



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO



FACULTAD DE QUÍMICA

**Estudio de Correlación entre el Perfil Ginecológico y la
Hormona ACTH, del Centro Médico ISSEMYM Periodo
Enero 2016 - Diciembre 2017.**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA:

p. Q.F.B LUIS ALEJANDRO VÁZQUEZ RUIZ

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. en C. JONNATHAN GUADALUPE SANTILLÁN BENÍTEZ

TOLUCA, MÉXICO

2018

La Tesis presentada a continuación, es un trabajo de investigación realizado en el Centro Médico ISSEMYM de la Ciudad de Toluca, en la cual se plasma un afán científico por tratar de conocer y explicar el porqué de nuestra naturaleza humana, valiéndose de diversas ramas científicas como de atributos éticos y morales desempeñados por nuestra sociedad. Este trabajo es resultado de esfuerzo, dedicación y compromiso, no solo de los autores, sino también de personas que sin saber contribuyeron a esta causa de diversas maneras.

Sin duda alguna, este trabajo no termina en el punto final citado en la última página, siempre prevalecerá ese ímpetu y deseo científico por conocer más allá y tratar de explicarnos eso que aún no ideamos, tal y como el deseo que algunos tenemos y no sabemos por aprender química, pero que tarde o temprano surgirá; como el Químico Británico Thomas Thomson citó en su momento:

La química, a diferencia de otras ciencias, surgió originalmente de delirios y supersticiones, y en su comienzo fue a la par con la magia y la astrología.- Thomas Thomson.

Agradecimientos

Agradezco a mi familia por ser la base principal de mi educación, por el apoyo moral y los valores con los que me han educado a lo largo de la vida, pero principalmente gracias por impulsarme a lograr lo que hasta ahora he conseguido.

De manera significativa y especial, le agradezco al Dr. Jonnathan Guadalupe Santillán Benítez, por brindarme su apoyo, confianza y tiempo al desarrollar este trabajo de investigación. De igual manera, le agradezco por contribuir con su experiencia y conocimientos a mi educación universitaria profesional.

“ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE EL PERFIL GINECOLÓGICO Y LA HORMONA ACTH, DEL CENTRO MÉDICO ISSEMYM PERIODO ENERO 2016 - DICIEMBRE 2017”

Índice General

RESUMEN	1
ANTECEDENTES.....	2
INTRODUCCIÓN	5
CAPÍTULO 1. MARCO TEÓRICO.....	6
1.1 PERFIL GINECOLÓGICO	7
1.1.1. HORMONA FOLÍCULO ESTIMULANTE (FSH) Y HORMONA LUTEINIZANTE (LH)	7
1.1.2. PROLACTINA (PRL)	9
1.1.3. ESTRADIOL (E2)	10
1.1.4. PROGESTERONA (PRG).....	10
1.1.5. TESTOSTERONA	11
1.2. HORMONA ACTH	12
1.3. MECANISMO MOLECULAR DE ACTH.....	15
1.4. INCREMENTO Y DISMINUCIÓN EN LOS NIVELES DE ACTH.....	16
1.5. CICLO SEXUAL FEMENINO	17
1.6. FASES DEL CICLO SEXUAL FEMENINO	19
1.6.1. FASE FOLICULAR	19
1.6.2. FASE OVULATORIA.....	20
1.6.3. FASE LÚTEA.....	21
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	22
3. JUSTIFICACIÓN.....	23
4. HIPÓTESIS	24
5. OBJETIVO GENERAL	24
6. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	24
CAPÍTULO 2. MARCO METODOLÓGICO	25
2.1. MATERIALES Y MÉTODOS.....	26
2.1.1. TIPO DE ESTUDIO	26
2.1.2. DEFINICIÓN DE DATOS (UNIVERSO)	26
2.1.3. TAMAÑO DE MUESTRA	26
2.2. CRITERIOS METODOLÓGICOS	26
2.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	26
2.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	27
2.2.3. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	27
2.3. DIAGRAMA DE FLUJO	27
2.2.1. FASE DE PLANEACIÓN.....	27
2.2.1. FASE DE EJECUCIÓN.....	27

2.2.1. FASE TERMINAL.....	27
2.4. METODOLOGÍA	28
2.4.1. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	28
2.5. ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN	29
2.6. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	29
2.6.1. VARIABLES DEL ESTUDIO.....	30
CAPÍTULO 3. RESULTADOS	31
3.1. POBLACIÓN TOTAL	32
3.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO	34
3.3. CORRELACIÓN ENTRE VARIABLES.....	45
3.3.1. CORRELACIÓN ENTRE VARIABLES DE LAS AGRUPACIONES POR EDAD AJ, AMD, AMY	53
CAPÍTULO 4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	56
CAPÍTULO 5. CONCLUSIONES	65
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	71

Índice de Figuras

Figura 1. Diámetro folicular y Concentraciones hormonales durante el ciclo sexual femenino. (Tresguerres, J. 2011).....	11
Figura 2. Secuencia peptídica de la hormona ACTH partiendo de su precursor POMC. (Brunton, L. 2012)....	12
Figura 3. Moduladores de la secreción de ACTH. (Brandan, N. 2014).....	13
Figura 4. Ritmo de secreción de la hormona ACTH durante el 24 horas. (Sociedad Argentina de Hipertensión. 2017).....	14
Figura 5. Comportamiento de la ACTH durante el ciclo menstrual, partiendo desde la aparición del pico de LH. (Genazzani, A. 1975).....	16
Figura 6. Biosíntesis esteroide del ovario. Indicación de las vías que sigue cada tipo de célula del ovario (Halbe, H. 2004).....	18
Figura 7. Fundamento de la Técnica de Electroquimioluminiscencia. Muestra los cambios de valencia del Rutenio durante la fase de reacción. (Ruescas, C. 2015).....	29

Índice de Gráficos

Grafico 1. Solicitud de cuantificación hormonal de ACTH.....	33
Grafico 2. Promedios de los analitos analizados.....	35

Grafico 3. Relación entre la cuantificación de ACTH, grupos por edades y los 10 Diagnósticos más comunes.....	37
Grafico 4. Diagrama de caja y bigote para la variable FSH.....	38
Grafico 5. Diagrama de caja y bigote para la variable LH.....	39
Grafico 6. Diagrama de caja y bigote para la variable E ₂	40
Grafico 7. Diagrama de caja y bigote para la variable Test _T	41
Grafico 8. Diagrama de caja y bigote para la variable PRG.....	42
Grafico 9. Diagrama de caja y bigote para la variable PRL.....	43
Grafico 10. Diagrama de caja y bigote para la variable ACTH.....	44
Grafico 11. Gráfico Q-Q Normal para FSH, LH, E ₂ , Test _T , PRG, PRL y ACTH.....	46
Grafico 12. Gráfico de dispersión simple ACTH-FSH Población Estudio.....	48
Grafico 13. Gráfico de dispersión simple ACTH-LH Población Estudio.....	49
Grafico 14. Gráfico de dispersión simple ACTH-E ₂ Población Estudio.....	50
Grafico 15. Gráfico de dispersión simple ACTH-Test _T Población Estudio.....	51
Grafico 16. Gráfico de dispersión simple ACTH-PRG Población Estudio.....	52
Grafico 17. Gráfico de dispersión simple ACTH-PRG Población Estudio.....	53

Índice de Tablas

Tabla 1. Operacionalización de Variables continuas y nominales.....	30
Tabla 2. Operacionalización de Variables del Estudio.....	30
Tabla 3. Valores Promedio y Desviación estándar de la Población Total (n=487).....	32
Tabla 4. Valores Promedio y Desviación estándar de la Población Total de Estudio (n=125).....	32
Tabla 5. Diagnósticos más Comunes.....	33
Tabla 6. Clasificación de la Población Total y Población de Estudio por Grupo de Edades: Adulto Joven (AJ, 18-40 años), Adulto Maduro (AMd, 41-60 años) y Adulto Mayor (61-90 años).....	34
Tabla 7. Prueba estadística U de Mann-Whitney.....	36
Tabla 8. Prueba estadística de normalidad para la Población de Estudio.....	45
Tabla 9. Prueba de Correlación de Spearman y de Pearson para la Población de Estudio.....	47
Tabla 10. Prueba estadística de normalidad para las categorías por edades (AJ, AMd, AMy) de la Población Estudio.....	54
Tabla 11. Prueba de Correlación de Spearman y de Pearson para las categorías por edades (AJ, AMd, AMy) de la Población Estudio.....	55

Resumen

Se analizó una Población Estudio de 125 resultados de pacientes del sexo femenino con solicitud de Perfil Ginecológico y cuantificación de ACTH por la técnica de Electroquimioluminiscencia extraídos de la Base del Laboratorio Clínico del Centro Medico ISSEMYM durante el periodo Enero 2016 - Diciembre 2017, con la finalidad de comprobar una posible influencia de la hormona corticotropa sobre los analitos comprendidos por el Perfil Hormonal Femenino ya que esta hormona tiende a variar de manera cíclica durante el ciclo menstrual, además de que al unirse en su sitio diana que es la corteza adrenal induce la activación del proceso de esteroidogénesis, el cual produce hormonas importantes como el estradiol y la testosterona las cuales intervienen en procesos propios del ciclo hormonal femenino. Metodológicamente la Población Estudio se dividió en tres categorías por edad: AJ (18-40 años), AMd (41-60 años) y AMy (61-90 años), las cuales se analizaron estadísticamente mediante el programa IBM® SPSS Statistics V25.0, donde en primera instancia se aplicaron pruebas de normalidad para determinar el tipo de distribución y consecutivamente ejecutar la prueba de correlación correspondiente. Para la categoría AJ (**n=56**) y AMd (**n=53**) se usó la prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnov mientras que para la agrupación AMy (**n=16**) se implementó la prueba Shapiro-Wilk. Después observar el tipo de distribución arrojado por las pruebas de normalidad usando como referencia el valor de significancia asintótica bilateral (**p**) se aplicaron las pruebas de correlación; Spearman (**p < α : distribución anormal**) y Pearson tomando como referencia un rango de error del 5% (**$\alpha = 0.05 = 5\%$**). Finalmente después de calcular los coeficientes de correlación, las únicas correlaciones significativas evidentes (**p < α**) fueron ACTH-Col_T y ACTH-E₂, con lo cual se demuestra que la hormona ACTH no tiende a influir sobre los principales analitos comprendidos por el Perfil Ginecológico.

Antecedentes

A principios de los años cuarenta el Bioquímico Chino Choh Hao Li, fue uno de los primeros científicos en determinar la estructura química de algunas hormonas, entre las cuales destaca la hormona estimulante de la corteza suprarrenal (ACTH) o corticotropina. Descubrió variadas sustancias con actividad suprarrenal hasta que en 1954, cuando de la hipófisis de ovejas pudo obtener una sustancia con gran actividad a la que llamó α -ACTH. Pudo entender que este péptido no sólo era un estimulador potente de la corteza suprarrenal sino que poseía otras propiedades como la movilización de grasas y el estímulo de los melanocitos (melanotropina). A lo largo de la década de los años sesenta el equipo de Hao Li fue capaz de sintetizar péptidos cada vez más largos hasta llegar a la molécula completa de la corticotropina en 1973.^{8,17}

Se ha descrito que la hormona ACTH tiene una naturaleza peptídica y que la acción biológica se concentra en los primeros 18 aminoácidos que componen su estructura. Al estar regida por el ciclo circadiano se sabe que su concentración promedio en plasma normal (por la mañana) es de 30 a 70pg/mL, se debe tener en cuenta que el estrés inducido por dolor, temor, fiebre e hipoglucemia estimula la secreción de ACTH y se tiene que valorar en el diagnóstico clínico para evaluar la funcionalidad del eje SNC-CRH-ACTH-cortisol.^{9,13}

El tiempo de vida media de ACTH circulante es de 10 minutos aproximadamente y los niveles basales circulantes promedian de 2 a 9 pmol/L en individuos sanos, denotando valores bajos debido a su inestabilidad, por tal motivo, los tratamientos con corticoides y su susceptibilidad a algunas enzimas celulares son factores a tener en cuenta durante su valoración al igual que su período de semidesintegración. Es por eso que el diagnóstico bioquímico se vale de técnicas que ayudan a una buena valoración como por ejemplo, la determinación de cortisol libre en orina, determinación del ritmo nictameral de cortisol, cuantificación de la ACTH plasmática por inmunoanálisis, prueba de estimulación con corticoliberina y la cateterización de los senos petrosos.^{9,28}

Ciertos estudios proponen que varias hormonas provenientes de la pituitaria, a parte de las gonadotropinas, pueden estar inmersas dentro del ciclo menstrual, revelando cierto grado de estimulación o restricción del eje pituitario-adrenal, aunque sin establecer si dicho efecto sea directo o indirecto. Un ejemplo claro de lo anterior, son los resultados obtenidos por Kheger (1971: 266-287) y Hellman (1970: 411-422), los cuales tienden a

exponer que existe una correlación temporal entre los picos altos de secreción de corticoesteroides y ACTH.^{1,3}

Abraham (1973: 581-587) concluyó en su publicación sobre andrógenos periféricos durante el ciclo menstrual, que las modificaciones y variaciones de dichas hormonas androgénicas a lo largo del período no sólo están dadas por la hormona luteinizante, sino que también la ACTH está involucrada, debido a que aproximadamente entre la mitad y $\frac{2}{3}$ de la androstenediona, la testosterona y aproximadamente la totalidad de la pregnenolona se originan en las glándulas suprarrenales, el cual es el sitio diana de la corticotropina.^{1,2}

Como plantea Genazzani (1975: 431-436) en su investigación, la secreción de la hormona ACTH durante el período menstrual evidencia un patrón cíclico, presentando niveles bajos a lo largo de la fase folicular, posteriormente un incremento el cual irá disminuyendo gradualmente durante la fase lútea, presentado valores relativamente altos en comparación a los mostrados durante la fase folicular los cuales van disminuyendo contantemente. Por tanto, esta evidencia también puede ser tomada a consideración para tratar de explicar las variaciones que presentan los esteroides de origen suprarrenal durante el ciclo menstrual, aunque también se afirma que el mecanismo de la ACTH en este proceso no está del todo definido.^{1,2,4}

Cabe mencionar que, para comprobar la influencia de la ACTH durante el ciclo menstrual, existen trabajos de investigación donde se han desarrollado cultivos primarios de células suprarrenales humanas, los cuales al ser tratados con diferentes concentraciones de ACTH e incubados durante 48 horas, la producción de hormonas como la aldosterona, la dehidroepiandrosterona (DHEA), el cortisol y algunos compuestos intermediarios detectables producto de las vías esteroideogénicas, aumentan su producción aproximadamente de 4 a 60 veces. En consecuencia, investigaciones subsiguientes que han tomado a la hormona ACTH como objeto de estudio, resaltan la necesidad de menguar las situaciones de estrés y tensión previas a la obtención de la muestra, ya que este tipo de condiciones puede alterar la cuantificación de ACTH.^{1,5,16}

Por otra parte, un análisis de la hormona ACTH se usa como indicador de la función hipofisaria y es útil en el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Addison, la hiperplasia suprarrenal congénita y el síndrome de Cushing, el cual se caracteriza por la hipersecreción de ACTH. Esta última patología representa uno de los problemas de mayor

dificultad diagnóstica en la endocrinología, ya que la asociación entre cáncer y el Síndrome de Cushing (SC) fue reconocida por primera vez en 1928 por Brown.^{4,9}

El Síndrome de Cushing (SC) está asociado con varios tipos de tumores productores de ACTH, los cuales inducen una estimulación tónica sin ritmo circadiano ni regulación de las glándulas suprarrenales y producen una hiperplasia de éstas. Esto lleva a la hipersecreción de cortisol y de andrógenos suprarrenales, que son la causa de las manifestaciones clínicas, por lo cual el diagnóstico de los tumores ectópicos secretores de ACTH y su diferenciación con lesiones de hipófisis son con frecuencia difíciles de establecer por diversas razones.^{9,20}

En cuanto a los usos de la hormona ACTH, hoy en día existen dos formulaciones disponibles para el empleo médico. El primero conocido como H.P. Acthar[®] Gel, es una formulación inyectable utilizada principalmente para el tratamiento de los espasmos infantiles y síntomas agudos de la esclerosis múltiple. La segunda formulación es conocida como Cosintropina (Cortosyn[®]), este es un péptido sintético (ACTH1-24) que se usa como estímulo farmacológico para el estudio de la función hipotálamo-hipófisis-corteza suprarrenal.^{18,20,28}

Introducción

La hormona corticotropa, corticotropina o adrenocorticotropa (ACTH), es un péptido secretado por las células de la glándula pituitaria anterior (adenohipófisis) y llevado por la circulación periférica para ejercer su función sobre la corteza suprarrenal. Se compone de 39 aminoácidos, de los cuales los primeros 18 poseen actividad biológica. Esta hormona es producida por la adenohipófisis y es regulada por el factor hipotalámico estimulante de la corticotropina, mejor conocido como corticoliberina (CRH) (Sato, T. 2015). Después de ser secretada por la adenohipófisis, la hormona ACTH se dirige y se fija en los receptores ubicados en la membrana de la corteza suprarrenal, lo cual produce un aumento de la concentración intracelular de adenosinmonofosfato cíclico (AMPc) y consiguientemente activa la adenilciclase, que a la par activa la enzima P450_{scc} (desmolasa), la cual transforma el colesterol en pregnenolona, siendo esta primordial en el primer paso de la esteroidogénesis.

Dentro de los andrógenos y estrógenos que pudiesen generarse a partir del estímulo de la ACTH, se encuentran la progesterona y el estradiol, los cuales son analitos cuantificados dentro del perfil ginecológico, en el cual también se evalúan otras hormonas que intervienen en las diferentes fases del ciclo menstrual el cual comprende la fase folicular, ovulatoria y lútea, por tal motivo se incluyen las siguientes hormonas: folículo estimulante (FSH), luteinizante (LH), prolactina (PRL), estradiol (E₂), progesterona y testosterona (Lab. Azteca, 2016). De tal manera que, este perfil puede aportar una orientación clínica y por ende establecer un potencial diagnóstico clínico frente a un desequilibrio hormonal. En contraste, los resultados de las cuantificaciones hormonales revelados por este perfil, pueden evidenciar el origen de algunos trastornos importantes que pudiesen ser causados por la influencia de la hormona ACTH (Lyn, N. 2010), debido a que la corticotropina muestra variaciones de tipo cíclico durante el ciclo sexual femenino guardando relación con las hormonas que participan en este ciclo fisiológico.

Palabras clave: ACTH, Perfil ginecológico, Ciclo sexual femenino, Corticoliberina (ACTH), Andrógenos, Estrógenos, FSH, LH.

CAPÍTULO 1. MARCO TEÓRICO

1.1 Perfil Ginecológico

Se entiende como perfil ginecológico o perfil hormonal femenino, al análisis de laboratorio donde se analizan y cuantifican las principales hormonas que intervienen en los procesos biológicos importantes de la mujer, siendo el ciclo menstrual el principal comprendido por este estudio. Este perfil puede aportar una orientación clínica y por ende establecer un posible diagnóstico, llevar un seguimiento de hormonas específicas y en su caso otorgar un tratamiento exitoso a pacientes con irregularidades hormonales. Por lo tanto, los resultados de las cuantificaciones hormonales revelados por este perfil, pueden orientar a determinar la causa de trastornos importantes como: el síndrome premenstrual (PMS), infertilidad funcional, dificultades de ovulación, síntomas perimenopáusicos y algunas de las irregularidades menstruales. Es importante que el análisis de este perfil sea riguroso y se practique rutinariamente, ya que la cuantificación de ciertas hormonas sirve como monitoreo del funcionamiento de los ovarios y por consecuencia el aparato reproductor femenino.^{26,31}

Dentro del perfil ginecológico se evalúan hormonas que intervienen en las diferentes fases del ciclo menstrual, comprendiendo la maduración del ovulo y el funcionamiento de la glándula tiroides, por tal motivo se incluyen las siguientes hormonas: folículo estimulante (FSH), luteinizante (LH), prolactina (PRL), la hormona estimulante de la tiroides (TSH), estradiol (E_2), progesterona y testosterona.^{11,21}

1.1.1. Hormona Folículo estimulante (FSH) y Hormona Luteinizante (LH)

Principalmente, las hormonas folículo estimulante (FSH) y luteinizante (LH) son moléculas glicoprotéicas producidas y liberadas por la adenohipófisis, su estructura se compone de dos subunidades unidas de forma no covalente (α y β). La subunidad α es común en ambas hormonas, pero la subunidad β es la secuencia específica en cada una. El gen que codificante para la subunidad α (contiene 92 aminoácidos) es único y se compone de 4 exones y 3 intrones localizados en el cromosoma 6, mientras que para la subunidad β , la localización del cromosoma y el gen codificante es diferente para cada hormona, ya que en el cromosoma 11 se encuentra la información para la subunidad β -FSH, mientras que en el cromosoma 19 se encuentra el gen codificante de β -LH.^{6,9,14}

Las gonadotropinas, como también son llamadas estas hormonas, propician la maduración de gónadas y el proceso de esteroidogénesis, por lo tanto, su actividad biológica es proporcional a la cantidad de ácido siálico presente, de esta manera la vida

media para cada hormona se ve influenciada arrojando un rango de tiempo aproximado de 180 a 193 minutos para la FSH y de 40 a 60 minutos para la LH.^{12,13}

En circunstancias normales, tanto la hormona FSH como la LH muestran una secreción de tipo pulsátil en la mujer. Dicha pulsatilidad inicia solo por las noches al acercarse la pubertad y, una vez terminada esta etapa se conserva la secreción durante las 24 horas del día, evidenciando picos máximos cada hora y media a lo largo de la fase folicular y cada 3 o 4 horas durante la fase lútea con una dependencia directa al estímulo pulsátil propio de la GnRH, el cual acontece aproximadamente cada 2h.^{14,15,21}

Ambas hormonas se acoplan a receptores de membrana tipo GPCR localizados en ovario, dando como resultado la activación de la adenilciclase por medio del acoplamiento con la subunidad reguladora, la cual tiende a fijar un nucleótido de guanina aumentando los niveles de AMPc y de esta manera ocasionando la activación de la enzima proteinquinasa, lo cual produce la fosforilación de ciertas proteínas que tienen como función el actuar a nivel de transcripción y traducción de complejos proteicos, que al incrementarse el calcio citológico facilitan la hidrólisis de ésteres de colesterol y ayudan a transportar el colesterol libre al interior mitocondrial donde es sintetizado a pregnenolona, el cual es el precursor principal de la esteroidogénesis.^{12,14}

Ambas gonadotropinas poseen un perfil de tipo cíclico desarrollado cada mes, durante el cual se muestran valores de FSH denotadamente elevados al término de la fase lútea y al comienzo de la fase folicular, también mostrando un pico marcado durante el transcurso de la etapa ovulatoria. En tanto la LH, exhibe valores levemente más altos al término de la fase folicular, continuados de un pico de mayor dimensión que el de FSH durante la fase periovulatoria y finalmente una disminución durante la fase lútea.^{6,15}

La hormona FSH en la mujer, opera sobre los folículos ováricos donde se encuentran los óvulos en desarrollo causando su crecimiento, al mismo tiempo que provoca la aromatización de estrógenos y la síntesis de inhibina. De igual manera la FSH actúa sobre sus receptores induciendo el desarrollo folicular y promoviendo la síntesis de estradiol a partir de andrógenos, los cuales al alcanzar determinados niveles inhiben la secreción de FSH.^{9,13,21}

En cuanto a la hormona luteinizante, su función consiste en intervenir durante las fases finales de la maduración folicular, el proceso ovulatorio y el desarrollo del cuerpo lúteo. Por tal motivo, actúa luteinizando las células granulosas maduras y de la teca

transformando el folículo en cuerpo lúteo, e incrementando la síntesis de progesterona. Por otra parte, la LH produce una ruptura del cúmulo oóforo y restablece el proceso de maduración del oocito.^{12,15}

Si bien, la LH es factor responsable de la luteinización del folículo y la ovulación, también interviene en la síntesis del estradiol y es indispensable para la producción de androstenediona, la cual sufrirá posteriormente un proceso de aromatización dentro de las células de la granulosa.^{9,14,15}

1.1.2. Prolactina (PRL)

La prolactina (PRL) es una hormona producida por las células lactotropas de la adenohipófisis y esta se constituye por 199 aminoácidos, cabe hacer mención de su parecido estructural con la hGH y al lactógeno placentario humano, lo cual demuestra que estas hormonas proceden de cierto gen común localizado en el cromosoma 6. En sangre circula en tres formas distintas: monomérica, que es la biológicamente más activa, dimérica (big-PRL) y la forma polimérica (big-big-PRL), además de poseer una vida media circulante de aproximadamente 50 minutos.^{13,14}

Esta hormona se une a receptores de citosina tipo I, causando la dimerización de los receptores y así provocando la transducción de la señal por medio de una cascada de fosforilaciones vía JAK-STAT (Janus kinase-signal transduction and activators of transcription). Se ha implicado el funcionamiento de la PRL en el crecimiento de la glándula mamaria (mamogénesis), la síntesis de leche materna (lactogénesis) y el mantenimiento de la secreción de leche materna (galactopoyesis) debido a que los estrógenos aumentan la síntesis de esta hormona, por lo cual los niveles plasmáticos son más elevados en mujeres que en varones, y aún más en edad fértil. Es importante mencionar que el proceso de lactogénesis es muy dependiente de la prolactina, ya que regula la síntesis de proteínas lácteas (caseína y lactoalbumina), lactosa, glucosa y lípidos. Cabe destacar que la hormona prolactina regula estrechamente la producción local de factores de crecimiento en la mama, como EFG, IGF-1 e IGF-BPs; además que en el ovario tiene como propósito bloquear la foliculogénesis, ocasionando anovulación, de igual manera también puede impedir la actividad aromatasa propia de las células granulosas, provocando hipoposterogenismo en algunos casos.^{13,14,20}

1.1.3. Estradiol (E2)

El estradiol es una molécula de naturaleza estrogénica y está producida por las células de la granulosa ováricas a partir de la androstenediona y de testosterona, además de caracterizarse por tener un anillo A aromatizado unido a un grupo hidroxilo en el tercer carbono, además de un grupo cetónico o hidroxilo complementario. Esta hormona actúa principalmente durante la fase folicular del ciclo menstrual induciendo la síntesis y el desarrollo de los receptores de estrógenos y progesterona aumentando su concentración. De igual manera ejerce su acción sobre el hipotálamo, regulando la secreción de dopamina y de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), provocando la disminución de los valores de gonadotropinas y a su vez estimulando la síntesis de prolactina. También incrementan el número de receptores para FSH en el folículo y provocan que la hipófisis sea más sensible frente a la GnRH. Es importante citar que las acciones biológicas del estradiol son de tipo estrogénico débil, ya sea a nivel de genitales y de glándulas mamarias.^{13,15,24}

La secreción del estradiol en el plasma es de forma variable durante el ciclo menstrual, presentando valores que oscilan entre los 30 pg/mL durante la fase folicular temprana hasta llegar a los 300 pg/mL en la fase ovulatoria, subsiguientemente los niveles de estradiol disminuyen de manera considerable en los 2-3 días después de la ovulación y nuevamente los niveles aumentan a 200 pg/mL en el transcurso de la fase lútea.^{6,13,15}

Por otra parte, el estradiol posee funciones que originan el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios femeninos provocando el crecimiento de las glándulas mamarias, el desarrollo en genitales externos e internos y la distribución de grasa corporal mayoritariamente en caderas y muslos.^{11,13}

1.1.4. Progesterona (PRG)

La progesterona es una hormona esteroide procedente de la pregnenolona que posee 21 átomos de carbono en su estructura. Esta hormona presenta receptores en el endometrio, útero y mama principalmente, de tal manera que induce efectos progestacionales definidos y así prepara a la matriz (o útero) para el embarazo. Como resultado de esta unión la progesterona es capaz de interferir con los sitios de unión de otros esteroides. Por lo tanto, la hormona muestra actividad antiestrogénica, antiandrogénica y también antiminerlocorticoide.^{28,30}

Esta hormona es producida por el ovario bajo la influencia de las hormonas FSH y LH, por lo cual la secreción de la progesterona comienza antes de la ovulación. En caso de no producirse el embarazo, el cuerpo lúteo en el ovulo involucrea provocando la disminución en los niveles de progesterona y consecutivamente inicia la menstruación. A concentraciones moderadas, la progesterona favorece la respuesta de la LH a la GnRH, además de ser el estímulo que provoca la carga de FSH a la mitad del ciclo menstrual. En caso contrario, a niveles elevados, la progesterona impide la secreción de gonadotropinas hipofisarias, ya que bloquea la liberación de GnRH proveniente del hipotálamo.^{12,26}

De forma contraria al estradiol, la progesterona disminuye la frecuencia y amplitud de las contracciones uterinas y reduce la sensibilidad al estímulo contráctil causado por la oxitocina. Tiende a modificar el moco cervical disminuyendo su secreción e incrementando su viscosidad, impidiendo la entrada de los espermatozoides al interior del útero.^{6,12,15}

1.1.5. Testosterona

La testosterona realiza sus acciones en los sitios diana respectivos por medio de la unión a receptores específicos, ya que su naturaleza lipofílica le permite atravesar la membrana plasmática fácilmente difundiéndose con destreza dentro de la célula. Debido a su naturaleza, la testosterona se produce a partir del colesterol que por acción de enzimas mitocondriales dividen la cadena lateral para formar pregnenolona. Posteriormente otras enzimas contribuyen al desarrollo de una serie de pasos biosintéticos para transformar a la pregnenolona en testosterona.^{15,32}

Esta hormona actúa directamente como andrógeno además de ser un precursor indispensable dentro de la biosíntesis del estradiol. También ejerce efectos fisiológicos en los tejidos reproductivos femeninos y ciertas concentraciones se asocian mayoritariamente con la función sexual. Cabe mencionar que durante los

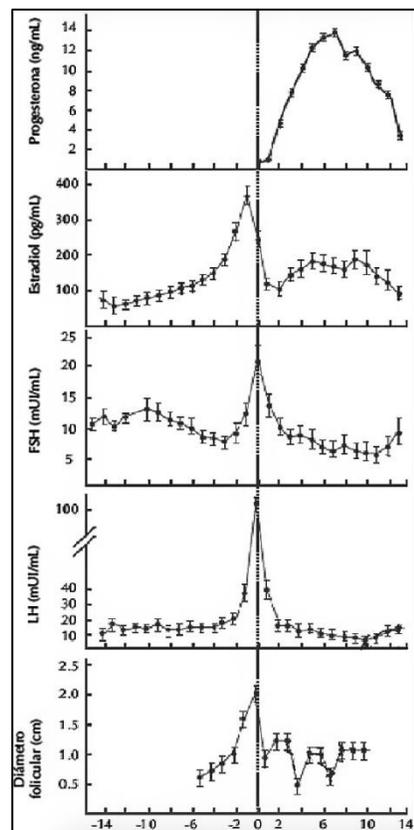
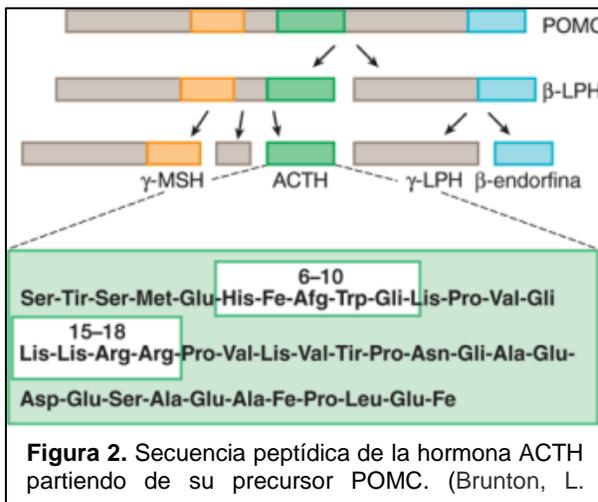


Figura 1. Diámetro folicular y Concentraciones hormonales durante el ciclo sexual femenino. (Tresguerres, J. 2011).

años reproductivos de la mujer la testosterona es producida por los ovarios y por la conversión de androstenediona y el sulfato de dehidroepiandrosterona, las cuales moléculas preandrogénicas sintetizadas por los ovarios y las glándulas suprarrenales.^{10,17}

1.2. Hormona ACTH

La hormona corticotropa, corticotropina o adrenocorticotropa (ACTH), es un péptido secretado por las células de la glándula pituitaria anterior (adenohipófisis) y llevado por la circulación periférica para ejercer su función sobre la corteza suprarrenal. Esta hormona conocida como ACTH, se encuentra inmersa en una gran cadena aminoacídica llamada proopiomelanotocortina (POMC) la cual esta expresada por cierto gen situado en el cromosoma 2, con 3 exones. POMC se compone de 241 aminoácidos, los cuales después de pasar por un procesamiento postranscripcional donde intervienen las convertasas PC-1 y PC-2 se da origen a la hormona ACTH la cual contiene en su estructura 39 aminoácidos y posee una vida media biológica en circulación menor de 7 a 10 minutos aproximadamente. A partir de la cadena aminoacídica POMC se pueden originar otras hormonas importantes como la melanotropina (α -MSH y γ -MSH de 1-13 aminoácidos), beta-lipotrofina (β -LPH de 91 aminoácidos), y la β -endorfina (31 aminoácidos) y la proteína del lóbulo medio análoga de la corticotropina (CLIP), entre otros fragmentos peptídicos.^{14,20}



Tanto el hipotálamo, la amígdala, el hipocampo y la corteza prefrontal son las áreas del cerebro que influyen en la liberación de ACTH, en consecuencia esta hormona se emite de forma pulsátil (aproximadamente 40pulsos/24h) y exhibe un ritmo circadiano particular, el cual es regulado por los ciclos de luz-obscuridad encontrando su punto máximo en las primera horas de la mañana, mientras que su punto más bajo se

encuentra alrededor de la medianoche, por tal motivo se dice que posee un ritmo relativamente inverso a la secreción de la hormona del crecimiento (hGH).^{21,23}

El factor hipotalámico estimulante de corticotropina, mejor conocido como corticoliberina (CRH) contiene 41 aminoácidos en su estructura y es el principal factor que interviene en

la estimulación de la síntesis de ACTH, la cual tiene como función regular la secreción de glucocorticoides (principalmente cortisol) y algunos andrógenos y estrógenos adrenales importantes. La corticoliberina se sintetiza por un complejo de motoneuronas propias de la región ventromedial del hipotálamo, que poseen la función de impedir la liberación de GnRH en el hipotálamo y a su vez provocar la expresión de la proopiomelanocortina. A su vez, el complejo celular produce una preprohormona de 196 aminoácidos por acción de la proteína convertasa 1 y 2 (PC1 y PC2) y el gen codificante para CRH se localiza en el cromosoma 8, con el cual a partir de mecanismos postraduccionales darán origen a la anteriormente citada CRH.^{12,25}

Después de ser sintetizado y liberado, el factor CRH se une a una proteína transportadora conocida como CRHBP (proteína de unión a la hormona liberadora de corticotropina), la cual parece modular su acción y consecutivamente se detecta en el hipotálamo principalmente. Su mecanismo de acción es mediado por receptores específicos de membrana como el CRH-R1 (células corticotropas de la adenohipófisis) y CRH-R2 (linfocitos, tracto gastrointestinal, placenta). El factor CRH se produce en situaciones de estrés físico o psicológico, por lo cual es liberada a partir de las neuronas parvocelulares ubicadas en el núcleo paraventricular (PVN) del hipotálamo. Además de estimular la síntesis de ACTH también incita la producción de otras hormonas como la colecistoquinina, algunas catecolaminas, la angiotensina II, serotonina, oxitocina y péptidos importantes como el natriurético auricular (ANF) y el vasoactivo intestinal (VIP). Un aspecto importante que cabe resaltar es la influencia de la hormona arginina-vasopresina (AVP, también conocida como hormona antidiurética), la cual induce un aumento en la secreción de ACTH.^{30,33,34}

La producción y secreción de ACTH son moduladas por retroalimentación (feedback) de algunos glucocorticoides (principalmente el cortisol) y otros factores en menor cantidad, es preciso decir que factores de estrés, enfermedades psiquiátricas, trastornos endocrinos y diversas enfermedades producen una mala regulación de la hormona ACTH.^{8,20}

Moduladores de ACTH	
Estimulantes	Inhibidores
Acetilcolina	Activina
CRH (principal)	Cortisol (principal)
CKK (colecistocinina)	GABA
Estímulos α -adrenérgicos	Galanina
IL-1 (interleucina-1)	PNA (péptido natriurético auricular)
Serotonina	Sustancia P
TNF (factor de necrosis tumoral)	
VIP (péptido intestinal vasoactivo)	

Figura 3. Moduladores de la secreción de ACTH. (Brandan, N. 2014).

Por otra parte, la liberación de la corticoliberina y algunos glucocorticoides, presentan un ritmo circadiano secretor relacionado con los periodos de sueño-ayuno. Dicho ritmo, exhibe un punto máximo de secreción hormonal por la mañana justo antes de despertar, posteriormente ocurre una disminución gradual durante el día y un mínimo de niveles antes de dormir. Asimismo se puede observar un pequeño incremento de las niveles plasmáticos de ACTH durante la tarde.^{30,35}

El ritmo circadiano de la ACTH surge entre los 3 y 8 años de vida, posteriormente al establecerse fisiológicamente se torna persistente, inclusive en condiciones como el descanso prolongado, el ayuno y la privación de sueño. Se han identificado episodios de secreción pulsátil para la ACTH y cortisol durante el transcurso del ritmo circadiano a lo largo del día, es decir, la mayoría de estos episodios se producen con mayor frecuencia concomitantemente al aumento circadiano entre las 3:00 y 9:00 am. De tal manera que estos episodios de secreción no son dependientes de la retroalimentación tipo negativa que ejercen algunos glucocorticoides, sino que pretende ser atribuida a un control intrínseco del hipotálamo, en el cual pueden estar inmersos otros factores además de la CRH que intervienen en la secreción de la corticotropina como la vasopresina y algunas catecolaminas centrales.^{25,28,35}

En general, los pulsos que dan paso a la secreción de ACTH se producen cada 30 a 120 minutos, mostrándose más elevados al momento de despertar y disminuyen en el lapso final de la tarde y por la noche alcanzando el punto más bajo aproximadamente 1 o 2 horas posteriores al inicio del sueño. Estímulos nerviosos procedentes del cerebro originan la liberación pulsátil de corticoliberina y HAD (hormona antidiurética) a la circulación portal. La secreción de estas dos hormonas pretende ser el origen de la liberación circadiana de ACTH.^{24,30}

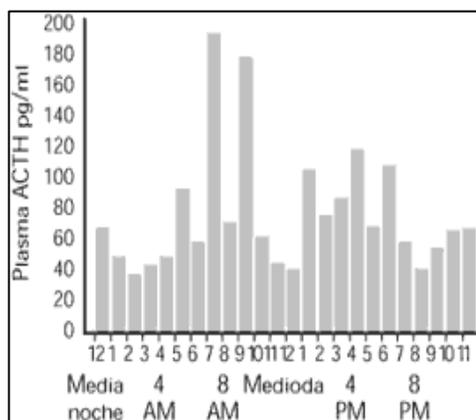


Figura 4. Ritmo de secreción de la hormona ACTH durante el 24 horas. (Sociedad Argentina de Hipertensión. 2017).

Varios estudios han expuesto evidencias sobre la existencia de la periodicidad circadiana del eje hipotálamo-hipófisis-corticoadrenal, la cual parece ser parcialmente independiente de las acciones hormonales de la corticoliberina, corticotropina y glucocorticoides, tanto a

nivel del sistema nervioso central, como hipofisario y adrenal, lo que sugeriría la existencia de ritmos intrínsecos de secreción.^{20,35}

1.3. Mecanismo molecular de ACTH

Después de ser secretada por la adenohipófisis, la hormona ACTH se dirige y se fija en los receptores ubicados en la membrana de la corteza suprarrenal, lo cual produce un aumento de la concentración intracelular de adenosinmonofosfato cíclico (AMPc) y consiguientemente activa la adenilciclase, que a su vez acciona la enzima P450_{scc} (desmolasa) la cual tiene como función transformar el colesterol en pregnenolona, la cual está involucrada en el primer paso de la esteroidogénesis.^{21,33}

Durante la esteroidogénesis, la hormona corticotropa ejerce efectos agudos y crónicos, siendo los primeros ocasionados en pocos minutos y los segundos requieren horas o días para poderse desencadenar. El efecto agudo producido por ACTH, radica en el aumento de la transformación del colesterol en pregnenolona. Los efectos crónicos consisten en aumentar la producción de enzimas participantes en la esteroidogénesis y en la síntesis de proteínas celulares suprarrenales, lo cual induce la hipertrofia e hiperplasia de la corteza suprarrenal.^{21,24}

La ACTH induce la síntesis de proteínas como la adrenodoxina y la proteína reguladora aguda esteroidogénica (StAR), la cual se encarga de transportar el colesterol libre al interior de la mitocondria, así también las enzimas necesarias para la esteroidogénesis, por lo cual se encuentra mayoritariamente en células productoras de esteroides, como por ejemplo las células lúteas en el ovario y las células de Leydig en testículo, las cuales se encargan de producir hormonas que intervienen en el ciclo sexual femenino.^{24,34}

Por otra parte, la hormona ACTH tiene a variar significativamente durante todo el ciclo menstrual, exponiendo una variación de tipo cíclica en los niveles basales, por lo tanto, esta variación se caracteriza por la disminución de su concentración en suero durante el transcurso de la fase folicular, posteriormente cuando las hormonas LH y FSH presentan su pico máximo, existe un aumento significativo de ACTH, finalmente ocurre una disminución constante durante la fase lútea. El hecho de que el pico de corticotropina antecede a la ovulación, muestra una posible estimulación de inicio hipotalámico por parte del factor liberador de ACTH.^{25,30}

Aunque el mecanismo molecular por el cual la ACTH ejerce su efecto estimulador o inhibitor no está del todo esclarecido, diversos estudios han confirmado que el actuar de

la hormona ACTH no solo está mediado por el AMPc sino también por el ion calcio (Ca_2), el cual se ha demostrado que puede interactuar por medio de los mecanismos de retroalimentación positiva y así mejorar la secreción de esteroides.^{7,20}

Otro efecto cascada de la ACTH es provocar el aumento de receptores de LDL y HDL para que las células adrenales capten una mayor cantidad de colesterol, de esta forma la actividad de la enzima colesterol esterasa (CE) la cual libera colesterol a partir de esterese se ve aumentada, por consiguiente, la cantidad de colesterol libre intracelular también aumenta, siendo este el necesario para la formación de esteroides y su acción constante favorece la hiperplasia e hipertrofia de las glándulas suprarrenales. Es imprescindible

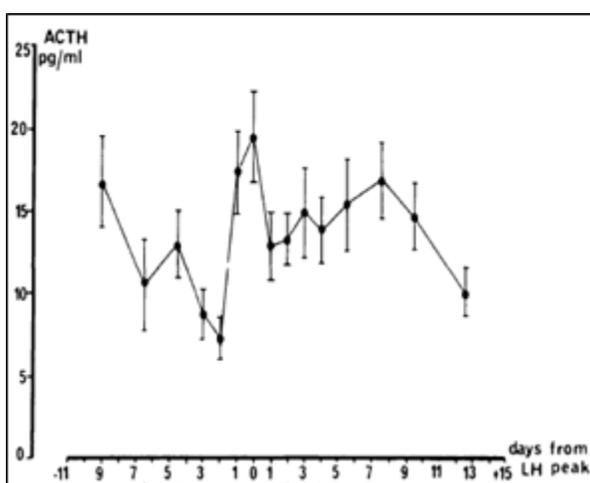


Figura 5. Comportamiento de la ACTH durante el ciclo menstrual, partiendo desde la aparición del pico de LH. (Genazzani, A. 1975).

mencionar que la transformación del colesterol en las diversas hormonas esteroides implica la acción de enzimas pertenecientes en su mayoría a la familia de las proteínas citocrómicas P450 de naturaleza oxidasa captadora de hierro, las cuales ocupan un lugar terminal durante la cadena de transporte electrónico requiriendo NADPH como donante de electrones, mediando de esta manera el proceso de biotransformación.^{24,33,34}

1.4. Incremento y disminución en los niveles de ACTH

La disminución de las actividades de la hipófisis puede corresponder a un padecimiento propio de la hipófisis o del hipotálamo. Ya sea en cualquier circunstancia, existe una secreción reducida de las hormonas hipofisarias, lo que provoca efectos considerables sobre la funcionalidad de tejidos y órganos diana. Aunado a lo anterior, una patología de la adenohipófisis son los tumores hipofisarios, los cuales comprenden aproximadamente un 10% de los tumores intracraneales. La mayor parte de pacientes con Síndrome de Cushing parecen tener tumores secretores de ACTH.^{10,29}

Un exceso de la hormona ACTH conduce a una hipersecreción de cortisol que clínicamente se puede interpretar como obesidad troncular, hipertensión arterial, amenorrea, intolerancia a la glucosa, osteoporosis y trastornos psiquiátricos. También se ha demostrado que el aumento en la secreción de ACTH en los síndromes de Cushing se

puede relacionar con déficits en la memoria; sin embargo, no está claro si las alteraciones de la memoria son el resultado propio de los aumentos de la hormona ACTH en el torrente sanguíneo o en los incrementos de algunos glucocorticoides circulantes. De igual manera presentan una serie de síntomas correspondidos al aumento en la liberación del cortisol, de entre los cuales destacan la alteración del metabolismo de carbohidratos, variaciones del metabolismo proteico que originan atrofia muscular y modificaciones del metabolismo graso provocando obesidad faciotruncular, entre otras.^{10,20,30}

En caso contrario, la ausencia de ACTH puede presentar una disminución de la secreción de cortisol la cual puede dirigir a una probable hipoglucemia y debilidad. Cabe destacar que la enfermedad de Addison está fundamentalmente vinculada a la falta de cortisol como caso contrario. Se ha visto que en los varones, la deficiencia de andrógenos suprarrenales no es clínicamente aparente debido a la alta tasa de secreción de andrógenos testiculares, pero en las mujeres la deficiencia de ACTH puede llevar a una disminución del vello axilar y púbico además de la disminución de libido.^{29,34}

Algunas patologías como el Hiperaldosteronismo sensible a glucocorticoides tienden a tener implícita a la hormona ACTH, ya que al ser una patología de aparición poco frecuente, muestra incrementos de corticotropina provocando aumentos de aldosterona sin elevar los niveles de cortisol. También cabe destacar que el déficit de la enzima 17 α -hidroxilasa, la cual actúa dentro del proceso de esteroidogénesis, produce una falta de secreción de cortisol provocando insuficiencia suprarrenal y como consecuencia la hipersecreción reactiva de ACTH.^{33,34}

Por otra parte, ciertas enfermedades como el Hiperandrogenismo ovárico además de ser causadas por tumores secretores de andrógenos o la hiperprolactinemia, pueden mostrar una dependencia a la hormona ACTH, de tal manera que en estos padecimientos es conveniente considerar a la corticotropina como un factor principal causante de la enfermedad.^{25,28}

1.5. Ciclo Sexual Femenino

Desde el inicio de la pubertad hasta el periodo de la menopausia, el ovario produce diversos ciclos hormonales los cuales al ejercer su acción sobre varios tejidos dan origen al ciclo sexual femenino, durante el cual se producen diversos cambios hormonales que incluso llegan a alterar el estado de ánimo. Es importante mencionar que el objetivo fundamental de este ciclo es liberar un óvulo para ser fecundado.^{6,15}

El ciclo menstrual o periodo ovulatorio, es una secuencia periódica de mecanismos ejecutados por el eje hipotálamo-hipófisis-ovario. Durante este ciclo ocurre el desprendimiento fisiológico del revestimiento uterino, en respuesta a estímulos e interacciones hormonales. La duración media del ciclo menstrual es de 28 días aproximadamente y el volumen de sangre que se pierde durante este proceso es de 30 ml aproximadamente.^{12,27}

El colesterol empleado por el ovario en la síntesis hormonal durante el ciclo menstrual, proviene de la captación de lipoproteínas de baja densidad (LDL), posteriormente el colesterol se transporta a las membranas mitocondriales donde inicia la biosíntesis hormonal esteroidea. Durante este mecanismo existe un paso limitante que es la síntesis de pregnenolona donde está implicada la enzima desramificante de colesterol (CYP). Posteriormente, el mecanismo a seguir por el cuerpo lúteo es la ruta Δ -4 y de forma concomitante se desarrolla la transformación de pregnenolona a progesterona. El folículo ovárico sigue la vía Δ -5, debido a que las células de la teca son capaces de metabolizar con mayor eficacia a la 17α -hidroxipregnenolona.^{6,15}

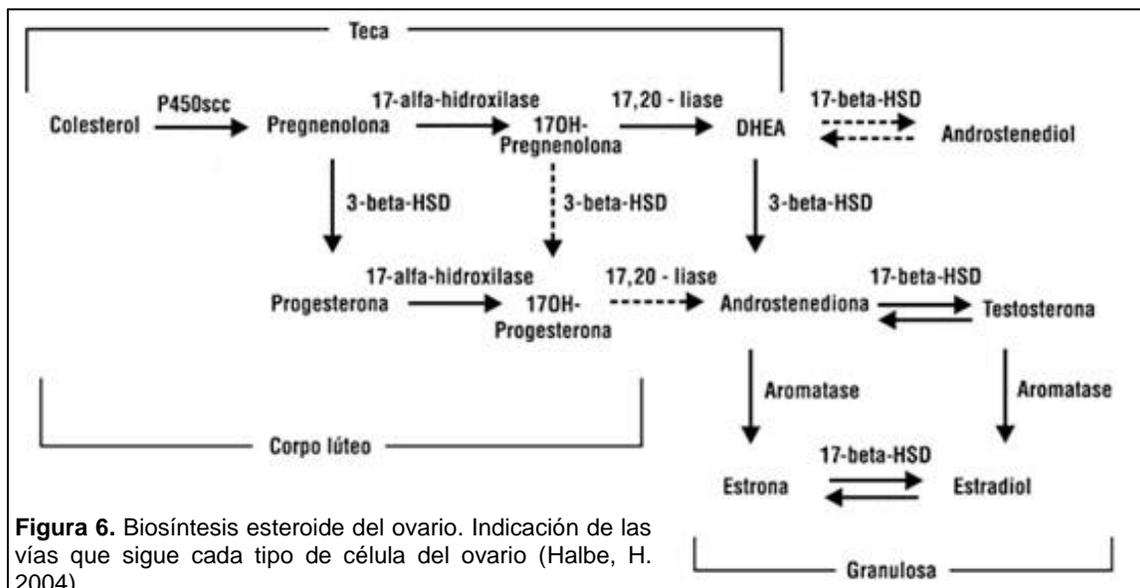


Figura 6. Biosíntesis esteroide del ovario. Indicación de las vías que sigue cada tipo de célula del ovario (Halbe, H. 2004).

Las principales hormonas sexuales femeninas sintetizadas por el ovario son el estradiol y la progesterona, también en pequeñas cantidades se producen otras hormonas como la estrona, testosterona y otros productos de naturaleza no esteroidea como la inhibina. Todas las hormonas esteroideas son sintetizadas en estructuras especializadas denominadas folículos, los cuales se encuentran localizados en el córtex ovárico donde también se lleva a cabo la maduración de los oocitos.^{6,22}

Es bien sabido que los estados emocionales tienden a influenciar los mecanismos hormonales que componen el ciclo menstrual. De esta manera, tanto el sistema nervioso autónomo como el endocrino y el límbico se unen para mediar gran cantidad de respuestas frente a estímulos internos y externos. Por lo tanto, diversos sitios cerebrales tienen la capacidad de modular la secreción cíclica de hormonas gonadotropicas inducida por la GnRH. Básicamente, se sintetizan una amplia gama de hormonas denominadas como de estrés, entre las cuales destacan la ACTH, la prolactina y hormona del crecimiento (hGH). También se producen otras sustancias importantes como citoquinas, β -endorfinas y catecolestrogeños, de igual forma se producen hormonas como la vasopresina y oxitocina.^{12,30}

1.6. Fases del Ciclo sexual femenino

Típicamente, el ciclo sexual femenino se ha dividido en tres etapas; primeramente la fase folicular, donde un conjunto de folículos es seleccionado, dentro de los cuales se selecciona un folículo dotado con ciertas características fisiológicas siendo este el dominante efector. La etapa siguiente corresponde al período ovulatorio, donde es liberado el oocito, y finalmente la última etapa se conoce como fase lútea, la cual está caracterizada por el desarrollo del cuerpo amarillo.^{17,31}

1.6.1. Fase folicular

Esta etapa tiende a abarcar desde la aparición del sangrado menstrual (correspondiente a la finalización del ciclo antecesor) hasta el momento de la ovulación, también es en esta etapa donde se presentan las temperaturas más bajas proyectadas en un gráfico de temperatura corporal basal. La fase folicular es conocida como la primera mitad del ciclo sexual femenino y está caracterizada por el desarrollo de una cohorte folicular al interior del ovario, la cual va progresando paralelamente a la actividad presentada por el hipotálamo que es ocasionada por pulsos de secreción de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH). En las estructuras foliculares se origina el crecimiento de los oocitos, la producción de andrógenos en las células de la teca y la síntesis de estradiol por parte del complejo celular granuloso.^{12,15,27}

Durante el desarrollo folicular, los componentes celulares propios adquieren mayor capacidad esteroidogénica, de tal modo que orientan a un proceso pausado del aumento de estrógenos, lo cual establece una baja de los niveles de FSH debida a la retroalimentación negativa estrogénica y a los efectos negativos de la inhibina B

producida por el folículo en desarrollo, permitiendo que la relación FSH-LH sea inferior a uno. Este descenso de los niveles FSH provoca que aquellos folículos con menos cantidad de receptores para FSH sufran un proceso gradual de estrechamiento o atresia. En cambio, los folículos debidamente dotados con receptores continúan con su desarrollo hasta madurar, logrando una mayor sensibilidad a la FSH y consiguiendo aumentar su capacidad aromatasa. También, es en estos folículos dominantes aumentan su afinidad a LH incrementando la síntesis androgénica.^{6,27}

Esta fase folicular está caracterizada por el aumento gradual de estrógenos provenientes del folículo dotado con receptores hormonales, hasta alcanzar niveles máximos (aproximadamente entre 40 y 55 horas) antes del surgimiento del pico ovulatorio de LH. Posteriormente ocurre el aumento de los niveles de FSH durante la fase lútea tardía causando el incremento en el número de receptores de FSH y, en última instancia, a una elevación de la secreción de estradiol por las células de la granulosa. Por tanto, en presencia de estradiol, la FSH estimula la formación de receptores de LH en las células de la granulosa, permitiendo la secreción de pequeñas cantidades de progesterona y 17-hidroxiprogesterona las cuales que pueden ejercer una retroalimentación positiva sobre la hipófisis preparada con estrógenos para aumentar la hormona luteinizante (LH).^{15,27}

Al término de esta etapa, aproximadamente 2 días previos al fenómeno de ovulación acontece una gran producción de LH, aunada a la elevación en la frecuencia de los pulsos de GnRH, lo cual es originado cuando los valores plasmáticos de estradiol sobrepasan el límite umbral de 150-200 pg/ml manteniéndose durante 36 a 48 horas, lo que a su vez inhibe la liberación de FSH.^{12,15}

1.6.2. Fase ovulatoria.

El inicio de la fase ovulatoria, está caracterizada por el aumento en los valores de LH debido a la acción del estradiol, lo cual acontece aproximadamente de 30 a 34 horas antes de la ovulación y que dan como resultado el pico característico del ciclo sexual femenino. El mecanismo molecular por el cual el estradiol aumenta los valores de LH es debido a la propiedad del estradiol para elevar la cantidad de GnRH secretada y la síntesis de su RNAm, ya que incrementa más de 20 veces la sensibilidad del gonadotropo para la GnRH, lo cual causa la oleada ovulatoria de la hormona luteinizante mostrando así su pico máximo característico y posterior a este se produce la ovulación. Cabe destacar que, el aumento de LH estimula la luteinización de las células granulosas

desencadenando la síntesis de progesterona, la cual es responsable del incremento de los niveles plasmáticos de FSH a mitad del ciclo.^{12,27}

Una vez ocurrida la ovulación, los valores de estrógenos reducen gradualmente inmediatamente antes del pico de LH, lo cual puede deberse a una regulación disminuida de LH por parte de su receptor o debido a la inhibición directa por la progesterona, la cual a su vez incrementa concentración gradualmente.^{15,27}

1.6.3. Fase lútea

Posterior a la ovulación, se forma a partir del folículo roto previo un cuerpo amarillo característico, el cual es responsable de la liberación de hormonas estrogénicas y de la progesterona durante la segunda mitad del ciclo. Algunas células restantes de la granulosa que no maduraron completamente continúan agrandándose, transformándose en estructuras tipo vacuola, las cuales comienzan a acumular un pigmento amarillo llamado luteína, mientras que otras células de la granulosa luteinizada se combinan con las células de teca recién formadas y el estroma circundante en el ovario para convertirse en lo que se conoce como el cuerpo lúteo.^{12,17}

A lo largo de esta fase la actividad hormonal se ve representada por acción máxima del cuerpo lúteo, ya que la progesterona logra sus máximos niveles plasmáticos de entre 10 y 20 ng/mL, los estrógenos consiguen un segundo pico un tanto menor al de la fase ovulatoria de entre 150 y 250 pg/mL. La secreción de progesterona y estradiol durante la fase lútea es episódica y se correlaciona estrechamente con los pulsos de secreción de LH. La frecuencia y la amplitud de la secreción de LH durante la fase folicular regulan la función de la fase lútea posterior mientras que los niveles reducidos de FSH pueden dirigir a una fase lútea acortada y al desarrollo de un cuerpo lúteo más pequeño. Cabe hacer mención que las gonadotropinas evidencian las concentraciones más bajas presentadas en todo el ciclo menstrual, debido a la acción de retroalimentación negativa ejercida por la progesterona y por los estrógenos.^{15,17}

El cuerpo amarillo es considerado como una glándula temporal la cual se mantiene aproximadamente por 2 semanas, salvo que ocurra la fecundación. Sin embargo, al no ocurrir embarazo se provoca la regresión del cuerpo lúteo reduciendo gradualmente su función y reduciendo los valores plasmáticos de estrógenos, progesterona e inhibina, lo que permite el retorno de los pulsos circadianos de GnRH y como resultado, se elimina el bloqueo de la FSH dando origen al mecanismo de maduración folicular próximo.^{12,17}

Dicho de otra manera, el término de la fase lútea se identifica por un nuevo cambio en el patrón de secreción de las gonadotropinas, caracterizado por un incremento predominante de FSH lo cual determina el crecimiento folicular, de igual manera se hace presente el declive de la secreción hormonal tanto de estradiol como de progesterona.^{15,27}

Finalmente, el cuerpo lúteo involuciona retornando gradualmente a su estado primitivo convirtiéndose en sitios de tejido cicatrizal de color blanco denominado corpus albicans debido al mecanismo de luteólisis, provocando que los niveles de hormonas esteroideas disminuyan prácticamente a cero, de tal forma que la retroalimentación de tipo negativa se deja de ejercer sobre las gonadotropinas y por ende los niveles de FSH se incrementan, mientras que las bajas concentraciones de los esteroides ováricos determinan la descamación en la mucosa endometrial y el inicio al flujo menstrual.^{26,27}

2. Planteamiento del Problema

Una descompensación hormonal en las mujeres, implica cambios y problemas que pueden ser perjudiciales en diversos aspectos biológicos importantes, como por ejemplo, puede estar involucrado el ciclo menstrual, el cual es un proceso fisiológico que desencadena diversas cascadas hormonales para cumplir la función de liberar un ovulo con la capacidad de ser fecundado. Por tal motivo, se deben comprender mejor los factores que pudiesen ser causantes de estos desequilibrios, e incluso sospechar de los mismos elementos propios del mismo ciclo hormonal, porque como ya se sabe, algunas hormonas actúan tanto en su propia regulación como modulando la secreción o inhibición de otras hormonas.

Actualmente en México no existe información abundante sobre la influencia de la hormona corticotropa o ACTH sobre el perfil ginecológico, por lo cual, un estudio correlacional ayudaría a comprender si existe dicha relación, y en caso de ocurrir, evidenciar que analitos son afectados tomando en cuenta la magnitud de la posible alteración. En consecuencia, poder considerar a la hormona ACTH como un posible factor causal del desequilibrio hormonal en las mujeres, teniendo en cuenta que el camino bioquímico-metabólico es muy estrecho entre ambos puntos a analizar, dado que las hormonas modulantes del ciclo menstrual y cuantificadas por el perfil ginecológico como la FSH y LH, comparten el mismo origen adenohipofisario que la corticotropina.

Considerando lo anterior, en este trabajo se correlacionan los valores de los analitos contemplados en un perfil hormonal femenino (FSH, LH, Progesterona, Testosterona total,

Estradiol y Prolactina) y los valores de hormona ACTH en pacientes femeninos del Centro Médico ISSEMYM periodo Enero 2016 - Diciembre 2017. Con esto, poder establecer una posible influencia de la hormona ACTH sobre el perfil hormonal femenino y dar la pauta a nuevas investigaciones para poderla considerar como causalidad de un desorden hormonal femenino.

3. Justificación

La ACTH o corticotropina, es una hormona fundamental que sirve para establecer diversos diagnósticos, como el Síndrome de Cushing, el Hiperaldosteronismo sensible a glucocorticoides, entre otros. De igual manera, la ACTH y algunos análogos sintéticos se emplea para evaluar la función del eje hipotálamo-hipófisis-corteza suprarrenal, en el cual están implicadas otras hormonas importantes. Sin embargo, los diagnósticos referentes a alteraciones hormonales durante el ciclo menstrual o que tengan que ver con este ciclo fisiológico, no toman como posible factor causal a la hormona corticotropa, la cual ha demostrado en diversas investigaciones tiende a producir variaciones hormonales de estrógenos y andrógenos además de las causadas por la LH.

Actualmente, se conoce el origen adenohipofisario de la ACTH al igual que otras hormonas como lo son la FSH y LH, las cuales operan durante el ciclo sexual femenino y son evaluadas por el perfil ginecológico. Por tal motivo, se hace pensar en una posible asociación muy cercana entre la ACTH y las hormonas que median principalmente al ciclo menstrual, implicando posibles efectos estimulantes o inhibidores entre estos elementos hormonales. Cabe destacar la importancia del proceso de esteroidogénesis, el cual es un punto de intersección entre la corticotropina y el ovario, ya que es donde se sintetizan diversas hormonas estrogénicas y androgénicas, las cuales median procesos fisiológicos ovulatorio y que de igual manera a la FSH y la LH son evaluadas por el perfil hormonal femenino.

Aunque no se han realizado varios estudios específicos sobre la influencia de la ACTH sobre el perfil ginecológico, claramente se denota una interacción entre estas dos variables, dando pauta para considerar a la corticotropina como posible factor causal de alguna patología del ciclo menstrual. En consecuencia, este trabajo está encaminado a demostrar la posible influencia de la corticotropina sobre los analitos comprendidos por el perfil ginecológico, valiéndose de diversas herramientas estadísticas y tomando como universo de trabajo a las pacientes femeninas del Centro Médico ISSEMYM de la Ciudad de Toluca, ya que esta población es meramente apta para estudios de esta índole,

además de exhibir información suficiente con la cual los resultados obtenidos serán confiables y posiblemente tomados como referencia para futuras investigaciones.

4. Hipótesis

Existirá una relación entre la hormona ACTH y el perfil ginecológico, específicamente con los parámetros: FSH, LH, Progesterona y Estradiol.

5. Objetivo General

Comprobar mediante un estudio de correlación, si la concentración sanguínea de ACTH influye en las cantidades de los analitos medidos en un perfil ginecológico, en una muestra poblacional femenina del Centro Médico ISSEMYM periodo Enero 2016 - Diciembre 2017.

6. Objetivos Específicos

- Identificar los parámetros que son afectados por la posible influencia de la hormona ACTH.
- Evidenciar si existen parámetros del perfil ginecológico que pudiesen intervenir en la concentración de la hormona ACTH.
- Corroborar de acuerdo los resultados, si existen asociación con el ciclo ovulatorio y la concentración de ACTH de acuerdo a la clasificación por edad en Adulto Joven, Adulto Maduro y Adulto Mayor.

CAPÍTULO 2. MARCO METODOLÓGICO

2.1. Materiales y métodos

Para la recaudación de información sobre los pacientes de estudio, se empleó la Base de datos del Laboratorio Clínico del Centro Médico ISSEMYM.

El análisis estadístico y la elaboración de los gráficos de los datos seleccionados para el estudio, se utilizó el programa IBM® SPSS Statistics V25.0.

Campo de estudio: Laboratorio Clínico del Centro Médico ISSEMYM.

Área: Se seleccionaron todos los servicios en los cuales se clasifican los pacientes que ingresan al Centro Médico ISSEMYM.

2.1.1. Tipo de estudio

Estudio Retrospectivo Correlacional.

2.1.2. Definición de Datos (Universo)

El presente estudio se elaboró por medio de la revisión, selección y análisis estadístico de la información proveniente de la Base de Datos del Laboratorio Clínico del Centro Médico ISSEMYM, comprendiendo todos los servicios hospitalarios de la presente institución durante el periodo Enero 2016 - Diciembre del 2017.

2.1.3. Tamaño de Muestra

El Universo de trabajo comprende una Población Total de 487 resultados.

Por utilidad del presente trabajo, se consideraron todos los resultados existentes de perfil ginecológico sérico y ACTH de pacientes femeninos comprendidos durante el período Enero 2016 - Diciembre del 2017. Posteriormente se clasificó a la población obtenida por Grupo de Edad, comprendiendo tres categorías: Adulto Joven "AJ" (18-40 años), Adulto Maduro "AMd" (41-60 años) y Adulto Mayor "AMy" (61-90 años).

2.2. Criterios Metodológicos

2.2.1. Criterios de Inclusión

-Resultados registrados y dados de alta en el sistema de la Base de Datos del Laboratorio Clínico del Centro Médico ISSEMYM.

-Resultados de pacientes femeninos con solicitud de perfil ginecológico completo y cuantificación de hormona ACTH en muestra sérica, comprendiendo todos los servicios hospitalarios.

- Resultados que se encuentren en el periodo Enero 2016 - Diciembre 2017.
- Resultados de pacientes que cuenten con más de un estudio solicitado.
- Resultados de pacientes femeninas con variables sociodemográficas y edad.
- Resultados procesados en el rango de 5:00am-13:00pm.
- Resultados de pacientes femeninas con variables sociodemográficas y edad.

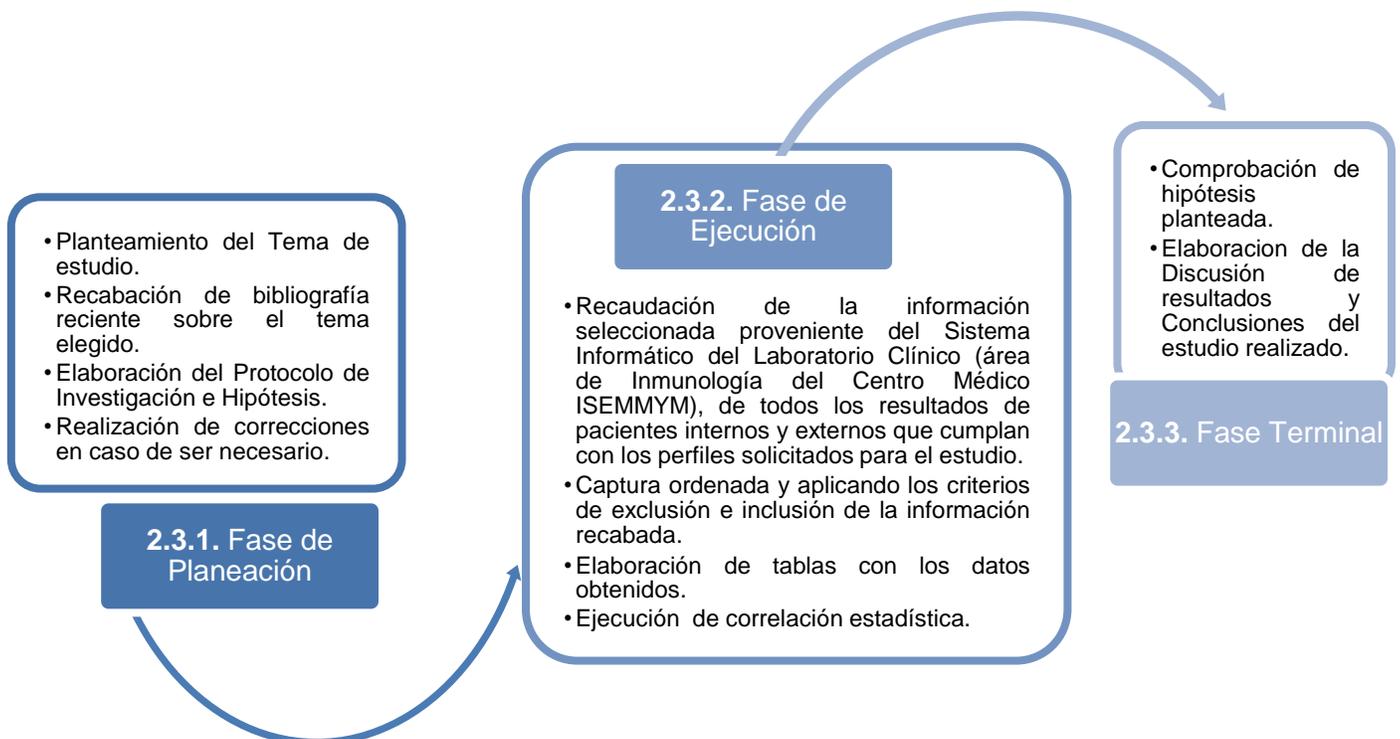
2.2.2 Criterios de Exclusión

- Resultados de pacientes femeninos con perfil ginecológico incompleto y sin cuantificación de ACTH.
- Resultados de muestras lipémicas, hemolizadas e ictericas.
- Pacientes en cualquier etapa de gestación.

2.2.3. Criterios de Eliminación

- Resultados de muestras analizadas con metodologías diferentes a la Electroquimioluminiscencia (ECLIA).

2.3. Diagrama de Flujo



2.4. Metodología

2.4.1. Análisis Estadístico

Primera Etapa: Recopilación de los datos objetivo para el estudio haciendo uso de la Base de datos del laboratorio Clínico del Centro Médico ISSEMYM. Posteriormente, la información obtenida se capturó en el programa estadístico IBM® SPSS Statistics V25.0.

Segunda Etapa: Clasificación de la información capturada de acuerdo a Grupo de Edades, consecutivamente se aplicaron los criterios de inclusión, exclusión y eliminación para su posterior análisis estadístico.

Tercera Etapa: Uso del programa IBM® SPSS Statistics V25.0 para el análisis de correlación estadístico de cada uno de los datos obtenidos. Se ejecutaron las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk para comprobar la distribución normal de las variables del presente estudio, posteriormente se obtuvieron los coeficientes de correlación de Pearson y Spearman, y así se verificó la relación entre variables, concomitantemente se elaboraron gráficos de dispersión y de caja y bigote para comprobar la veracidad de los coeficientes de las pruebas realizadas. También se realizaron pruebas de asociación, entre ellas la U de Mann Whitney.

Cuarta Etapa: Determinación de frecuencias, medias, desviaciones estándar y correlaciones.

Para la cuantificación de cada analito, tanto del perfil ginecológico y la hormona ACTH se empleó la técnica de Electroquimioluminiscencia (ECLIA). Este inmunoensayo se compone de tres fases:

- **Primera Fase:** Acontece la formación de un complejo “sándwich”, entre el analito objetivo en la muestra, un anticuerpo monoclonal y un anticuerpo específico conjugado a un marcador derivado del rutenio.
- **Segunda Fase:** Se adicionan micropartículas magnetizadas cubiertas con la proteína estreptavidina, consiguientemente el complejo preformado se une a través de la afinidad de la estreptavidina por la biotina.
- **Tercera Fase:** Finalmente la mezcla de reacción es cuantificada, se aplica un potencial magnético de tal forma que las micropartículas son atraídas a un electrodo magnético y la muestra excedente se elimina. Posteriormente se aplica una pequeña diferencia de potencial sobre el electrodo provocando así una emisión quimioluminiscente, la cual es

medida por un fotomultiplicador dando como resultado la cantidad del analito en la muestra.

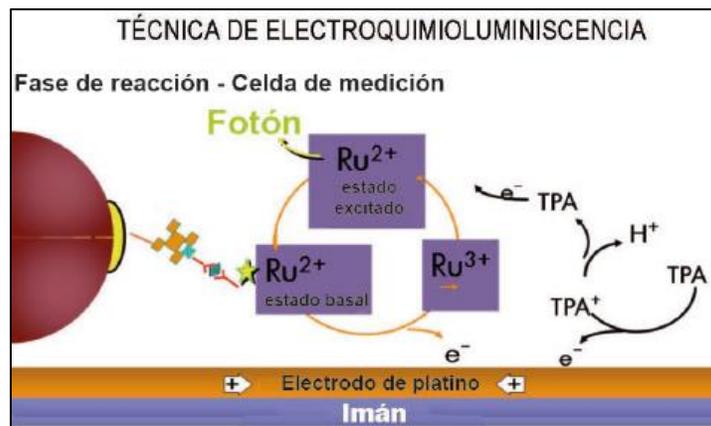


Figura 7. Fundamento de la Técnica de Electroquimioluminiscencia. Muestra los cambios de valencia del Rutenio durante la fase de reacción. (Ruescas, C. 2015).

2.5. Ética de la Investigación

El presente trabajo de Tesis adopta un criterio científico, moral y ético con respecto a los datos obtenidos de los pacientes afiliados al Centro Médico ISSEMYM, por tal motivo, se encuentra dentro del marco legal dictado por la Declaración del Código de Helsinki (2013) proveniente de la Asociación Médica Mundial (AMM). Por tanto, los datos recabados durante esta investigación serán tratados de acuerdo con la política de ética y moral del Centro Médico ISEMMYM tomando en cuenta las excepciones que este realiza, las cuales son previstas por el artículo 21 de la Ley de Protección de Datos Personales del Estado de México.

Este trabajo está registrado y aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Centro Médico ISSEMYM.

2.6. Operacionalización de variables

Dentro del análisis estadístico ejecutado en este trabajo, se trataron variables de estudio de tipo cualitativas, las cuales se expresaron en términos de frecuencia, mientras que las variables cuantitativas se expresaron por medio de medias y porcentajes. Lo citado anteriormente se llevó a cabo mediante el paquete estadístico IBM® SPSS Statistics V25.0.

Tabla 1. Operacionalización de Variables continuas y nominales.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de Variable	Escala de medición
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo.	Periodo cronológico de tiempo cumplido desde el nacimiento hasta el momento del análisis.	Cuantitativa Continua	Adulto Joven 18-40 años Adulto Maduro 41-60 años Adulto Mayor 61-90 años
Sexo	Atributos y condiciones fisiológicas que diferencian a un género de otro, entiéndase femenino y masculino.		Cualitativa Nominal	Femenino Masculino

2.6.1. Variables del Estudio

Tabla 2. Operacionalización de Variables del Estudio.

Variable	Tipo de Variable	Definición
ACTH	Cuantitativa	La hormona corticotropa es la encargada de estimular a la glándula suprarrenal y así desencadenar la síntesis de moléculas estrogénicas y androgénicas durante el proceso de esteroidogénesis.
FSH	Cuantitativa	La hormona folículo estimulante actúa durante toda la maduración del folículo ovárico estimulando la formación de óvulos, además de favorecer la producción de hormonas como el estradiol durante la primera mitad del ciclo menstrual.
LH	Cuantitativa	La hormona luteinizante interviene durante el proceso de ovulación en el ciclo menstrual además de favorecer la formación del cuerpo lúteo en el ovario.
E₂	Cuantitativa	El estradiol es una hormona esteroide sexual femenina la cual es responsable de las características sexuales en la mujer.
Test_T	Cuantitativa	Es la cuantificación total de testosterona circulante por el torrente sanguíneo, la cual comprende a la fracción unida a proteínas y la fracción libre.
PRG	Cuantitativa	La progesterona favorece la implantación del embrión durante la etapa del embarazo, de igual manera interviene en la síntesis de proteínas que actúan en la nutrición del embrión.
PRL	Cuantitativa	La prolactina es la hormona encargada de la secreción de leche por parte de las glándulas mamarias.
Glu	Cuantitativa	La glucosa es un carbohidrato utilizado por las células del cuerpo para producir energía y llevar a cabo sus procesos fisiológicos.
Col_T	Cuantitativa	Es la cantidad total de colesterol circulante por el torrente sanguíneo, ya que implica la suma de LDL y HDL.
Tgl	Cuantitativa	Los triglicéridos son el principal tipo de grasa transportado por el torrente sanguíneo el cual tiende a ser almacenado y actúa como fuente secundaria de energía.

CAPÍTULO 3. RESULTADOS

3.1. Población Total

Después de la recabación de información proveniente de la Base de datos del Laboratorio Clínico del Centro Médico ISSEMYM, se obtuvo una Población Total de 487 resultados compuesta por pacientes del sexo femenino con solicitud de perfil ginecológico completo y cuantificación de ACTH y por pacientes del sexo femenino con solo solicitud de perfil ginecológico completo. Posteriormente se calcularon los valores promedio y desviación estándar para cada variable (Tabla 3).

Variable de Estudio	Población Total n=487
	$\bar{X} \pm SD$
HORMONA FOLÍCULO ESTIMULANTE (FSH) (mUI/mL)	24.842 ± 29.814
HORMONA LUTEINIZANTE (LH) (mUI/mL)	19.450 ± 20.437
ESTRADIOL (E ₂) (pg/mL)	76.180 ± 121.100
TESTOSTERONA TOTAL (TEST _T) (ng/mL)	0.223 ± 0.710
PROGESTERONA (PRG) (ng/mL)	1.957 ± 4.734
PROLACTINA (PRL) (ng/mL)	22.944 ± 47.677
GLUCOSA (Glu) (mg/dL)	101.300 ± 34.990
COLESTEROL TOTAL (Col _T) (mg/dL)	185.274 ± 39.162
TRIGLICERIDOS (Tgl) (mg/dL)	158.141 ± 141.180

Tabla 3. Valores Promedio y Desviación estándar de la Población Total (n=487). **SD: Desviación estándar.**

Posteriormente, se aplicaron los criterios de inclusión, exclusión y eliminación a la Población Total, quedando una Población de Estudio de 125 resultados compuesta solo por pacientes del sexo femenino con solicitud de perfil ginecológico completo y cuantificación de ACTH, a la cual se le determinó de igual manera la media y desviación estándar para cada variable (Tabla 4).

Variable de Estudio	Población de Estudio n=125
	$\bar{X} \pm SD$
HORMONA ADRENOCORTICOTROPA (ACTH) (pg/mL)	29.886 ± 30.455
HORMONA FOLÍCULO ESTIMULANTE (FSH) (mUI/mL)	17.489 ± 29.309
HORMONA LUTEINIZANTE (LH) (mUI/mL)	15.603 ± 24.925
ESTRADIOL (E ₂) (pg/mL)	78.515 ± 127.472
TESTOSTERONA TOTAL (TEST _T) (ng/mL)	0.343 ± 1.282
PROGESTERONA (PRG) (ng/mL)	2.575 ± 6.022
PROLACTINA (PRL) (ng/mL)	31.284 ± 84.485
GLUCOSA (Glu) (mg/dL)	103.940 ± 113.192
COLESTEROL TOTAL (Col _T) (mg/dL)	181.066 ± 186.195
TRIGLICERIDOS (Tgl) (mg/dL)	157.423 ± 77.751

Tabla 4. Valores Promedio y Desviación estándar de la Población Total de Estudio (n=125). **SD: Desviación estándar.**

Tanto en la Población Total como en la de Estudio, los analitos del perfil ginecológico mostraron gran variabilidad de los datos, lo cual se puede interpretar como una distribución de tipo “anormal”, con excepción de la Testosterona total, la cual reveló una desviación pequeña con relación a la media. Por otra parte, los resultados de ACTH para

la Población de Estudio, revelaron una heterogeneidad evidente, lo cual indica valores muy distanciados y por congruencia se pudo observar en la desviación estándar obtenida.

Para la ejemplificación de la cantidad de pacientes a los cuales se les solicitó el estudio de cuantificación de ACTH, se elaboró un gráfico de 360 grados (Grafico 1), en el cual se aprecia que, de una Población Total de 487 resultados, solo 125 (25.67%) cumplieron con los criterios planteados de por el estudio, mientras que los 362 (74.33%) resultados restantes no contemplaron a la hormona ACTH en su valoración hormonal.

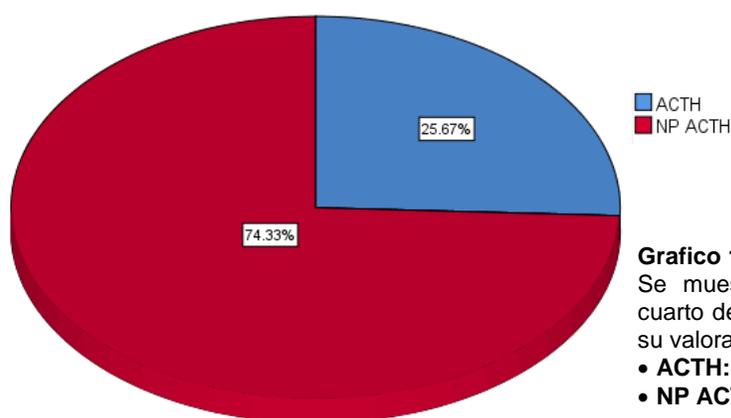


Grafico 1. Solicitud de cuantificación hormonal de ACTH. Se muestra que aproximadamente poco más de un cuarto de la Población Total solicitó estudio de ACTH en su valoración hormonal.

- **ACTH:** presenta estudio de ACTH.
- **NP ACTH:** no presenta estudio de ACTH.

Al ser un estudio desarrollado en un Centro Médico de tercer nivel, se destacaron los 10 diagnósticos más comunes en ambas poblaciones establecidas inicialmente (Total y de Estudio), mostrando que el diagnóstico acotado como “Tumor Benigno de la Hipófisis” se apuntaló entre los tres primeros lugares en ambas poblaciones, lo cual tiende a hacer referencia al objetivo de este trabajo (Tabla 5).

Diagnósticos más Comunes					
Población Total n= 487			Población de Estudio n=125		
Diagnóstico	Frecuencia*	Porcentaje %*	Diagnóstico	Frecuencia*	Porcentaje %*
Hipotiroidismo	21	4.312	Tumor Benigno de la Hipófisis	12	9.6
Hiperprolactinemia	18	3.696	Hiperprolactinemia	10	8
Tumor Benigno de la Hipófisis	18	3.696	Acromegalia	9	7.2
DM	17	3.491	Obesidad	5	4
IVU	15	3.080	Síndrome de Cushing	4	3.2
Acromegalia	11	2.259	Adenoma Hipofisiario	3	2.4
Obesidad	11	2.259	Artritis Reumatoidea	3	2.4
Artritis Reumatoidea	9	1.848	Enfermedad Renal Crónica	3	2.4
Colecistitis	9	1.848	Hipotiroidismo	3	2.4
Síndrome Metabólico	8	1.643	Trastorno de la glándula Hipófisis	3	2.4

Tabla 5. Diagnósticos más Comunes.

***Porcentaje y Frecuencia** obtenidos tomando en cuenta el total de diagnósticos y el valor de n para cada población respectivamente.

Para tener una mejor manipulación de los datos recabados, se implementó la clasificación de Grupos por Edades dividiéndose en tres categorías: Adulto Joven (AJ, 18-40 años), Adulto Maduro (AMd, 41-60 años) y Adulto Mayor (61-90 años), de igual manera se obtuvo el total de población, porcentaje, media y desviación estándar para cada grupo (Tabla 6). Cabe mencionar, que la categoría denominada como Adulto Maduro en ambas poblaciones (Total y de Estudio), mostraron el mayor número de pacientes con un promedio de edad casi similar, de igual manera, la desviación estándar para la categoría AMd en ambas poblaciones indicó una población aparentemente homogénea.

Distribución de Población								
Clasificación	Población Total				Población de Estudio			
	N	%	\bar{x}	σ	N	%	\bar{x}	s
Adulto Joven (18-40 años)	179	36.756	31	7.769	56	44.8	31	8.626
Adulto Maduro (41-60 años)	257	52.722	49	4.765	53	42.4	48	5.358
Adulto Mayor (61-90 años)	51	10.472	69	7.887	16	12.8	69	6.590
Total	487	100			125	100		

Tabla 6. Clasificación de la Población Total y Población de Estudio por Grupo de Edades: Adulto Joven (AJ, 18-40 años), Adulto Maduro (AMd, 41-60 años) y Adulto Mayor (61-90 años).

3.2. Población de Estudio

De una Población Total de 487 resultados, se extrajo una muestra de estudio conformada por 125 resultados, la cual posterior a ser clasificada por grupos de edades, se determinó el promedio de cada analito correspondiente al perfil ginecológico, de la hormona ACTH y de forma complementaria la media de tres analitos con solicitud rutinaria regular (Glucosa “Glu”, Colesterol Total “Col_T” y Triglicéridos “Tgl”) para cada categoría de edad (Grafico 2).

Claramente se pudo observar que la población menor de 60 años, comprendiendo los grupos AJ y AMd, presentó los promedios más altos de todos los analitos medidos por el perfil ginecológico, mientras que la categoría AMy exhibió la media más alta de la hormona ACTH y del colesterol total. Cabe destacar que el promedio de glucosa sobresalió solo en la categoría AJ, lo cual demarca un punto de alarma importante, ya que esta población posee el promedio más bajo de edad entre las tres categorías (31 años). De igual manera, es de llamar la atención que el analito acotado como Tgl tuvo promedios casi similares entre las tres categorías de edad, siendo la categoría AJ la que nuevamente evidenció la media más alta.

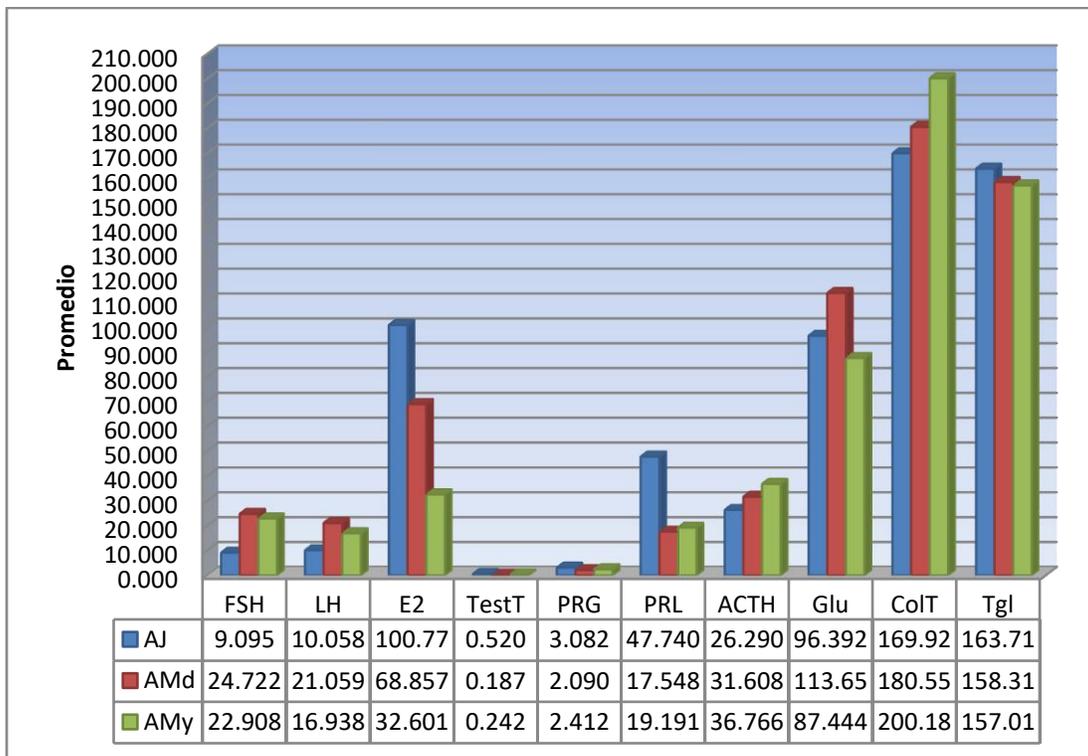


Grafico 2. Promedios de los analitos analizados.

Los resultados obtenidos gráficamente evidencian que los valores promedio más altos de todos los analitos del perfil ginecológico predominan entre las edades de 18 a 40 años, mientras que el promedio más alto de la hormona ACTH se atribuye a la categoría de Adulto Mayor.

Con el propósito de verificar una posible relación entre cada categoría de edad y el resultado de cada analito respectivo (AJ-AMd, AMd-AMy, AJ-AMy), además de obtener los valores promedio y desviación estándar de cada variable, se implementó la prueba estadística de tipo no paramétrica U de Mann-Whitney contemplando una significancia de $\alpha=0.05$ (5%) (Tabla 7). Por lo tanto, se pudo observar que las relaciones **ab**, **bc** y **ac**, tienden a mostrar resultados semejantes de los analitos ACTH, LH y PRL, ya que los valores exhibidos por **p** (significancia asintótica bilateral) fueron mayores al 5% ($\alpha=0.05$) de significancia.

Por otra parte, en la relación AJ-AMd (**ab**) se pudieron notar los valores más bajos de significancia en los analitos FSH, E₂, Test_T y PRG, por lo tanto, los resultados de las variables antes mencionadas difieren entre cada grupo relacionado. En caso contrario, la relación AMd-AMy (**bc**) reflejó una tendencia de todos los analitos al poseer valores semejantes, debido a que los valores resultantes de **p** sobrepasaron el máximo grado de error de significancia ($\alpha=0.05$).

Variable de Estudio	Clasificación de Población Estudio por Edad			Significancia Estadística		
	Adulto Joven a n= 56	Adulto Maduro b n= 53	Adulto Mayor c n= 16	p ab	p bc	p ac
	$\bar{X}\pm SD$	$\bar{X}\pm SD$	$\bar{X}\pm SD$			
HORMONA ADRENOCORTICOTROPA (ACTH) (pg/mL)	26.290±31.629	31.608±25.136	36.766±38.617	0.160	0.898	0.432
HORMONA FOLÍCULO ESTIMULANTE (FSH) (mUI/mL)	9.095±23.349	24.722±32.737	22.908±27.383	0.001	0.691	0.155
HORMONA LUTEINIZANTE (LH) (mUI/mL)	10.058±10.089	21.059±34.789	16.938±15.530	0.197	0.909	0.261
ESTRADIOL (E ₂) (pg/mL)	100.774±134.867	68.857±130.103	32.601±45.234	0.001	0.879	0.004
TESTOSTERONA TOTAL (TEST _t) (ng/mL)	0.520±1.842	0.187±0.418	0.242±0.279	0.001	0.386	0.275
PROGESTERONA (PRG) (ng/mL)	3.082±7.543	2.090±4.771	2.412±5.429	0.004	0.842	0.036
PROLACTINA (PRL) (ng/mL)	47.740±131.730	17.548±15.973	19.191±11.447	0.125	0.280	0.989

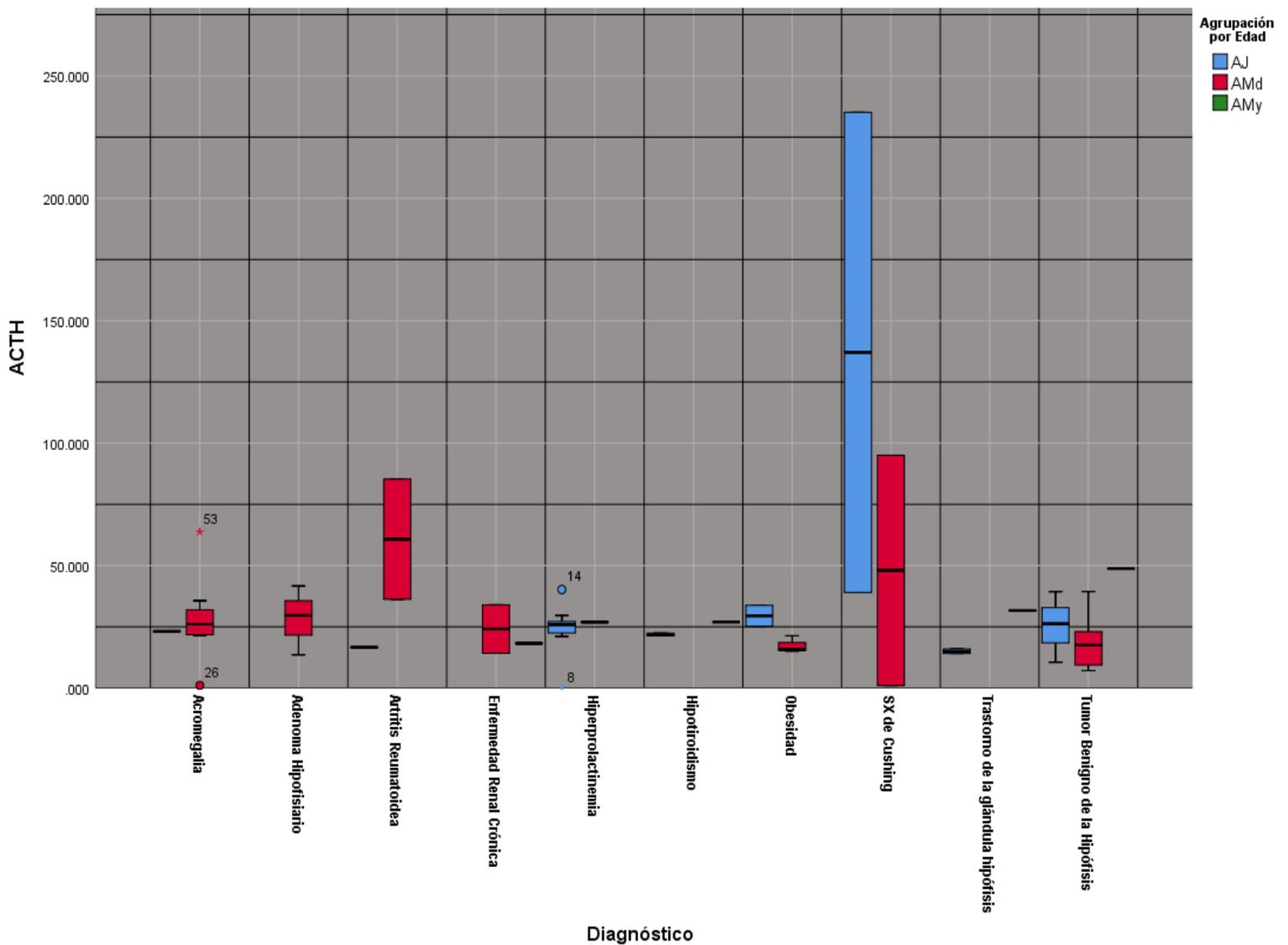
Tabla 7. Prueba estadística U de Mann-Whitney. Obtención de la significancia asintótica bilateral o p de la relación entre grupo de edades: AJ-AMd (**ab**), AMd-AMy (**bc**), AJ-AMy (**ac**). $p < \alpha$ ($\alpha = 0.05$)

Para contrastar la cuantificación de ACTH y los diez diagnósticos más comunes de cada grupo (AJ, AMd, AMy), se elaboró un gráfico de caja y bigote (Gráfico 3) donde se pudo apreciar que el diagnóstico acotado como “Tumor Benigno de la Hipófisis”, fue el único en abarcar las tres categorías de edad. Es de resaltar, que los valores más altos de la concentración de ACTH se presentaron en el diagnóstico “SX de Cushing” para la categoría AJ y AMd, ambas exhibiendo un rango intercuartílico extenso y una distribución de tipo simétrica sin presentar ningún dato atípico.

En cuanto al hallazgo de datos atípicos, se pudieron identificar solamente 4 en toda la cuantificación de ACTH, dos ubicados en el diagnóstico “Hiperprolactinemia” de la categoría AJ, mientras que para el diagnóstico “Acromegalia” de igual forma se identificaron dos datos irregulares en la categoría AMd, siendo uno de ellos extremadamente atípico sobrepasando el bigote más alto.

Es para destacar, que los rangos intercuartílicos más pequeños y con menor variabilidad de los datos se presentaron en los diagnósticos “Hipotiroidismo” y “Trastorno de la glándula hipófisis”, ambos comprendiendo las categorías de AJ y AMy. De igual manera, es de resaltar que la categoría AMd estuvo presente en la mayoría de los diagnósticos, con excepción de los dos que exhibieron los rangos intercuartílicos más pequeños y mayor homogeneidad.

Grafico 3. Relación entre la cuantificación de ACTH, grupos por edades y los diez Diagnósticos más comunes. Se puede apreciar que solo 4 datos de todos los recabados son de naturaleza atípica estando situados en los Diagnósticos Acromegalia e Hiperprolactinemia. Por otra parte, el Diagnóstico acotado como SX de Cushing exhibe los rangos intercuartílicos más extensos y heterogéneos sin presentar datos irregulares.



Con la finalidad de identificar la variabilidad y distribución de los datos recabados para cada analito objetivo del estudio, se implementó la elaboración de diagramas conocidos como de “caja y bigote”, los cuales son de gran utilidad en estudios estadísticos para identificar irregularidades puntuales de los datos (atipicidad), al igual que el tipo de asimetría de los mismos. Cabe hacer mención que cada analito se evaluó en torno a la clasificación por edades, ya que como se citó anteriormente, la manipulación de los datos recabados presenta una mayor facilidad.

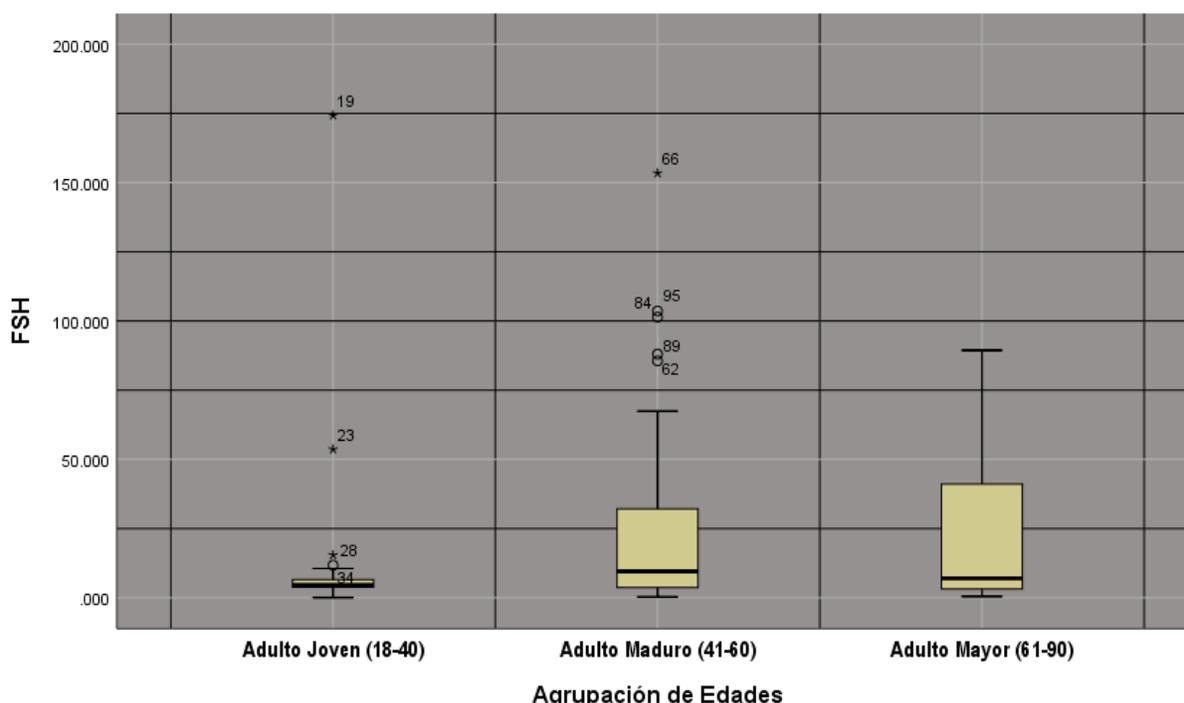
En la información recabada sobre hormona FSH, se logró observar que las tres categorías por edad muestran asimetrías de tipo positiva, siendo el grupo de Adulto Mayor el que presentó la mayor heterogeneidad de los datos sin evidenciar puntos atípicos, mientras que la categoría de Adulto Joven exhibió la menor variabilidad de datos con solo 4 puntos fuera del rango máximo, siendo uno de ellos el más irregular de todo el diagrama. Cabe señalar, que la categoría Adulto Maduro fue la que contuvo mayor número de datos irregulares mostrando 5 puntos por encima del rango mayor (Grafico 4).

Grafico 4. Diagrama de caja y bigote para la variable FSH.

En esta representación gráfica se muestran las tres categorías por edad, las cuales poseen una asimetría de tipo positiva de los datos respectivos. También se observa que el dato número 19 de la categoría Adulto Joven fue el más alejado del rango establecido.

AJ (n=56), AMd (n=53), AMy (n=16)

O Dato atípico. ★Dato extremadamente atípico.



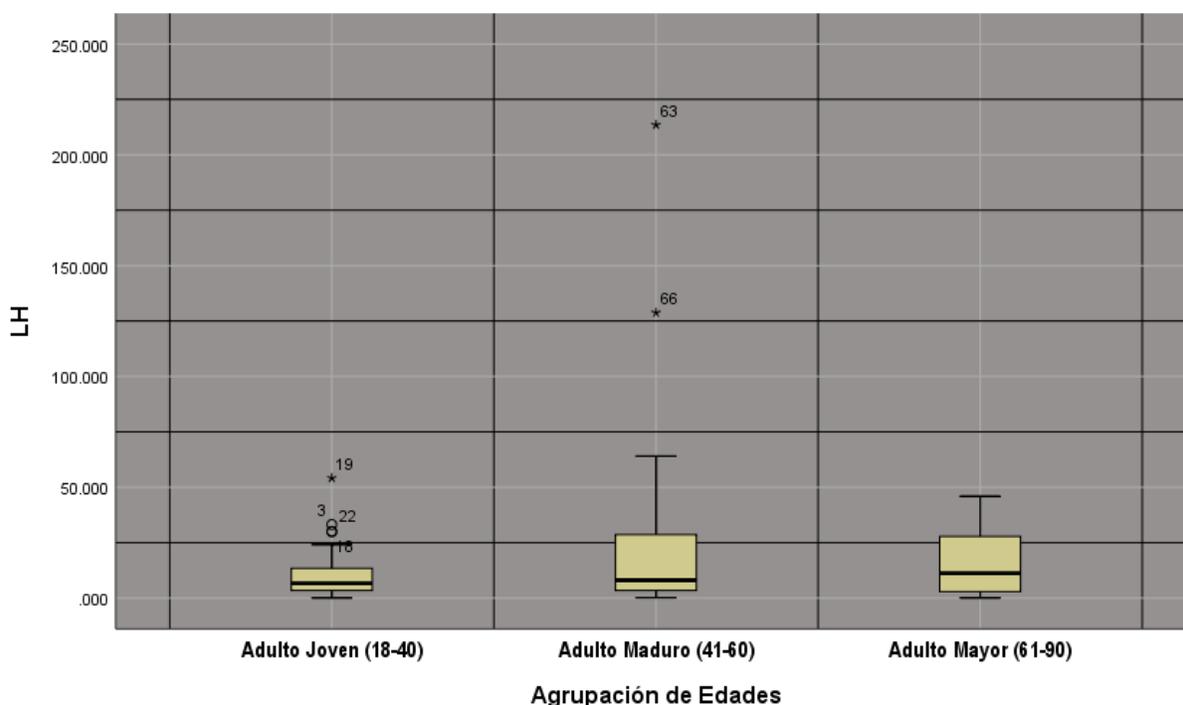
Los datos obtenidos sobre la hormona LH, proyectaron la mayor regularidad frente a todas las variables evaluadas en este trabajo, debido a que solo se identificaron 6 datos atípicos totales, 4 en la categoría Adulto Joven y los restantes en el grupo Adulto Maduro. Al igual que en el Grafico 4, cada categoría resultó tener una asimetría de tipo positiva, localizando a la mayoría de los datos por encima de la mediana respectiva. En contraste, la categoría de Adulto Maduro evidenció la mayor variabilidad de datos, lo cual puede explicar la atipicidad de los 2 sobresalientes del rango superior ya que su rango intercuartílico resultó ser mayor al de las categorías restantes (Grafico 5).

Grafico 5. Diagrama de caja y bigote para la variable LH.

En esta representación gráfica se denota la información más regular de todos los analitos con solo 6 puntos atípicos en general, de igual manera cada categoría posee una asimetría de tipo positiva. También se muestra que el dato número 63 de la categoría Adulto Maduro, fue el más alejado del rango establecido.

AJ (n=56), AMd (n=53), AMy (n=16)

○ Dato atípico. ★ Dato extremadamente atípico.



Los datos correspondientes para el analito E₂ proyectaron una irregularidad moderada, ya que se identificaron 16 puntos atípicos sobrepasando el rango mayor distribuidos en cada categoría de agrupación por edad, siendo los grupos de Adulto Joven y Adulto Maduro con mayor cantidad de puntos atípicos. Por otro lado, los datos agrupados en cada categoría presentaron una asimetría a la izquierda, debido a que la mayoría de los datos

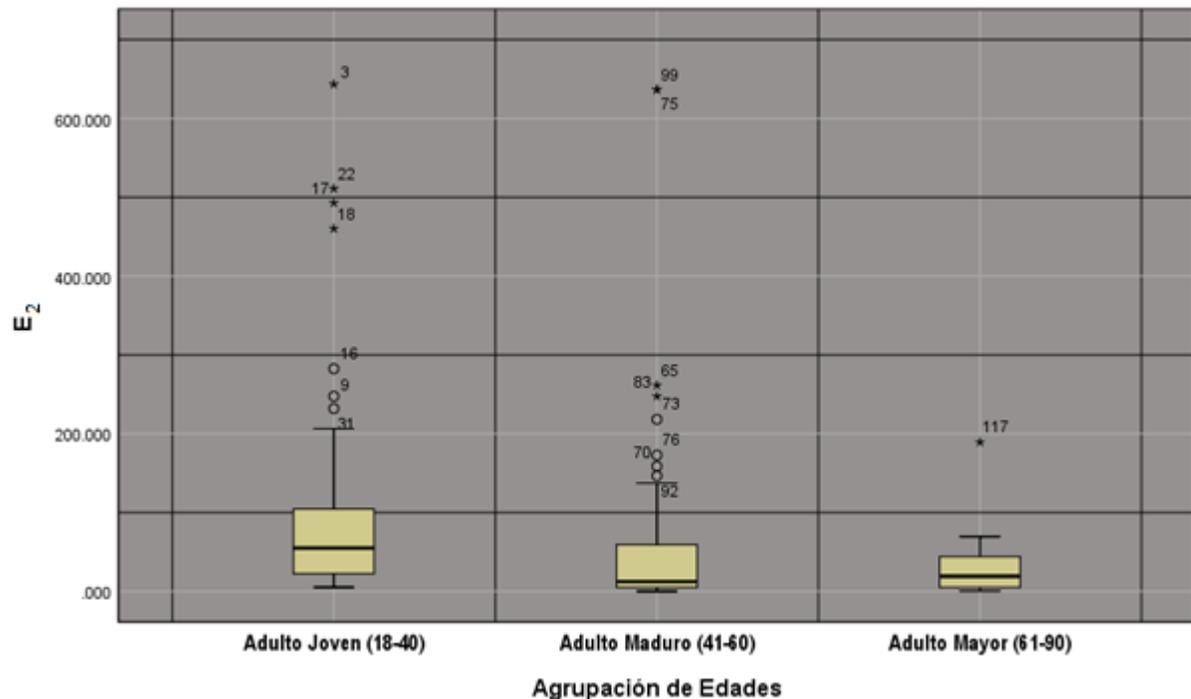
respectivos se situaron por encima de la mediana, siendo la categoría de Adulto Maduro la que concentró mayoritariamente su información en dicha área (Grafico 6).

Grafico 6. Diagrama de caja y bigote para la variable E_2 .

En este diagrama se puede apreciar que la categoría de Adulto Joven muestra mayor variabilidad en sus datos, ya que el rango intercuartílico para dicho grupo es mayor en relación a los demás categorías restantes. Adicionalmente se puede observar que en la categoría de Adulto Mayor solo resalta un punto atípico, mientras que en las categorías restantes la atipicidad de sus datos es mayor.

AJ (n=56), AMd (n=53), AMy (n=16)

○ Dato atípico. ★ Dato extremadamente atípico.



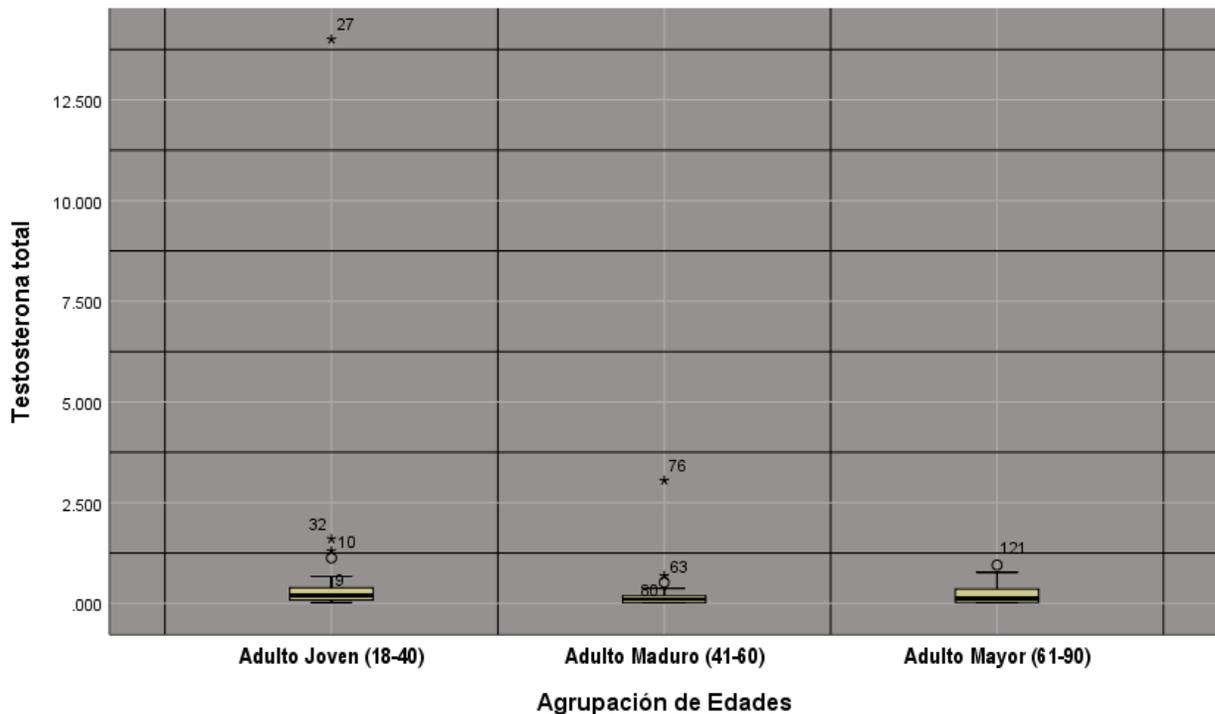
La irregularidad de los datos obtenidos para el analito $Test_T$ fue mínima, ya que solo se apreciaron 8 puntos atípicos totales, 4 para la categoría de Adulto Joven de los cuales un dato fue el más irregular sobrepasando los 12.5 ng/mL, tres identificados en la agrupación Adulto Maduro y solo uno en la categoría de Adulto Mayor, el cual se localizó por encima del rango mayor establecido por esta categoría. Es para enfatizar la poca variabilidad que tuvieron las tres categorías en sus respectivos datos, ya que el rango intercuartílico fue de pequeña proporción para cada una, siendo la categoría de Adulto Maduro la que exhibió una menor variabilidad de datos atribuyéndose una distribución de tipo simétrica, mientras que las categorías de Adulto Joven y Adulto Maduro proyectaron una asimetría positiva concentrando la mayor parte de su información sobre la mediana (Grafico 7).

Grafico 7. Diagrama de caja y bigote para la variable Testr.

Es evidente la poca variabilidad presentada por las tres categorías, siendo el grupo acotado como Adulto Maduro el de mayor homogeneidad en cuanto a sus datos asociándolo a una distribución de tipo simétrica, mientras que las categorías restantes exhibieron una asimetría de tipo positiva situando la mayor parte de información sobre el cuartil 2.

AJ (n=56), AMd (n=53), AMy (n=16)

○ Dato atípico. ★ Dato extremadamente atípico.



El analito que evidenció la mayor atipicidad de datos fue la PRG, arrojando 23 datos irregulares, de los cuales 19 fueron extremadamente atípicos sobrepasando el límite máximo asignado para cada agrupación respectiva. En contraste, la categoría acotada como Adulto Joven fue donde se observó la mayor cantidad de datos distantes, encontrándose 12 valores fuera del rango máximo, de los cuales 8 se consideraron como datos excesivamente atípicos, mientras que para la categoría de Adulto Mayor solo se observaron 3 datos extremadamente irregulares (Grafico 8).

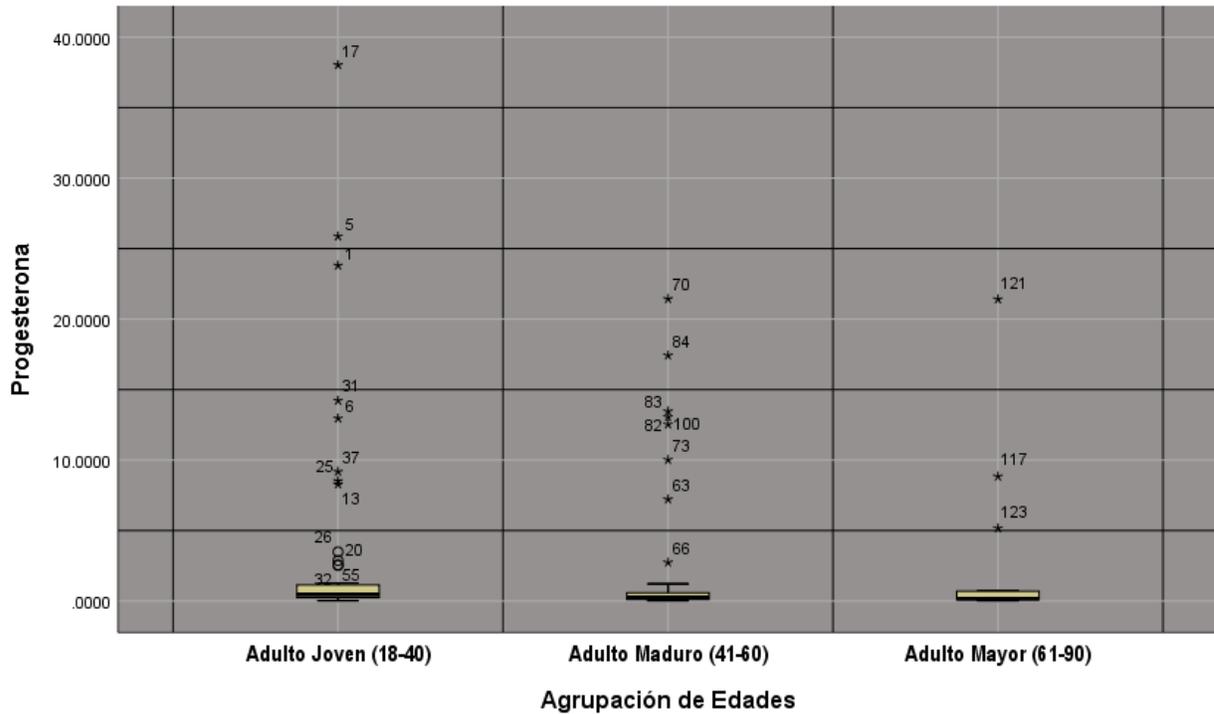
Las tres categorías de agrupación se inclinaron por una asimetría de tipo positiva, situando sus valores por encima del cuartil 2, mientras que en términos de variabilidad, las agrupaciones mostraron rangos intercuartílicos pequeños dando a entender una menor variación de los datos a pesar de los puntos sobresalientes, haciendo mención que el grupo de 41 a 60 años tuvo la mayor homogeneidad de información.

Grafico 8. Diagrama de caja y bigote para la variable PRG.

Es el diagrama donde se muestra la mayor irregularidad de datos, ya que se pueden apreciar 19 puntos extremadamente irregulares y 4 irregulares. Es para destacar que todos los puntos sobresalientes en la agrupación de 41 a 60 años fueron de índole extremadamente atípica. También se observa la poca variabilidad de los datos en cada categoría de clasificación a pesar de los datos distales. De igual manera se hace referencia a la asimetría de tipo positiva en común con las tres categorías.

AJ (n=56), AMd (n=53), AMy (n=16)

○ Dato atípico. ★ Dato extremadamente atípico.



Los datos dirigidos para la variable PRL tuvieron una atipicidad moderada, ya que 12 puntos identificados sobrepasaron el límite máximo, de los cuales 5 resultaron ser extremadamente irregulares. En cuanto a la distribución de datos para cada categoría, la agrupación de 18 a 40 años mostró una asimetría de tipo positiva, mientras que para categoría de Adulto Maduro y Adulto Mayor la distribución fue de tipo simétrica.

Nuevamente la agrupación acotada como Adulto Mayor evidenció la menor cantidad de puntos atípicos, ya que solamente un dato sobresalió levemente por encima del límite máximo establecido. No obstante, a pesar de que en la categoría de 41 a 60 años se denotaron 5 puntos extremos superiores, estos se situaron ligeramente por arriba del límite superior, lo cual deja al grupo de Adulto Joven con la mayor cantidad de datos irregulares, ya que dos de sus 6 datos atípicos se localizaron por encima de los 500 ng/mL (Grafico 9).

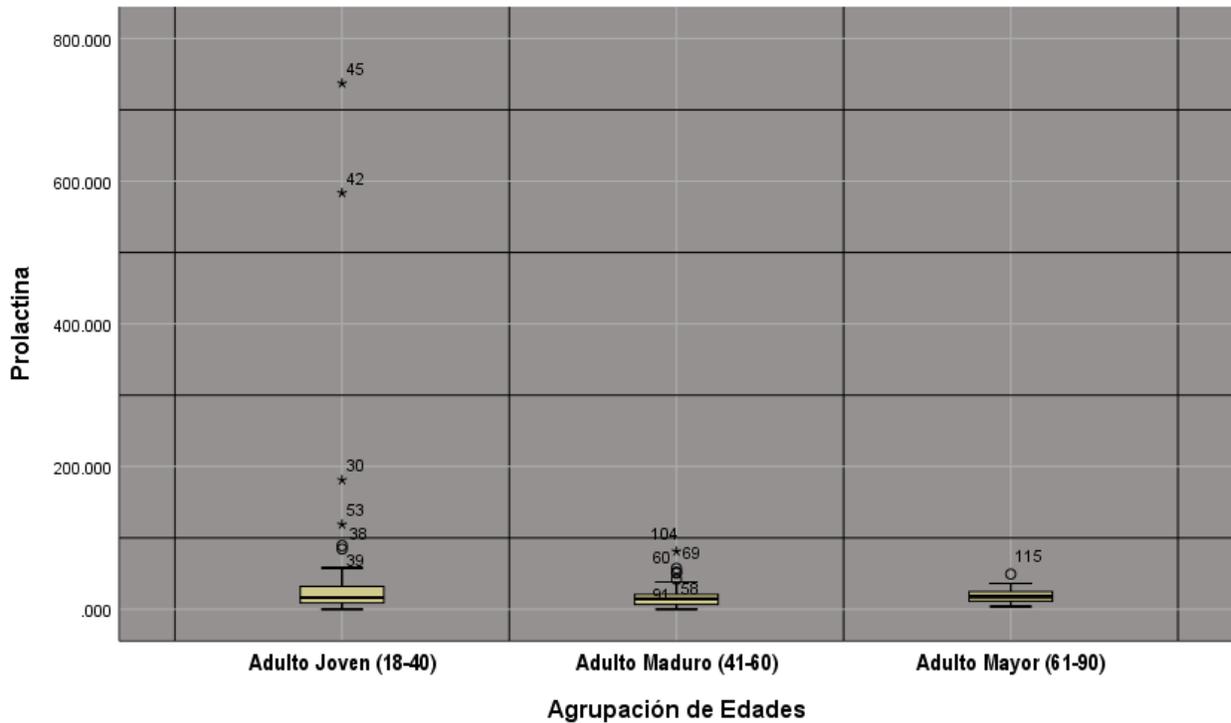
Grafico 9. Diagrama de caja y bigote para la variable PRL.

La atipicidad de datos en este diagrama se denota moderada, ya que solo 12 puntos rebasan el límite superior de los grupos categóricos. Por otra parte se denota una distribución de tipo simétrica en las categorías Adulto Maduro y Adulto Mayor, mientras que en la agrupación de Adulto Joven destaca una asimetría positiva ya que la mayoría de los datos respectivos para este grupo se localizan por encima de la mediana.

Se denota que el dato 45 comprendido por la agrupación Adulto Joven fue el más alejado del límite superior en comparación con las otras agrupaciones, ya que su valor se muestra por arriba de los 700 ng/mL.

AJ (n=56), AMd (n=53), AMy (n=16)

O Dato atípico. ★ Dato extremadamente atípico.



En los resultados correspondientes a la hormona ACTH se pudo observar una atipicidad moderada, ya que solo sobresalieron 11 datos por arriba de los valores máximos impuestos por cada categoría, correspondiendo 5 datos atípicos a la categoría Adulto Maduro, 3 para la agrupación Adulto Mayor y 3 para la de Adulto Joven donde uno de los datos sobrepasó la concentración de 200 pg/mL considerándose como extremadamente irregular (Grafico 10).

Cuanto al tipo de distribución, la categoría Adulto Joven proyectó una asimetría a la izquierda, dado a que sus datos se concentraron mayoritariamente por debajo de la mediana, mientras que las dos agrupaciones categóricas restantes presentaron una asimetría de tipo positiva o a la derecha, debido a que la mayor parte de su información se situó por encima del cuartil 2.

Por otra parte, los datos comprendidos por la categoría de 61 a 90 años tuvieron una variabilidad superior en comparación a las otras agrupaciones, ya que el área comprendida por sus cuartiles fue mayor tamaño, mientras que la categoría de 18 a 40 años tuvo una mayor homogeneidad de sus datos.

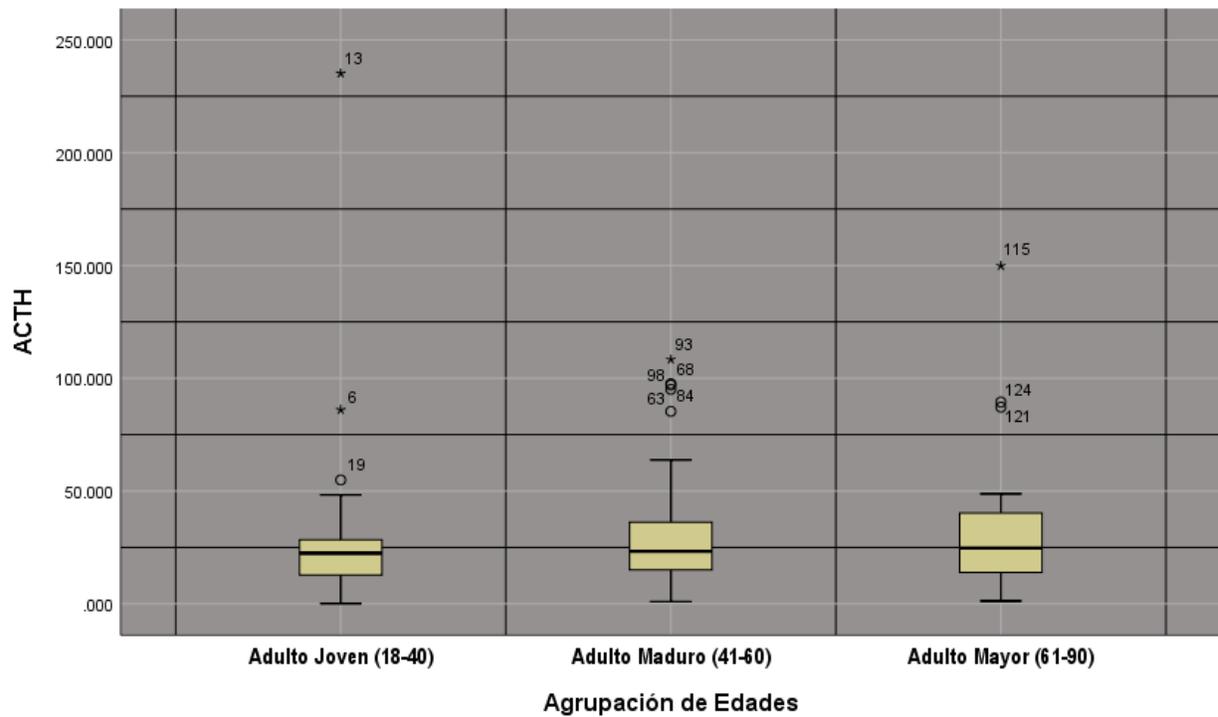
Grafico 10. Diagrama de caja y bigote para la variable ACTH.

La cantidad de datos atípicos mostrada en esta representación gráfica tiende a ser moderada, debido a que solo 11 puntos sobrepasan el límite máximo superior. Por otro lado, la categoría Adulto Joven muestra una asimetría hacia la izquierda mientras que las otras dos agrupaciones son asimétricas positivas.

El punto acotado como 13 en la categoría de Adulto Joven es el más distal con respecto al nivel máximo establecido por la categoría mencionada, ya que sobrepasa la concentración de 200 pg/mL.

AJ (n=56), AMd (n=53), AMy (n=16)

O Dato atípico. ★Dato extremadamente atípico.



3.3. Correlación entre Variables

Para poder realizar la correlación estadística entre la hormona ACTH y el Perfil Ginecológico, en primera instancia se ejecutó la prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnov, debido a que la Población Estudio para este trabajo cuenta con 125 datos, y la prueba anteriormente citada estadísticamente es empleada para poblaciones mayores de 50 datos.

Los resultados arrojados por la prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnov evidenciaron que todos los valores de significancia para cada analito del perfil ginecológico, la hormona ACTH y de los tres analitos adicionales (Glu, Col_T y Tgl), proyectaron una distribución de tipo anormal, ya que el valor de *p* fue menor al nivel de significancia 0.05 (rango mínimo de error aceptado para este análisis). Pese a que el valor de *p* para el analito Col_T mostró un resultado de 0.002, el tipo de distribución sigue siendo de tipo anormal ya que el valor se encuentra por debajo del 5% de significancia. De igual manera se hace contraste con la prueba de normalidad Shapiro-Wilk obteniendo valores significativos de 0.000 encaminados a una distribución de tipo no normal, aunque esta no es apropiada ya que solo se designa a poblaciones menores de 50 datos. (Tabla 8).

Pruebas de normalidad Población Estudio n=125						
Kolmogorov-Smirnov ^a				Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	<i>p</i>	Estadístico	gl	<i>p</i>
ACTH	0.224	125	0.000	0.664	125	0.000
FSH	0.326	125	0.000	0.569	125	0.000
LH	0.267	125	0.000	0.535	125	0.000
E ₂	0.269	125	0.000	0.600	125	0.000
Test _T	0.401	125	0.000	0.185	125	0.000
PRG	0.401	125	0.000	0.469	125	0.000
PRL	0.356	125	0.000	0.268	125	0.000
Glu	0.273	125	0.000	0.604	125	0.000
Col _T	0.103	125	0.002	0.902	125	0.000
Tgl	0.145	125	0.000	0.865	125	0.000

a. Corrección de significación de Lilliefors

Tabla 8. Prueba estadística de normalidad para la Población de Estudio. Obtención del valor de significancia *p* para poder estimar una distribución de tipo normal o anormal de los datos.

p > α : *distribucion normal.* *p* < α : *distribucion anormal.* ($\alpha = 0.05 = 5\%$)

A manera de contraste, se elaboró un conjunto de gráficos de tipo Q-Q Normal, con los cuales se hace referencia a lo exhibido en la Tabla 7, donde se logra apreciar un comportamiento consecutivo creciente de los datos en cada analito respectivo, pero ninguno sobre la línea esperada de normalidad (línea roja) (Grafico 11).

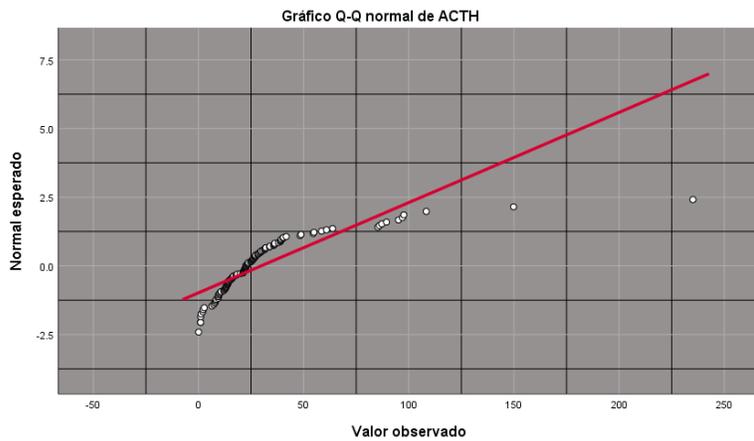
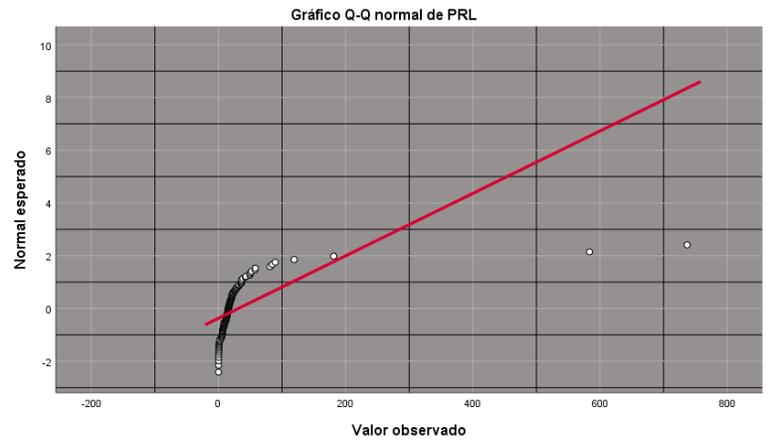
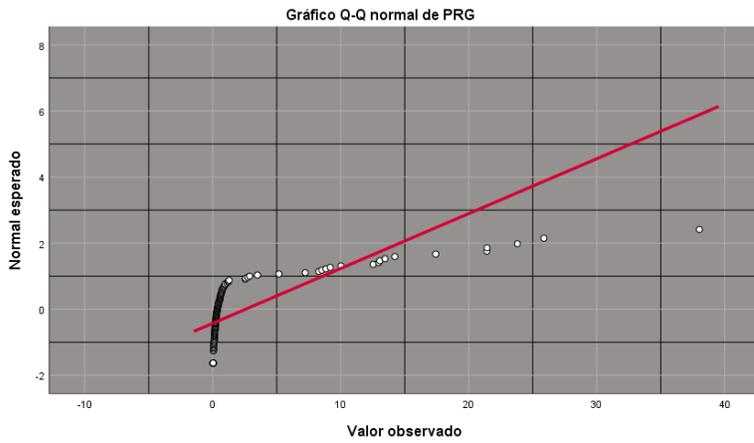
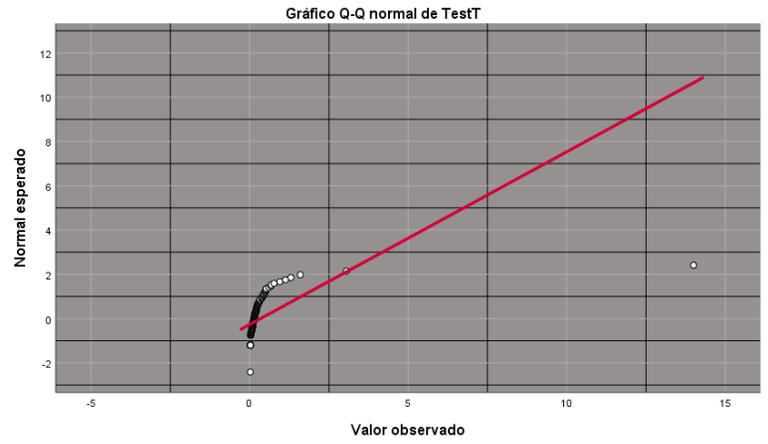
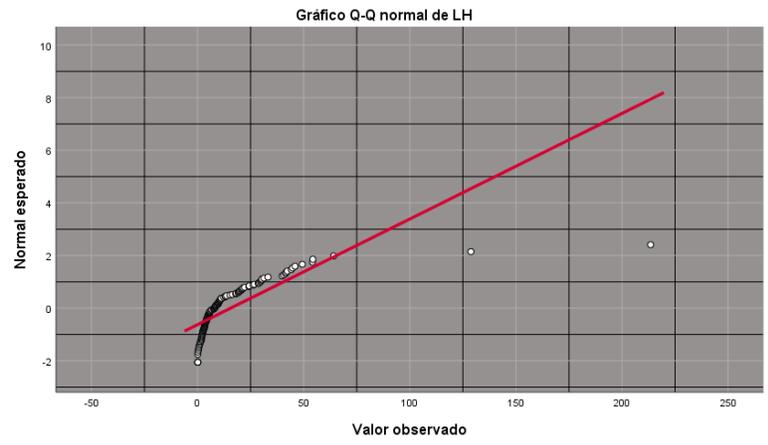
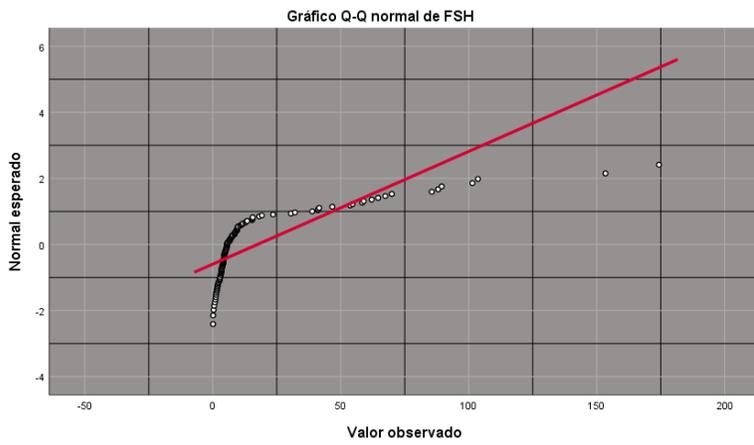


Gráfico 11. Gráfico Q-Q Normal para FSH, LH, E₂, Test_T, PRG, PRL y ACTH.

Se puede apreciar que los conjuntos de datos en cada analito no siguen la secuencia recta de la línea esperada para una distribución normal. Es para destacar la similitud con que se comportan los datos en cada analito, ya que siguen una secuencia consecutiva creciente que poco a poco tiende a inclinarse hacia la derecha en una pendiente de tipo positiva.

Tomando como referencia los valores arrojados por la Prueba de Normalidad Kolmogorov-Smirnov, se implementaron dos pruebas de correlación estadística conocidas como Correlación de Spearman y Correlación de Pearson, las cuales se utilizan para datos con distribuciones de tipo anormal y normal respectivamente, con el fin de comprobar la conexión entre las variables estudiadas por el presente trabajo y por ende comprobar la hipótesis planteada inicialmente.

Debido al tipo de distribución anormal exhibido por los datos de los analitos en la Población Estudio, se implementó la prueba de Spearman correlacionando a la hormona ACTH con el Perfil Ginecológico y los tres analitos adicionales (Glu, Col_T y Tgl), en donde se pudo observar un solo resultado correlacional encontrándose entre la hormona ACTH y E₂, debido a que p (0.002) resultó ser menor a la significancia estadística (0.05), por lo cual se acepta el coeficiente de correlación calculado (-0.269) entre ACTH y E₂ estableciendo una relación de tipo negativa baja. Mientras que para los otros analitos se rechaza una posible correlacione entre variables, ya que el valor de p resultante fue mayor al valor de α . A manera de supuesto se calculó el coeficiente de correlación de Pearson para las mismas asociaciones entre variables, con el fin de ejemplificar el caso de una distribución de tipo normal, pero al igual que en el método de Spearman se logró apreciar cierta correlación de tipo negativa entre la hormona ACTH y E₂ (Tabla 9).

Correlación de Spearman Población Estudio n=125											
Rho de Spearman	ACTH	Coeficiente de correlación	FSH	LH	E ₂	Test _r	PRG	PRL	Glu	Col _T	Tgl
			0.031	-0.065	-0.269*	-0.059	-0.088	0.098	0.038	0.098	0.052
		p	0.734	0.474	0.002	0.513	0.327	0.275	0.674	0.278	0.563
		N	125	125	125	125	125	125	125	125	125

Correlación de Pearson Población Estudio n=125										
ACTH	Correlación de Pearson	FSH	LH	E ₂	Test _r	PRG	PRL	Glu	Col _T	Tgl
		0.050	0.120	-0.173	-0.004	-0.088	0.120	-0.049	0.087	-0.004
	p	0.579	0.181	0.054	0.963	0.327	0.183	0.590	0.333	0.966
	N	125	125	125	125	125	125	125	125	125

** . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).
 * . La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

Tabla 9. Prueba de Correlación de Spearman y de Pearson para la Población de Estudio. Se muestra solo una correlación de tipo negativa baja entre la hormona ACTH y E₂, ya que el valor de p resultante es menor a 0.05, mientras que el valor de significancia para las demás correlaciones fue mayor al 5%, por lo cual se rechaza la idea de una posible correlación entre la ACTH y las demás variables (FSH, LH, Test_r, PRG, PRL, Glu, Col_T, Tgl).

$p > \alpha$: Correlación existente. $p < \alpha$: Correlación inexistente. ($\alpha = 0.05 = 5\%$)

Con el propósito de esquematizar los resultados de significancia correlacional proyectados en la Tabla 9, se elaboraron gráficos de dispersión simple colocando los valores de la hormona ACTH en el eje de las abscisas y la variable a correlacionar en el eje de las ordenadas. Posteriormente se aplicó el método de regresión lineal para obtener la ecuación general de la recta respectiva para cada correlación ($y = mx + b$) y paralelamente se obtuvo tanto el coeficiente de correlación múltiple (R) como el coeficiente de determinación (R^2).

En el gráfico resultante de la correlación ACTH-FSH se pudo apreciar una gran dispersión de los datos, ya que no se observó ningún tipo de tendencia entre las concentraciones hormonales. La regresión lineal obtenida arrojó claramente la ausencia de una relación aceptable entre las variables tratadas, ya que el coeficiente de correlación múltiple tuvo un valor de 0.05 encontrándose muy por debajo de una linealidad aceptable, la cual se sabe debe ser cercana a 1 (Gráfico 12).

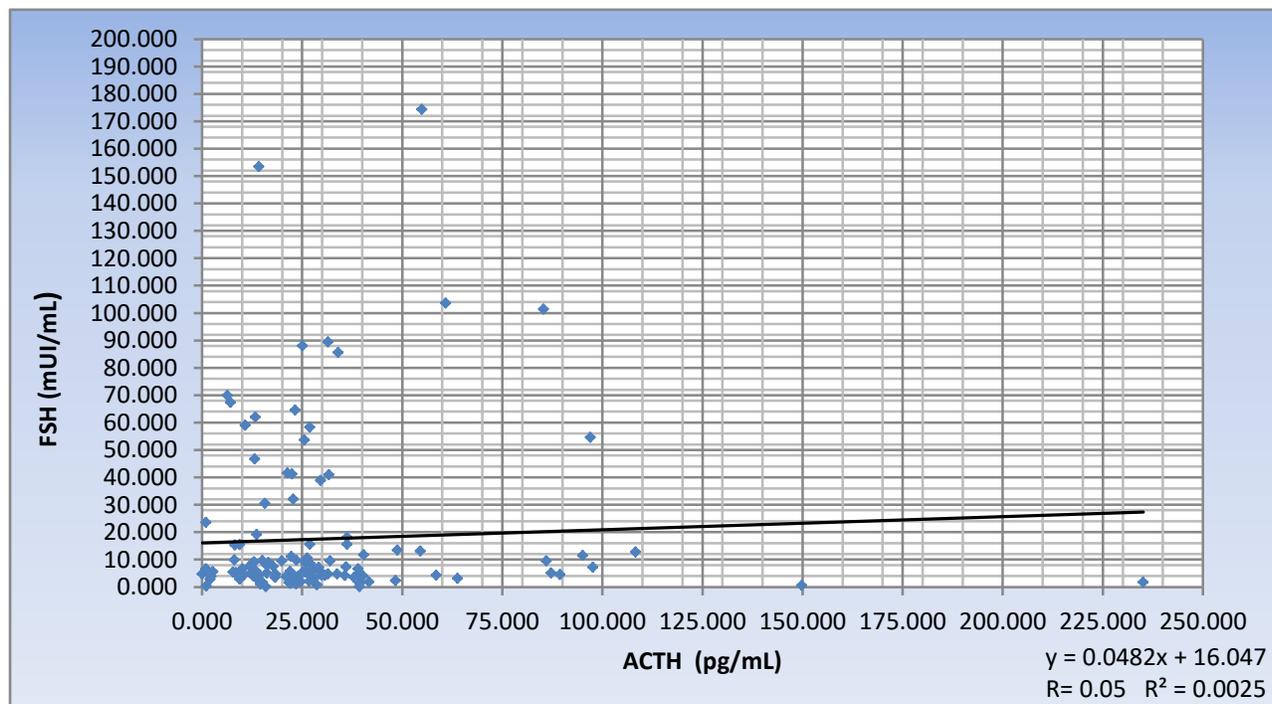


Gráfico 12. Gráfico de dispersión simple ACTH-FSH Población Estudio.

No se aprecia una relación significativa entre la ACTH y FSH, debido a que el valor de R (0.05) es menor a 1, denotando una linealidad poco aceptable. También se puede apreciar que no existe cierto patrón de tendencia entre datos, ya que a menores concentraciones de ACTH los valores de FSH son variables.

El valor positivo de la pendiente obtenida indicaría una relación de tipo directa en caso de existir una correlación significativa entre variables.

Para la correlación ACTH-LH se proyectó una distribución muy similar a la correlación ACTH-FSH, de igual manera no se pudo asociar ningún tipo de patrón entre los datos, ya que a menores concentraciones de ACTH los valores presentados por LH son variables, tanto como pueden ser altos como bajos. A pesar de que el valor de **R** fue de 0.1204, no cumple con el mínimo requerido para la linealidad y por ende considerar una correlación significativa (Grafico 13).

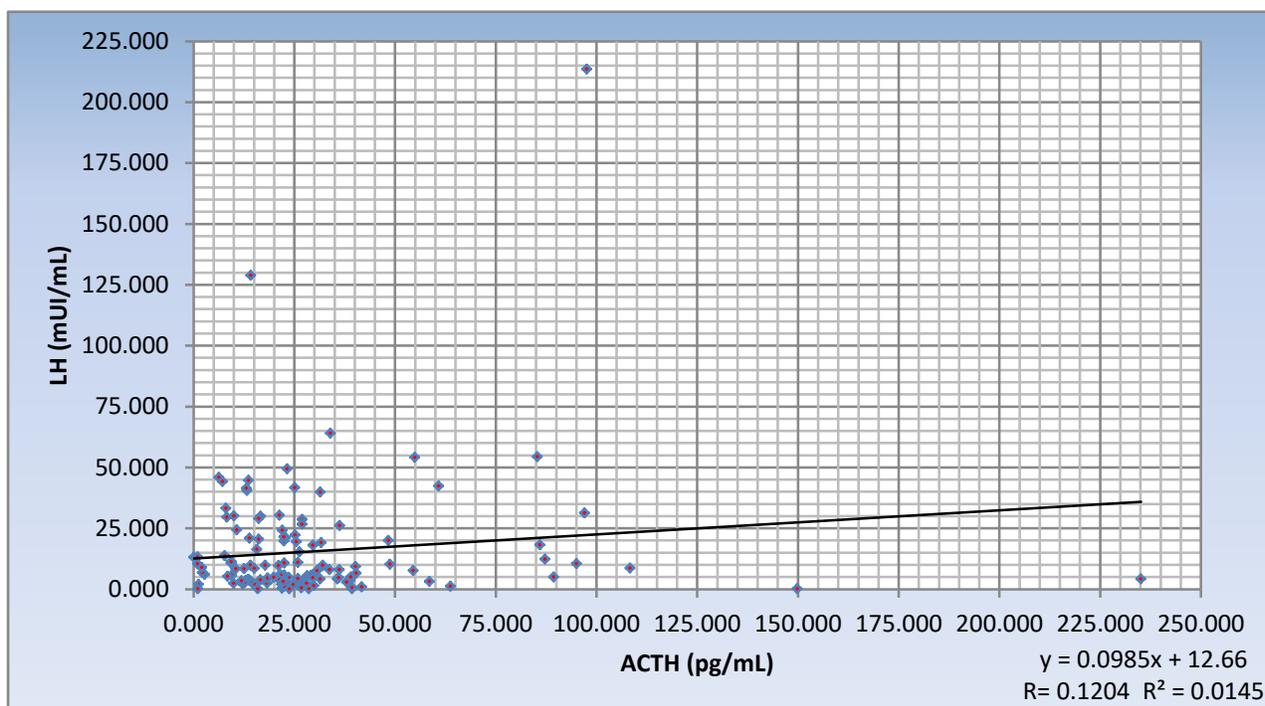


Grafico 13. Gráfico de dispersión simple ACTH-LH Población Estudio.

El valor del coeficiente de correlación múltiple se muestra muy por debajo de 1, lo cual indica una relación lineal entre las variables muy pequeña y por ende una correlación poco significativa o inexistente. Dado que el valor de la pendiente es positiva (0.0985) indicaría una relación de tipo directa.

Para la correlación ACTH-E₂, se produjo un gráfico con una distribución anormal de los datos, puesto que tanto a concentraciones mayores como menores de ACTH los valores de E₂ son variables descartando la posibilidad de encontrar un patrón de secuencia. Es para destacar que esta correlación exhibió una pendiente de tipo negativa (-0.7221) revelando una relación de tipo indirecta, de igual manera fue la única en presentar el valor de **R** (0.1726) más cercano a 1, aunque en términos de linealidad estaría muy alejada de lo ideal y por ende la posible correlación existente sería de tipo baja como ya se pudo apreciar en los resultados de la Tabla 9 (Grafico 14).

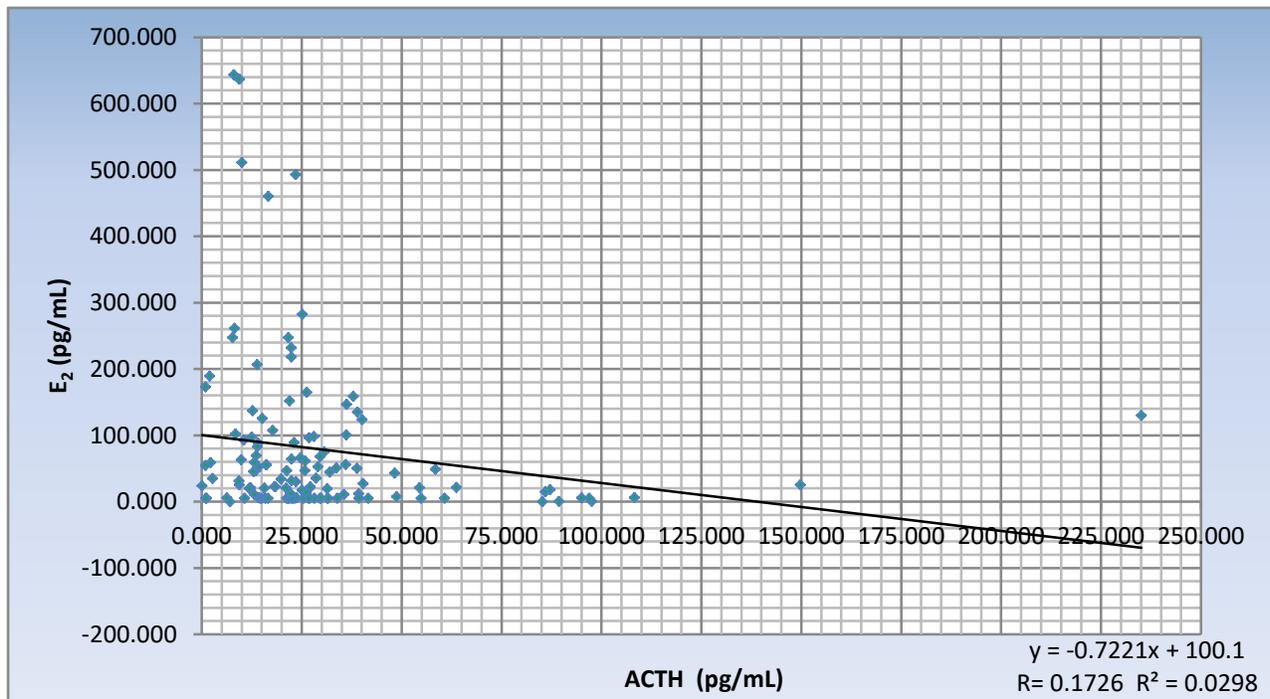


Grafico 14. Gráfico de dispersión simple ACTH-E₂ Población Estudio.

Se muestra una pendiente negativa lo cual hace referencia a una correlación de tipo indirecta entre variables. También muestra ser esta relación ACTH-E₂ la única con el valor de **R** más cercano a 1 en comparación a las demás relaciones. No obstante, los datos se muestran muy apartados de la línea propuesta por el método de regresión lineal.

La distribución grafica de los datos propios de la correlación ACTH-Test_T se logró apreciar de manera más compacta en comparación a las demás relaciones, debido a que la mayoría de los datos se encuentran cercanos al origen del plano distribuidos ligeramente por debajo de la línea establecida por el método de regresión. Por otra parte se pudo observar cierta tendencia en gran parte de los datos, ya que tanto a concentraciones mayores como menores de ACTH, los valores de Test_T se localizan por debajo de los 0.5 ng/mL.

La correlación ACTH-Test_T mostró el valor de **R** (0.004) más bajo en comparación a las demás relaciones, por lo cual se hace referencia a una linealidad poco significativa y por ende a una correlación tendente a ser nula. Para destacar, la pendiente resultante fue de tipo negativa mostrando una inclinación muy pequeña, haciendo referencia a una relación de tipo indirecta (Grafico 15).

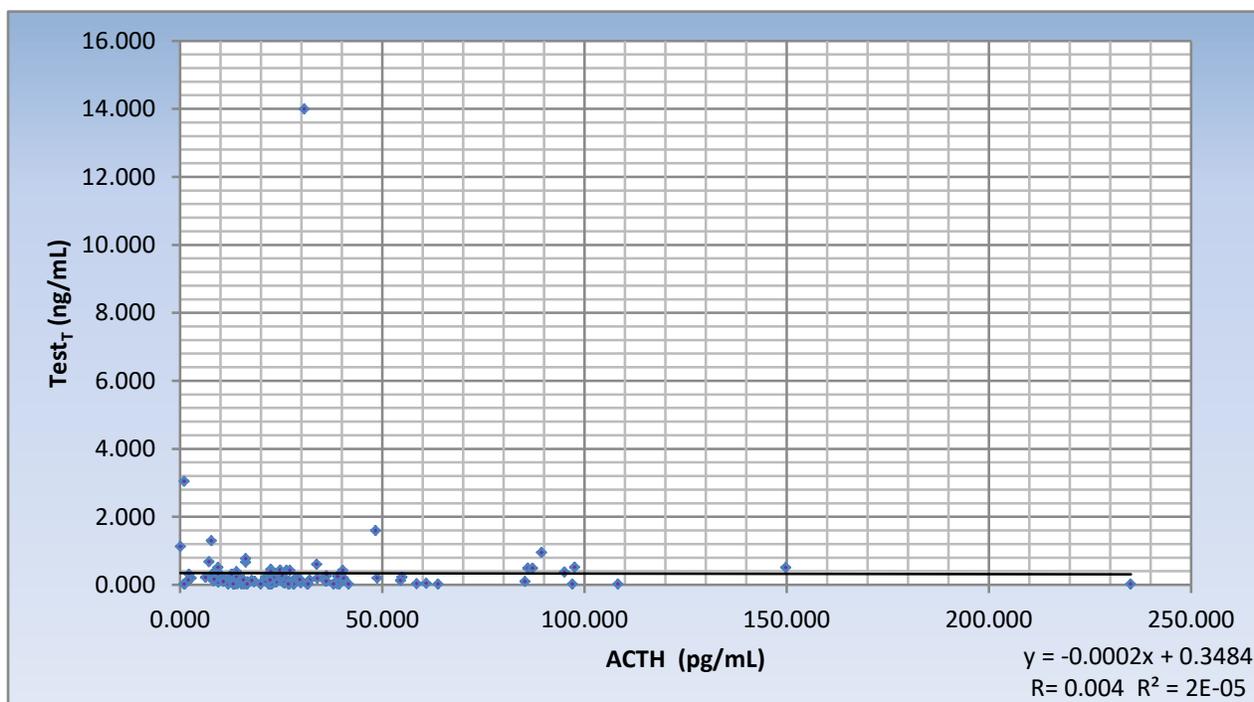


Grafico 15. Gráfico de dispersión simple ACTH-Test_T Población Estudio.

Para este grafico se muestra una concentración de la mayoría de los datos cercana al origen del gráfico, situados ligeramente por debajo de la línea marcada por el método de regresión lineal. La pendiente al tener un valor de -0.0002 hace referencia a una correlación de tipo indirecta. De igual manera se observa el resultado del coeficiente de correlación múltiple (**R**), el cual al ser menor que 1 rechaza una posible correlación entre variables.

Para la correlación ACTH-PRG se obtuvo una **R** de 0.1199 la cual está muy alejada del valor indicado para la linealidad y por ende no se muestra una correlación significativa entre variables. Por otra parte, gráficamente se pudo apreciar una pendiente de 0.0237, que al ser positiva indicó una relación directa, pero al contrastarla con el valor resultante del coeficiente de correlación múltiple se rechaza esta opción.

En cuanto a la distribución de datos, se notó que la mayoría de estos permaneció muy cercana al origen del plano y por debajo de la línea de regresión planteada, aunque a diferencia de la relación ACTH-Test_T, la correlación ACTH-PRG presentó mayor cantidad de datos distales por encima de la línea de tendencia, incluso rebasando algunos datos la concentración de 5 ng/mL.

Cabe señalar que no se notó cierto patrón de comportamiento de los datos, ya que a concentraciones mayores o menores de ACTH los valores respectivos de PRG tienden a variar encontrándose elevados o disminuidos (Grafico 16).

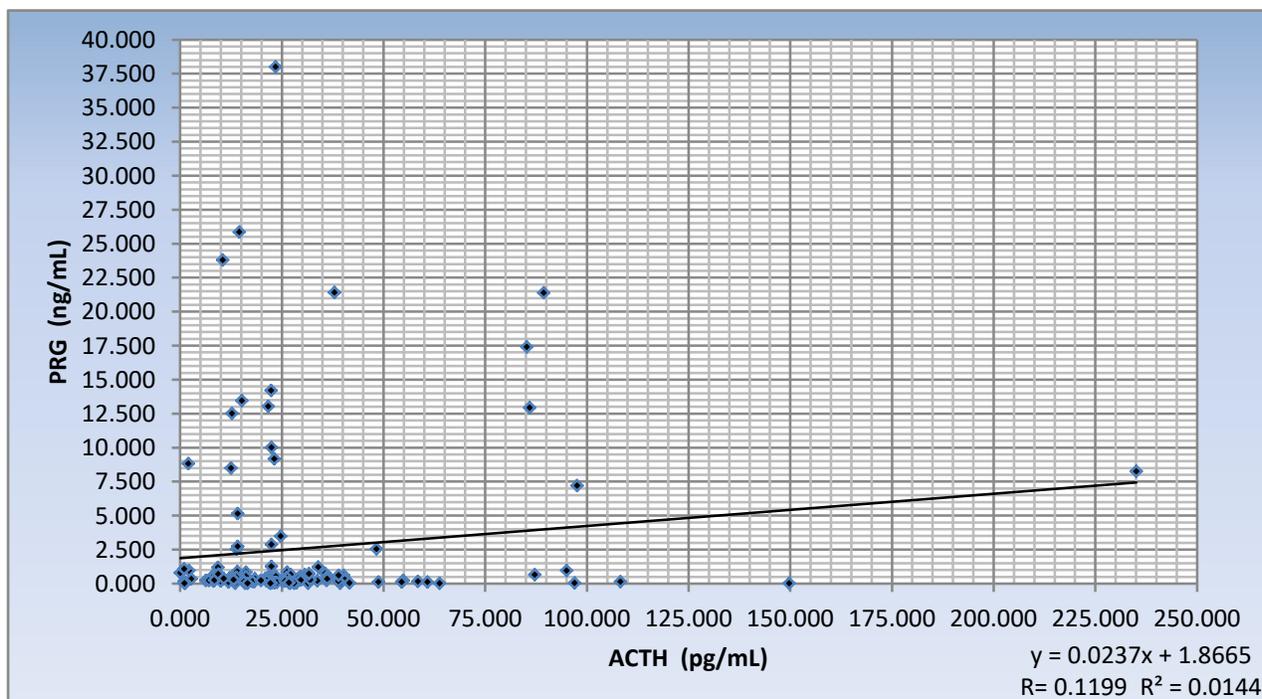


Grafico 16. Gráfico de dispersión simple ACTH-PRG Población Estudio.

Gráficamente la mayoría de los datos tienden a situarse cercanos al origen del plano por debajo de la línea establecida por el método de regresión lineal, resaltando que algunos puntos sobrepasan los 5 ng/mL, por tal motivo no se logra apreciar cierto comportamiento secuencial entre los datos.

Al ser el valor de R (0.1199) menor a 1, estadísticamente se establece que la correlación es inexistente o poco significativa, sin embargo el valor de la pendiente positiva indicaría una relación de tipo directa.

Gráficamente la correlación ACTH-PRL exhibió una distribución de datos muy similar a la de ACTH-Test_T, concentrando a la mayoría de sus datos cercanos al origen del plano y por debajo de la línea de tendencia planteada por el método de regresión, aunque para la relación ACTH-PRL no se pudo percibir algún patrón de secuencia entre los datos, puesto que a concentraciones bajas o altas de ACTH los valores de PRL son indistintos y por lo tanto tienden a variar aleatoriamente.

Ya que el valor del coeficiente de correlación múltiple (R) resultó de 0.009 no cumplió con lo establecido para considerarse como una distribución normal y por lo tanto se considera una correlación poco significativa o nula, lo cual se puede notar en los valores del coeficiente de correlación de Spearman en la Tabla 9.

En cuanto a la pendiente positiva arrojada por la ecuación de la línea recta para la relación ACTH-PRL, se puede suponer de una relación directa, pero como se citó en el párrafo anterior esto se cumpliría en caso de existir una correlación aceptable o significativa (Grafico 17).

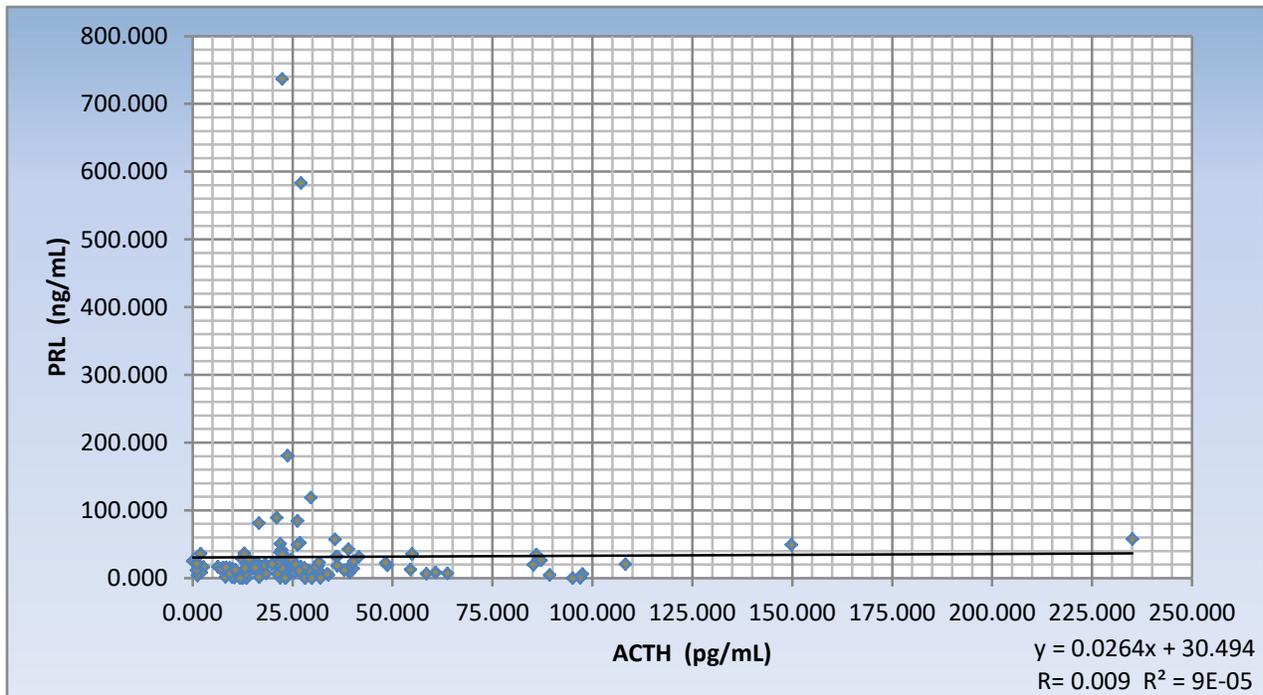


Grafico 17. Gráfico de dispersión simple ACTH-PRG Población Estudio.

La mayoría de los datos tienden a concentrarse al origen del plano por debajo de la línea de referencia proveniente de la regresión lineal, cabe resaltar que el punto más alejado de la línea de referencia sobrepasa los 700 ng/mL. El valor de **R** al ser de 0.009 no se considera una linealidad, por ello la correlación entre las variables es insignificante.

3.3.1. Correlación entre Variables de las agrupaciones por edad AJ, AMd, AMy

Con el fin de verificar si la correlación obtenida para la Población Estudio era la misma para cada categoría de agrupación por edades (AJ, AMd, AMy), se implementó de igual manera la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov para las agrupaciones de Adulto Joven y Adulto Maduro ya que su población respectiva sobrepasaron los 50 datos, mientras que para la agrupación de Adulto Mayor se efectuó la prueba de Shapiro-Wilk debido a que su población fue menor a 50 datos.

Para la agrupación de Adulto Joven los resultados arrojados por la prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnov proyectaron que solo el analito Col_T exhibió una distribución de tipo normal, ya que el valor de significancia asintótica bilateral fue de 0.200, mientras que el resto de las variables al poseer un valor de **p** menor al 0.05 de significancia se les atribuyó una distribución anormal.

La prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnov aplicada para la categoría de Adulto Maduro indicó que solo la variable Col_T mostró una distribución de tipo normal al igual que

en la categoría Adulto Joven, ya que su valor p (0.055) resultó estar ligeramente por encima del 0.05 de significancia establecido. Es para señalar que el analito Tgl evaluado en esta categoría (AMd), evidenció un valor de p (0.049) muy cercano al nivel de significancia, pero por esta razón no se le otorgó una distribución de tipo normal.

Como ya se mencionó en párrafos anteriores, la prueba de normalidad Shapiro-Wilk fue implementada a la categoría de Adulto Mayor debido a que su población constataba menos de 50 datos ($n=16$). Por lo tanto, las únicas variables con distribución de tipo normal fueron la hormona LH ($p=0.187$) y Tgl ($p=0.822$), mientras que para los demás analitos evaluados el tipo de distribución fue de tipo anormal, porque como ya se explicó en casos anteriores el valor de la significancia asintótica bilateral fue menor a 0.05 (α) (Tabla 10).

Pruebas de Normalidad						
Adulto Joven (n=56)	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	p	Estadístico	gl	p
ACTH	0.258	56	0.000	0.485	56	0.000
FSH	0.403	56	0.000	0.248	56	0.000
LH	0.195	56	0.000	0.801	56	0.000
E ₂	0.250	56	0.000	0.662	56	0.000
Test _T	0.397	56	0.000	0.210	56	0.000
PRG	0.386	56	0.000	0.464	56	0.000
PRL	0.375	56	0.000	0.344	56	0.000
Glu	0.209	56	0.000	0.686	56	0.000
CoH _T	0.097	56	0.200*	0.946	56	0.014
Tgl	0.178	56	0.000	0.859	56	0.000
Adulto Maduro (n=53)	Estadístico	gl	p	Estadístico	gl	p
ACTH	0.201	53	0.000	0.809	53	0.000
FSH	0.288	53	0.000	0.715	53	0.000
LH	0.276	53	0.000	0.558	53	0.000
E ₂	0.300	53	0.000	0.541	53	0.000
Test _T	0.351	53	0.000	0.341	53	0.000
PRG	0.422	53	0.000	0.475	53	0.000
PRL	0.191	53	0.000	0.833	53	0.000
Glu	0.328	53	0.000	0.643	53	0.000
CoH _T	0.120	53	0.055	0.939	53	0.010
Tgl	0.122	53	0.049	0.826	53	0.000
Adulto Mayor (n=16)	Estadístico	gl	p	Estadístico	gl	p
ACTH	0.301	16	0.000	0.773	16	0.001
FSH	0.141	16	0.200*	0.923	16	0.187
LH	0.266	16	0.004	0.778	16	0.001
E ₂	0.176	16	0.200*	0.878	16	0.036
Test _T	0.249	16	0.009	0.649	16	0.000
PRG	0.281	16	0.001	0.767	16	0.001
PRL	0.430	16	0.000	0.493	16	0.000
Glu	0.244	16	0.012	0.835	16	0.008
CoH _T	0.230	16	0.023*	0.739	16	0.000
Tgl	0.131	16	0.200*	0.969	16	0.822

*. Esto es un límite inferior de la significación verdadera.

a. Corrección de significación de Lilliefors.

Tabla 10. Prueba estadística de normalidad para las categorías por edades (AJ, AMd, AMy) de la Población Estudio. Obtención del valor de significancia p para poder estimar una distribución de tipo normal o anormal de los datos. $p > \alpha$: distribución normal. $p < \alpha$: distribución anormal. ($\alpha = 0.05 = 5\%$)

Puesto que la Tabla 10 expuso distribuciones de tipo normal y anormal para las variables estudiadas, se implementó tanto la prueba de Pearson como la de Spearman con el fin de obtener el coeficiente de correlación entre la hormona ACTH con el Perfil Ginecológico y los tres analitos adicionales (Glu, Col_T y Tgl) para cada una de las categorías de agrupación (AJ, AMd, AMy).

La prueba de Spearman no arrojó ningún resultado de correlación positivo entre las variables en ninguna de las tres categorías de agrupación, ya que todos los valores de p resultaron ser mayores a 0.05. En cuanto a la prueba de Pearson como se indicó en la Tabla 10, solo se aplicó para el analito Col_T ($p_{Normalidad}=0.200$) de la categoría AJ, para el analito Col_T ($p_{Normalidad}=0.055$) de la categoría AMd y para las variables FSH ($p_{Normalidad}=0.187$) y Tgl ($p_{Normalidad}=0.822$) de la categoría AMy, debido a que su valor de p de las pruebas de normalidad resultó ser mayor al 0.05 de significancia. Como resultado la única correlación existente fue ACTH-Col_T en la categoría de agrupación AMd, ya que p obtuvo un valor de 0.038, el cual es menor al máximo grado de error aceptado estadísticamente ($\alpha=0.05=5\%$), estableciendo una correlación de tipo positiva baja (Tabla 11).

Tabla 11. Prueba de Correlación de Spearman y de Pearson para las categorías por edades (AJ, AMd, AMy) de la Población Estudio.
 $p > \alpha$: Correlación existente. $p < \alpha$: Correlación inexistente. ($\alpha = 0.05 = 5\%$)

Rho de Spearman			Correlación de Spearman								
			FSH	LH	E ₂	Test _T	PRG	PRL	Glu	Col _T	Tgl
Adulto Joven (n=56)	ACTH	Coefficiente de correlación	-0.098	-0.139	-0.211	-0.050	-0.151	0.227	0.034	0.084	0.010
		p	0.473	0.305	0.118	0.714	0.268	0.093	0.802	0.540	0.941
		N	56	56	56	56	56	56	56	56	56
Adulto Maduro (n=53)	ACTH	Coefficiente de correlación	0.043	-0.010	-0.220	-0.138	-0.015	0.016	0.024	0.180	0.026
		p	0.758	0.941	0.114	0.325	0.912	0.909	0.863	0.197	0.853
		N	53	53	53	53	53	53	53	53	53
Adulto Mayor (n=16)	ACTH	Coefficiente de correlación	-0.126	-0.209	-0.356	0.440	0.034	0.174	-0.079	-0.224	0.059
		p	0.641	0.437	0.177	0.088	0.901	0.520	0.770	0.405	0.829
		N	16	16	16	16	16	16	16	16	16

			Correlación de Pearson								
			FSH	LH	E ₂	Test _T	PRG	PRL	Glu	Col _T	Tgl
Adulto Joven (n=56)	ACTH	Correlación de Pearson	0.099	0.000	-0.070	0.007	0.109	0.039	-0.113	0.069	-0.073
		p	0.468	0.999	0.607	0.956	0.423	0.775	0.408	0.615	0.591
		N	56	56	56	56	56	56	56	56	56
Adulto Maduro (n=53)	ACTH	Correlación de Pearson	0.065	0.279*	-0.276*	-0.151	0.129	-0.130	-0.032	0.286*	0.083
		p	0.646	0.043	0.045	0.279	0.358	0.354	0.819	0.038	0.554
		N	53	53	53	53	53	53	53	53	53
Adulto Mayor (n=16)	ACTH	Correlación de Pearson	-0.255	-0.353	-0.285	0.584*	0.211	0.456	-0.110	-0.308	0.028
		p	0.341	0.180	0.285	0.018	0.432	0.076	0.686	0.247	0.919
		N	16	16	16	16	16	16	16	16	16

*. La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

**. La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

CAPÍTULO 4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Al inicio de este estudio, posterior a la recabación y captura de los datos en el programa IBM® SPSS Statistics V25.0, se obtuvo una Población Total de 487 resultados, los cuales al pasar por una etapa de selección en torno a los criterios establecidos se redujo a una Población Estudio constatada por 125 resultados tal y como se muestra en el Grafico 1, en donde se contempló la cuantificación total de los analitos del Perfil Ginecológico (FSH, LH, E₂, Test_T, PRG, PRL), la medición de la hormona ACTH y adicionalmente tres analitos de rutina (Glucosa, Colesterol total y Triglicéridos). Consecutivamente la Población de Estudio se dividió en tres categorías tomando en cuenta la edad: Adulto Joven “AJ” (18-40 años), Adulto Maduro “AMd” (41-60 años) y Adulto Mayor “AMy” (61-90 años), con el fin de una mejor manipulación de los datos además de identificar el tipo de distribución y la actividad hormonal en cada etapa de la vida. Es importante mencionar que todas las variables analizadas se evaluaron con referencia a los valores establecidos por el Laboratorio Clínico del Centro Médico ISSEMYM.

De acuerdo a lo exhibido por la Tabla 6, las categorías AJ y AMd mostraron las mayores poblaciones con 56 y 53 resultados respectivamente, mientras que la agrupación AMy fue la menor de todas contando con una población de 16 resultados. De tal manera que para poder comprobar una posible diferencia entre las concentraciones de los analitos medidos por los grupos categóricos de edades (H_1) se aplicó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney tal y como se muestra en la Tabla 7, la cual reflejó que las variables medidas ACTH, LH y PRL tienden a mostrar valores semejantes entre las relaciones AJ-AMd, AMd-AMy y AJ-AMy, debido a que los valores de p resultantes sobrepasaron el límite máximo de error aceptado ($\alpha = 0.05$), por consiguiente se rechaza la hipótesis estadística H_1 y se establece que las concentraciones de ACTH, LH y PRL no son distintas entre las agrupaciones por edades. Para la relación AJ-AMd se observaron los valores de significancia más bajos en los analitos FSH, E₂, Test_T y PRG, por lo tanto se rechaza H_0 y se plantea que las concentraciones de los analitos antes mencionados son diferentes entre los grupos AJ y AMd. En cambio para la relación AMd-AMy las variables mostraron una tendencia a la semejanza ya que el valor de significancia resulto ser mayor a 0.05 y por ende se acepta H_0 . En síntesis, se establece que las categorías mayormente relacionadas en cuanto a la semejanza de sus variables son la agrupación Adulto Maduro y Adulto Mayor, mientras que las categorías menos parecidas son las de Adulto Joven y Adulto Maduro, ya que el grupo AJ al comprender solo a las pacientes entre los 18 y 40 años de edad contemplan al factor “ciclo menstrual activo”, el cual provoca la secreción e

inhibición hormonal alterando las concentraciones plasmáticas de los analitos, mientras que para la categoría AMd los datos comienzan a ser influenciados por el factor “menopausia”, el cual altera drásticamente la secreción hormonal disminuyendo considerablemente las concentraciones de los analitos anteriormente citados.

Con el fin de corroborar de manera general lo exhibido por la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney, al comparar los valores promedio para los analitos de rutina (Glu, Col_T, Tgl) tanto de la Población Total como la de Estudio reflejaron ser semejantes, ya que la diferencia entre promedios respectivos no resultó ser mayor a 5 unidades. Es para destacar que las medias se situaron dentro del rango de referencia establecido por el Laboratorio del Centro Médico. En cuanto a los promedios resultantes de los analitos comprendidos por el Perfil Ginecológico (FSH, LH, E₂, Test_T, PRG, PRL) en ambas poblaciones (Total y de Estudio), de igual manera se observó una tendencia a la semejanza, aunque al interpolarlas en los rangos de referencia respectivos para cada variable, las medias se situaron en diferentes fases del ciclo menstrual.

Como se observa en la Tabla 4, el promedio para la hormona ACTH solo fue calculado en la Población Estudio arrojando un valor de 29.886 pg/mL, el cual se situó adentro del rango de referencia (4.70-48.80 pg/mL), en consecuencia los valores mostrados de ACTH no fueron tan elevados, aunque por el valor de la desviación estándar obtenido (30.455 pg/mL) se observó que los datos están distribuidos de manera bastante dispersa encenrándose algunos en los extremos del rango establecido para dicha variable pero sin salirse de este. Por lo tanto se corrobora lo explicado por la prueba U de Mann-Whitney.

Es bien sabido que los diagnósticos médicos como el Tumor Benigno de Hipófisis y el Síndrome de Cushing tienden a estar estrechamente relacionados con la hormona ACTH, ya que como se reporta en la bibliografía los tumores hipofisarios tienden a producir hormonas independientemente de la secreción fisiológica normal establecida, además de que también están relacionados al Síndrome de Cushing, debido a que la mayoría de los pacientes con esta patología tienden a presentar tumores secretores de ACTH¹⁰. Por tal motivo al realizar la Tabla 5, se pudo apreciar que efectivamente estas dos patologías formaban parte de los diez diagnósticos más comunes de la población estudiada, en consecuencia se pensó que los demás analitos comprendidos para estos pacientes se verían mayormente afectados, ya que como se muestra en el Grafico 3, los valores de ACTH manifestaron concentraciones mayores predominante mente para los pacientes con Síndrome de Cushing en comparación con los demás diagnósticos.

Es de llamar la atención que la categoría de Adulto Maduro se presentó en ocho de los diez diagnósticos más comunes como se visualiza en el Grafico 3, probablemente ya que después de los 40 años en las mujeres comienza a haber un decaimiento en los sistemas fisiológicos de producción hormonal, lo cual conlleva a desarrollar diversas patologías endocrinas-metabólicas haciendo énfasis a la menopausia, la cual se origina por el agotamiento de la capacidad funcional del ovario dando pase a una etapa de deficiencia en la síntesis de estrógenos, provocando un aumento en la secreción hipofisaria de las hormonas FSH y LH.³⁶

A fin de cumplir con el objetivo general de este trabajo, los diagramas elaborados de caja y bigote ayudaron a visualizar de manera simple el tipo de distribución de los datos para las correlaciones entre la hormona ACTH y los analitos del Perfil Ginecológico considerando las categorías de agrupación por edades. De tal manera que al revisar todas las correlaciones graficas entre variables (ACTH-FSH, ACTH-LH, ACTH-E₂, ACTH-Test_T, ACTH-PRG, ACTH-PRL) la categoría que mostró una mayor regularidad de sus datos fue la de AMy, ya que esta proyectó el menor número de datos atípicos en todas las correlaciones mostradas, en cambio, la categoría acotada como AJ exhibió la mayor cantidad de datos irregulares dentro de los cuales, 24 datos fueron extremadamente atípicos. Esto nos da a comprender una variabilidad significativa entre categorías de edad, específicamente entre AJ y AMy, debido a que al ser considerados como extremos biológicos se puede percibir una diferencia fisiológica hormonal, mientras que para la categoría AJ los valores son muy variados y algunos logran pasar el límite superior impuesto por el rango intercuartílico del diagrama, para la categoría de AMy los valores son más homogéneos y el rango intercuartílico resultante es menor, además que los pocos datos atípicos observables no son mayores a los expuestos por la agrupación AJ.

Es importante resaltar, que a pesar de que la categoría citada como AMd se encuentra a la mitad de las otras dos agrupaciones esta tiende a mostrar características similares a ambas. Por una parte, las cantidades de datos atípicos mostrados son similares a los de la categoría AJ aunque están por debajo de estos. Mientras que la similitud de la agrupación AMd con la de AMy se da en la amplitud del rango intercuartílico, el cual tiende a ser pequeño dando como resultado una variabilidad de los datos más compacta, en otras palabras, se presenta una homogeneidad mayor.

En cuanto a la correlación grafica entre variables, se pudo observar que las relaciones ACTH-Test_T, ACTH-PRG y ACTH-PRL proyectaron los menores rangos intercuartílicos

tomando en cuenta a las tres categorías de agrupación, lo cual se puede entender como una menor variabilidad de los datos tendiendo a una distribución de tipo normal. No obstante, la relación ACTH-PRG fue la única que exhibió el mayor número de datos atípicos comprendiendo a las tres agrupaciones por edad, mientras que la correlación ACTH-LH ostentó la menor cantidad de datos irregulares. En concreto, se puede decir que la distribución se asocia a los datos atípicos mostrados, por ende a mayor cantidad de atipicidad en la información el tipo de distribución tenderá ser anormal, mientras que a menor cantidad de datos atípicos la distribución será de tipo normal, en consecuencia tomando como referencia este criterio fue como se calculó el coeficiente de correlación entre variables.

Como se mencionó en el párrafo anterior, el tipo de distribución mostrado por los datos de cada variable dictaminará la implementación del modelo matemático correspondiente asegurando un resultado confiable. Por lo tanto, para conocer el tipo de distribución de cada analito en la Población de Estudio ($n=125$), se ejecutó la prueba de Kolmogorov-Smirnov la cual es usada para poblaciones mayores a 50 datos. Los resultados arrojados por la prueba de normalidad se plasmaron en la Tabla 8, lográndose apreciar que todos los valores de p para cada analito resultaron ser menores al 0.05 de significancia, por lo tanto se establece que todos los analitos analizados se distribuyen de manera anormal. A manera de contraste se calculó el valor de p con el método de Shapiro-Wilk a pesar de que este no es el indicado para el tamaño de población, pero lo proyectado por este método resultó ser igual a lo planteado por Kolmogorov-Smirnov, mostrando valores de p para cada analito por debajo de α ($0.05=5\%$).

A manera de comprobación visual para corroborar la distribución anormal exhibida por los analitos, en el Grafico 11 se observan pequeños diagramas Q-Q Normal para cada una de las relaciones entre variables (ACTH-FSH, ACTH-LH, ACTH-E₂, ACTH-Test_T, ACTH-PRG, ACTH-PRL), donde claramente se apreció que los datos no tienden a comportarse de manera lineal, ya que se concentraron distales con referencia a la línea establecida, aunque cabe destacar cierto comportamiento creciente compacto, en otras palabras la mayoría de los datos se mostraron consecutivos uno tras otro en sentido creciente. En síntesis, contrastando lo evidenciado por los valores de p arrojados por el método Kolmogorov-Smirnov, se comprueba la distribución anormal de información para cada analito, lo cual también hace referencia a los puntos atípicos identificados en los diagramas de caja y bigote.

Ahora, interpolando la distribución anormal identificada en términos de correlaciones entre analitos, entiéndase ACTH-Perfil Ginecológico, se evidencia que no milita una concordancia o patrones de secuencia significativos entre valores de ACTH y las concentraciones de cada uno de los analitos comprendidos por el Perfil Hormonal femenino, ya que tanto a concentraciones bajas como altas de ACTH los valores de los analitos relacionantes son variantes.

Como se establece teóricamente, para poder aplicar una prueba de correlación se necesita conocer el tipo de distribución de los datos (normal, anormal), en consecuencia tomando como referencia el tipo de distribución anormal arrojada por las relaciones entre variables de la Población Estudio (n=125), se implementó la prueba de correlación estadística de Spearman usando el software estadístico IBM® SPSS Statistics V25.0, ya que esta prueba es útil para correlacionar variables de tipo cuantitativas con distribuciones anormales. Por tanto, como se observó en la Tabla 9 los valores de p para las correlaciones ACTH-FSH, ACTH-LH, ACTH-Test_T, ACTH-PRG, ACTH-PRL, ACTH-Glu, ACTH-Col_T y ACTH-Tgl resultaron ser mayores al 0.05 de significancia, lo que estadísticamente se interpreta como una correlación inexistente o no significativa. En cambio, para la correlación ACTH-E₂ el valor de p resultante fue menor al 0.05 de significancia por lo cual se acepta el coeficiente de correlación (rho) de Spearman (-0.269) y se asienta que existe una correlación de tipo negativa baja entre la hormona ACTH y el Estradiol, ya que como se describe en la literatura se pueden presentar variaciones en los niveles de hormonas con naturaleza esteroide debido al tipo de secreción cíclica de la ACTH durante el periodo menstrual, la cual presenta niveles bajos durante la fase folicular y niveles relativamente altos a lo largo de la fase lútea.

A pesar de que en las relaciones ACTH-FSH y ACTH-LH no se observa una correlación estadísticamente aceptable, cabe destacar que los valores de ACTH contrastados con dichos analitos no se mostraron tan dispersos, ya que como se exhibió en los Gráficos 4 y 5 estas relaciones contaron con la menor cantidad de datos atípicos, lo cual puede ser debido a la secreción de tipo cíclica de la hormona ACTH durante el periodo ovulatorio y en específico al pico que antecede al punto máximo característico de la hormona LH como se muestra en la Figura 5, haciendo referencia a una posible interacción entre la activación del eje hipotálamo-hipófisis-ovario y el eje hipotálamo-hipófisis-corteza adrenal, en donde las variables anteriormente analizadas cumplen funciones regulatorias primordiales.

Pese a que solo la correlación ACTH-E₂ fue la única estadísticamente aceptable en la Población Estudio, se elaboraron gráficos de dispersión simple con el afán de observar la posible interacción entre las demás variables en caso de aceptarse el coeficiente de correlación. De igual manera en cada grafico se obtuvo tanto el coeficiente de correlación múltiple (**R**) como el coeficiente de determinación (**R**²) con los cuales se confirmó el tipo de linealidad y por consecuencia la relación entre variables.

Es de llamar la atención que a pesar de los coeficientes de correlación no estadísticamente aceptables y la dispersión de datos debido al desfase temporal entre ciclos menstruales de las pacientes, las pendientes (**m**) resultantes de cada asociación entre variables coinciden con lo ya descrito por diversos estudios sobre el perfil ginecológico, ya que las correlaciones ACTH-FSH (**m=0.0482**), ACTH-LH (**m=0.0985**), ACTH-PRG (**m=0.0237**) y ACTH-PRL (**m=0.0264**) al tener una pendiente positiva indican una relación de tipo directa, lo cual se interpreta como; a mayor concentración de ACTH corresponde de igual manera una alta cantidad de FSH, LH, PRG y PRL respectivamente, tomando en cuenta la fase del ciclo menstrual donde concomitan las variables antes mencionadas, es decir; solo durante la fase folicular las hormonas FSH, LH, PRL y ACTH a partir de valores menores al estradiol van incrementando su concentración hasta llegar al punto máximo característico de la fase ovulatoria, por lo tanto se cumple con lo dictado por la pendiente positiva mostrada en los gráficos de dispersión simple correspondientes.

En cuanto al análisis ACTH-PRG (**m=0.0237**), la relación de tipo directa se cumple al final de la fase lútea, ya que al principio la hormona ACTH tiende a disminuir sus valores después del pico característico de la fase ovulatoria entre 2 y 3 días, mientras que la PRG inicia elevando su concentración plasmática hasta llegar a su punto máximo aproximadamente a la mitad de la fase lútea en donde la hormona ACTH posterior a su disminución comienza a incrementar su concentración durante aproximadamente 4 días al igual que la PRG y es aquí donde se cumple la relación de tipo directa, ya que posteriormente ocurre una disminución similar de las concentraciones para ambas hormonas.

De manera contraria a las correlaciones anteriores, tanto el análisis ACTH-E₂ (**m=-0.7221**) como ACTH-Test_T (**m=0.0002**), mostraron pendientes con valores negativos lo que por consecuencia habla de una posible relación de tipo indirecta al inicio de la fase folicular, dicho de otro modo; al inicio de la fase folicular tanto ACTH, E₂ y Test_T tienden a incrementar sus concentraciones con forme se acercan a la fase ovulatoria, pero al

momento de iniciar el aumento de sus valores la hormona ACTH tiende a mostrar entre 2 y 3 disminuciones antes de comenzar el incremento, mientras que las hormonas E_2 y $Test_T$ no presentan disminuciones en sus valores, además de que el E_2 inicia a incrementar sus concentraciones desde muy temprano partiendo de concentraciones elevadas incluso por encima de las hormonas FSH y LH. En síntesis, la relación de tipo negativa se da en los puntos donde la ACTH disminuye sus valores mientras que E_2 y $Test_T$ están incrementando su concentración.

A manera de complementación, los coeficientes de correlación múltiple o R para todos los gráficos de dispersión simple resultaron alejados del valor asignado para considerar una linealidad ($R=1$) y por consecuencia una relación entre variables, lo cual hace referencia a lo evidenciado por los coeficientes de correlación de Spearman.

Para el caso de las categorías de agrupación por edad (AJ, AMd, AMy) se implementaron las pruebas de normalidad anteriormente citadas; Kolmogorov-Smirnov se ejecutó para las categorías AJ ($n=56$) y AMd ($n=53$), ya que su población fue mayor a 50 datos, mientras que la prueba de Shapiro-Wilk se empleó para la agrupación AMy ($n=16$). Como resultado de las pruebas de normalidad, en las categorías AJ ($p=0.200$) y AMd ($p=0.055$) se exhibió que solo el analito acotado Col_T mostró una distribución de tipo normal, ya que los valores resultaron ser mayores al 0.05 de significancia, en consecuencia se establece la existencia de cierto comportamiento lineal de los datos. En cuanto a la agrupación de AMy se pudo percibir que solo los analitos FSH ($p=0.187$) y Tgl ($p=0.822$) presentaron una distribución de tipo normal, mientras que las demás variables proyectaron una distribución de tipo anormal.

Tomando como referencia los tipos de distribución, fue como se implementaron las pruebas para obtener los coeficientes de correlación anteriormente citadas (Pearson, Spearman) para la relación entre la hormona ACTH con el Perfil Ginecológico y los tres analitos adicionales (Glu, Col_T y Tgl). La prueba de Pearson como se indicó en el párrafo anterior, solo fue aplicada para la variable Col_T de las categorías AJ y AMd, y para las variables FSH y Tgl de la agrupación AMy. Como resultado de esta prueba, la única correlación aceptada fue ACTH- Col_T en la categoría de agrupación AMd, dado a que el valor p (0.038) fue menor a 0.05; por tanto se rechaza H_0 y se establece que; existe suficiente evidencia estadística para afirmar que la hormona ACTH está relacionada de forma significativa con el analito Col_T , ya que como se describe en varias investigaciones la hormona ACTH tiende a provocar el aumento de receptores de LDL y HDL para que las

células adrenales capten una mayor cantidad de colesterol, aumentando concomitantemente la actividad de la enzima colesterol esterasa (CE) la cual produce colesterol libre el cual es necesario para la formación de esteroides. Por otra parte, el coeficiente de correlación de Pearson para la relación ACTH-Col_T al tener un valor de 0.286 indica una relación positiva de nivel bajo, en otras palabras, a mayor concentración de hormona ACTH también se tendrán valores altos de Col_T.

En cuanto a la prueba de Spearman para las demás correlaciones que mostraron un valor de p menor que α (0.05=5%), no resultó ninguna correlación significativa en las categorías de agrupación por lo tanto se establece que; dado a que los valores de p de las correlaciones con distribución anormal comprendidas las tres categorías de agrupación por edad resultaron ser mayores a 0.05 no se rechaza H_0 , por consiguiente no hay una relación significativa entre las variables.

CAPÍTULO 5. CONCLUSIONES

Varios estudios de investigación hasta la fecha han descrito minuciosamente tanto al Perfil Hormonal Femenino como a la hormona ACTH pero sin establecer una relación evidente entre ambas variables, es decir; las investigaciones que tratan al Perfil Ginecológico en su mayoría no hacen mención de la hormona ACTH, mientras que los trabajos sobre la hormona ACTH tampoco hacen una relación notablemente del Perfil Ginecológico. No obstante, pocos estudios hablan y describen la posible relación entre las variables antes mencionadas y por consecuencia al existir poca información sobre el tema algunas explicaciones y discusiones se encuentran un tanto acortadas. Por tal motivo, con base en los artículos e investigaciones donde se habla de una posible concomitancia entre la ACTH y el Ciclo Menstrual Femenino a fin de ampliar y comprobar dicha aseveración, fue el porqué de este trabajo de Tesis.

En el presente estudio como se planteó desde el inicio, se recabó una Población Total de 487 resultados los cuales posterior a la implementación de criterios de aceptación y rechazo (Solicitud de Perfil Ginecológico Completo y cuantificación de hormona ACTH) se redujeron a una Población Estudio de 125 resultados, es aquí donde se puede notar que a gran parte de las pacientes a quienes se les solicita Perfil Ginecológico no se les pide cuantificación de ACTH, posiblemente por la historia clínica de la paciente, por la clínica que presenta al momento de acudir al Centro Medico ISSEMYM o por simples hechos como la falta de reactivo, pero cabe aclarar que en una valoración hormonal, en este caso del Perfil Ginecológico, se deben tomar a consideración los ejes y compuestos hormonales que comprenden a la glándula hipófisis, ya que como se sabe es esta glándula donde se secreta tanto la FSH y LH, las cuales son fundamentales durante el Ciclo Menstrual, además de que también la hormona ACTH es secretada por esta glándula.

Al dividir la Población Estudio (**n=125**) en categorías por edad con el fin de analizar comportamientos y correlaciones hormonales durante las diferentes etapas de la vida; AJ (18-40 años), AMd (41-60 años) y AMy (61-90 años), se observó que la mayor parte de la población se distribuyó entre las agrupaciones AJ (**n=56**) y AMd (**n=53**), mientras que para la categoría AMy solo contó con 16 resultados. En consecuencia, se puso mayor cuidado en las agrupaciones acotadas como AJ y AMy, ya que durante la valoración del Perfil Hormonal Femenino se debe contemplar el factor "ciclo ovulatorio activo", debido a que la actividad hormonal durante los rangos de edad comprendidos por las categorías antes mencionadas son diferentes, mientras que para la agrupación AJ la actividad está

en apogeo y las concentraciones plasmáticas hormonales son más susceptibles a cambiar debido a que pueden ser influenciadas positiva o negativamente por otras hormonas, para la agrupación AMy la capacidad hormonal se ve disminuida. También cabe destacar que la categoría AMd se tomó en cuenta con el propósito de forjar un mecanismo posible de transición de la fase de AJ a AMy. A pesar de lo dicho anteriormente, en este estudio no se pudo tener cierto monitoreo sobre la fase del ciclo menstrual en la cual se encontraba cada paciente, ya que esta información no se encontraba disponible en la Base de Datos propias de Laboratorio, por lo cual sería una implementación al registro de pacientes con patologías asociadas al Perfil Ginecológico al igual que serviría llevar un control en investigaciones futuras sobre este tema además de centralizar y homogenizar la población destinada al estudio además de que mejoraría el análisis y discusión de resultados.

La prueba de tipo no paramétrica U de Mann-Whitney se implementó con la finalidad de comprobar la posible diferencia entre las concentraciones de los analitos para cada categoría de agrupación (lo cual se le definió como H_1) y por consecuencia evidenciar la influencia del factor “ciclo ovulatorio activo”. Como resultado, la relación AJ-AMd al presentar la mayor discrepancia en las variables FSH, E_2 , $Test_T$ y PRG da a deducir que al pasar de la etapa de Adulto Joven a la de Adulto Maduro los niveles de algunas hormonas van decayendo (E_2 , $Test_T$, PRG) mientras que otras se elevan y dan origen a cambios importantes tal y como es el caso de la hormona FSH, la cual al presentar concentraciones altas después de los 40 años (concentraciones mayores a 25 mUI/mL) tiende hacer referencia a la fase de perimenopausia, la cual es la última etapa transitoria para llegar a la menopausia. En conclusión, en el Grafico 2 se puede corroborar lo anteriormente dicho, ya que la categoría AMd presenta el promedio más alto de la hormona FSH en comparación a la categoría AJ, mientras que en relación con la categoría AMy se puede ver cierta similitud, en consecuencia se puede decir que la mayoría de las pacientes comprendidas por la categoría AMd tienden a presentar indicios de menopausia, debido a que el factor “ciclo ovulatorio activo” va en decadencia.

Como se indicó en el Capítulo 2. MARCO METODOLÓGICO, se realizaron diagramas de caja y bigote de cada analito con el propósito de analizar el tipo de distribución de datos para cada categoría de agrupación, en consecuencia se pudo observar que la categoría citada como AMy proyectó la menor cantidad de datos atípicos, es decir; los datos comprendidos por dicha categoría se encontraron más homogéneos debido a que entre

los 61 y 90 años la actividad hormonal se ve disminuida como se enuncio en el párrafo anterior, mientras que la categoría AJ la cantidad de datos atípicos se encontraron en mayor cantidad, debido a que la actividad hormonal es dinámica, sin embargo cabe aclarar que al no tener un control sobre los tiempos del ciclo menstrual de cada paciente pudo influir de manera significativa en este procedimiento, ya que no todas las concentraciones de los analitos medidos por este estudio son iguales durante el ciclo menstrual. En cuanto a la categoría de AMd se consideró como un punto medio debido a que exhibió puntos atípicos pero no al margen de la categoría AJ, ya que como se mencionó en un principio se considera a esta categoría como de transición ya que engloba a las pacientes entre los 41 años donde el factor “ciclo ovulatorio activo” hasta los 60 años donde ahora el factor “menopausia” está presente.

Con la finalidad de cumplir el objetivo principal de este trabajo, el cual es comprobar la existencia de una posible correlación entre la hormona ACTH y el Perfil Ginecológico, además de que adicionalmente se contemplaron tres analitos de solicitud concurrente en una evaluación diagnóstica (Glu, Col_T, Tgl), en primera instancia se ejecutaron las pruebas de normalidad (Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk) dirigidas a la Población Estudio (**n=125**) con el propósito de verificar el tipo de distribución de los datos arrojada por los gráficos de caja y bigote, y posteriormente aplicar la prueba de correlación conveniente (Spearman, Pearson). En efecto, la prueba de normalidad aplicada para la Población Estudio arrojó una distribución de tipo anormal de todos los analitos, en consecuencia la prueba de correlación ejecutada fue la de Spearman, la cual exhibió un solo resultado de correlación de tipo negativa baja entre la hormona ACTH y E₂ (**p < α**), haciendo referencia a la pendiente negativa calculada en los gráficos de dispersión simple, por tanto se establece que a menor concentración de ACTH se tendrán cantidades mayores de E₂ e igual de manera contraria, a mayor concentración de ACTH se tendrán cantidades menores de E₂.

Posterior al análisis de la Población Estudio se decidió realizar el mismo procedimiento en las categorías de agrupación por edades con el fin de corroborar si el comportamiento de correlación seguía siendo carente entre la hormona ACTH y los analitos tratados o si ocurría algún cambio, dado a que al dividir a la Población Estudio en categorías la actividad hormonal evaluada sería más “similar” en cada grupo que al evaluar a la población generalmente. En consecuencia, la prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnov se empleó para las categorías AJ y AMd ya que su población fue mayor a 50 datos,

mientras que la prueba de Shapiro-Wilk se ejecutó para la agrupación AMy debido a que su población solo incluyó 16 datos. Como resultado en las categorías AJ y AMd el analito adicional contemplado Col_T exhibió una distribución de tipo normal ($p > \alpha$), lo cual es indicativo de que las pacientes muestran concentraciones de colesterol total dentro de los valores de referencia, por el contrario las demás variables proyectaron una distribución de tipo anormal ($p < \alpha$) en ambas categorías lo cual puede ser debido a los puntos atípicos mostrados en los diagramas de caja y bigote. En la agrupación AMy evaluada por la prueba Shapiro-Wilk, solo los analitos LH y Tgl mostraron una distribución de tipo normal mientras que las demás variables no.

Posterior a la prueba de normalidad aplicada a las categorías por edades se implementaron las pruebas de correlación, la de Pearson para el analito Col_T de las categorías AJ y AMd, y de igual manera para las variables LH y Tgl de la agrupación AMy, en cambio la prueba de Spearman se aplicó para el resto de las variables con distribución anormal. En concreto, la única correlación obtenida fue ACTH- Col_T respectiva de la categoría AMd ($p=0.038$), en consecuencia tomado como referencia el coeficiente de correlación de Pearson se establece una correlación de tipo positiva baja; es decir, a concentraciones mayores de ACTH los valores de Col_T también serán altos, lo cual es concordante con la teoría, ya que uno de los efectos agudos producidos por la ACTH consiste en aumentar la transformación del colesterol en pregnenolona debido a la estimulación de algunas hormonas como la colesterol esterasa (CE), además de que la ACTH provoca un aumento en el número de receptores para LDL y HDL de las celulares adrenales y de esta manera captan una mayor cantidad de colesterol para posteriormente la síntesis esteroideogénica.

Por último, después de analizar los resultados obtenidos por este estudio además de los gráficos de apoyo visual, la conclusión final a la que se llega es que la hormona ACTH no tiende a influir sobre los principales analitos comprendidos por el Perfil Ginecológico, ya que a pesar de mostrar cierta correlación de tipo negativa con el estradiol solo se comprende una pequeña porción del sistema hormonal impuesto por el eje hipotálamo-hipófisis-ovario, en consecuencia no se puede asegurar claramente la influencia de la hormona ACTH. Es importante mencionar que la correlación ACTH- Col_T a pesar de no ser uno de los objetivos de este estudio es la más significativa, ya que evidencia la relación entre ambas variables durante el proceso biológico de esteroideogénesis, en donde la ACTH funge como uno de los principales activadores de esta vía mientras que el

colesterol es la materia prima implicada para la síntesis de los compuestos esteroides, en consecuencia es aquí donde posiblemente la correlación indirecta de la ACTH con el estradiol se pueda presentar.

Es posible que la ausencia de correlación entre variables fuese debida a factores fuera del alcance de este estudio, como por ejemplo el no tener un control sobre las pacientes en torno a la fase del ciclo menstrual donde se encontraba cada una y de igual manera la heterogeneidad de los tiempos de ovulación; la carencia de un control en las situaciones de estrés entorno a las pacientes ya que como se sabe el estrés priva la secreción pulsátil de las gonadotropinas y paralelamente activa el eje hipotalámico-pituitario-adrenal en donde está involucrada la hormona ACTH, de igual manera otro factor que pudo influir es la posibilidad de que algunas pacientes estuviesen con algún tipo de tratamiento hormonal y como consecuencia se esperaría la alteración de estos parámetros.

Como posibles mejoras para futuras investigaciones sobre el tema de la presente Tesis sería implementar el control de la muestra de estudio usando a pacientes del sexo femenino que cumplan con las variables a analizar (cuantificación de ACTH y Perfil Ginecológico completo) además de presentar periodos menstruales similares, de igual manera que ostenten una salud aceptable sin presentar patologías que pudiesen intervenir significativamente, cabe destacar que sean pacientes entre los 18 a 40 años (Adultos Jóvenes) ya que como se pudo observar en la población AJ de este estudio se muestra la mayor actividad hormonal ovárica. En consecuencia se muestrearía a las pacientes (punción venosa) en cada una de las etapas de su ciclo menstrual y la muestra se analizaría por medio de la técnica de Electroquimioluminiscencia. Otra propuesta de mejora, sería la elaboración de cultivos celulares a largo plazo a partir de células ováricas donde se induciría un ambiente de ciclos menstruales repetitivos en donde se adicionaran ciertas concentraciones de hormona ACTH para poder estudiar las posibles variaciones que esta pudiera causar en las hormonas sintetizadas por el ovario.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hellman, L., Nakada, F., Curti, J., Weitzman, E., Kream, J., Roffwarg, H., Ellman, S., Fukushima, Gallagher, F. (1970) "Cortisol Is Secreted Episodically by Normal Man" in *Institute for Steroid Research*. Vol. 30, pp. 411-422.
2. Krieger, D., Allen, W., Rizzo, F., Krieger, H. (1971) "Characterization of the Normal Temporal Pattern of Plasma Corticosteroid Levels" in *Neuroendocrine Laboratory of the Division of Endocrinology*. Vol. 32, pp. 266-284.
3. Mahaffee, D., Reitz, R., Ney, R. (1973) "The Mechanism of Action of Adrenocorticotrophic Hormone: THE ROLE OF MITOCHONDRIAL CHOLESTEROL ACCUMULATION IN THE REGULATION OF STEROIDOGENESIS in *Journal of Biological Chemistry*. Vol. 249. No. 1, pp. 227-233.
4. Abraham, G., Chakmakjian, Z. (1973) "Serum Steroid Levels during the Menstrual Cycle in a Bilaterally Adrenalectomized Woman" in *The Endocrine Society*. Vol. 37. No. 4, pp. 581-587.
5. Genazzani, A., Lemarchand-BliRaud, TH, Aubert, M., Felber, J. (1975) "Pattern of Plasma ACTH, hGH, and Cortisol during Menstrual Cycle" in *Division de Biochimie Clinique, Departement de Medecine, Hopital Cantonal Universitaire*. Vol. 41. No.3. Switzerland, pp. 431-437.
6. Chamber-Bufferet, N., Bouchard, P., (2003) "The Normal Human Menstrual Cycle" in *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. No.3, pp. 173-183.
7. Gallo-Payet, N., Payet, M. (2003) "Mechanism of Action of ACTH: Beyond cAMP" in *Microscopy Research and Technique*. No.61, pp. 275-287.
8. Kresgue, N., Simoni, R., Hill, R. (2005) "The Isolation of Adrenocorticotrophic Hormone by Three Pioneers in Molecular Endocrinology: Choh Hao Li, Abraham White, and Cyril Norman Hugh Long" in *Journal of Biological Chemistry*. No.149. pp. 425-436.
9. Vilalta, N., Carreño de Puig A. (2007) "Gonadotropinas (LH y FSH) y corticotropina (ACTH)" en *Endocrinología y Nutrición*. Vol. 54. Núm. 2, Laboratorio Hormonal. Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Febrero, pp. 109-117.
10. Escrivá J., Carbajal J., Mendaza M. (2007) "Endocrinología" en Jameson J., *Harrison Endocrinología*. Primera Edición. España, McGraw-Hill.
11. Lvin. N. (ed) (2010) *Manual de Endocrinología y Metabolismo*. Cuarta Edición. LWW. Lavin, N. (2010) *Manual de Endocrinología y Metabolismo*. Cuarta Edición. España. Lippincott Williams & Wilkins.
12. Teppa, A., Dávila, J., (2010) "Conceptos básicos sobre la regulación psicoimmunoneuroendocrina y vascular del ciclo menstrual" en *Reproducción Humana*, Artículo de Revisión, pp. 13-18.
13. Brandan, N., Llanos, I., Reyes, J. (2011) "HORMONAS HIPOTALÁMICAS E HIPOFISARIAS". Trabajo de Investigación. Argentina. Universidad Nacional del Nordeste- Facultad de Medicina.
14. Brandan, N., Llanos, I., Reyes, J. (2011) "HORMONAS HIPOTALÁMICAS E HIPOFISARIAS". Trabajo de Investigación. Argentina. Universidad Nacional del Nordeste-Facultad de Medicina.

15. Tresguerres, J., Ariznavarreta, C., Cachofeiro, A., Cardinali, D., Escrich, E., Lozaga, P., Lahera V., Mora, F., Romano, M., Tamargo, J. (2011) *Fisiología Humana*. Cuarta Edición. España, McGraw-Hill.
16. Xing ,Y., Edwards, M., Ahlem, C., Kennedy, M., Cohen, A., Sanchez, C., Rainey, W. (2011) "The effects of ACTH on steroid metabolomic profiles in human adrenal cells" in *Journal of Endocrinology*. No.209, pp. 327-335.
17. Navarro, D., Acosta, A., Robles, E., Díaz, C. (2012) "Hormone Profile of Menopausal Women in Havana" in *MEDICC Review*. vol. 14, No. 2, April, pp. 13-15.
18. Patil. P., (2012) *Discoveries in Pharmacological Sciences*. The Ohio State University, USA, World Scientific Publishing.
19. Saxena, A., Seely, E. (2012) "Luteinizing hormone correlates with adrenal function in postmenopausal women" in *The Journal of The North American Menopause Society*. Vol. 19, No. 11, pp. 1280-1283.
20. Si, J., Ge, Y., Zhuang, S., Wang, L., Chen, S., Gong, R. (2013) "Adrenocorticotrophic hormone ameliorates acute kidney injury by steroidogenic dependent and independent mechanisms" in *International Society of Nephrology*. No.83. January, pp. 635–646.
21. Arce, M., Catalina, P., Mallo, F. (2013) *Endocrinología*. España. Universidad de Santiago de Compos.
22. Crizaba, B., Jasso, G., Ocharán, M. (2013) "Farmacocinética de la progesterona" en *Revista del Hospital de Juárez*. Núm.80. pp. 59-66.
23. Ovalles, María., Vera, L., Borges, M. (2014) "DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE TUMORES NEUROENDOCRINOS PRODUCTORES DE ACTH" en *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*. Vol. 12, Núm. 2, Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo. Junio, pp. 89-101.
24. Brandan, N., Llanos, I., Reyes, J. (2014) "HORMONAS DE LA CORTEZA ADRENAL". Trabajo de Investigación. Argentina. Universidad Nacional del Nordeste-Facultad de Medicina.
25. Sato, T., Sano, Y., Niimura, M., Kokabu, S., Usui, M., Yoda, T. (2015) "Adrenocorticotrophic hormone at pathophysiological concentration modulates the proliferation and differentiation of bone cells" in *Journal of Dental Sciences*. No.10. August, pp. 456-461.
26. Chioma, B., Emine, T. (2015) "Evaluation of Female Fertility Hormone Profile in Women with Primary and Secondary Infertility" in *International Journal of Science and Research*. Vol. 4. Department of Medical Laboratory Science. October, pp. 1583-1585.
27. Reed, B., Carr, B. (2015) "The Normal Menstrual Cycle and the Control of Ovulation" in Department of Obstetrics and Gynecology, University of Texas Southwestern Medical center at Dallas [Online]. USA, Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279054/> [Accessed on January 23, 2018].
28. Usui, S., Hama, S., Tominaga, A., Kinoshita, Y., Kurisu, K. (2016) "Effect of gonadotropin and ACTH secretion on invasiveness of clinically non-functioning pituitary adenomas: a cell culture study" in *World Neurosurgery*. Núm. 96. December, pp. 578-584.

29. Kuo, C., Shih, S., Li, H., Chen, S., Hung, P., Tseng, F., Chang, T. (2016) "Adrenocorticotrophic hormone levels before treatment predict recurrence of Cushing's disease" in *Journal of the Formosan Medical Association*. No.116. April, pp. 441-447.
30. Maas, K., Chuan, S., Harrison, E., Cook-Andersen, E., Duleba, A., Chang, J. (2016) "Androgen Responses to ACTH Infusion among Individual Women with Polycystic Ovary Syndrome" in *Author manuscript*. Vol.106. No.5.October, pp. 1252–1257.
31. Laboratorios Clínicos Azteca. (2016) "Perfil Hormonal: Perfil Hormonal Femenino, ¿qué es y cómo se realiza? [En línea]. México, disponible en: <http://laboratorioazteca.com.mx/perfil-hormonal/> [Accesado el día 16 de diciembre de 2017].
32. Davis, S., WahlinJacobsen, S. (2016) "Testosterone in women" in *Lancet Diabetes Endocrinology* [Online] No. 3. Abril 1998, IntraMed, available in: [http://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(15\)00284-3/abstract](http://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(15)00284-3/abstract) [Accesado el día 20 de diciembre de 2017].
33. Jameson, L., MD, De Groot, L., Kretser, D., Giudice, L., Grossman, A., Melmed, S., Potts, J., Weir, G. (2016) *Endocrinology: ADULT & PEDIATRIC*. Seventh Edition. Philadelphia. ELSELVIER.
34. Rhodes, M. (2017) "Adrenocorticotrophic Hormone" in Pfaff, W. (ed), *Hormones, Brain and Behavior*. United States. Academic Press.
35. Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial (2017) "Variaciones circadianas con repercusión cardiovascular" en *Cronobiología- Cronoterapia*. [En línea]. Argentina, disponible en: <http://163.178.103.176/CasosBerne/7gRenal/Caso36-1/HTML/CasosB2/6/Ritmos6.htm> [Accesado el día 20 de diciembre de 2017].
36. Gómez A. (2017) "MENOPAUSIA SALUD GENITOURINARIA" en *Ámbito Farmacéutico*. Vol.29. No.5. Septiembre, pp. 60-66.