrocortical activation and behavioral arousal.
Nature 196: 1320, 1962
- 277.- JOUVET, M.: Telencephalic and rhombencephalic sleep in the cat.
Ciba Foundation on the nature of sleep. G.E.W. Wolstenholme and M. O'Connor (Edit.).London J. and A. Churchill. pag. 188-206, 1961

- 28.- MORUZZI, G.: The sleep-waking cycle.
Ergeb. Physiol. 64:2, 1972
- 29.- JOUVET, M.: The role of monoamines and acetylcholine containing neurons in the regulation of the sleep waking cycle.
Ergeb. Physiol. 64: 166, 1972
- 30.- JOUVET, M.: Cholinergic mechanisms and sleep.
En: Wasser (Edit.) Raven Press. New York, 1975
- 31.- DRUCKER-COLIN, R.R.: Crossed perfusion of a sleep inducing brain tissue substance on conscious cats.
Brain. Res. 56:123, 1973
- 32.- DRUCKER-COLIN, R.R. y SPANIS, C.W.: Neurohumoral correlates of sleep: Increase of proteins during rapid eyes movement sleep.
Experientia 31: 551, 1975
- 33.- AGUILAR-JIMENEZ, R.E., POSADAS, L.A., ROJAS, S.A., DRUCKER, R.R.: Acción de los inhibidores de la síntesis de proteínas sobre el ciclo vigilia-sueño en ratas.
Res. XVIII Congr. Nac. Ciencia. Fisiol. pag. 40, 1975
- 34.- ROTH, J., GLICK, S.M., YALOW, R.S. and BERSON, S.A.: Secretion of hGH: Physiologic and experimental modification.
Metabolism 12: 577-579, 1963
- 35.- QUABBE, H.J., SCHILLING, E., and HELGE, H.: Pattern of GH Secretion during a 24 hour fast in normal adults.
J. Clin. End. 26: 1173-1180, 1966

- 336.- GLICK, S.M. and GOLDSMITH, S.: The physiology of GH Secretion.
In: GH 84-88. Edit. A.Pecile.Excerpta Medica.
Amsterdam. 1968
- 337.- FINKELSTEIN, J.W., ROFFWARG, H.P., BOYAR,R.M.; KREAM, J., and
HELLMAN, L.O.: Age related change in the 24 hour
spontaneous secretion of GH.
J.Clin.End. 35: 665-70,1972
- 338.- TAKAHASHI, Y.; KIPNIS,D.M.; and DAUGHADAY, W.H.: GH secretion
during sleep.
J. Clin.Invest. 47: 2079, 1968
- 339.- HUNTER, W.M.; FONSEKA, C.C. and PASSMORE,R.: GH:Important -
role on muscular exercise in adults.
Science 150: 1051-1053, 1965
- 440.- SCHALCH, D.S. and REICHLIM,S.: Stress and GH release.
In: GH pp 211-225. Ed. A.Pecile. Excerpta Médica.
Amsterdam, 1968.
- 441.- PARKER,D.C. and ROSSMAN,L.G.: In: Proceedings.
IV International Congress of Endocrinology.
Excerpta Médica Amsterdam 1973
- 442.- SPITZ, I., GONEN,B., and RABINOWITZ.: GH release in man re-
visited: spontaneous v.s. stimulus-initiated --
tides.
In: GH pp 371-381. Edit. A.Pecile.
Excerpta Médica. Amsterdam, 1972
- 443.- REICHLIN,S.: Regulation of GH secretion:
Handbook Physiol.Sec. 7 Endocrinology Part. 2
Vol.4. pp 405-47, 1974.

- 44.- ALFORD, F.P., BAKER, H.W.G., CULROSS, J. and CHAMLEY, W.A.:
Simple continuous blood-sampling double lumen catheter.
Lancet 1, 20-21, 1972
- 45.- ALFORD, F.P., BAKER, H.W.G., BURGER, H.G.: The secretion rate
of GH: 1 Daily secretion rates, effect of posture
and sleep.
J. Clin. End. 27: 515-520, 1973
- 46.- ALFORD, F.P.; BAKER, H.W.G.; BURGER, H.G.; KRESTER, D.M.; HUDSON.
B., JOHNS, M.W., MASTERTEN, J.P., PATEL, Y.C. and RE:
NNIE, G.C.: Temporal patterns of interpreted hormone
levels during sleep and wakefulness. 1. Thy-
roid stimulating hormone, GH and cortisol.
J. Clin. End. 37: 840-847, 1973
- 47.- MARTIN, J.B.; RENAUD, L.P.; BRAZEAU, P.: Pulsatile GH secretion:
suppression by hypothalamic ventromedial lesions
and by long-acting somatostatin.
Science 186, 538-40, 1974
- 48.- WILLOUGHBY, J.; BRAZEAU, P.; RENAUD, L.P. y MARTIN, J.B.:
Pulsatile GH secretion in the rat: Absent correla
tion with prolactin surges an sleep-wake cycles..
Endocrinology 4: 991 . . . , 1976
- 49.- PARKER, D.; SASSIN, J.; MACE, J.; GOTLIN, R., y ROSSMAN, L.:
HCH release during sleep: EEG correlation.
J. Clin. End. 29: 871, 1969.
- 50.- HONDA, Y.; TAKAHASHI, Y.; TAKAHASHI, S.; AZUMI, K.; SEKUMA, M.;
TSUSHIMA, T.; SHIZUME, K.: GH secretion during noct
turnal sleep in normal subjects.
J. Clin. End. 29: 20, 1969

- 551.- HUNTER, W.M, and RIGAL, W.M.: The diurnal pattern of plasma GH concentration on children and adolescents. J. Endocrinology 34, 147-153, 1966
- 552.- SASSIN, J.F.; PARKER,D.C.; MACE,J.W.; GOTLIN,R.W.; JOHNSON, L.C.; ROSSMAN,L.G.: HGH release: Relations to -- slowwave sleep and sleep-waking cycles. Science, 165: 513, 1969
- 553.- QUABBE,H.J.; HELGEN,H. and KUBICKI,S.: Nocturnal GH secretion: Correlation With sleeping EEG in adults and pattern in children and adolescents with non pituitary duarform overgrowth and obesity. Acta.Endocrinol. 67: 767-783, 1971
- 554.- SASSIN,J.F.; PARKER,D.C.; JOHNSON,L.C.; ROSSMAN,L.G.; MACE, J.W. and GOTLIN, R.W.: Effects of slow wace sleep deprivation on hGH release in sleep. Preliminary study. Life Sci. 8, 1299, 1969
- 555.- ERLICH, S.; WEITZMAN, E.D. and Mc GREGOR,P.: En Sleep. Research, pag. 168, Vol.3, Bis/Bri, Ucla, Los Angeles, California, 1974
- 556.- DUNLEAVY, D.L.F.; OSWALD,J.; BROWON,P. and STRANG,J.: Hyperthyroidism sleep and growth hormone. Electroenc.Clin.Neurophy. 36, 259, 1974
- 557.- JACOBY, J.H.; GREENSTEIN, M.; SASSIN, J. and WEITZMAN,E.D.: The effect of monoamine precursors on the release of GH in therhesus monkey. Neuroendocrinology. 14: 95, 1974
- 558.- PARKER,D.C.; ROSSMAN,L. and VANDERLAAN, E.: Persistence of rhythmic hGH release during sleep in fasted and nonisocarolically fed normal subjects. Metabolism, 21: 241, 1972

- 59.- PAWEL, M.A.; ALFORD, F. and BURGER, H.: The temporal relation between hGH release and sleep stage changes at nocturnal sleep onset in man. *Life. Sci.*, 11:587, 1972
- 60.- KARACAN, J.; ROSENBLOOM, A.; WILLIAMS, R.; FINLEY, W. and HURSCH, C.: Slow wave sleep deprivation in relation to plasma GH concentration. *Behav. Neuropsychiatry*, 2: 11, 1971.
- 61.- WEITZMAN, E.D.; NOGEIRE, C.; PERLOW, M.; FUKUSHIMA, D.; SASSIN, J.; Mc GREGOR, P.; GALLAGHER, T.F. and HELLMAN, L.: Effects of a prolonged 3-hour sleep-wake cycle on sleep stages, plasma cortisol, GH and body temperature in man. *J. Clin. Endocr.*, 38: 1018, 1974
- 62.- KRIEGER, D.T., and GEWITZ, G.P.: Recovery of hypothalamic-pituitary-adrenal function, GH responsiveness and sleep EEG pattern in a patient following removal of and adrenal cortical adenoma. *J. Clin. Endocr.*, 38: 1075, 1974
- 63.- KRIEGER, D.T., and GLICK, S.M.: Sleep EEG stages and plasma GH concentrations in states of endogenous and exogenous hypercortisolemia or ACTH elevation. *J. Clin. Endocr.*, 39: 986, 1974
- 64.- POWELL, G.F.; HOPWOOD, N.J.; BARRATT, E.S.: GH studies before and during catch-up growth in a child with emotional deprivation and short stature. *J. Clin. Endocr.*, 37: 674, 1973
- 65.- LUCKE, C.; ADELMAN, N. and GLICK, S.M.: The effect of elevated FFA on the sleep induced hGH peak. *J. Clin. Endocr.*, 35: 407, 1972

- 666.- RUBIN,R.T.; GOUIN,P.; PRENANDER,A. and POLAND,R.: hGH release during sleep following prolonged flurazepam administration.
Res.Commun.Chem.Path.Pharm., 6: 331-334,1973
- 667.- LUCKE,C., and GLICK,S.M.: Effect of medroxyprogesterone - acetate on the sleep induced peak of GH secretion.
J. Clin. Endocr. 33: 851, 1971
- 668.- LUCKE, C. and GLICK,S.M.: Experimental modification of the sleep induced of GH secretion.
J. Clin.Endocr.32: 729, 1971
- 669.- DAMMACO,F.; PUCA,F.M.; RIGILLO,N.; GENCO,S.; SPECCHIO,J. M.;CHETRI,G.; TORELLI,G.; MASTRANGELO,C.; CANDE LIERE, C. and GALEONE,D.: Inhibitory effect of cyproheptadine administration on the sleep-related GH secretion in man.
Hormone Metab.Res., 9: 244, 1977
- 770.- PARKER,D.C.; ROSSMAN,L.G.; SILER,T.M.; RIVIER,J.; YEN,S.S. C., and GUILLEMIN,R.: Inhibition of sleep related peak on physiologic hGH release by somatostatin.
J. Clin.Endocr., 38: 496, 1974
- 771.- PERLOW,M.; SASSIN,J.; BOYAR,R.; HELLMAN,I. and WEITZMAN,E. D.: Reduction of GH secretion following clomiphen administration.
Metabolism.22: 1269, 1973
- 772.- MENDELSON,W.B.; JACOBS,L.S.; REICHMAN,J.D.; OTHMER,E; --- CRYER,P.E.; TRIVEDI,B., and DAUGHADAY,W.H.: Methysergide suppression of sleep related prolactin secretion and enhancement of sleep-related prolac

tin secretion and enhancement of sleep-related GH secretion.

J.Clin.Invest., 56: 690, 1975

- 73.- WEITZMAN,E.D.; DE GRAAF,A.S.; SASSIN,J.F.; HANSEN,T.; GODTLIBSEN,O.B. and HELLMAN.L.: Seasonal patterns of sleep stages and secretion of cortisol and GH during 24 hour periods in Northern Norway. Acta.Endocr., (Kbh), 78: 65, 1975.
- 74.- KRIEGER,D.T. and GLICK,S.: Absent sleep peak of GH release in blind subejcts: correlation with sleep EEG - stages. J. Clin.Endocr., 33: 847, 1971
- 75.- WEITZMAN,E.D.; PERLOW,M.; SASSIN,J.; FUKUSHIMA,D.; BURACK,B.; HELLMAN,L.: Persistence of a 24-hour pattern of episodic cortisol secretion and growth hormone release in blind subjects. Trans.Amer.Neurol. Ass., 97: 197, 1972
- 76.- PARKER,D.C. and ROSSMAN,L.G.: hGH release in sleep. Non suppression by acute hyperglycaemia. J. Clin.Endocr. 32: 65, 1971
- 77.- ZIR,L.F.; SMITH,R.A. and PARKER,D.C.: hGH release during -- sleep: Effect of daytime exercise. J. Clin.Endocr. 32: 662, 1971
- 78.- GOLDMITH,S.J. and GLICK,S.M.: Rhythmicity of hGH Secretion. J.Mt.Sinai.Hosp.: 37: 501, 1970.
- 79.- EASTMAN,C.J. and LAZARUS,L.: Comparison of GH secretion during sleep and provocative tests of GH release. In: Abstracts II Intern.Congr. on GH. Milan 1971 p.54, abst.nº 115.Excerpta Médica: Amsterdam.

- 880.- KRIEGER, D.T.; ALBIN, J.; PAGET, S. and GLICK, S.M.: Failure of suppression of nocturnal GH rise acute corticosteroid administration.
Horm.Met.Res. 4: 463, 1972
- 881.- EVANS, J.I.; GLASS, D.; DALY, J.R. and McLEAN, A.W.: The effect of Zn-tetracosactrin on GH release during sleep
J.Clin.Endocr. 36: 36, 1973
- 882.- IMURA y cols.: The role of biogenic amines in the regulation of pituitary hormone release in man with special reference to circadian rhythm city. Biolog. --- Rhythms in Neuroendocr.Activity; 140-150, 1974
- 883.- KAPEN, S.; BOYAR, R.; FREEMAN, R.; HELLMAN, L. and WEITAMAN, E.D.:
In "sleep research" (M.chase ed.), Vol.2 p. 196
Brain Inform.Serv.Brain.Res.Inst. UCLA, Los Angeles. California.
- 884.- FAIMAN, C. and RYAN, R.J.: Diurnal cycle in serum concentrations on FSH in men.
Nature (London) 215: 857, 1967
- 885.- FRANCHIMONT, P.: Le dosage radio-immunologique des gonadotrophines.
Ann. Endocr. 29: 403, 1968
- 886.- BURGER, H.G.; BROWN, J.B.; CARR, K.J.; HUDSON, B.; and STOCKIGT, J.B.: In "Protein and polypeptide hormones".
(M. Margonlies, ed). Int.Congr.Ser. n^o 161, p. 412. Excerpta Médica Found., Amsterdam.
- 887.- NANKIN, H.R. and TROEN, P.: Repetitive Luteinizing hormone elevations in serum of normal men.
J.Clin.Endocr. 33: 558, 1971

- 88.- RUBIN,R.T.; KALES,A.; ADLER,R.; FAGAN,T. and ODELL,W.:
Gonadotrophin secretion during sleep in normal
men.
Science. 175: 196, 1972
- 89.- BOYAR,R.; FINKELSTEIN,J.; ROFFWARG,H.; KAPEN,S.; WEITZMAN,
E. and HELLMAN,L.: Synchronization of augmented
luteinizing hormone secretion with sleep during
puberty.
New.Engl.J.Med. 287: 582, 1972
- 90.- PARKER,D.C.; JUDD,H.L.; ROSSMAN,L.G. and YEN,S.S.C.: Puber-
tad sleep-wake patterns of episodic LH, FSH and
testosterone release in twin boys.
J.Clin.Endocr. 40: 1099, 1975
- 91.- JUDD,H.L.; PARKER,D.C. and YEN, S.S.C.: Sleep-wake pattern
of LH and testosterone release in prepubertal -
boys.
J.Clin.Endocr. 44: 865, 1977
- 92.- DYRENFURTH,I.; JEWELWIEZ,R.; WARREN,M.; FERIN,M. and VANDE-
WIELE,R.L.: In "Biorhythms and Human Reproduc-
tion".(M.Ferrin et al., eds.). p.171. Wiley,New
York.
- 93.- KAPEN,S.; BOYAR,R.; PERLOW,M.; HELLMAN,L. and WEITZMAN,E.D.:
LH: Changes in secretory pattern during sleep in
adult women.
Life.Sci. 13: 693, 1973
- 94.- KAPEN,S., BOYAR,R.; HELLMAN,L. and WEITZMAN,E.D.: Episodic
release of LH at midmenstrual cycle in normal -
adult women.
J.Clin.Endocr. 36: 724, 1973

- 95.- KAPEN,S.; and WEITZMAN,E.D.: Proc. 56th.Ann.Meet.Endocri
ne.Soc.Abstract. n2 277, 1974
- 96.- KAPEN,S.; BOYAR,R.; HELLMAN,L. and WEITZMAN,E.D.: The
relationship of LH to sleep in women during the
early follicular phase: effects of sleep rever
sal and a prolonged three-hour sleep-wake-schedu
leJ.Clin.Endocr.42:1031, 1976
- 97.- HILL,P. and WYNDER,F.: Diet and prolactin release.
Lancet. 2: 806, 1976
- 98.- EVANS,J.J.; MAC LEAN,A.W.; ISMAIL,A.A.A. and LOVE,D.: Con
centrations of plasma testosterone in normal men
during sleep.
Nature. 229: 261, 1971
- 99.- RESKO,J. and EIK-NES,K.B.: Diurnal testosterone levels in
peripheral plasma of humane male.
J.Clin.Endocr. 26: 573, 1966
- 1100.- FAIMAN,C. and WINTER,J.S.D.: Diurnal cycles in plasma FSH,
Testosterone and cortisol in men.
J.Clin.Endocr. 33: 186, 1971
- 1101.- JUDD,H.L.; PARKER,D.C.; SILER,T.M. and YEN,S.S.C.: The noc-
turnal rise of plasma testosterone in pubertal
boys. J. Clin.Endocr. 38: 710, 1974.
- 1102.- NAFTOLIN,F.; JUDD,H.L. and YEN,S.S.C.: Pulsatile patterns
of gonadotrophins and testosterone in man: the
effects of clomiphene with and without testoste
rone. J.Clin.Endocr. 36: 285, 1973

- 103.-JOHNSON,B.H. and EWING,L.L: Follicle-stimulating hormone and the regulation of testosterone secretion in rabbit testes. Science. 173: 635, 1971
- 104.- HAFIEZ,A.A.; LLOYD,C.W. and BARTKE,A.: The role of PRL in the regulation of testis function:the effects - of PRL and LH on the plasma levels of testosterone and androstenedione in hypophysectomized rats. J. Endocrinology. 52: 327, 1972
- 105.- JOHNSON,D.C.: Temporal augmentation of LH by prolactin in stimulation of androgen production by the testes of hypophysectomized male rats. Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 145: 610, 1974
- 106.- RUBIN,R.; GOUIN,P.; LUBIN,A.; POLAND,R. and PIRKE.K.: Nocturnal increase of plasma Testosterone in men: Relation to gonadotrophins and prolactin. J.Clin.Endocr. 40: 1027, 1975
- 107.- PINCUS,G.: A diurnal rhythm in the excretion of urinary - Ketosteroids by young men. J.Clin.Endocr. 3: 195, 1943
- 108.- MINGEON,C.J.; TYLER,F.H.; MAHONEY,J.P.; FLORENTIN,A.A.; CASTLE,H.; BLISS,E.L. and SAMUELS,L.T.: The -- diurnal variation of plasma levels and urinary excretion of 17-Hydroxicorticosteroids in normal subjects, night workers and blind subjects in man. J.Clin.Endocr. 16: 622, 1956
- 109.- KRIEGER,D.T.: Factors influencing the circadian periodicity of Adrenal steroid levels. Transactions of the New York Acad.Sci. 32: 316, 1963.

- 1110.- HELLMAN,L.; FUJINORI,N.; CURTI,J.; WEITZMAN,E.D.; KREAM,J.; ROFFWARG,H.; ELLMAN,S.; FUKUSHIMA,D.K. and --- GALLAGHER,T.F.: Cortisol is secreted episodically by normal man. J.Clin.Endocr. 30: 411, 1970
- 1111.- WEITZMAN,E.D.; FUKUSHIMA,D.; NOGEIRE,C.; ROFFWARG,H.; GALLAGHER,T. y HELLMAN,L.: Twenty-four hour pattern of the Episodic secretion of cortisol in normal subjects. J.Clin.Endocr. 33: 14, 1971
- 1112.- GALLAGHER,T.; YOSHIDA,K.; ROFFWARG,H.; FUKUSHIMA,D.; WEITZMAN,E. and HELLMAN,L.: ACTH and cortisol secretory patterns in man. J.Clin.Endocr. 36:1058,1973
- 1113.- WEITZMAN,E.D.; SCHAUMBERG,H. and FISHBEIN,W.: Plasma 17-hydroxycorticosteroid levels during sleep in man. J.Clin.Endocr.26: 121, 1966
- 1114.- KRIEGER,D.T. and KRIEGER,H.P: Circadian pattern of plasma 17-hydroxycorticosteroid: Alteration by anticholinergic agents. Science 155: 1421, 1967
- 1.15.- CHEIETZ,P.; GAFFUD,N.; DINGMAN,J.F.: Effects of bilateral adrenalectomy and continuous light on the circadian rhythm of corticotropin in female rats. Endocrinology 82: 1127, 1968
- 1.16.- HIROSHIGE,T.; SAKAKURA,M.; ITOH,S.: Diurnal variation of corticotropin-releasing activity in the rat hypothalamus. Endocr., jap. 16: 465, 1969
- 1.17.- FRANKS,R.: Diurnal variation of plasma 17-OHKS in children. J.Clin.Endocr. 27: 75, 1967

- 118.- ALLEN,C.; KENDALL,J.W.: Maturation of the circadian rhythm of plasma corticosterone in the rat. *Endocrinology* 80: 926, 1967
- 119.- JAILER,J.S.: The maturation of the pituitary-adrenal axis in the newborn rat. *Endocrinology* 46: 420, 1950
- 120.- MILKOVIC,K.; MILKOVIC,S.: Adrenocorticotropic hormone secretion in the fetus and inborn. In: Martini, L., Ganong,W.F. (eds.). *Neuroendocrinology*. Vol.I Academic Press, New York. pp 371-405, 1966.
- 121.- JOUVET,M.: Biogenic amines and the states of sleep. *Science*, 163, 32:40, 1969
- 122.- WEITZMAN,E.D.; GOLDMACHER,D.; KRIPKE,D.; MCGREGOR.P.; -- KREAM,J. and HELLMAN.L.: Reversal of sleep-waking cycle: effect on sleep stage pattern and certain neuroendocrine rhythms. *Tras.Amer.neurol.Ass.* 93: 153, 1968
- 123.- WEITZMAN,E.D.; KRIPKE,D.F.; KREAM,J.; MCGREGOR,P. and -- HELLMAN,L.: The effect of a prolonged non geographic 180° sleep-wake cycle shift on body temperature plasma GH, cortisol and urinary 17.OHCS. *Psychophysiology* 7, 307, 1970
- 124.- KRIEGER,D.T.; KREUZER,J.; RIZZO,F.A.: Constant Light: Effect on circadian pattern and phase reversal of steroid and electrolyte levels in man. *J. Clin.Endocr.* 29: 1634, 1969
- 125.- KRIEGER,D. and RIZZO,F.: Circadian periodicity of plasma 17-hydroxycorticosteroid levels in subjects with partial an absent light perception. *Neuroendocrinology*, 8: 165, 1971

- 126.- ORTH,D.; ISLAND,D. and LIDDLE, G.: Experimental alteration of the circadian rhythm in plasma cortisol (17 OHKS) concentration in man. J. Clin.Endocr. 27: 549, 1967
- 127.- ORTH,D. and ISLAND, D.: Light synchronization of the circadian rhythm in plasma cortisol (17 OHKS) concentration in man. J. Clin.Endocr.29:479, 1969.
- 128.- BODENHEIMER,S.; WINTER,J.S.D. and FAIMAN,C.: Diurnal rhythms of serum gonadotrophins, testosterone, estradiol and cortisol in blind men. J.Clin.Endocr. 37: 472, 1973
- 129.- KRIEGER,D. and KRIEGER,H.P.: The effect of short-term administration of CNS acting drugs on the circadian variation of the plasma (17 OHKS) in normal subjects. Neuroendocrinology. 2: 232, 1967.
- 130.- KRIEGER,D.; ALLEN,W.; RIZZO,F. and KRIEGER,H.P.: Characterization of the normal temporal pattern of plasma corticosteroid levels. J.Clin.Endocr. 32: 266, 1971
- 131.- KRIEGER,D.T.: Factors influencing the circadian periodicity of plasma corticosteroid levels. Chronobiol., Vol. I no 2 1974
- 132.- KRIEGER,D.T.; SILVERBERG,A.A.; RIZZO,F. and KRIEGER,H.P.: Abolition of circadian periodicity of plasma (17 OHKS) levels in the cat. Amer.J. Physiol. 215: 959, 1968
- 133.- NICOLOFF,J.T.; FISHER,D.A. and APPLEMAN,M.D.: The role of glucocorticoides in the regulation of thyroid function in man. J.Clin.Invest.49:1922, 1970.

- 134.- Van Haelst, L.; Van Canter, E.; Degante, S.P. and Golstein, J.:
Circadian variations of serum thyrotrophin levels
in man. J. Clin. Endocr. 35: 479, 1972
- 135.- Patel, Y.; Alford, F. and Burger, H.: The 24 hour plasma thyro
trophin profile.
Clin. Sci. 43: 71, 1972
- 136.- Webster, B.R.; Gaunsing, P. y Paice, J.: Absence of diurnal
variation of serum TSH.
J. Clin. Endocr. 34: 899, 1972
- 137.- Weeke, J.: Circadian variations of the serum thyrotrophin
levels in normal subjects.
J. clin. Lab. Invest. 31: 337, 1973
- 138.- Alford, F.P.; Baker, H.W.G.; Burger, H.G; De Krestler, D.M.;
Hudson, B.; Johns, M.W., Masterton, J.P.; Patel,
Y.C. and Rennie, G.: Temporal patterns of inte
grated hormone levels during sleep and wakeful
ness: 1 Thyroid stimulating hormone, growth --
hormone and cortisol. J. Clin. Endocr. 37: 841, 1973
- 139.- Weitzman, E.D.; Boyar, R.M.; Kapen, S. and Hellman, L.: The -
relation ship of sleep and sleep stages to neu
roendocrine secretion and biological rhythms in
man. Recent. Progress. horm. research. Vol. 31, 1975
- 140.- Hwang, P.; Guyda, H. and Friesen, R.: A radioimmunoassay for
human prolactin. Proc. Nat. Acad. Sci. US. 68: 1902,
1971.
- 141.- Sassin, J.; Frantz, A.; Weitzman, E. and Kapen, S.: Human pro
lactin: 24 hour pattern with increased release
during sleep. Sci., 177: 1205, 1972

- 1:42.- SASSIN,J.; FRANTZ,A.; KAPEN,S. and WEITZMAN,E.: The nocturnal rise of human prolactin is dependent on sleep. J.Clin.Endocr. 37: 436, 1973
- 1:43.- PARKER,D., ROSSMAN,L. and Van DERLAAN, E.: Relation of sleep entrained human prolactin release to REM No-REM cycles. J.Clin.Endocr.38:646, 1974
- 1:44.- BECK,U.; MARQUETAND,D.; POZO,E. and LANCRANJAN,I.: Effects of selective sleep deprivation on sleep-linked prolactin and GH secretion. Arch.Psychiat.Nervenkr. 223:35,1976
- 1:45.- CHIHARA,K.; KATO,Y.; MAEDA,K.; OHGO,S. and IMURA,H.: Suppressive effect of L.Dopa on human prolactin release during sleep. Acta.Endocr. 81:19,1976
- 1:46.- JUDD,H.L.; PARKER,D.C.; RAKOFF,J.S.; HOPPER,B.R. and YEN, S.S.C.: Elucitation of mechanisms of the nocturnal rise of testosterone in men. J. Clin. Endocr. 38:134, 1974.
- 1:47.- ODELL,W.D.; SWERDLOFF,R.S.; JACOBS,H.S. and HESCOX,M.A.: FSH induction of sensitivity to LH: One cause of sexual maturation in the male rat. Endocrinology. 92: 160, 1973
- 1:48.- SORCINI,G.; SCIARRA,F.; CONCOLINO,G. and RASCIO,L.: Effect of ACTH on plasma testosterone in normal human subjects. Folia Endocr.(Roma) 16:449, 1963
- 1:49.- RIVAROLA,M.A.; SAEZ,J.M.; MEYER, W.J.; JENKINS,M.E. and MIGEON,C.J.: Metabolic clearance rate and blood production rate of testosterone and androst-4-ene-3,17 dione under basal conditions.ACTH and

HGH stimulation. Comparasion with urinary produc
tion rate of testosterone.
J.Clin.Endocr. 26: 1208, 1966.

- 150.- BAITINS, J., BAYARD, F.; KOWARSKI, A. and MIGEON, C.J.: The --
effects of ACTH administration on plasma testos
terone dihydrotestosterone and serum LH concen
trations in normal men. Steroids. 21: 553, 1973
- 151.- DOERR, P. and PIRKE, K.: Cortisol induced suppression of plas
ma testosterone in normal adult males.
J.Clin.Endocr. 43: 622, 1976
- 152.- BOYAR, R.M.; Wu, R.H.K.; ROFFWARG, J.; KAPEN, S.; WEITZMAN,
E.D.; HELLMAN, L. and FINKELSTEIN, J.W.: Human
puberty: 24-hour estradiol patterns in pubertal
girls. J.Clin.Endocr. 48: 1418, 1976
- 153.- VALVERDE, R.C.; MARTINEZ-CAMPOS, A.; SOLIS, O.H.; JURADO, J.L.:
Neurotransmisores monoaminérgicos, sueño y secre
ciones adenohipofisarias en el hombre.
Rev. Invest.Clin.Mex. 29:47, 1977
- 154.- BOYD, A.E.; LEBOVITZ, H.E.; PFEIFFER, S.B.: Stimulation of --
growth hormone secretion by L-Dopa.
N.England J. Med. 283: 1425, 1970
- 155.- MIMS, R.B.; SCOTT, C.L.; MODEBE, O.M. and BETHUNE, J.E.: Pre
vention of L-Dopa-induced growth hormone stimula
tion by hyperglycemia.
J. Clin.Endocr. 37: 660, 1973
- 156.- ETTIGI, P.; LAL, S.; MARTIN, J.B. and FRIESEN, H.G.: Effects of
sex, oral contraceptives and glucose loading on
apomorphine-induced GH secretion.
J.Clin.Endocr. 40: 1094, 1975

- 157.- CAVAGNINI,F.; PERRACHI,M.; SCOTTI,G.; RAGGI,U.; PONTIROLI, A.E. and BANA,R.: Effect of L-Dopa administration on GH secretion in normal subjects and -- parkinsonian patients. J.Clin.Endocr.54:425,1972
- 158.- KANSAL,P.C.; BUSE,J.; TALBERT,O.R. and BASE,M.G.: The effect of L-Dopa on plasma GH, insulin and thyroxine. J. Clin.Endocr. 34:99, 1972
- 159.- LAL,S.; TOLIS,G.; MARTIN,J.B.; BROWN,G.M. and GUYDA,H.: Effects of clonidine on GH, prolactine, LH,FSH and TSH in the serum of normal men. J.Clin.Endocr. 41: 703, 1975
- 160.- IMURA,H.; KATO,Y.; IKEDA,M.; MORIMOTO.M.; YAWATA,M. and FUKASE,M.: Increased plasma levels of GH during infusion of propranolol. J. Clin.Endocr. 28: 1079, 1968
- 161.- SMYTHE,G.A. and LAZARUS,L.: Suppression of hGH secretion by melatonin and cyproheptadine. J. Clin.Invest. 54: 116, 1974
- 162.- BIVENS,C.H.; LEOVITZ,H.E. and FELDMAN,J.M.: Inhibition of hypoglycemia-induced GH secretion by the serotonin antagonists cyproheptadine and methysergide. N. England.J.Med. 289:236, 1973
- 163.- SCAPAGNINI,V. and PREZIOSI,P.: Receptor involvement in the control of ACTH secretion. Neuropharmacology. 12: 32, 1973
- 164.- VAN LOON, G.R.; HILGEX,A.B.; KING,A.T.; BORYCZKA,L. and GANONG, W.E.: Inhibitory effect of L-dihydroxyphenylalanine on the adrenal venous 17-hydroxycorticosteroids response to surgical stress in dogs. Endocrinology, 88:1404, 1971

- 165.- VAN LOON,G.R.: Brain catecholamines and ACTH secretion.
In: *Frontiers in Neuroendocrinology*, 1973, edited
by W.F. Ganong and L.Martini, pp. 209-247, Oxford
University Press. New York.
- 166.- SMELIK,P.G.: Neurotransmitter control of ACTH release.
- 167.- FRIESEN,H.G.; GUDYA,H.; HWANG,P.; TYSON,J.E. and BARBEAU,A.:
Functional evaluation of PRL secretion: A guide
to therapy. *J.Clin.Invest.* 51:706,1972
- 168.- DEL POZO,E.; BRUN DEL RE,R.; VARGA,L. and FRIESEN,H.: The
inhibition of PRL secretion in man by CB-154.
J.Clin.Endocr. 25: 768, 1972
- 169.- MARTIN,J.B.: Brain regulation of GH secretion. In: *Fronti-
ers in Neuroendocrinology*, 1976. Vol.4. pp 129-168
Raven Press. New York.
- 170.- KATO, Y.; NAKAI,Y.; IMURA,H.; CHIHARA,K. and OHGO,S.: Effect
of 5HTP on plasma PRL levels in man.
J.Clin.Endocr., 38: 695, 1974
- 171.- McINDOE,J.H. and TURKINGTON,R.W.: Stimulation of human PRL
secretion by intravenous infusions of L-Tryptop-
hain. *J. Clin.Invest.* 52: 1972, 1973
- 172.- SOLIS,H.; MAISTERRENA,J.; JURADO,J.L.; FDEZ.GUARDIOLA,A.;
MARTINEZ CAMPOS,A. MORATO,T.; CARDENAS,J.I. y VAL
VERDE,R.C.: Secreción nocturna de GH, TSH y corti-
sol en un paciente con narcolepsia.
Rev.Invest.Clin.Mex. 29, 1977

- 173.- PARACCHI,A.; FERRARI,C. and FAGLIA,G.: Catecholaminergic and serotonergic influences on thyrotrophin secretion in man. Acta Endocr. (Kbh), Suppl. 199: 316, 1975
- 174.- EDDY,R.L.; JONES,A.L.; CHAKMAKJIAN ,Z.M. and SILVERTHORNE, M.C.: Effect of levodopa on human hypophyseal trophic hormone release. J.Clin.Endocr.33:709, 1971
- 175.- LAL,S.; MARTIN,J.B.; DE LA VAGA,C. and FRIESEN.H.G.: Comparison of the effect of apomorphine and L-dopa on serum Gh levels in man.Clin.Endocrinol.4:277,1975.
- 176.- COLLU,R.; JEQUIER,J.C.; LEOEUF,G.; LETARTE,J. and DUCHARME, J.R.: Endocrine effects of pimozide a specific dopaminergic blocker. J.Clin.Endocr.41:981, 1975
- 177.- GILLIN ,J.C.; JACOBS,L.S.; SYNDER,F. and HENKIN,R.I.: Effects of ACTH on the sleep of normal subjects and pati--ents with Addison's disease. Neuroendocrinology, 15: 21, 1974
- 178.- KALES,J.D. and KALES,A.: Nocturnal psychophysiological correlates of somatic conditions and sleep disorders. Int. J. Psychiat.in Medicine. 6: 43, 1975
- 179.- BERGONZI,P.; COPPI,R.; DE ROSA,G.; MAZZA,S. and MENNUNI,G.: Spontaneous nighth oganization in states of altered cortical secretion. Waking and sleeping. 2: 127, 1978
- 180.- GILLIN,J.C.; JACOBS,L.S.; SNYDER,F. and HENKIN,R.I.: --- Effects of decreased adrenal corticosteroids: - changes in sleep in normal subjects and patients with adrenal cortical insufficiency. Elelectroenceph.clin.Neurophysiol. 36: 283, 1974

- 181.- SMOLENSKY, M.S.: Rational for circadian systems phased glucocorticoid management. En: chronobiology. Scheving, L.E.; Halberg, F. and Pauly, J.E. (Eds). Igakn Shoin Ltd. Tokio, 1974. p.197
- 182.- REINBERG, A.; GHATA, J.; HALBERG, F.; APFELBAUM, M.; GERVAIS, P. BOUDON, P.; ABULKER, C. and DUPONT, J.: Treatment - schedules modify circadian timing in human adrenocortical insufficiency. En: Chronobiology. Scheving, L.; Halberg, F and Pauly, J.E. (Eds.) Igakn - shoin Ltd. Tokio, 1974, p. 168
- 183.- SASSIN, J.F.; HELLMAN, L. and WEITZMAN, E.D.: 24 hour GH and cortisol secretion in acromegaly. Trans, Am. Neurol. Ass.; 99, 1974
- 184.- BOYAR, R.; KAPEN, S.; FINKELSTEIN, J.W.; PERLOW, M.; SASSIN, J.; FUKUSHIMA, D.K; WEITZMAN, E.D. and HELLMAN, L.: Hypothalamic-Pituitary function in diverse hyperprolactinemic states. J.Clin.Invest. 53:1588, 1974
- 185.- LINDSAY, A.E.; MIGEON, C.M.; NUGENT, C.A. and BROWN, H.: The diagnostic value of plasma and urinary 17-OHKS determination in Cushing's syndrome. Am.J.Med. 20: 15, 1956
- 186.- PERLOW, M.; WEITZMAN, E.D. and HELLMAN, L.: Effect of cortisol infusions on endogenous cortisol secretion in man J. Clin.Endocr. 39: 790. 1974.
- 187.- TOURNAIRE, J.; ORGAZZI, J.; RIVIERE, J.F. and ROUSSET, H.: Repeated plasma cortisol determinations in Cushing's syndrome due to Adrenocortical adenoma. J.Clin.Endocr. 32: 666, 1971

- 1188.- BOYAR,R.; FINKELSTEIN,J.W.; DAVID,R.; ROFFWANRG,H.; KAPEN,
S.; WEITZMAN,E.D. and HELLMAN,L.: Twenty-four pa
tterns of plasma LH and FSH in sexual precocity.
New.England.J.Clin., 289: 282, 1973
- 1189.- BOYAR,R.; FINKELSTEIN,J.W.; WITKIN,N.; KAPEN,S.; WEITZMAN,
E.D. and HELLMAN,L.: Twenty-four hour LH and
FSH: secretory patterns in gonadal dysgenesis.
J.Clin.Endocr., 37: 521, 1973.
- 1190.- RUBIN,R.T. and POLAND.P.E.: Synchronies between sleep and
endocrine rhythms in man and their statistical
evaluation. Psychoneuroendocrinology. 1: 281,1976
- 1191.- RECHTSCHAFFEN,A. and KALLES,A.: En A manual of standardized
terminology, techniques and Scoring system for --
sleep stages of human subjects. United States Goo,
Printing office, Washington, 1968.
- 1192.- FERNANDEZ DURANGO,R.: Radioinmunoensayo de gonadotrofinas
humanas y su aplicación en la clínica.
Tesis doctoral. Universidad Complutense, Madrid,
1975.
- 1193.- ABRAHAM,G.E.: Solid-phase radioinmunoassay of estradiol
17-Beta. J.Clin.Endocr. 29: 866, 1969
- 1194.- ISMAIL.A.A.A.; NISWENDER,G.D. and MIDGLEY,A.R.: Radioinmuno
assay of testosterone without chromatography.
J.Clin.Endocr. 34: 177, 1972
- 1195.- PENNISI,F.: A fast procedure for radioinmunoassay of human
GH. J. nucl.Biol.Med. 12: 137, 1968.

- 196.- YALOW, S. and BERSON, S.A.: Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. J.Clin.Invest. 39:1157, 1960
- 197.- ODEL, W.D.; WILBER, J.F. and PAUL, W.E.: Radioimmunoassay of thyrotrophin in human serum. J.Clin.Endocr. 25: 1179, 1965
- 198.- NUGENT, C.A. and MAYES, D.A.: Plasma corticosteroids determined by use of corticosteroids binding globulin - and dextran-coated charcoal. J.Clin.Endocr. 26: 116, 1966
- 199.- STERLING, K.; BELLABARBA, D.; NEWMAN, E.S. and BRENNER, M.A.: Determination of triiodothyronine concentration in human serum. J.Clin.Invest. 48:1150, 1969
- 200.- LOPEZ DEL CAMPO, G.: PRL: Radioimmunoensayo y su aplicación en aspectos básicos, fisiológicos y clínicos. Tesis Doctoral. Universidad Complutense, Madrid, 1979
- 201.- BECK, U.; BREZINOVA, V.; HUNTER, W. and OSWALD, F.: Plasma GH and slow wave sleep increase after interruption of sleep. J.Clin.Endocr. 45:812, 1975
- 202.- BOYAR, R.; PERLOW, M.; HELLMAN, L.; KAPEN, S. and WEITZMAN, E.: Twenty-four pattern of LH secretion on normal men with sleep stage recording. J.Clin.Endocr. 35:73, 1972
- 203.- PARKER, D.C.; PEKARY, A.E. and HERSHMAN, J.M.: Effect of normal and reversed sleep-wake cycles upon nyctochemeral rhythmicity of plasma TSH evidence suggestive of and inhibitory influence in sleep. J.Clin.Endocr. 43:318, 1976

- 204.- FELIG,P.; WHAREN,J.; SHERWIN,R. and HENDLER,R.: Insulin, glucagon and somatostatin in normal physiology and diabetes mellitus. *Diabetes*, 25:136, 1976
- 205.- BOYAR,R.M. and KATZ,J.: Twenty-four hour gonadotrophin secretory patterns in anorexia nervosa. In: *Anorexia Nervosa*. Ed.R.A. Vigersky. Raven Press. New York. 1977
- 206.- CABRANES,J.A.; VELA,A.; LOPEZ TIMONEDA,F.; BORDIU,E and CHARRO,A.L.: Las hormonas y el sueño. *Endocrinología*. 26:181, 1979
- 207.- LUCKE,C.; HÖFFKEN,B. and VON zur MOHLEN,A.: Studies on the postponed GH secretion following the infusion of somatostatin. *Acta Endocrinologica*, 82: 460, 1976
- 208.- SHELDON,J.H.: Anorexia Nervosa, *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 32: 738, 1939
- 209.- ESCAMILLA,R.F. and LISSER,H.: Simmonds disease. *J.Clin.Endocr.* 2: 65, 1942
- 210.- BLISS,E.L. and MIGEON,C.J.: Endocrinology of anorexia nervosa. *J. Clin.Endocr.* 17:766, 1957
- 211.- VIGERSKY,R.A. and LORIAUX,D.L.: Anorexia nervosa as a model of hypothalamic dysfunction. In: *Anorexia Nervosa*. Ed.Vigersky,R.A. pp. 109-121. New York.Raven Press.
- 212.- BROWN,G.M.; GARFINKEL,P.E.; JEUNIEWIC,N.; MOLDOFSKY,H. and STANCÓR,H.C.: Endocrine profiles in anorexia nervosa. In: *Anorexia Nervosa*.Ed.Vigersky,R.A. pp. 123-136. New York.Raven Press.

- 213.- BOYAR,R.M.; KATZ,J.; FINKELSTEIN,J.W.; KAPEN,S.; WEINER,H.; WEITZMAN,E.D. and HELLMAN,L.: Anorexia Nervosa: immaturity of 24 hour luteinizing hormone secretory pattern. New England. J. of Med., 291:861, 1974.
- 214.- MOSHANG,T.; PARKS,J.S.; BAKER,L.; VAIDYA,V.; UTIGER,R.A.; BONGIOVANNI,A.M. and SYNDER,P.J.: Low serum triiodothyroxine in patients with anorexia nervosa. J.Clin.Endocr. 40: 470, 1975
- 215.- GOLD,M.S.; POTTASH,A.L.C.; SWEENEY,D.R.; MARTIN,D.M. and DAVIES,R.K.: Further evidence of hypothalamic-pituitary dysfunction in anorexia nervosa. Am.J.Psychiatry. 137: 1,101-102, 1980
- 216.- MAEDA,K.; KATO,Y.; YAMAGUCHI,N.; CHIHARA,K.; AHGA,S.; -- IWASAKI,Y.; YOSHIMOTO,Y.; MORIDERA,K.; KUROMARN, S. and IMURA,H.: GH release following thyrotrophin releasing hormone injection into patients with - anorexia nervosa. Acta Endocrinologica (Kbh) 81: 1-8, 1976
- 217.- BOYAR,R.M.:Cambios Endocrinos en la anorexia nerviosa. Clínicas Médicas de Norteamérica. pag. 305-311. Editorial Interamericana. México 1978
- 218.- PIRKE,K.M.; FICHTER,N.M.; LUND,R. and DOERR,P.: 24 hours sleep-wake pattern of plasma LH in patients with anorexia nervosa. Acta endocrinologica. 92: 193, 1979
- 219.- GARFINKEL,P.E.; BROWN,G.H.; STANCER,H.C. and MALDOFSKY,H.: Hypothalamic-pituitary function in anorexia nervosa. Archives of General Psychiatry. 32:739,1975

- 220.- SHERMAN, B.M. and HALMI, K.A.: Effects of nutritional rehabilitation on hypothalamic pituitary function in anorexia nervosa. In: Anorexia Nervosa. Ed. Vigersky, R.A. pp 211-224. New York: Raven Press.
- 221.- CASPER, R.C.; DAVIS, J.M. and PANDEY, G.M.: The effect of nutritional status and weight changes on hypothalamic function test in anorexia nervosa. In: Anorexia Nervosa. Ed. Vigersky, R.A. , pp. 137-147. New York: Raven Press.
- 222.- WARREN, M.P.: Weight loss and responsiveness to LHRH. In: Anorexia Nervosa. Ed. Vigersky, R.A. pp 189-198. New York: Raven Press.
- 2223.- BEUMONT, P.J.V.; ABRAHAM, S.F.; ARGALL, W.A. and TURTHE, J.R.: Plasma gonadotrophins and LHRH infusions in anorexia nervosa. Australian and New Zealand Journal of Medicine, 8: 509, 1978
- 2224.- ZARATE, A.; KASTIN, A.; SORIA, J.; CANALES, E.S. and SCHALLY, A.V.: Effect of synthetic LH-RH in two brothers with hypogonadotropic hypogonadism and anosmia. J.Clin.Endocr. 36: 612, 1973.
- 2225.- BELL, J.; SPITZ, I.; SLONIM, A.; PERLMAN, A.; SEGAL, S.; PALTI, Z. and RABINOWITZ, D.: Eterogeneity of gonadotrophin response to LHRH in hypogonadotropic hypogonadism. J.Clin.Endocr. 36: 791, 1973
- 2226.- KONINCKX, P.; DE HERTOOGH, R.; HEYNS, W.; MENLEPAS, E.; BROSENS, I. and DE MOOR, P.: Secretion rates of LH and FSH during infussion of LH-FSH/RH in normal women - and in patients with secondary amenorrhea: suggestive evidence for two pools of LH and FSH. J. Clin.Endocr. 43: 159, 1976

- 227.- HUSEMAN, C.A. and KELCH, R.P.: Gonadotrophins responses and metabolism of synthetic Gn-RH during constant infusion of GnRH in men and boys with delayed adolescence. *J.Clin.Endocr.*, 47:1325, 1978
- 228.- REITER, E.O.; ROOT, A.W. and DUCKETT, G.E.: The response of pituitary gonadotropes to a constant infusion of LHRH in normal prepubertal and pubertal children and in children with abnormalities of sexual development. *J. Clin.Endocr.*, 43:400, 1976
- 229.- DELANGE, W.E.; SWITER, W.J.; VAN ZANTEN, A.K. and DOORHENBOS, H.: The effect of injection and infusion of LHRH on serum LH and FSH in normal males and boys with delayed puberty. *Neth.J.Med.* 17: 196, 1974
- 230.- FINKELSTEIN, J.W.; KAPEN, S.; WEITZMAN, E.D.; HELLMAN, L. and BOYAR, R.M.: 24 hour plasma prolactin patterns in prepubertal and adolescent boys. *J.Clin.Endocr.* 47: 1123, 1978
- 231.- HOHLWEG, W. and DOHRN, M.: Über die Beziehungen zwischen hypophysenvorderlappen und Keimdrüsen. *Klin.Wschr.* 11: 233, 1932
- 232.- GRUNBACH, M.M.: En: The control of the onset of puberty. pp.114. New York 1974. Wiley Ed.
- 233.- BOYAR, R.; ROSENFELD, R.; KAPEN, S.; FINKELSTEIN, J.; ROFFWARG, H.; WEITZMAN, E. and HELLMAN, L.: Human puberty: Simultaneous augmented secretion of LH and testosterone during sleep. *J.Clin.Invest.* 54:609, 1974

