PRINCIPE DE VIANA

(SUPLEMENTO DE CIENCIAS)

Año V Núm. 5

Suplemento Anual 1985

PRINCIPE DE VIANA
Suplemento de Ciencias. Anual.

Edita:
GOBIERNO DE NAVARRA
DEPARTAMENTO DE EDUCACION Y CULTURA
INSTITUCION PRINCIPE DE VIANA

Consejo de Redacción:
DIRECTOR: Julio Caro Baroja
Jesús Azcona Mauleón
Javier Echeverría Ezponda
Secretaria: M.ª Soledad Sarasíbar

Redacción y Administración:
Institución Príncipe de Viana
C/ Ansoleaga, 10
Tel. 227200. Ext. 3533
31001 PAMPLONA

Suscripciones:
GOBIERNO DE NAVARRA
Departamento de Presidencia
Sección de Publicaciones
Avda. de Carlos III el Noble, 2
Tel. 227200. Ext. 3591
31002 PAMPLONA

El contenido de los artículos es de exclusiva responsabilidad de los autores.
Prohibida la reproducción total o parcial sin permiso expreso de la Editorial y, en cualquier caso, citando su procedencia.

© Institución Príncipe de Viana
D.L. NA 126/1958 – ISSN 0032-8472
Imprime: GRAFINASA, Manuel de Falla, 3 y 5
Fotocomposición: COMETIP, S.L., Plaza de los Fueros, 4 - BARAÑAIN

PRINCIPE DE VIANA

SUMARIO

J.L. Martínez Rodríguez / C. Estébanez / M.E. Martínez Lozano
Contribución de los trazadores radiactivos en el diagnóstico del tromboembolismo pulmonar 5

C. Estébanez / J.L. Martínez Rodríguez / M.E. Martínez Lozano
Aplicaciones de los estudios hormonales por Ría en el diagnóstico de la infertilidad 15

José Luis Ibarrola Navaz
La actividad económica en Navarra: sectores, comarcas, polarizaciones 33

Aurelio Arteta
La enajenación de los individuos mediante la personificación capitalista de las cosas 99

Arantza Azpíroz / José Ramón Sánchez
El comportamiento. Una perspectiva psicobiológica 119

Javier Echeverría Ezponda
Las tablas cantorianas y su función heurística en teoría elemental de números 139

Jesús Azcona Mauleón
Los movimientos religiosos en las sociedades no occcidentalizadas. Las contradicciones de la colonización o la salvación blanca 157

Ander Gurrutxaga Abad
El Discurso Nacional como Discurso Comunitario 179

Gregorio Luri Medrano
Por una nueva (y radical) didáctica de la Historia 197

Carmelo Fernández León / Joaquín Leoz Osés
La alimentación del águila real (Aquila chrysaetos L.) en Navarra 227

Luis Herrera Mesa / M.ª Asunción Rey Escalera
Contribución al conocimiento de los coleópteros escarabeoideos de Navarra (Coleoptera, Scarabeoidea) 243

Año 5
Número 5
1985

Aplicaciones de los estudios hormonales por RIA en el diagnóstico de la infertilidad *

C. ESTEBANEZ, M.E. MARTINEZ
J.L. MARTINEZ, M.M. MARIN

INTRODUCCION

La batería de posibles pruebas analíticas en el campo de la bioquímica para el estudio de la infertilidad es muy amplia.

Pretendemos con este trabajo, dar un esquema general de los detalles básicos de las principales determinaciones hormonales, de los tests de calidad utilizados, así como un somero repaso de las indicaciones clínicas y de los factores a tener en cuenta al valorar los resultados para intentar ofrecer al clínico una orientación diagnóstica lo más acertada posible.

Entre las diversas técnicas utilizadas, el RIA (Radioinmunoanálisis), ha supuesto un gran avance por su sensibilidad, especificidad, exactitud y precisión, así como por la sencillez de su metodología que eliminando las engorrosas técnicas de extracción, permite medir concentraciones del orden de picogramos directamente en suero, plasma u otros líquidos biológicos.

Para ello, nos parece fundamental para el clínico, un conocimiento previo de las bases teóricas de las determinaciones radioinmunoanalíticas para una mejor comprensión de los resultados.

BASES DEL RADIOINMUNOANALISIS

El RIA consiste fundamentalmente en la competición entre dos antígenos por un anticuerpo específico capaz de unirse a ambos. Uno de los antígenos es el que está presente en la muestra y es el que queremos determinar. El otro, lo añadimos nosotros y está marcado radiactivamente para poderlo detectar.

* Servicio de Medicina Nuclear. HOSPITAL DE NAVARRA.

SUMARIO

Posteriormente, se separa el complejo antígeno/anticuerpo formado y se mide la radiactividad que contiene (Fig. 1)[25, 35].

METODO DE SATURACION O COMPETICION POR R.I.A.

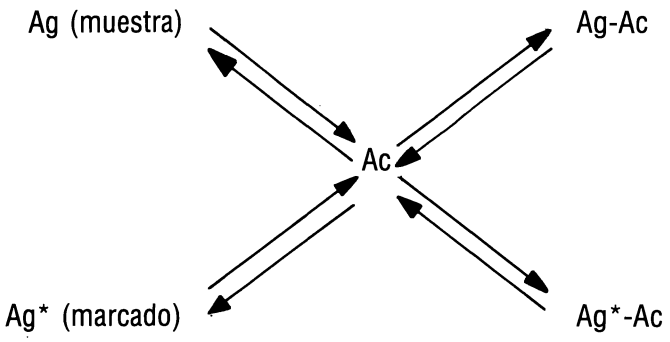


Fig. 1

El método RIA, no es más que una variante del «análisis de saturación de EKINS», denominación más amplia que engloba todo tipo de reacción competitiva, en la que una sustancia ligante se une al anticuerpo marcado y no marcado[7]. Según se aprecia en el cuadro (Fig. 2), la sustancia ligante específica puede ser un anticuerpo como en el RIA, una proteína, un enzima, microorganismo o reactivo inorgánico específico de la sustancia que vamos a determinar. Unicamente es necesario que dicha sustancia ligante se halle en una concentración menor que el antígeno para que se establezca una competición entre antígeno marcado y no marcado, que se rige por la ley de acción de masas. Como la cantidad de antígeno marcado que añadimos es fija, la cantidad de complejo antígeno/anticuerpo marcado disminuirá a medida que aumenta la concentración de antígeno presente en la muestra, estableciéndose una reacción indirecta que nos da una curva dosis/respuesta de tipo descendente (Fig. 3).

El empleo de standards o calibradores permitirá en los análisis RIA el cuantificar la sustancia a medir, al referirla a unas concentraciones ya conocidas que se analizan conjuntamente con el problema. Con estos standars se elabora una curva de calibración, considerando el 100% una concentración de «0» libre de sustancia.

La función principal del standard es pues, la de servir de elemento de comparación, por lo que se requiere que presente idéntica avidez por el anticuerpo que la sustancia que queremos medir, para que la reacción antigénica sea de la misma intensidad. La OMS prepara standards de referencia de hormonas con estas propiedades, con lo que consigue internacionalidad en la medición, haciendo posible la comparación de resultados[28].

Así pues, cualquier sustancia con poder inmunógeno será capaz de medirse con esta técnica, ya que se requiere la formación de anticuerpo específico contra dicha sustancia. Igualmente, se pueden hacer inmunógenas sustancias de pequeño peso molecular mediante su unión a proteínas o con inmunizaciones sucesivas repetidas de pequeñas dosis a un animal de experimentación[33]. Posteriormente, será necesario purificar el anticuerpo con el fin de eliminar posibles reacciones cruzadas con otras sustancias afines. En este terreno, el

SUMARIO

SATURATION ANALYSIS

Specific antibodies	Specific serum and tissue binding proteins and others «biological binders»	Specific enzymes	Specific micro-organis	Inorganic reagents
RADIOIMMUNOASSAY	COMPETITIVE PROTEIN BINDING ASSAY	RADIOENZYMATIC ASSAY	RADIOMICROBIOLOGICAL ASSAY	SUB-STOICHIOMETRIC ASSAY
Protein hormones **Polypeptides** **Steroid hormones** **Thyroid hormones** **Other haptens**	Steroid hormones Thyroid hormones Vitamins Trace elements Protein hormones	Vitamins (folic acid)		Trace elements

Fig. 2 EKINS R.P. pág. 328. IAEA, Viena 1970.

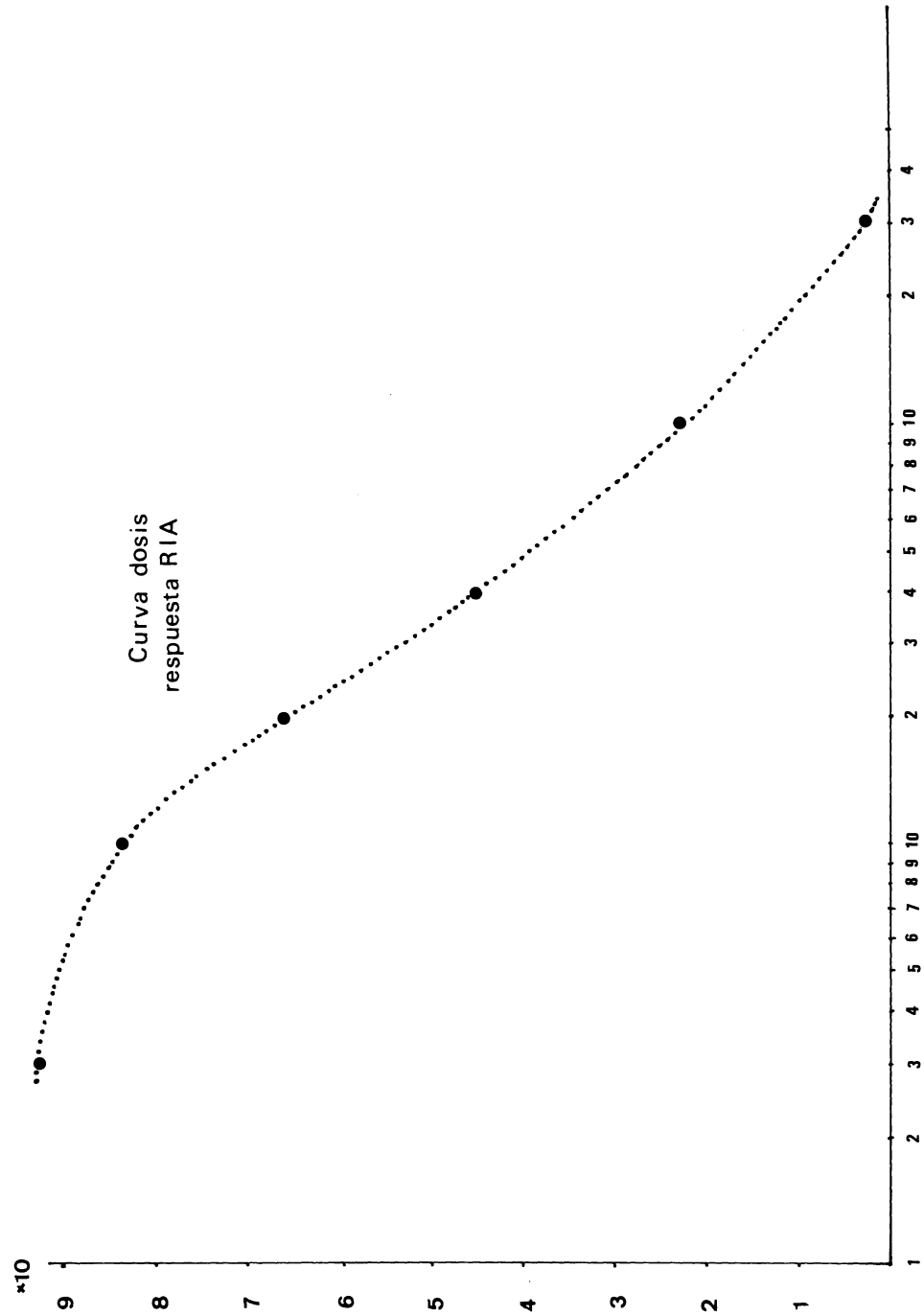
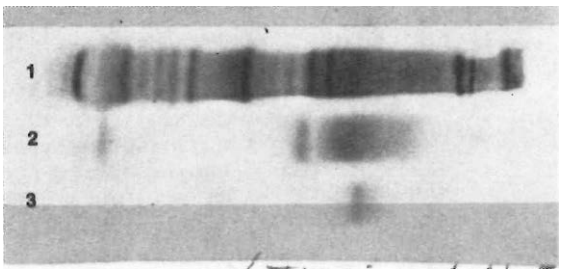


Fig. 3

SUMARIO

empleo actual de las líneas de anticuerpos monoclonales ha mejorado sensiblemente la especificidad de la técnica (Fig. 4)[16, 18, 21].

ELECTROFORESIS



1.- Suero policlonal

2.- Fracción purificada de anticuerpo

3.- Anticuerpo monoclonal

Fig. 4

Para el marcaje del antígeno con un isótopo radiactivo, se emplea comúnmente el I-125. Su mayor actividad específica, su sencillez de detección al ser un emisor gamma y su vida media de dos meses aproximadamente, le han permitido desplazar a otros radiotrazadores utilizados anteriormente como el H-3, C-14, etc. El procedimiento habitual de iodación se realiza mediante la cloramina T o lactoperoxidasas según el tipo de sustancia[12, 20].

A partir de 1968, se comienza a iodar el anticuerpo en vez del antígeno, lográndose un análisis directo al separar el complejo antígeno/anticuerpo eliminando la reacción de competición. A este método se le denomina IRMA (análisis radioinmunométrico). En el IRMA, el anticuerpo se encuentra en una concentración mayor que el antígeno. La curva de calibración es directa correspondiendo por lo tanto una mayor concentración a una mayor radiactividad (Fig. 5). Dentro de las ventajas del IRMA tenemos el que se evitan los posibles daños producidos al antígeno en las maniobras de iodación, con las consiguientes diferencias de afinidad entre el antígeno marcado y el no marcado. En conjunto, se logra una mayor sensibilidad y especificidad.

Para la separación del marcador radiactivo ligado del libre, el método empleado habitualmente hoy en día, es la separación del complejo antígeno/anticuerpo mediante la adición de una sustancia precipitante o bien mediante el empleo de una fase sólida (bola o tubo recubierto con el anticuerpo), siendo necesario en ocasiones, la adición de un 2.º anticuerpo[4, 8, 17, 36].

Los modernos contadores de radiación gamma, resuelven automáticamente el relativamente complicado análisis matemático del RIA, mediante programas incorporados al microprocesador, que realizan las transformaciones logarítmicas pertinentes, establecen las curvas standard, «slope», etc. y al mismo

SUMARIO

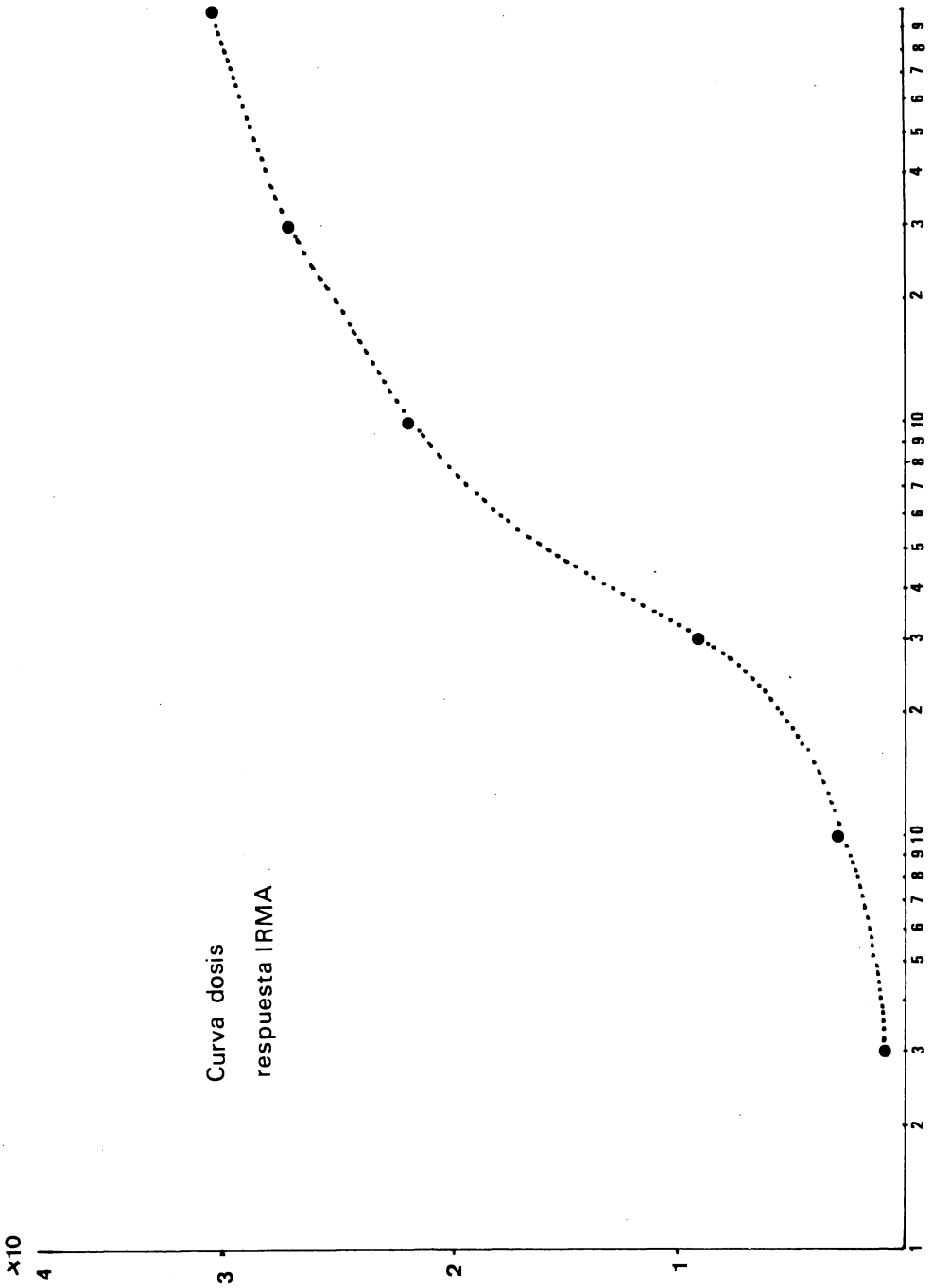


Fig. 5

SUMARIO

tiempo efectúan un control de calidad al rechazar automáticamente valores no comprendidos entre los límites de desviación admitidos.

DETERMINACIONES HORMONALES BASALES

Además de las hormonas relacionadas directamente con la esfera sexual y reproductiva como son (Fig. 6), otras hormonas pueden estar implicadas en un

PROLACTINA
PROGESTERONA
ESTRADIOL
ESTRIOL
TESTOSTERONA
FSH
LH
DHEA SO_4
DHEA

Fig. 6

determinado caso clínico, siendo necesario en ocasiones realizar determinaciones de CORTISOL, ACTH, T3, T4, por citar las más rutinarias o PROSTAGLANDINAS, ENDORFINAS, GnRH, etc. en situaciones diagnósticas de mayor complejidad. De entre ellas, está adquiriendo gran interés la determinación de ANDROGENOS en pacientes con hirsutismo y alteración del ciclo menstrual, que pueden estar elevados por patología ovárica o adrenal. Igualmente, la determinación de ESTRADIOL en el seguimiento monitorizado de la inducción de la ovulación puede ser necesaria para evitar un síndrome de hiperestimulación[11]. En estos casos, interesa detectar precozmente la existencia de embarazo bien por técnicas de imagen o por la determinación de la fracción beta de la gonadotropina coriónica humana mediante radioinmunoanálisis monoclonal, que lo detecta a los diez días de la fecundación con una sensibilidad de 1.5 mUI/ml. y una reacción cruzada con LH del 0.24%[15].

En la interpretación de los resultados de las determinaciones analíticas hormonales, es preciso tener en cuenta una serie de factores:

Variaciones inherentes al método analítico. En todo análisis, se establecen unos controles de calidad que permiten determinar los límites de valoración correcta de los resultados como son (Fig. 7):

SENSIBILIDAD: MINIMO DETECTABLE
SLOPE DE LA CURVA DOSIS-RESPUESTA

PRECISION: COEFICIENTES DE VARIABILIDAD: INTERANALASIS
INTRAANALISIS

ESPECIFICIDAD: % DE REACCIONES CRUZADAS CON SUSTANCIAS AFINES

HOMOLOGACION: RECUPERACION ANALITICA Y VOLUMETRICA

Fig. 7

SUMARIO

Estos datos, deben ser obtenidos por cada Laboratorio y para cada análisis en particular con el fin de establecer los rangos de normalidad[26].

Variaciones inherentes a la sustancia a medir.– Existen hormonas que presentan fluctuaciones horarias, diurnas o ritmo circadiano, o nictameral, o bien variaciones cíclicas a lo largo del mes como en la mujer (Fig. 8)[24, 30]. Otras se ven influenciadas por el stress (PROLACTINA), ejercicio (hGH) o la postura (RENINA). A veces se encuentran unidas a proteínas, como es el caso de los esteroides sexuales, que se unen a la proteína ligante de hormonas sexuales (SHGB) y que se puede medir por IRMA. Estas proteínas transportadoras pueden alterar su concentración en situaciones fisiológicas, patológicas o tras la administración de medicamentos, por lo que es interesante su medición para valorar de forma indirecta la fracción libre o biológicamente áctiva en los casos en los que no se puede determinar directamente.

Otro factor a tener en cuenta es la biosíntesis de estas hormonas, ya que algunas de ellas tienen diferentes vías, metabólicas y diferentes orígenes por lo que puede haber cierta confusión a la hora de estudiar un órgano o sistema.

Por todas estas variabilidades, las determinaciones en suero o plasma son a veces insuficientes, siendo necesaria su medición en orina, tanto para obtener una valoración global de lo ocurrido en un período de tiempo, como para medir productos de metabolismo hormonal como los 17 cetoesteroides.

Se pueden medir niveles hormonales en otros fluidos biológicos como semen, saliva, líquido folicular, etc. Igualmente, la obtención directa en vena ovárica o espermática, permitirá localizar anatómicamente procesos patológicos[10, 19, 27].

Por último, insistiremos en que las determinaciones por RIA o IRMA nos informan de la capacidad inmunogénica de una sustancia, es decir, la parte inmunogénicamente activa, que no siempre coincide con la biológicamente activa detectada en los bioanálisis.

SUMARIO

TESTS HORMONALES DINAMICOS

En ocasiones, las determinaciones basales no son suficientes para llegar a una conclusión diagnóstica, siendo preciso recurrir a los test dinámicos de estimulación o supresión.

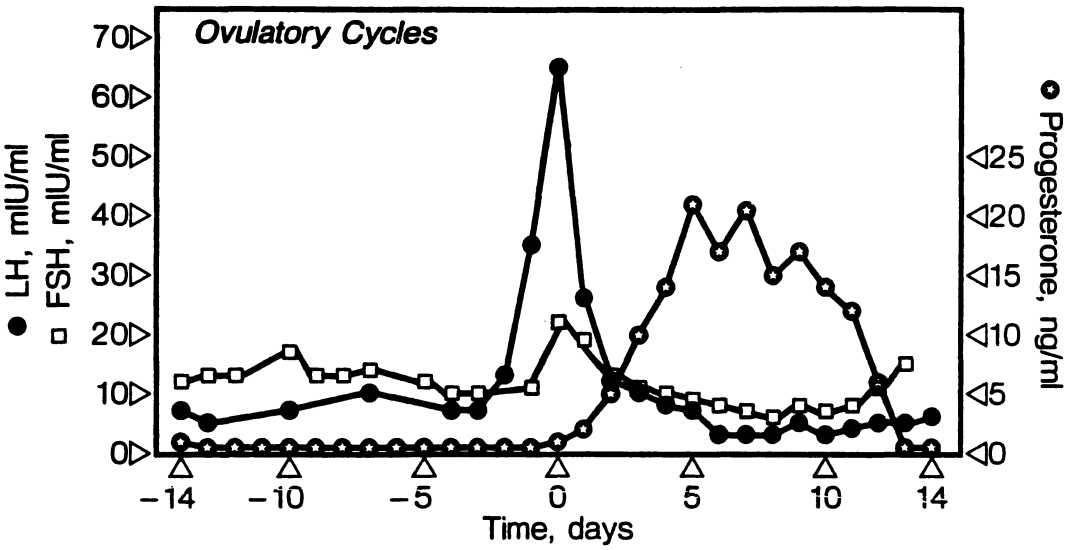
Haremos referencia a los utilizados en el estudio del eje HIPOTALAMO-HIPOFISARIO-GONADAL y a los empleados en el estudio de las hiperprolactinemias.

EXPLORACION DEL EJE HIPOTALAMO-HIPOFISIS-GONADAS

Los test más empleados son:

TEST DEL CLOMIFENO

El clomífeno es un estrógeno débil, de acción antiestrogénica que bloquea la inhibición producida por los estrógenos sobre la liberación de gonadotropinas hipofisarias, provocando una descarga de las mismas, que en la mujer,



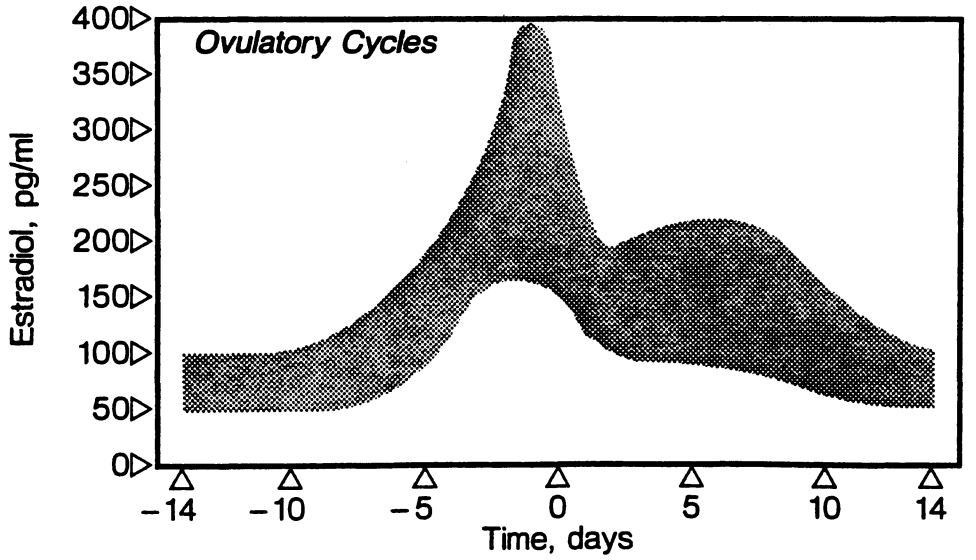


Fig. 8

SUMARIO

inicia el ciclo con posterior ovulación y en el hombre la producción de testosterona.

La respuesta a este test implica una integridad del eje hipotalamo-hipófisis gónadas, evitando determinaciones repetidas para llegar a una misma conclusión diagnóstica, indicando una alteración a nivel suprahipotalámico, central o una alteración en el feed-back de los esteroides sexuales. Está indicado como «screenning» en los hipogonadismos leves. No hay respuesta en los graves, ni en los retrasos de la pubertad, ya que se requiere un nivel mínimo de testosterona o estradiol para la misma[1]. Existen diferentes pautas para la realización del test, siendo la más habitual la siguiente (Fig. 9)

- determinaciones séricas basales de FSH y LH
- administración de 100 microgramos/día de CLOMIFENO durante 5 días.
- determinaciones séricas de FSH y LH, los días 6 y 7.

Fig. 9

TEST DE GnRH (FACTOR HIPOTALAMICO DE LIBERACION DE GONADOTROPINA)

SUMARIO

Las respuestas a este test son diferentes en función de la dosis empleada[23] y de diferentes situaciones, tanto fisiológicas como patológicas. Así, en prepúberes existe muy poca respuesta, siendo mayor la de la FSH que la de la LH[13, 14]. Esta respuesta va aumentando durante la pubertad y en el adulto se invierte, siendo cinco veces mayor la respuesta a la LH y es modulada por el nivel de estrógenos o de andrógenos. En la mujer, la respuesta al test es característica según el momento del ciclo[34]. Se ha visto que existen tumores productores de FSH y que responden al GnRH y a veces, hipófisis que tardan en responder y lo hacen tras varios pulsos de GnRH[32]. Por todo esto, es preciso valorar cada caso individualmente al interpretar un test de respuesta al GnRH.

La metódica empleada habitualmente es (Fig. 10):

- paciente en ayunas y reposo
- extracciones basales a menos 15 y 0 minutos.
- administración i.v. de 100 microgramos de GnRh. «LUFORAN».
- extracciones séricas a los 15, 30, 60 y 90 minutos.
- determinación por R.I.A. de FSH y LH en cada muestra.

Fig. 10

TEST DE HCG (GONADOTROPINA CORIONICA)

Este test de respuesta de la gónada a la inyección de gonadotropinas ha perdido parte de su valor al poderlas medir directamente. Quizás la única

indicación en la cual sigue teniendo vigencia es en la diferenciación entre anorquía y criptorquidia antes de la pubertad.

La pauta empleada es la siguiente o modificada en el sentido de una inyección única (Fig. 11)[9].

- determinaciones basales TESTOSTERONA o ESTRADIOL.
- administración de 3.000 UI.día de HCG durante 4 días.
- determinaciones séricas hormonales los días 5 y 6.

Fig. 11

EXPLORACION HORMONAL DE LAS HIPERPROLACTINEMIAS

Cada vez se le confiere mayor importancia a la determinación de la PROLACTINA en el diagnóstico de la infertilidad, así como en otras alteraciones de la esfera sexual[2].

Se la relaciona con la insuficiencia lútea y de todos es conocido el síndrome amenorrea-galactorrea, que para algunos sería incluso una manifestación temprana de un adenoma hipofisario, aunque las determinaciones de PROLACTINA fueran en principio normales[5, 31].

En las hiperprolactinemias es muy importante llegar a un diagnóstico etiológico correcto, descartando un origen medicamentoso o endocrino y valorar así si es de causa orgánica o funcional. La posibilidad de que sea de causa tumoral, se acrecienta cuando aparecen cifras séricas superiores a 100 nanogramos/ml., existiendo criterios según distintos autores que relacionan la tasa de PROLACTINA con la existencia o no de un prolactinoma, aunque éste no sea evidenciable ni con los TACS de moderna generación.

Los test funcionales intentan buscar una solución a este problema, tratando de deslindar el origen orgánico o funcional de una hiperprolactinemia por la respuesta o no a los mismos. Muchos son los test utilizados y sus mecanismos de actuación (Fig. 12)[3, 29].

TEST DE ESTIMULACION

- THR ..... acción directa sobre célula lactotropa
- CLORPROMACINA
- SULPIRIDE
- METOCLOPRAMIDA — bloqueantes receptores D.A. hipotalamicos e hipofisarios
- DOMPERIDONE ..... bloqueante receptor D.A. hipofisario

TEST DE FRENACION

- L DOPA ..... agonista D.A.
- BROMOCRIPTINA ..... agonista directo receptor D.A. hipotalámico e hipofisario

SUMARIO

- L DOPA más CARBIDOPA agonista D.A. hipotalámico
- NOMINFESINA ..... agonista indirecto receptor D.A. hipotalámico

(Cabranes J.A., 1983) Fig. 12

Nosotros preferimos utilizar los que actúan únicamente a un solo nivel. Así, entre los de estimulación empleamos el de TRH, que es un factor estimulante de la TSH y que actúa directamente sobre la célula lactotrofa, provocando simultáneamente la descarga de PROLACTINA a la vez que la de la TSH (Fig. 13).

- paciente en reposo y ayunas
- determinaciones basales a menos 30 y 0 min.
- administración de 200 a 400 microgramos de THR i.v.
- extracciones séricas a los 15, 30, 60 y 90 min. considerándose como respuesta positiva la obtención de niveles de 6 a 8 veces superiores a los basales

Fig. 13

Otro test, el de DOMPERIDONE (bloqueante dopaminérgico), actúa directamente a nivel hipofisario provocando la estimulación de la secreción de PROLACTINA (Fig. 14).

- paciente en reposo y ayunas
- determinaciones basales a menos 30 y 0 min.
- administración de 4 mg i.v. de DOMPERIDONE «MOTILIUM».
- determinaciones séricas a los 15, 30, 60 y 90 min.

Fig. 14

La DOPAMINA es un potente inhibidor de la secreción de PROLACTINA, que algunos, incluso la asemejan con el PIF (factor inhibidor de PROLACTINA). Por ello, los test de inhibición suelen ser a base de algún factor dopaminérgico. Estos derivados dopaminérgicos suelen presentar algún efecto secundario y al actuar a nivel hipotalamo-hipófisis, en ocasiones pueden llegar incluso a inhibir la secreción de PROLACTINA del propio tumor.

La NOMIFESINA, inhibe la recaptación axoniana de DOPAMINA, actuando únicamente a nivel suprahipofisario por no existir axones dopaminérgicos en la hipófisis, por lo que no inhibiría los prolactinomas. Esta propiedad y el hecho de no producir efectos secundarios, hacen que constituya hoy día el test de inhibición más empleado (Fig. 15)[22].

- paciente en reposo y ayunas
- determinaciones basales a menos 30 y 0 min.
- administración oral de 200 mg. de NOMINFESINA «ALIVAL».
- determinaciones séricas a los 60, 120, 180, 210 y 240 min.

Fig. 15

SUMARIO

A pesar de todo lo comentado, el diagnóstico diferencial sigue siendo problemático en cuanto que existen tumores que responden a los estímulos y por otro lado hiperprolactinemias «funcionales» que no lo hacen[6].

Por último y brevemente, exponemos algunos ejemplos prácticos de las indicaciones y pautas de las determinaciones hormonales en el diagnóstico hormonal de la infertilidad.

Ante una amenorrea secundaria, valoramos niveles de HCG, PROLACTINA FSH, LH y se realizan los test del eje hipotalamo-hipófisis-gónadas comentados anteriormente (Fig. 16).

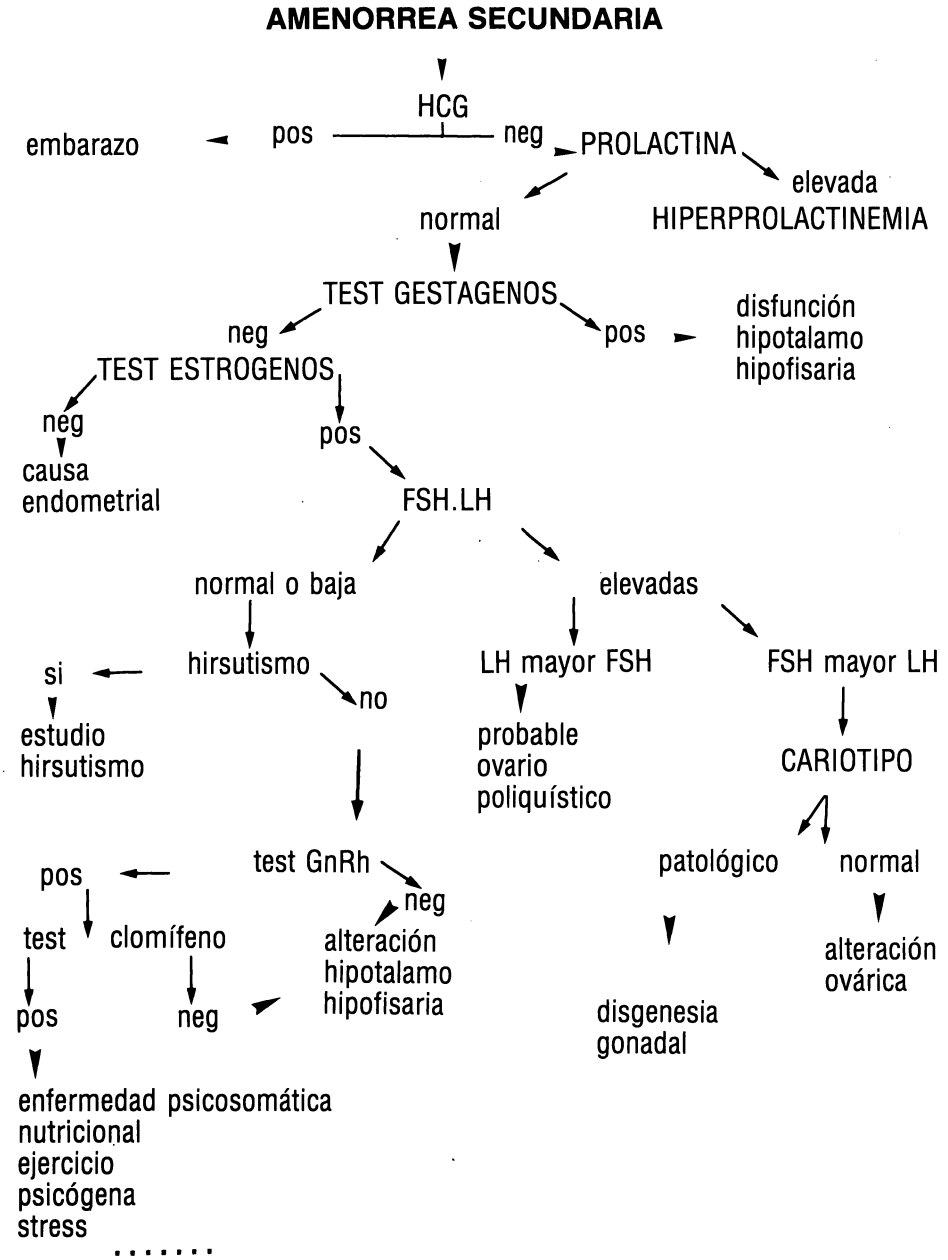


Fig. 16

SUMARIO
SUMARIO

En los casos de estudio del ciclo, es prácticamente imprescindible la toma de temperatura basal para establecer el momento más idóneo para la toma de muestras de las determinaciones hormonales. Medimos PROLACTINA en la primera fase del ciclo, con toma triple de muestras para evitar variaciones de stress y FSH, LH, ESTRADIOL y PROGESTERONA en fase folicular, periovulatoria y fase lútea (Figs. 17, 18 y 19).

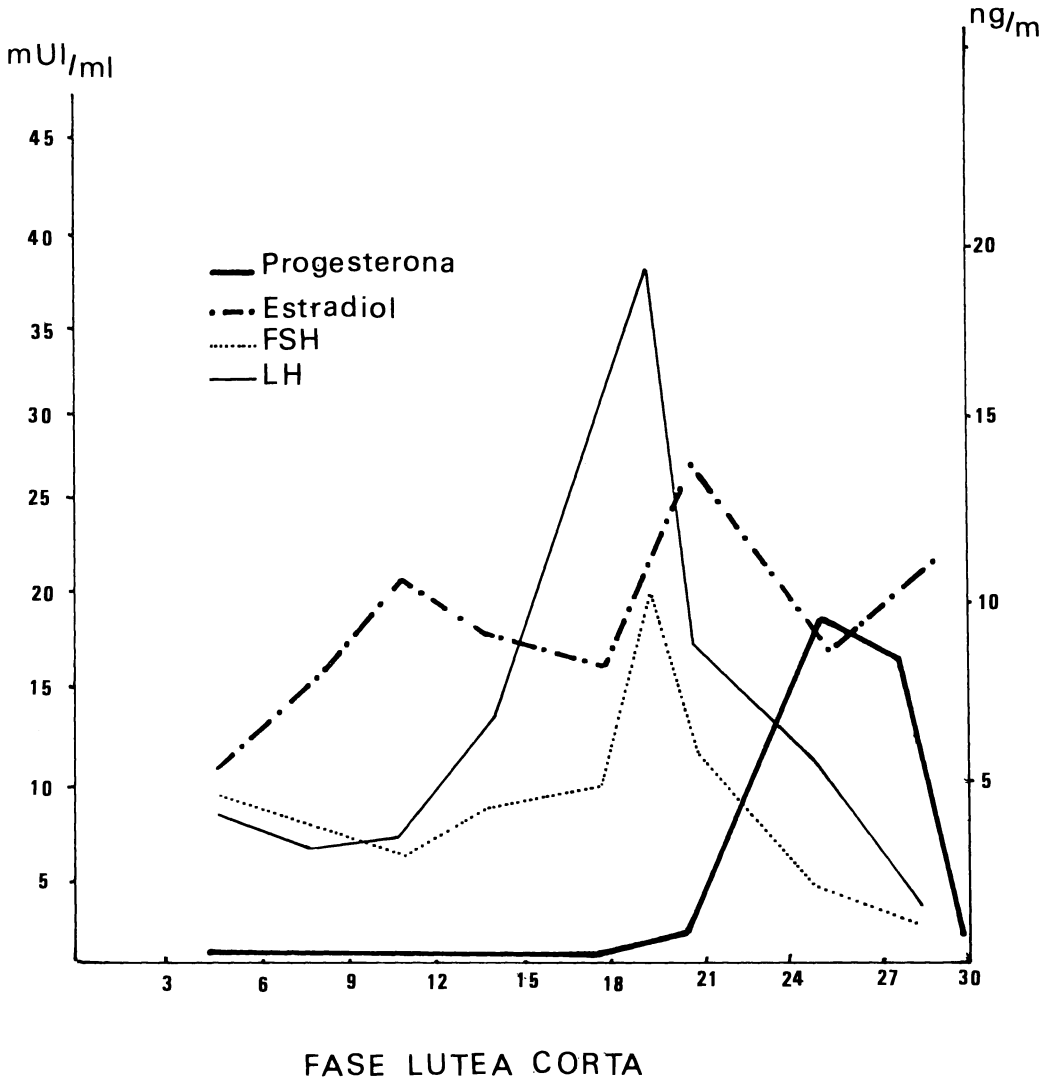


Fig. 17
Fase lútea corta con pico ovulatorio sobre el día 21 y una fase lútea de menos de 10 días.

SUMARIO

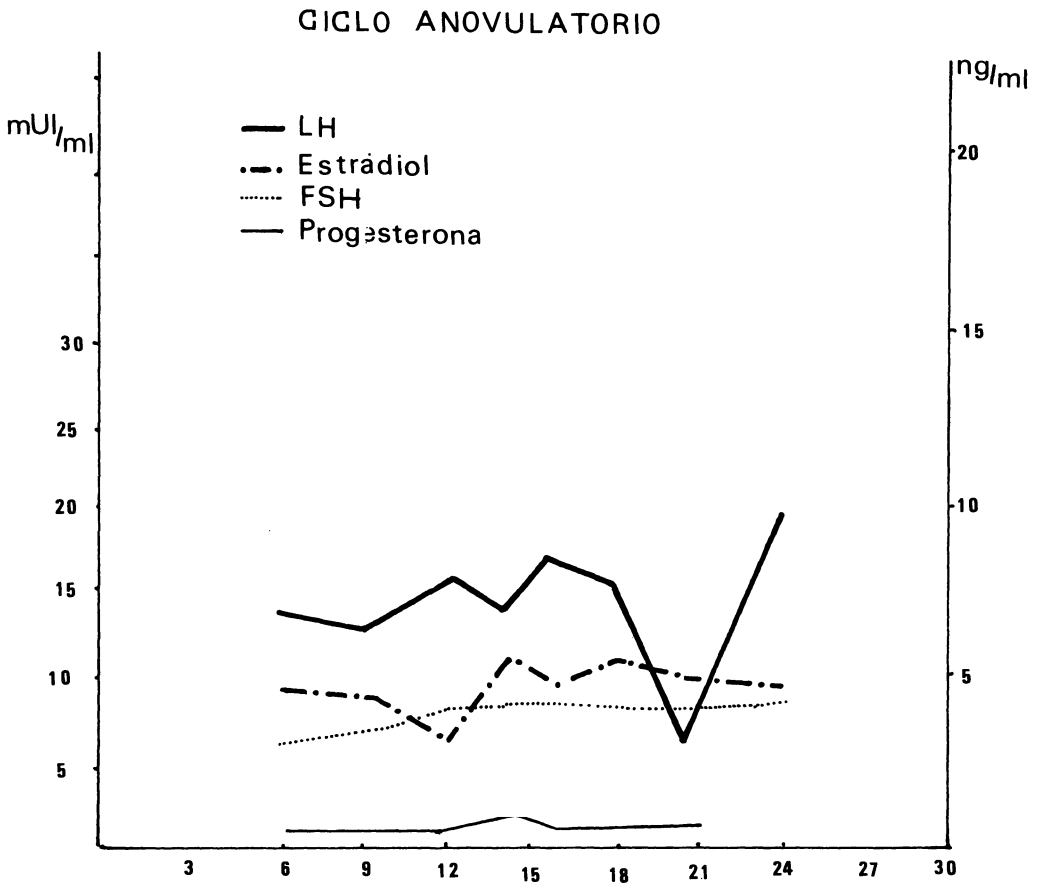


Fig. 18
Ciclo anovulatorio, sin pico ovulatorio, ni subida de PROGESTERONA.

SUMARIO

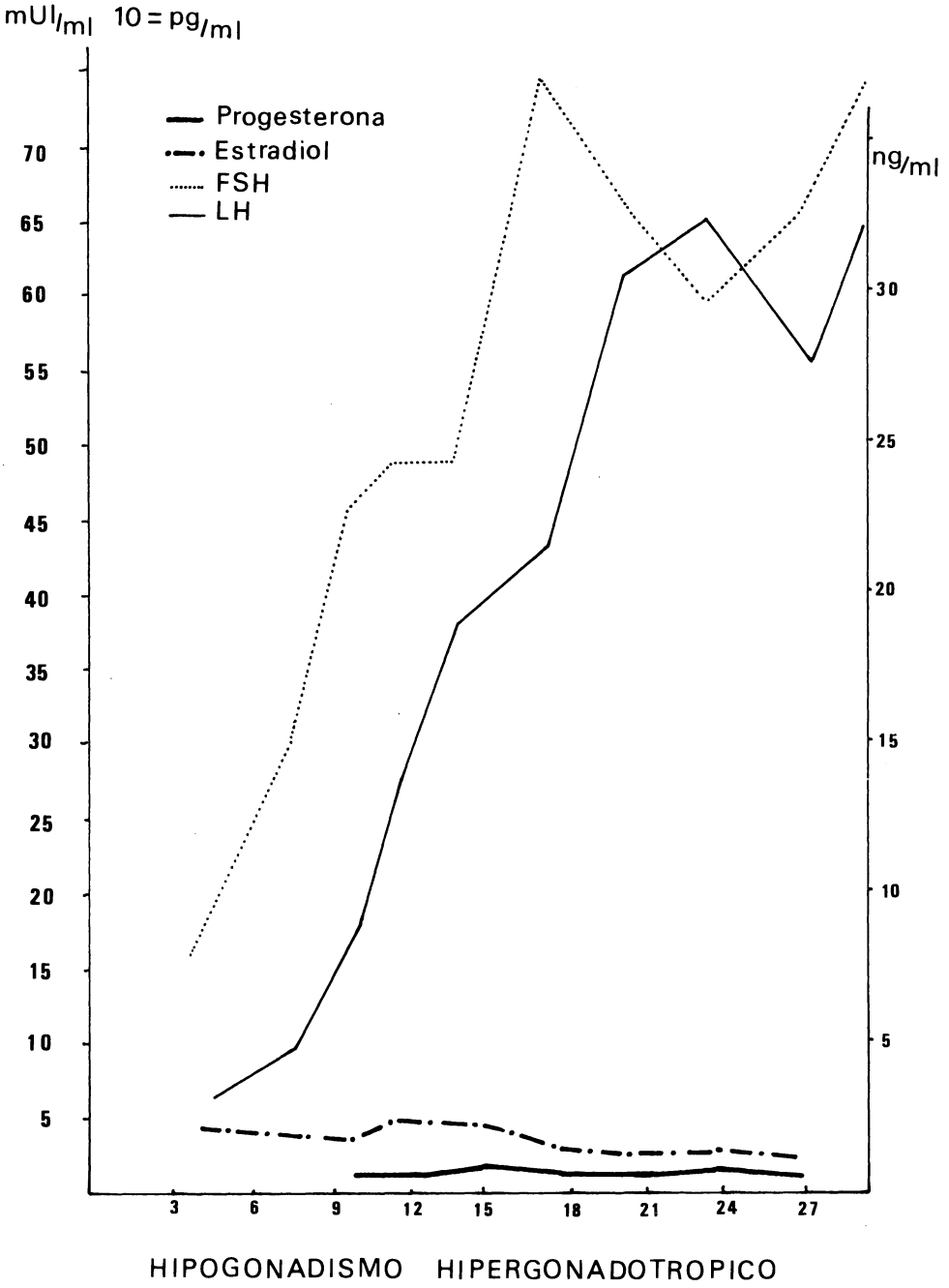


Fig. 19
Hipogonadismo hipergonadotrópico, con elevación de FSH y LH y niveles bajos de ESTRADIOL y PROGESTERONA.

BIBLIOGRAFIA

1. BARDIN, C.W.; ROSS, G.T.; and LPSETT, M.B. Site of action of clomiphene citrate in man: A study of the pituitary-Leydig cell axis. J. Clin. Endocrinol. Metab. 27; 1.558-1.564, 1967.
2. BUVAT, J.; BUVAT-HERBAUT, M.; LENEIRE A.; et al. La prolactinemia en 845 casos de disfunciones sexuales clínicamente idiopáticas. La Presse Medicale ed. esp. 2: 81-84, 1983.
3. CABRANES, J.A.; ALMOGUERA, I.; GALLEGO, R. Diagnóstico diferencial de las hiperprolactinemias mediante exploración funcional. Endocrinología 24-34, 1983.
4. CATT, K.J.; TRAEGER, G.N.. Solid phase radioinmunoassay in antibody coated tubes. Science 158: 1.570-1.572, 1967.
5. CHANG, R.Y.; KEYE, WR. jr; YOUNG jr; et al. Detection, evaluation and treatment of pituitary adenomas in patients with galactorrhea and amenorrhea. Am. J. Obstet. Gynecol. 128: 356, 1977.
6. DRAPIER-FAURE E. Hyperprolactinemie fonctionnelle. Rev. Fr. Gynecol. Obstet. 80; 519-523, 1985.
7. EKINS, R.P. Theoretical aspects of saturation analysis. Review paper. Proceedings of a symposium. Vienna, September 1969; 325-353.
8. FLEURY, B; COURTE, C. Dosage radioinmunologique des hormones folliculostimulante (hFSH) et luteinizante (hlH) humains dans le serum ou le plasma par un methode «2eme anticorps coated-tube». Biologie prospective 5.° Colloque International de Pont a Mousson. Masson ed. 325-328, 1983.
9. FOREST, M.G.; «Pattern of the response of testosterone and its precursors to human chorionic gonadotropin stimulation in relation to age in infants and children». J. Clin. Endocrinol. Metab. 49: 132-173, 1979.
10. GARCÍA DÍEZ, L.C.; CORRALES, J.J.; DÍEZ JARRILLA y col. Niveles de progesterona en suero y plasma seminal: Correlaciones con el seminograma y los niveles de 17 alfa hidroxiprogesterona en suero y semen. Actas Urol. esp. Vol. VIII n.° 4 309-313, 1984.
11. HANING, R.V.; et al. Plasma estradiol is superior to ultrasound and urinary striol glucuronide as a predictor of ovarian hyperstimulation during induction of ovulation with menotropins. Fertility and sterility 40: 31-36, 1983.
12. HUNTER, WM.; and GREENWOOD, F.C. Preparation of iodine 131 labelled growh hormone of high specific activity. Nature 194; 495, 1962.
13. JOB, J.C.; GARNIER, P.E.; CHENSSAIN, J.L.; et al. Elevation of serum gonadotropins (LH and FSH) after releasing hormone (LhRh) injection in normal children and in patients with disorders of puberty. J. Clin. Endocrionol. Metab. 35: 473-476; 1972.
14. KELCH, R.P.; CLEMENS, L.E.; and MARKOVS, M. Metabolism and effects of synthetic GnRh in children and adults. J. Clin. Endocrinol. Metab. 40; 53-61, 1975.
15. KHAEZAELI, M.B.; ENGLAND, B.G.; DIETERLE, R.C.; et al. Developement and characterization of a monoclonal antibody wich distingues the beta-subunit of human chorionic gonadotropin in the presence of the hCG. Endocrinology 109; 1.290-1.292, 1981.
16. KHOLER, G.; MILSTEIN, C. Continous cultures and fused cells secreting antibody of predifinided specificity. Nature; 495-497, 1975.
17. KUBASIK, N.P.; et al. Evaluation of a direct solid phase RIA for progesterone. Clin. Chem. 30: 284-286, 1984.
18. LIPINSKY, M.; HERZENBERG, L. Los hibridomas y sus aplicaciones. Mundo científico 1; 864, 874, 1981.
19. Mc NATTY, K.P. Ciclic changes in antral fluid hormone concentrations in humans. J. Clinic. Endocrinol. Metab. 7; 577, 1978.
20. MARCHALONIS, J.J. An enzimatic method for the trace iodination of inmunoglobines and other proteins. Biochem. J. 13; 299, 1969.
21. MARTÍNEZ, J.L.; ESTÉBANEZ, C.; GARDE, A. Algunas aplicaciones de los Ac. monoclonales al análisis radioinmunométrico. Anales 18; 227-232, 1983.
22. MASSERE, F.; GENAZANNI, A.R.; CAMMANI, F; et al. Test of prolactin sacretion in the diagnosis of hyperprolactinemic states: Nominfesine and domperidone. Fertil. Steril. 35; 149-154, 1981.
23. MESSER, G.M.; Mc NEILLY, A.S.; ANDERSON, D.C.; et al. Hormonal responses to Synthetic LH and FSH hormone releasing hormone in man. Brithish Medical Journal 3; 267-271, 1972.

SUMARIO

24. MIDGLEY, A.R., jr; JAFFE, R.E. Regulation of human gonadotropins: X. Episodic fluctuation of LH during the menstrual cicle. J. Clin. Endocrinol. Metab. 33; 962-969, 1971.
25. MONNE, J.; RUIBAL, A.; DOMENECH, F.M. Teoría y práctica del Radioinmunoanálisis (I y II) Med. Clin. 71; 323, 1978.
26. NICKOLOFF, E.; THORELL, J.L. A hospital program for radioinmunoassay quality control. In quality control in Nuclear Medicine. Rhodes BA ed. St. Louis, CV Mosby, pp. 397-408, 1977.
27. READ, G.F.; WILSON, D.W.; HUGHES, I.A. et al. The use of salivary progesterone assays in the assessment of ovarian functin in postmenarcheal girls. J. Endocrinol. 102; 265-268, 1984.
28. ROSEMBERG, E. Inmunoreactivity of Standards and reference preparations used in the radioinmunoassay of follicle stimulating and luteinizing hormons in serum. J. Clin. Endocrinol. Metab. 48; 163, 1979.
29. SALVADOR, J.; RODRÍGUEZ ARNAO, M.D.; DIÉGUEZ, C.; et al. Problemática actual en el diagnóstico diferencial de la hiperprolactinemia. Rev. Med. Univ. Nav. XXVII 131-138, 1983.
30. SANTEN, R.J.; BARDIN, C.W. Episodic luteinizing hormone secretion in man, pulse, analisis, clinical interpretation, physioligc mechanismes. J. Clin. Invest. 52; 2.616-2.628, 1973.
31. SEPPELE, M.; HIRVONEN, E; et al. Hyperprolactine and luteal insufficency. Lancet 1; 229, 1976.
32. SYNDER, P.J.; BIGDELL, T.; GARDNER, D.F. Gonadal function in fifty man with untreated pituitary adenoms. J. Clin. Endocrinol. Metab. 48; 309-314, 1979.
33. VAITUKAITS, J.; ROBBINS, J.B.; NIESCHOLAG, E. et al. «A method for producing specific antisera with small doses of inmunogen. J. Clin. Endocrinol. Metab. 33; 988, 1971.
34. WANG, C.F.; LASLEY, B.L.; LEIN, A. et al. The functional changes of the pituitary gonadotrophs during the menstrual cycle. J. Clin. Endocrinol. Metab. 42; 718-728, 1975.
35. YALOW, R.S.; and BERSON, S.A. Imnunoassay of endogenous plasma insulin in man. J. Clin. Endocrinol. Metab. 39; 1.157, 1960.
36. ZIOLA, B.R.; MATIKAINEN, M.T.; SALMI, A. Polysterene balls as the solid phase of a double antibody radioinmunoassay for human serum albumin. J. Inmunol. Method. 15; 309-317, 1977.

SUMARIO