

CONTRIBUCIONES ORIGINALES

## ALTERACIONES GINECOENDOCRINAS EN LA ADOLESCENCIA Y EN LA PUBERTAD \*

ARTURO ZÁRATE †

*Los trastornos ginecoendocrinos de la adolescencia reclaman toda la acuciosidad del médico, con el objeto de reconocer lo más tempranamente posible su naturaleza y así proporcionar el tratamiento adecuado para lograr una feminización correcta y una vida sexual normal en el futuro. También requieren de orientación psicológica, que prevenga posibles trastornos secundarios de la personalidad.*

Los trastornos que se presentan en la mujer durante la adolescencia y la pubertad siempre despiertan un gran interés y con mucha frecuencia se interpretan inadecuadamente. Es una época en la cual la paciente sale del dominio del pediatra y aún no ha alcanzado la edad para ser estudiada por el internista. Debido a que los trastornos involucran fundamentalmente el desarrollo sexual y la menstruación, es el ginecólogo quien con mayor frecuencia debe estudiar y tratar los problemas de la adolescencia.

\* Presentado en la sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, celebrada el 20 de octubre de 1971.

† Hospital de Gineco-Obstetricia No. 1, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Se entiende por adolescencia el periodo que comprende desde el inicio de la maduración sexual hasta la primera menstruación o pubertad que es la época en que se completa la diferenciación sexual. En este periodo se realizan numerosos cambios y ajustes endocrinos, cuyo mecanismo íntimo aún tiene muchos puntos oscuros pero que han sido motivo de gran atención en los últimos años. Antes de entrar de lleno en este capítulo resulta conveniente analizar algunas situaciones especiales.

### Diferenciación sexual

En términos muy generales y resumidos, la diferenciación sexual es el resultado de cuatro estadios sucesivos.

1. *Diferenciación gonadal*, que se realiza aparentemente por la influencia del componente cromosómico del individuo. En el caso de tratarse de un sujeto con un componente cromosómico 46,XY y por lo tanto destinado a ser un hombre, la gónada indiferencial que se encuentra en la raíz dorsal del mesenterio, sufre cambios alrededor de la cuarta semana de la vida fetal, consistentes en atrofia de su porción cortical y proliferación de la medular, formándose así un testículo. En cambio, cuando el componente cromosómico es 46,XX, los cambios en la gónada primitiva se realizan un poco más tarde que en el caso anterior y consisten en la atrofia de la porción medular y un desarrollo de la cortical constituyéndose así el ovario.<sup>1</sup>
2. *Diferenciación de los genitales internos*. El feto contiene dos tipos de estructuras: los conductos de Müller y los de Wolff, los cuales darán origen

a los genitales internos de uno u otro sexo, dependiendo de la presencia o no de testículo. Cuando hay testículo, se secreta un factor de naturaleza aún desconocida lo cual produce una desaparición de los conductos de Müller y un desarrollo de los de Wolff, dando así origen a genitales internos del sexo masculino. En ausencia de testículo, haya o no ovario, las estructuras de Müller dan origen a las trompas de Falopio, al útero y al tercio superior de la vagina, atrofiándose simultáneamente los conductos de Wolff.

3. *Diferenciación de los genitales externos*. Esta etapa depende directamente del efecto de los andrógenos sobre los genitales externos primitivos haciendo que adquieran características masculinas. En ausencia de una acción andrógena, independientemente de la composición cromosómica y de la naturaleza de la gónada, el desarrollo de los genitales externos es de tipo femenino.
4. *Pubertad*, o sea la culminación de la diferenciación sexual. En esta época se instala activamente la unidad hipotálamo-hipófisis-ovario (fig. 1).

### Fisiología de la pubertad

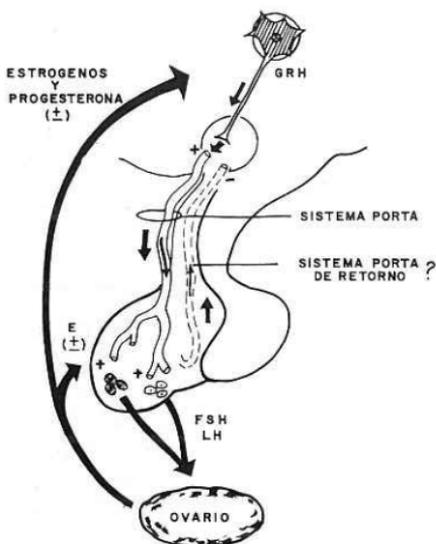
Aunque se han propuesto innumerables mecanismos y explicaciones para la instalación de la pubertad, en todos se encuentran dudas y hasta la actualidad permanece oscuro este fenómeno biológico.

Desde antes de la pubertad parece existir una interrelación activa de la unidad hipotálamo-hipófisis-ovario, como lo indican observaciones recogidas en experimentos en animales y estudios en el hu-

mano.<sup>2</sup> En parejas de roedores, en unión parabiótica, la castración de un animal origina pubertad temprana en el otro, la cual se puede inhibir con la administración de estrógenos. Además en los animales, se ha encontrado que el ovario pasa por dos fases, una temprana durante la cual el ovario parece ser insensible a las gonadotropinas, y otra posterior en la que la gónada responde al estímulo. En algunas especies, en particular las aves, se ha encontrado relación entre la instalación de la pubertad y la epífisis.

Durante la etapa prepúber del humano se ha demostrado, tanto en la orina como en la sangre, que existen gonadotropinas circulando,<sup>3</sup> siendo de mayor concentración la hormona estimulante del folículo (FSH) en relación con la hormona luteinizante (LH), y aunque estas hormonas van aumentando con la edad, muestran pocas fluctuaciones diarias. Por otro lado la observación de que durante la etapa prepuberal la administración de hormona hipotalámica liberadora de LH produce una secreción de gonadotropinas y que en cambio el clomifén no tiene tal efecto,<sup>5</sup> hace concluir tentativamente que el inicio de la pubertad se manifiesta como un aumento en la secreción de gonadotropinas, especialmente LH, con punto de partida en el hipotálamo pero sin saberse cuál es el "iniciador" y la especulación radica solamente en si éste proviene de centros nerviosos superiores o bien de los ovarios.

La primera menstruación menarca es la manifestación clínica evidente de una interrelación hipotálamo-hipófisis-ovario completamente desarrollada. Al principio las menstruaciones son irregulares y así permanecen hasta que se instala la ovulación.



1. Representación esquemática de la unidad hipotálamo-hipófisis-ovario en la edad reproductiva.

## Trastornos endocrinos en la adolescencia

Los principales trastornos que se observan en la adolescencia son:

- I. Falla en la presentación de la pubertad
- II. Pubertad temprana
- III. Virilismo asociado a la pubertad
- IV. Amenorrea primaria con desarrollo sexual

### I. AUSENCIA DE PUBERTAD

Una falla para presentarse la última etapa del desarrollo sexual puede obedecer fundamentalmente a tres causas:

1. Trastorno en la secreción de gonadotropinas
2. Alteración gonadal

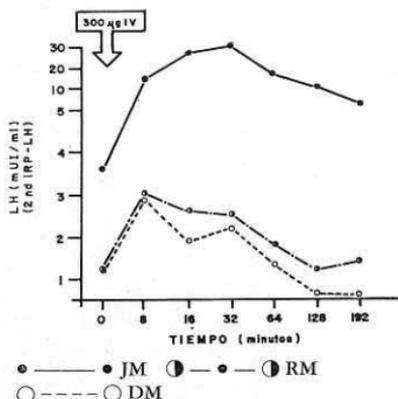
3. Insensibilidad de los tejidos efectores a las hormonas

1. *Anormalidad en la secreción de gonadotropinas.* Esto se puede observar en casos de tumor hipofisario en el que hay una destrucción de las células productoras de FSH y LH (fig. 2) y frecuentemente puede ser la primera manifestación de una neoplasia adenohipofisaria.<sup>4</sup> También se han descrito lesiones tumorales de asiento hipotalámico asociadas a un infantilismo sexual, aunque el craneofaringioma sigue siendo el tumor que más ocasiona hipogonadismo en niñas.

Existe otra entidad que sin que pueda demostrarse una lesión orgánica, cursa con ausencia selectiva de gonadotropinas hipofisarias, a la que se conoce como deficiencia selectiva de gonadotropinas y que frecuentemente tiene un carácter familiar. Cuando afecta a personas del sexo masculino, se asocia frecuentemente con anos-



2 Radiografía de la silla turca que muestra un tumor intraselar. Nótese el doble piso y la erosión de la pared posterior de la silla.



3 Determinación de hormona luteinizante en plasma después de la administración de LH-RH en tres pacientes con deficiencia selectiva de gonadotropinas.

mia y criptorquidia; en cambio en la mujer los trastornos en el olfato son excepcionales.<sup>5</sup> Durante mucho tiempo se ignoró la naturaleza del trastorno y hasta recientemente se ha encontrado que la administración de hormonas hipotalámicas liberadoras de LH es capaz de producir un estímulo sobre la adenohipófisis con la consecuente secreción de FSH y LH (fig. 3). Esta observación, aunada al hecho de que el clomifén no tiene el mismo efecto, sugiere que se trata de un trastorno hipotalámico.<sup>6</sup> El tratamiento de este problema se ha tornado muy simple en la actualidad, puesto que la feminización se puede lograr adecuadamente con el uso de estrógenos y la ovulación con fines de embarazo se consigue tanto con hormonas hipotalámicas como con gonadotropinas exógenas.

2. *Alteración gonadal.* Cualquier trastorno que impida el desarrollo gonadal provoca un hipogonadismo que frecuentemente se descubre hasta la adolescencia.

Las variedades más frecuentes son las siguientes:

a) Disgenesia gonadal con fenotipo de Turner. Aparentemente la falta de un cromosoma sexual explica que no se formen las gónadas; por tal motivo se desarrollan subsecuentemente las estructuras de Müller y los genitales externos son de tipo femenino. La alteración cromosómica también acarrea malformaciones somáticas congénitas que permiten hacer el diagnóstico, junto con el análisis citogenético, prácticamente desde el nacimiento. El tratamiento se restringe a la administración de una terapéutica de sustitución con estrógenos y la advertencia de la imposibilidad de fertilidad.

b) Disgenesia gonadal pura. En ocasiones no se llega a formar la gónada, a pesar de que el sujeto posea una composición cromosómica completa. En tales casos, el desarrollo del individuo, independientemente del cariotipo que posea, sigue la línea femenina y debido a la ausencia de malformaciones congénitas, el diagnóstico no se realiza hasta que la paciente asiste a consulta por la falta de pubertad (fig. 4). La demostración de ausencia de gónadas mediante estudios radiológicos o endoscópicos confirma el diagnóstico, el que de inmediato obliga a que se instituya medicación hormonal sexual sustitutiva para feminizar y provocar sangrados menstruales, lo cual psicológicamente ayuda mucho a la paciente.<sup>7</sup>

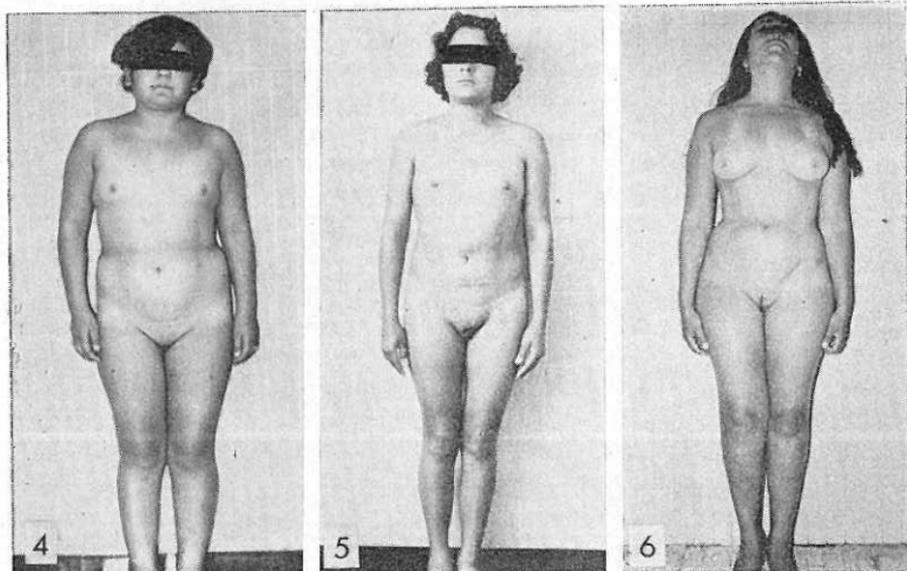
c) Disgenesia gonadal mixta. Esta entidad representa un trastorno muy importante en la diferenciación gonadal que muestra muchas variantes, ya que puede tratarse de: 1) ausencia gonadal en un lado y testículo u ovario en el otro lado, y 2) neoplasia gonadal de un lado y gónada diferenciada del lado contralateral.

Las características de los genitales internos dependerán de la variedad de que se trate y los genitales externos habitualmente presentan características de ambos sexos. Las características clínicas relevantes, que inclusive permiten hacer el diagnóstico, son un individuo con fenotipo femenino, infantilismo sexual y clitoromegalia (fig. 5). La demostración de cromatina sexual negativa o cariotipo 46,XY confirma el diagnóstico. En estos casos, la posibilidad de existencia de neoplasias malignas en la gónada disgénica hace imperativo practicar una laparotomía para extirpar ya sea el vestigio de gónadas o bien el tumor ya existente.<sup>8</sup> También se debe efectuar clitorotomía e instituir tratamiento con estrógenos.

3. *Insensibilidad de los tejidos efectoros.* Existen dos condiciones en las cuales se ha podido establecer una falla del tejido efector al efecto de una hormona:

1. Síndrome de testículo feminizante
2. Insensibilidad ovárica al estímulo trópico

1. El cuadro clínico característico del síndrome de testículo feminizante consiste en un individuo con buen desarrollo mamario, ausencia de vello sexual, infantilismo de genitales externos, vagina que termina en "fondo de saco" y en algunos casos la presencia de tumoración, ya sea en los labios mayores o en las regiones inguinales, en ocasiones acompañados de hernia (fig. 6). El motivo más frecuente de consulta es por amenorrea primaria así como por esterilidad y dispareunia. El análisis citogenético revela cromatina sexual negativa y cariotipo 46,XY. En estos casos existen testículos que son capaces de producir la sustancia que inhibe a las estructuras de Müller, y aunque también



4 Paciente con disgenesia gonadal, de talla baja e infantilismo sexual 5 En la disgenesia gonadal mixta se encuentra una talla alta, sin desarrollo mamario, escaso vello pubiano, y se alcanza a distinguir la clitoromegalia. 6 Se puede observar el crecimiento mamario contrastando con la ausencia de vello sexual y el infantilismo genital. También se observa la cicatriz de una hernioplastia izquierda. Todos estos datos comunes en el síndrome de testículo feminizante.

secretan andrógenos, aparentemente los tejidos del organismo son insensibles a su efecto. Aunque se ha propuesto que el padecimiento resulta de un defecto enzimático que impide la conversión de testosterona a una forma activa, aún existen puntos oscuros a este respecto.<sup>9</sup> El tratamiento consiste en la extirpación de los testículos y en la administración de estrógenos; en ocasiones, también es necesario realizar plastia de la vagina. Este tipo de pacientes llega a tener una vida marital normal.

2. Insensibilidad del aparato folicular al estímulo. Es un padecimiento aún mucho más raro, ya que sólo existen unos

cuantos casos descritos en la literatura médica.<sup>10</sup> Se trata de pacientes con amenorrea primaria e infantilismo sexual con gonadotropinas hipofisarias elevadas pero con ovarios de tipo prepuberal. El diagnóstico se confirma cuando la administración de gonadotropinas exógenas tampoco es capaz de ejercer un efecto sobre los ovarios. Aunque se han invocado varias teorías para explicar el trastorno, una de tipo inmunológico es la que ha recibido mayor atención. En la actualidad, el único tratamiento disponible es la terapéutica de sustitución con estrógenos adicionados con progesterona para inducir sangrados menstruales. La esterilidad es incurable.

## II. PUBERTAD TEMPRANA

Es difícil definir la pubertad temprana por la gran variación que existe en cuanto a la edad de aparición de la pubertad. La pubertad temprana se puede considerar arbitrariamente como la aparición de desarrollo mamario y vello sexual antes de los 8 años de edad o por la ocurrencia de menarquía antes de los 9 años. La pubertad temprana habitualmente produce cambios muy significativos en el desarrollo psicológico y físico del niño. El desarrollo temprano de las características sexuales secundarias y la activación prematura del ciclo menstrual pueden ocasionar trastornos en el desarrollo de la personalidad. Generalmente se aceptan dos tipos de pubertad temprana: la verdadera y la falsa. En la pubertad temprana "verdadera" se presentan, en la misma forma y secuencia, los cambios que ocurren en la pubertad normal. Este trastorno es más frecuente en las niñas y puede obedecer a muchas causas. En la "falsa" pubertad temprana, se presenta una maduración de los genitales externos y desarrollo prematuro de los caracteres sexuales secundarios; sin embargo, el ovario no alcanza su madurez y por consiguiente, no hay ovulación. Esta variedad de pubertad temprana puede ser de dos tipos: 1) isosexual, y 2) heterosexual, de acuerdo con las características sexuales que se encuentran y por lo tanto del tipo de hormona circulante.

Una clasificación de pubertad temprana puede ser la siguiente:

### I. Verdadera

#### A. Constitucional

#### B. Asociada a otra patología

1. Displasia fibrosa poliostótica
2. Hipotiroidismo juvenil

### C. Lesión del sistema nervioso central

- a) postencefalitis o postmeningitis
- b) hidrocefalo
- c) lesión traumática
- d) tumoral (pinealoma, hamartoma, granuloma)
- e) encefalopatía degenerativa
- f) esclerosis tuberosa
- g) enfermedad de von Recklinghausen
- b) aracnoiditis quística

## II. Falsa

### A. Por aumento de hormonas sexuales

#### 1. Isosexual

- a) Neoplasia ovárica (teca granulosa, teratoma, coriocarcinoma)
- b) Ingestión de estrógenos

#### 2. Heterosexual

- a) Neoplasia suprarrenal
- b) Hiperplasia suprarrenal congénita
- c) Ingestión de andrógenos

### B. Aumento de la sensibilidad del órgano efector

1. Telarquía temprana
2. Pubarquía temprana

*Pubertad temprana constitucional.* Es más frecuente en las niñas y en ocasiones se ha encontrado con carácter familiar. El diagnóstico de este trastorno es siempre después de haber excluido patología orgánica, aunque no resulta infrecuente que se encuentren ovarios de tipo poliquistico. Si bien el desarrollo sexual se ha adelantado, en cambio el desarrollo dental, psi-

cológico e intelectual están de acuerdo con la edad cronológica. El desarrollo óseo, bajo la influencia hormonal, se adelanta y las personas terminan siendo de talla baja. La fertilidad y la menopausia son semejantes a las de las mujeres normales.<sup>11</sup>

*Displasia fibrosa poliostótica.* Este padecimiento se caracteriza por lesiones óseas diseminadas y placas cutáneas de color café y puede acompañarse en 40 por ciento de los casos de pubertad temprana. La explicación para tal asociación se desconoce y todos los exámenes hormonales que se han realizado han resultado normales.<sup>12</sup>

*Mixedema.* Aunque en la mayor parte de los casos de mixedema existe retardo en el desarrollo sexual, en raras ocasiones el hipotiroidismo primario se asocia con pubertad temprana, galactorrea e hiperpigmentación. Se ha propuesto en tales casos que la falla tiroidea ocasionaría un aumento en la secreción de TSH y esto a su vez una hipersecreción total adenohipofisaria.<sup>13</sup>

*Lesión en el sistema nervioso central.* Aunque la patología responsable es muy variada, el común denominador es una secreción de gonadotropinas hipofisarias que estimulan al ovario. Para hacer el diagnóstico, es necesario recurrir a todo el arsenal de pruebas radiológicas y neurológicas.

Merece un comentario especial, por el interés que ha despertado, la asociación de tumores de la pineal con pubertad temprana. En una revisión de la literatura se encontró que en realidad esos tumores no eran de origen pineal sino teratomas que se originaban de las estructuras de sostén de la pineal. Posteriormente se demostró que la pineal produce melatoni-

na, una hormona derivada de la serotonina. El mecanismo patógeno por el cual se produce pubertad temprana con tumores de la pineal o de sus estructuras de sostén, no se ha aclarado. El efecto pudiera no estar relacionado con la actividad hormonal de la glándula, sino ser consecuencia de un efecto físico del tumor sobre el hipotálamo posterior. Todavía no se ha podido explicar por qué los tumores de la pineal que se asocian con pubertad temprana sólo han ocurrido en el sexo masculino.<sup>14</sup>

*Seudopubertad por aumento de las hormonas sexuales.* Los tumores ováricos son la primera causa a considerar en el diagnóstico diferencial deseudopubertad isosexual. Estos tumores son raros y aún más el hecho que posean actividad endocrina. Los tumores de la teca granulosa habitualmente son de gran tamaño y por lo tanto muy aparentes en el abdomen y en la exploración rectal; producen grandes cantidades de estrógenos que frecuentemente dan lugar a cuadros de sangrado vaginal muy importante. Las gonadotropinas hipofisarias se encuentran ausentes en estos casos. Estos tumores son habitualmente benignos. En cambio, cuando se trata de un coriocarcinoma, éste exhibe gran malignidad; la determinación de hormona coriónica ayuda en el diagnóstico diferencial.

En los casos deseudopubertad heterosexual, los tumores suprarrenales y la hiperplasia suprarrenal se caracterizan por un cuadro clínico de pseudohermafroditismo, en que es posible demostrar una excreción elevada de 17-cetosteroides y de pregnantriol. Finalmente, la ingestión de drogas con actividad hormonal se debe tener siempre en cuenta para el diagnóstico diferencial. Los niños pueden ingerir

accidentalmente estrógenos prescritos a los adultos, pero también existen algunos medicamentos que se han contaminado con estrógenos y así se han comunicado casos de pubertad temprana después de la ingestión de la hidrazida del ácido isonicotínico y de vitaminas. También se ha observado frecuentemente pseudopubertad heterosexual con el uso de drogas anabólicas esteroideas.

#### *Hipersensibilidad del organismo efector.*

La telarquía temprana consiste en cierto desarrollo mamario, pero no se acompaña de otros signos de maduración sexual; tampoco se encuentran gonadotropinas ni estrógenos circulantes. La telarquía persiste hasta la época de la pubertad y no modifica el tiempo de aparición de ésta.

El desarrollo prematuro del vello sexual se conoce como pubarquía temprana y no se acompaña de otros signos de madurez sexual. Tampoco existe hirsutismo ni clitoromegalia. Los exámenes hormonales de laboratorio no muestran anomalías ni la edad ósea está acelerada.

#### *Tratamiento de la pubertad temprana.*

El tratamiento de la pubertad temprana depende de la naturaleza del trastorno y de la edad en que consulta la niña. En la telarquía temprana no se debe instituir tratamiento médico ni hacer estudios extensos puesto que la condición es benigna. Lo mismo se aplica a la pubarquía temprana. Debe administrarse tratamiento etiológico con cortisona y con tiroides en casos de hiperplasia suprarrenal congénita y mixedema respectivamente. Los tumores ováricos, suprarrenales e hipofisarios y del sistema nervioso deben extirparse según sea el caso. La pubertad temprana de tipo constitucional se ha tratado en los



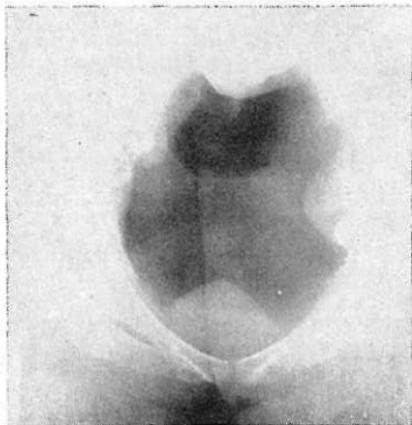
7 Obsérvese la magnitud de la clitoromegalia y la vagina estrecha en este caso de pseudohermafroditismo masculino.

últimos años, basándose en el principio de que una sustancia que inhiba a las gonadotropinas hipofisarias indirectamente, hace desaparecer las manifestaciones de actividad ovárica secundaria. Así, se ha usado extensamente, aunque con resultados variables, un progestágeno potente, el acetato de medroxiprogesterona.

También merece comentario especial un aspecto que no debe descuidarse, el manejo psicológico de las pacientes con pubertad temprana y así evitar los trastornos de la personalidad que habitualmente se instalan en estas niñas.

### III. SÍNDROME VIRILIZANTE

Estrictamente, no se trata de un problema de la adolescencia ya que en general,



8 Nótese en la pelvineumografía la ausencia de imagen uterina y se alcanzan a visualizar las gónadas a los lados de la excavación pélvica.

se trata de casos en que el virilismo está presente desde el nacimiento, pero por no habersele prestado atención o haber ido progresando en importancia, es hasta la adolescencia, cuando al no aparecer la menarquía se lleva a cabo la consulta médica. En tales casos, se puede tratar de disgenesia gonadal mixta, de hermafroditismo, o de hiperplasia suprarrenal congénita moderada. Por otro lado, el virilismo súbito en la adolescencia puede originarse por un tumor suprarrenal u ovárico. La intensidad de la virilización puede ser muy variable: 1) hirsutismo y clitoromegalia como ocurre en los tumores y en la hiperplasia suprarrenal, y 2) clitoromegalia aislada, como en la disgenesia gonadal mixta (fig. 7), en tumores de gónada disgenética, y en el hermafroditismo verdadero. En todos estos casos, la fisiopatogenia se explica por la presencia de andrógenos circulantes en cualquier época de la vida intrauterina o después del nacimiento. El tratamiento

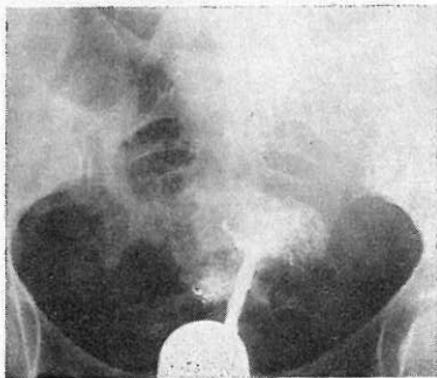
consiste en la extirpación del clítoris y el acondicionamiento para una vida social y sexual de acuerdo con el sexo femenino.

#### IV. AMENORREA PRIMARIA Y DESARROLLO SEXUAL NORMAL

En ocasiones, raras por cierto, la mujer presenta desarrollo de sus caracteres sexuales secundarios, pero la menarquía no hace su aparición. En tales circunstancias se debe sospechar falla del órgano efector, el útero, y el diagnóstico se confirma cuando, con himen perforado, la administración de un ciclo con estrógenos y progesterona no produce un sangrado por privación hormonal. Dos son los padecimientos con tales características:

1. Ausencia congénita del útero (anomalía mülleriana)
2. Destrucción del endometrio

1. *Anomalías müllerianas.* Se trata de un defecto congénito, de naturaleza des-



9 La histerosalpingografía muestra datos compatibles con tuberculosis endometrial y tubaria, inclusive con salida del medio de contraste a los linfáticos.

conocida, y aparentemente no relacionado con trastornos cromosómicos. La anomalía puede afectar también a los oviductos y al tercio superior de la vagina. El diagnóstico se realiza fácilmente mediante pelvineumografía (fig. 8). En estos casos, los ovarios funcionan normalmente y se puede demostrar inclusive la presencia de ovulación.<sup>15</sup> Cuando involucra a la vagina, es motivo frecuente de dispareunia y entonces se hace necesaria una plastia quirúrgica de la misma.

2. *Lesión endometrial.* La tuberculosis genital que habitualmente se inicia en las trompas puede alcanzar al endometrio y destruirlo desde su capa basal (fig. 9). El pronóstico, en cuanto a la recuperación después de tratamiento antifímico, es muy malo y esto hace que la amenorrea persista y la fertilidad sea nula.<sup>16</sup>

#### REFERENCIAS

- Zárate, A.; Estevez, R.; Ortiz, J., y Castelazo-Ayala, L.: *Amenorrea primaria ocasionada por trastornos en el desarrollo genital intrauterino. I. Disgenesia gonadal y anomalias müllerianas.* Ginec. Obstet. Mex. 28:111, 1970.
- Odell, W. O., y Moyer, D. L.: *Physiology of Reproduction.* St. Louis, C. V. Mosby Co. 1971, p. 95.
- Guyda, H. J.; Johanson, A. J.; Migeon, C. J., y Blizzard, R. M.: *Serum luteinizing hormone by radioimmunoassay in disorders of adolescent sexual development.* Pediat. Res. 3:533, 1969.
- Zárate, A.; Canales, E. S.; Ruiz, F., y Castelazo-Ayala, L.: *Postpuberal isolated gonadotrophin deficiency with later evidence of pituitary enlargement.* Inter. J. Gynaec. Obstet. 9:155, 1971.
- Zárate, A.; Kastin, A. J.; Canales, E. S.; Arimura, A.; Soria, J., y Schally, A. V.: *Pituitary responsiveness in familial hypogonadism. Effect of luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) in three affected siblings.* Ann. Int. Med. En prensa.
- Zárate, A.; Kastin, A. J.; Arimura, A.; Canales, E. S.; Miller, M. C., y Schally, A. V.: *Response to porcine LH-RH in familial gonadotrophin deficiency.* Clin. Res. 20:446, 1972.
- Zárate, A.; Estevez, R.; García Reyes, J. A., y Castelazo-Ayala, L.: *Hallazgos clínicos, histológicos y citogenéticos en un caso de disgenesia gonadal pura.* Rev. Invest. Clin. 20:101, 1968.
- Zárate, A.; Karchmer, S.; Estevez, R., y Tetter, J.: *Gonadal dysgenesis with isolated clitoromegaly, XY karyotype and bilateral gonocystoma with massive Leydig cell hyperplasia.* Amer. J. Obstet. Gynaec. 110:875, 1971.
- Zárate, A.; Karchmer, S.; Gómez, E.; Estevez, R., y García Reyes, J. A.: *Pseudohermafroditismo masculino. Estudio endocrino, histológico y citogenético de dos casos de testículo feminizante.* Rev. Invest. Clin. 22:53, 1970.
- Zárate, A.; Valenzuela, S., y Canales, E. S.: *Hipogonadismo ocasionado por insensibilidad ovárica al estímulo gonadotrópico.* Ginec. Obstet. Mex. 28:409, 1970.
- Cohen, R. A.; Wurtman, R. J.; Axelrod, J., y Snyder, S. H.: *Some clinical, biochemical and physiological actions of the pineal gland.* Ann. Int. Med. 61:1444, 1964.
- Albright, F., y Reifenstein, E. C.: *The parathyroid glands and metabolic bone disease. Selected studies.* Baltimore, Williams & Wilkins Co., 1948.
- Van Wyk, J. J., y Grumbach, M.: *Syndrome of precocious menstruation and galactorrhea in juvenile hypothyroidism; an example of hormonal overlap in pituitary feedback.* J. Pediat. 57:416, 1960.
- List, C. F.; Dowman, C. E.; Bagchi, B. K., y Bebin, J.: *Posterior hypothalamic hamartomas and gangliomas causing precocious puberty.* Neurology. 8:164, 1964.
- Ricaud, L.; Canales, E. S.; Ayala, L., y Zárate, A.: *La ausencia de estructuras müllerianas y su repercusión sobre la función ovárica. Estudio endocrino y citogenético.* Ginec. Obstet. Mex. 29:281, 1971.
- Salas, D.; Garcilazo, J., y Zárate, A.: *La utilidad de la histerosalpingografía en el diagnóstico y determinación de la evolutividad de la tuberculosis endometrial.* Ginec. Obstet. Mex. 26:67, 1969.

Las consultas de asistencia prenatal, despistando oportunamente en las embarazadas que a ellas concurren los signos de hipertensión o de eliminación renal defectuosa, son el medio adecuado para disminuir esta causa de feto-mortalidad, porque permiten corregir oportunamente los trastornos que más tarde son irremediables. En las maternidades parisienses el porcentaje de eclámpticas el año de 1925 fué 25% en relación a las observadas en 1900. Leyendo las historias clínicas de los servicios de maternidad del Hospital General de esta ciudad, sorprende no encontrar, sino como excepcionales, accidentes de eclampsia en las asiladas ahí con anticipación de dos a cuatro semanas antes de la fecha del parto y sí casi todas las eclámpticas, son mujeres llegadas al Hospital en pleno trabajo de parto. (Escontría, M.: *Puericultura prenatal. Mortalidad infantil precoz y mortinatalidad*. GAC. MÉD. MÉX. 58:709, 1927.)