

Este informe recoge la opinión colectiva de un grupo internacional de especialistas y no representa necesariamente el criterio ni la política de la Organización Mundial de la Salud.

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

SERIE DE INFORMES TECNICOS

Nº 280

BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION HUMANA

Informe de un Grupo Científico de la OMS

	Página
1. Introducción	3
2. Estudio comparativo de la reproducción	3
3. Neuroendocrinología de la reproducción	5
4. Biología de las gónadas y los gametos	11
5. Gestación	17
6. Bioquímica de los esteroides sexuales	25
7. Inmunología de la reproducción	28
8. Farmacología de la reproducción	30
9. Recomendaciones	33

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

GINEBRA

1964

**GRUPO CIENTIFICO DE LA OMS SOBRE BIOLOGIA
DE LA REPRODUCCION HUMANA**

Ginebra, 2-8 de abril de 1963

*Miembros * :*

- Profesor R. Caldeyro-Barcia, Servicio de Fisiología Obstétrica, Facultad de Medicina, Montevideo, Uruguay (*Relator*)
- Dr. R. I. Dorfman, Worcester Foundation for Experimental Biology, Shrewsbury, Mass., Estados Unidos de América
- Profesor J. Ferin, Département de Gynécologie et Obstétrique, Université de Louvain, Bélgica
- Dr. E. O. Greep, Harvard School of Dental Medicine, Boston, Estados Unidos de América (*Relator*)
- Profesor G. W. Harris, Department of Human Anatomy, University of Oxford, Inglaterra (*Presidente*)
- Profesor A. St. G. Huggett, Department of Physiology, St. Mary's Hospital Medical School, Londres, Inglaterra
- Dr. A. B. Kar, Division of Endocrinology, Central Drug Research Institute, Lucknow, India (*Vicepresidente*)
- Dr. Takashi Kobayashi, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Universidad de Tokio, Japón
- Profesor S. R. Mardachev, Academia de Ciencias Médicas, Moscú, URSS
- Profesor A. Tyler, Division of Biology, California Institute of Technology, Pasadena, Estados Unidos de América

Secretaría :

- Profesor A. S. Parkes, Physiological Laboratory, University of Cambridge, Inglaterra (*Consultor*)
- Dr. W. Winnicka, Jefe del Servicio de Higiene Maternoinfantil, OMS (*Secretario*)

** No pudo asistir :*

- Dr. A. Jost, Laboratoire de Biologie animale, 7 rue Cuvier, París, Francia.

© Organización Mundial de la Salud, 1964

Las publicaciones de la Organización Mundial de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre reproducción de originales del Protocolo 2 de la Convención Universal sobre Derecho de Autor. Ello no obstante, los organismos gubernamentales, las sociedades culturales y científicas y las asociaciones profesionales pueden reproducir ilustraciones, datos o extractos de esas publicaciones sin necesidad de pedir autorización a la Organización Mundial de la Salud.

Las entidades interesadas en reproducir o traducir íntegramente alguna publicación de la OMS deberán solicitar la oportuna autorización de la División de Servicios de Edición y de Documentación, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza. La Organización Mundial de la Salud dará a esas solicitudes consideración muy favorable.

PRINTED IN SWITZERLAND

BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION HUMANA

Informe de un Grupo Científico de la OMS

1. INTRODUCCION

El Grupo Científico de la OMS sobre Biología de la Reproducción Humana se reunió en Ginebra del 2 al 8 de abril de 1963 con el fin de asesorar al Director General sobre los progresos efectuados en la materia y las principales necesidades existentes desde el punto de vista de la investigación. En nombre del Director General, el Dr. Grundy, Subdirector General, declaró abierta la reunión y puso de relieve la creciente importancia de los estudios sobre la reproducción para la salud y el bienestar del hombre.

El Grupo eligió Presidente al Profesor Harris, Vicepresidente al Dr. Kar y Relatores al Dr. Caldeyro-Barcia y al Dr. Greep.

La biología de la reproducción humana constituye un vasto campo de estudio que, en mayor o menor medida, se relaciona con todas las disciplinas médicas fundamentales. El desarrollo de esa materia se ha traducido por una extensa serie de publicaciones que aumenta a razón de unos 7000 artículos anuales. Es evidente que la brevedad del presente informe no permite tratar más que las cuestiones de mayor actualidad e importancia; en consecuencia, ciertos aspectos del problema han tenido que ser excluidos deliberadamente. Entre éstos se encuentran las relaciones entre la nutrición y la reproducción, que podrían ser perfectamente el tema de un estudio de la OMS, los problemas genéticos y citogenéticos de la reproducción, que interesan también en otros sectores de las actividades de la OMS, la galactopoyesis, el comportamiento sexual y la bioquímica de las gonadotropinas.

2. ESTUDIO COMPARATIVO DE LA REPRODUCCION

Muchas de nuestras ideas sobre la biología de la reproducción humana proceden de experiencias y observaciones efectuadas en animales inferiores. No hay duda, pues, de que los conocimientos actuales sobre la materia reposan sobre una base bastante precaria.

Entre los miles de especies de mamíferos existentes, sólo en una docena conocemos a fondo el mecanismo de reproducción. Poseemos algunos datos

sobre otras 100 especies más ; ahora bien, nuestros conocimientos sobre el resto son prácticamente nulos. Esta limitación de los conocimientos a un pequeño grupo de animales domésticos y de laboratorio tiene graves inconvenientes. El proceso de la reproducción es la función orgánica que más varía de unas especies a otras ; por otra parte, las especies hasta ahora estudiadas no pueden considerarse en modo alguno como representativas del conjunto de los mamíferos ni constituyen modelos adecuados para el estudio de la reproducción humana. Incluso los antropoides y algunos monos inferiores que tienen un ciclo menstrual aparentemente idéntico al humano difieren sensiblemente en otros aspectos : por ejemplo, no se observa en ellos la abundante secreción de gonadotrofinas y estrógenos típica de la gestación humana. En consecuencia, debe hacerse todo lo posible para consolidar la base de nuestros conocimientos sobre la reproducción de los mamíferos y aumentar así el caudal de datos útiles para el estudio de la reproducción humana.

Las anteriores consideraciones relativas al conjunto de los mamíferos pueden también aplicarse, aunque en menor grado, a la especie humana. Los actuales conocimientos sobre las variaciones geográficas y étnicas y sobre las tendencias seculares del proceso reproductivo en el hombre son muy insuficientes. Necesitamos conocer, por ejemplo, la influencia de la situación geográfica, la raza y el medio sobre la edad de la pubertad y de la menopausia, el momento de reanudación del ciclo ovárico durante la lactancia, la frecuencia de los ciclos anovuladores, etc. Sería muy interesante en particular saber en qué medida y en qué sentido la vida moderna interviene en tales fenómenos.

Es necesario pues fomentar los estudios comparativos sobre la biología de la reproducción en los mamíferos inferiores y en el hombre, tanto desde el punto fisiológico y bioquímico como morfológico. Conviene intensificar sin demora el estudio de la bioquímica comparada de las hormonas esteroideas y proteínicas, pues sabido es que hormonas análogas procedentes de especies distintas pueden tener propiedades estructurales e inmunológicas distintas que limiten su empleo en otras especies, por ejemplo en el hombre. También son conocidas las considerables diferencias que presenta el metabolismo de los glúcidos en el feto y en la placenta. No obstante las limitaciones de los métodos actuales, conviene iniciar sin pérdida de tiempo nuevas investigaciones comparativas.

Los estudios comparativos obligarán a emplear nuevos animales de laboratorio. Por ejemplo, el interesantísimo grupo de los roedores sudamericanos, en los que la gestación es relativamente prolongada en relación con su tamaño, sólo está representado en los laboratorios por el cobayo, cuyo proceso reproductivo difiere en casi todos los aspectos del de otros animales de experimentación. Para ciertos estudios sería sumamente útil poder contar con un mamífero de laboratorio que tuviese con regularidad partos gemelares o cuádruples.

Otro ejemplo que muestra la necesidad de consolidar la base de nuestros conocimientos es la existencia de fenómenos endocrinos unilaterales en dos especies de animales salvajes ; el desarrollo progestacional del endometrio se efectúa en ellas únicamente en el cuerno uterino situado en el mismo lado que el cuerpo amarillo. Este fenómeno sólo se había observado hasta ahora en el feto. Es evidente pues que debe emprenderse un esfuerzo metódico con miras a reunir y examinar datos sobre características especiales de animales poco conocidos y adoptar para la experimentación aquellos animales que presenten rasgos de interés ; ni que decir tiene que con este fin cabe recurrir a los conocimientos y experiencias de las sociedades zoológicas y de los organismos nacionales que se ocupan de los animales de laboratorio.

Conviene añadir también que la introducción de nuevos animales de laboratorio ha resultado muy útil en numerosas circunstancias ; tal es el caso, por ejemplo, de la rata del algodón (*Sigmodon hispidus*) y del jerbo, que han permitido hacer grandes progresos en los estudios del tifus, la filariasis y la aterosclerosis.

3. NEUROENDOCRINOLOGIA DE LA REPRODUCCION

Acción de los factores externos sobre las funciones de reproducción

Los factores que a continuación se examinan son de tipo climático y social. Los factores climáticos pueden investigarse en distintas partes del mundo en condiciones naturales o en el laboratorio en condiciones artificiales. La luz parece ser uno de los factores de mayor importancia general y sus efectos dependen ante todo de las modificaciones de la iluminación. Su influencia no siempre se ejerce en el mismo sentido : el periodo fértil, por ejemplo, puede comenzar después de un aumento de la iluminación, como en el hurón, o de un descenso, como en la oveja. Los periodos fértiles pueden estar claramente delimitados a pesar del carácter prácticamente constante de las condiciones climáticas y en esos casos no son necesariamente sincrónicos en las distintas especies. Es evidente, pues, que los mecanismos reguladores internos influyen tanto sobre la reproducción como los factores del medio externo.

Entre los factores sociales, el olor parece ser el más importante en el caso de los mamíferos por sus relaciones con el reconocimiento del sexo y del estado sexual, así como con la evocación del comportamiento sexual ; se sabe actualmente que el olor es un factor exteroceptivo muy activo que actúa a través de mecanismos neurohumorales de acción lenta. Este último efecto del olor se ha estudiado con todo cuidado en el ratón. El encierro de un grupo numeroso de hembras en un recinto reducido provoca un aumento de los casos de pseudogestación espontánea e incluso de anestro,

estados que se modifican rápidamente por la introducción de machos ; las copulaciones alcanzan su cifra máxima unos tres días más tarde (efecto de Whitten). En la reproducción del ratón se observa otro efecto social que tiene todavía mayor interés : el 80 % aproximadamente de las hembras recientemente cubiertas no quedan fecundadas si durante la fase de pre-implantación se exponen al olor de machos de una raza distinta a la del animal fecundante (efecto de Bruce). El olor interviene en estos dos efectos sociales ; en el de Bruce se observa además la falta de secreción de prolactina por la adenohipófisis, respuesta que sigue normalmente a toda copulación aunque ésta sea estéril.

No se conoce con exactitud ni el origen ni la naturaleza de esas sustancias odoríferas producidas por el ratón macho que estimulan a la hembra ; lo que es muy probable es que se eliminen por la orina. Ahora bien, cualquiera que sea su origen, no hay duda de que pertenecen a un grupo de compuestos que hoy día suscitan una atención creciente : los productos de secreción externa que influyen sobre otros individuos. Es evidente que este campo de investigación relativamente nuevo y al que podemos considerar como una rama fundamental de la exocrinología ofrece actualmente amplias perspectivas.

Entre los restantes factores sociales que influyen sobre la reproducción conviene citar el medio materno neonatal ; este factor puede modificar el desarrollo del comportamiento sexual y de los órganos de reproducción y constituye un tema de estudio cuya importancia tiende a aumentar cada vez más.

Reproducción y sistema nervioso central

El sistema nervioso central tiene una doble relación con los procesos de reproducción. En primer lugar ejerce una regulación directa o refleja de la secreción de hormona oxitócica en el lóbulo posterior de la hipófisis y de gonadotropinas en el lóbulo anterior ; en segundo término, actúa como mediador de la respuesta hormonal contrarreguladora del ovario y del testículo, que probablemente interviene en la organización y el desarrollo del sistema nervioso central del feto,¹ así como en la regulación de la actividad adenohipofisaria y del comportamiento sexual del adulto.

Los estímulos ambientales antes estudiados influyen en los procesos de reproducción a través de vías reflejas que interesan numerosas regiones del sistema nervioso central. La regulación nerviosa se ejerce finalmente a través del hipotálamo y de la hipófisis. Aunque todavía no se conocen bien las vías y los mecanismos nerviosos interesados, ya se dispone de bastantes datos sobre la importante función gonadotrópica que ejercen ciertas partes del lóbulo límbico, como el hipocampo y los núcleos amigdalinos.

¹ Véase la página 19.

El lóbulo posterior de la hipófisis parece desempeñar un importante papel regulador al menos en tres respuestas reflejas. Se ha demostrado que cuando un lactante mama, la activación refleja de la secreción de oxitocina provoca la contracción del tejido mamario y favorece así el paso de la leche a la boca del niño. El conocimiento de ese mecanismo ha permitido introducir diversas mejoras terapéuticas en las clínicas de obstetricia. En el curso del parto, los estímulos aferentes procedentes del útero y la vagina excitan por vía refleja la secreción oxitócica, la cual estimula a su vez las contracciones uterinas. Es probable que en el curso del acto sexual, la liberación refleja de oxitocina ocasione un aumento de la motilidad uterina capaz de activar la progresión de los espermatozoos por el aparato genital femenino. El fundamento neuroanatómico de tales reflejos se ignora en gran parte. Los reflejos condicionados influyen también considerablemente sobre esas reacciones en el hombre.

La regulación hipotalámica de la secreción hipofisaria de gonadotropinas ha sido estudiada por diversos métodos, basados por lo general en la producción de lesiones o de excitaciones eléctricas en distintas zonas neurales. La influencia del sistema nervioso central sobre la secreción gonadotropa parece ejercerse a través de un equilibrio de influencias excitantes e inhibitorias. En la actualidad es posible delimitar distintas zonas del hipotálamo que influyen sobre la secreción de las diferentes hormonas hipofisarias; sin embargo, los detalles de los mecanismos nerviosos que intervienen en esa regulación apenas se conocen. El hipotálamo influye sobre la secreción de la hipófisis anterior a través del sistema porta del tallo pituitario, probablemente vertiendo en el interior de esos vasos sustancias transmisoras de carácter humoral. Varios grupos de investigadores de diferentes países tratan actualmente de esclarecer ese mecanismo mediante distintas técnicas de tratamiento del lóbulo anterior de la hipófisis con extractos hipotalámicos sin purificar y estudio de la liberación de hormona luteinizante (LH). Es muy probable que las técnicas *in vitro* proporcionen excelentes resultados en el futuro. Los resultados obtenidos hasta ahora hacen pensar que esos extractos hipotalámicos (pero no los extractos de otras zonas del sistema nervioso) contienen una sustancia que provoca la secreción de LH; se ignora la naturaleza de esa sustancia, por lo que convendría estudiarla cuidadosamente con los métodos de la química moderna. El mecanismo de la secreción de hormona foliculoestimulante (FSH) parece ser de análoga naturaleza, pero requiere nuevas investigaciones.

Está claramente demostrado que las hormonas ejercen un efecto contrarregulador sobre el sistema nervioso central en lo que respecta a la secreción gonadotropa. Esta acción de contrarregulación ha sido confirmada mediante estudios muy diversos, si bien apenas se conoce el mecanismo nervioso que en ella interviene. Es necesario intensificar las investigaciones sobre todos los aspectos de ese problema, y en particular sobre la permeabilidad de la barrera hematoencefálica a las hormonas esteroides,

el mecanismo por el que los esteroides influyen en la actividad neuronal y los grupos neuronales que intervienen en el efecto de contrarregulación. En fecha reciente se ha estudiado la acción de distintos esteroides sobre el cerebro en lo que respecta a la aparición del estro; estos estudios se han llevado a cabo en numerosos mamíferos inferiores mediante la implantación directa de esas sustancias en el tejido cerebral y la utilización de hormonas radiactivas. No hay duda de que los esteroides ováricos actúan sobre algún mecanismo hipotalámico de integración con el fin de regular los distintos aspectos del comportamiento sexual. Estas investigaciones, a pesar de que todavía se encuentran en una fase muy inicial, pueden tener grandes repercusiones para el hombre: por ejemplo, el hecho de haberse observado que los estrógenos se acumulan en determinadas células nerviosas sugiere la posibilidad de que la inyección de dosis elevadas de estrógenos radiactivos provoque la « disección » hormonal y la destrucción consiguiente del mecanismo nervioso vinculado al comportamiento sexual.

En el hombre, los esteroides sexuales pueden ejercer un influjo determinante sobre el comportamiento sexual e incluso social.

Efectos de las gonadotropinas

En la mayor parte de los mamíferos hasta ahora estudiados la regulación hipofisaria de las gónadas parece ejercerse a través de dos gonadotropinas: la hormona foliculoestimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH), llamada también hormona estimulante de las células intersticiales (ICSH). Una tercera hormona antehipofisaria, la prolactina (hormona lactogénica o luteotrófica), ejerce una acción luteotrófica en la rata y el ratón y estimula la secreción de progesterona en los cuerpos lúteos preformados. La FSH estimula el desarrollo y la maduración de los folículos ováricos, la LH y la FSH influyen sobre la ovulación y la LH favorece la transformación del folículo roto en cuerpo amarillo. No se conoce todavía bien el estímulo que provoca la secreción de progestógenos en el cuerpo amarillo, salvo quizá en la rata, el ratón, el hámster, la oveja y la mujer. El destino del huevo fecundado y la buena marcha de la gestación dependen en gran parte de la secreción de progesterona en el cuerpo amarillo, de modo que sería conveniente aclarar cuanto antes el mecanismo de regulación de esa hormona. En muchos animales, la extirpación del cuerpo amarillo en cualquier fase de la gestación provoca el aborto, mientras que en otros (comprendida la mujer) la placenta asume o comparte las funciones del cuerpo amarillo en una fase muy precoz del embarazo. Como es sabido, la secreción de progesterona por el cuerpo amarillo es la causa de la inhibición de la ovulación que se produce en el curso del embarazo en la mayor parte de los mamíferos.

Se ha probado recientemente que la adición de LH a fragmentos incubados de cuerpos amarillos de bovinos provoca un claro aumento de la

formación de progesterona ; esa acción no es específica, pues el mismo resultado se puede obtener con la FSH e incluso con coenzimas como el trifosfopiridin-nucleótido (TPN) o el TPN reducido (TPNH). La LH inactivada, la hormona adrenocorticotropa (ACTH), las hormonas post-hipofisarias y las albúminas no producen acción alguna.

El análisis de la sangre venosa del ovario de la coneja muestra que la inyección de LH produce una rápida liberación de progestógenos. Esta respuesta no presupone la presencia del cuerpo amarillo ni siquiera de los folículos, sino solamente de células ováricas intersticiales. Como estas últimas son muy típicas del ovario de conejo, es probable que el efecto observado no sea aplicable a la generalidad de los mamíferos.

El cuerpo amarillo puede segregar estrógenos y, en condiciones experimentales apropiadas, esa secreción puede predominar y enmascarar el efecto de la producción simultánea de progesterona.

La progesterona, así como numerosos progestógenos sintéticos de administración oral, inhiben eficazmente la ovulación en la mujer ; sin embargo, todavía no se ha precisado su mecanismo de acción. Es posible que esos compuestos actúen sobre el hipotálamo, el lóbulo anterior de la hipófisis o el ovario. Se ha supuesto que los progestógenos, utilizados ampliamente en la actualidad, inhiben en el hipotálamo los mecanismos neurohumorales que producen la liberación de LH. El estudio del mecanismo de acción de los progestógenos inhibidores de la ovulación sólo puede hacerse utilizando compuestos puros ; en la práctica, sin embargo, éstos se administran casi siempre en asociación con una cantidad activa de estrógenos. Es sumamente necesario proseguir las investigaciones sobre la naturaleza y el mecanismo de acción de esas sustancias.

La administración de progestógenos sintéticos puede provocar una involución intensa de los órganos reproductores y ocasionar una hipertermia.

La orina de los niños y adultos de ambos sexos contiene una sustancia inhibidora de las gonadotropinas (*gonadotrophic inhibiting material* : GIM) ; esta sustancia puede separarse por precipitación con alcohol, es relativamente termostable, tiene un peso molecular aproximado de 50 000 e inhibe la acción de la LH sobre el ovario y el testículo. Las sustancias del tipo GIM no inhiben la actividad de la FSH ni modifican la acción de los andrógenos y los estrógenos sobre sus tejidos efectores. La caseína y la albúmina purificada no poseen ninguna de las propiedades de la GIM, sustancia que podría desempeñar un importantísimo papel en la reproducción si se demostrara que constituye una entidad fisiológica.

Lactación

El sistema nervioso y la hipófisis intervienen en la lactación a través de dos mecanismos distintos :

Lóbulo anterior - secreción láctea	}	Lactación
Lóbulo posterior - expulsión de la leche		

La producción y la secreción de la leche están directa o indirectamente reguladas por el lóbulo anterior de la hipófisis. El paso de la leche materna a la boca del niño exige la contracción activa del tejido mamario excitado por la hormona oxitócica. El acto de la succión estimula probablemente la secreción de prolactina en el lóbulo anterior de la hipófisis y la de oxitocina en el lóbulo posterior. El único aspecto de la lactación que aquí se tiene en cuenta es la expulsión de leche ; el Grupo, en efecto, ha preferido soslayar el vasto tema de estudio que plantea la secreción láctea.

Desde hace muchos años se sabe que la mera succión no basta para vaciar la glándula mamaria ; y se precisa, en efecto, la intervención activa de la mama o de la ubre para que la leche pase de la madre al hijo. Se ha podido probar que los estímulos sensoriales ligados al acto de la succión, así como los estímulos condicionados, siguen vías nerviosas reflejas que pasan por el hipotálamo para estimular la secreción de oxitocina. Esta hormona, a su vez, llega a través de la circulación general a la mama, donde provoca una contracción de las células mioepiteliales que hace pasar la leche de las profundidades del tejido glandular a los galactóforos. Numerosas investigaciones han contribuido a aclarar este mecanismo desde la época en que se probó claramente, en la coneja y en la cabra, que la excitación eléctrica del hipotálamo provoca la secreción de oxitocina y la expulsión de la leche.

En la actualidad se considera que la expulsión de leche por una mama en periodo de lactancia constituye una clara indicación de la presencia de hormona oxitócica en la sangre ; este fenómeno se puede provocar por excitación sexual o por el coito tanto en el animal de experimentación como en la mujer.

El registro de la presión intramamaria en la mujer púérpera demuestra que la succión de una mama provoca contracciones rítmicas del mioepitelio en la otra ; también pueden obtenerse contracciones análogas mediante la inyección intravenosa de oxitocina en dosis de 4 a 8 mU/min (para una persona de 60 kg). Igualmente se ha obtenido la liberación de oxitocina mediante reflejos condicionados, desencadenados por estímulos tales como la simple contemplación del niño.

Independientemente de que haya o no lactación, el parto va siempre seguido de una fase de amenorrea y de anovulación. La duración de esa fase varía de unas mujeres a otras y no es raro que la menstruación reaparezca antes que la ovulación. En ese fenómeno intervienen distintos factores como,

por ejemplo, la edad, el número de gestaciones, la nutrición, la raza y en particular, la duración de la lactancia. La infecundidad tiende a persistir cuando se prolonga el periodo de lactancia; el mecanismo exacto de ese fenómeno se desconoce. Podría estudiarse la posibilidad de administrar inhibidores ováricos con miras a reforzar ese mecanismo fisiológico y a proteger a la madre lactante contra una concepción prematura.

4. BIOLOGIA DE LAS GONADAS Y LOS GAMETOS

Las gónadas se caracterizan por ser órganos dotados de una doble secreción interna y externa cuyas actividades, tanto endocrina como gametógena, pueden verse afectadas de muy diferente manera por distintas condiciones y en diversas fases del ciclo biológico. La actividad endocrina de las gónadas varía según el sexo, pues el testículo produce ante todo sustancias andrógenas y el ovario sustancias estrógenas y progestógenas; sin embargo, todas esas hormonas son el resultado de un proceso de biosíntesis constante.¹ Estas diferencias entre los dos sexos son mucho más netas en lo que se refiere a actividad gametógena: mientras que el testículo adulto produce de continuo una enorme cantidad de espermatozoides, el ovario adulto elimina periódicamente un número reducido de óvulos procedentes de un conjunto limitado de ovocitos metabólicamente inertes, constituido en una fase muy precoz del desarrollo y cuya reducción se debe más a la atresia que a la ovulación.

El ovario y el óvulo

Se desconocen las causas de la atresia folicular, así como las razones por las que un determinado folículo madura y ovula mientras que otros, aparentemente análogos, acaban atrofiándose. Esta reducción constante del pequeño grupo de ovocitos constituido antes o poco después del nacimiento tiene una importante consecuencia: los óvulos fecundados en los últimos años de vida fértil proceden de ovocitos viejos (en el caso de la mujer pueden tener hasta 40 años), supervivientes de una población que al envejecer quizá ha adquirido defectos genéticos.

Ese hecho explica probablemente que las madres de edad relativamente avanzada tengan hijos afectados de anomalías congénitas con más frecuencia que las madres que se reproducen al comienzo de su vida fértil. La competencia funcional de los ovocitos que alcanzan la maduración en distintas

¹ Véase la página 25.

fases de la vida y sus relaciones con la mortalidad embrionaria precoz o con las anomalías ulteriores plantean así un problema importante que debería ser objeto de investigaciones experimentales y de estudios de carácter microestructural. A este respecto podrían ser útiles las modernas técnicas de injertos ortotópicos, que han hecho posible el trasplante funcional de tejidos ováricos entre animales de distintas edades.

Una de las principales dificultades que ofrece el estudio del ciclo ovárico femenino reside en la determinación del momento de la ovulación. En la mayor parte de los mamíferos inferiores, así como en algunos primates, la ovulación se acompaña de manifestaciones externas que permiten determinar con bastante seguridad su aparición. En casi todos los mamíferos inferiores esa fase de ovulación y de receptividad sexual (estro) constituye la manifestación culminante del ciclo. En cambio, en la mayor parte de los primates y especialmente en la mujer, la manifestación culminante es la menstruación, es decir, el desprendimiento del endometrio al final de un ciclo que no ha ido seguido de gestación; la ovulación no se acompaña en estos casos de ninguna modificación visible. En términos generales se puede afirmar que la ovulación ocurre entre los 12 y los 16 días que preceden a la menstruación siguiente (cuya fecha exacta se desconoce); en realidad, el momento preciso de la ovulación sólo puede determinarse retrospectivamente en función de la excreción de pregnandiol o de la elevación térmica. El descubrimiento de un método sencillo que permitiera determinar con seguridad el momento de la ovulación en la mujer, y en particular diagnosticar por anticipado ese fenómeno, representaría un progreso digno de todo esfuerzo de investigación; por desgracia, no se presiente en la actualidad ningún camino prometedor y los futuros progresos se harán probablemente a partir de los resultados obtenidos en otras investigaciones afines.

Muchos de los conocimientos actuales sobre la endocrinología del ovario proceden de los trabajos sobre injertos ováricos, que han proporcionado también una excelente demostración de la influencia recíproca existente entre gónadas e hipófisis. Los injertos ortotópicos se vascularizan bien y funcionan como ovarios normales mientras dura la reserva de ovocitos. En cambio, los injertos ectópicos suelen vascularizarse mal y con el tiempo presentan anomalías morfológicas o endocrinológicas. El tipo de anomalía y la rapidez con que aparece dependen al parecer de la vascularización insuficiente, que dificulta en mayor o menor medida la acción de las gónadas sobre la hipófisis al influir más sobre la salida de los esteroides del injerto que sobre la llegada de las gonadotropinas. Un caso extremo de desorganización del mecanismo de contrarregulación gonadal es el que se observa en los injertos ováricos intraesplénicos, en los que las hormonas esteroides quedan destruidas en el hígado antes de llegar a la hipófisis.

El testículo y el espermatozoide

El comienzo de la pubertad se acompaña de una aceleración del desarrollo de los testículos en todas las especies conocidas de mamíferos, desde la rata hasta el hombre ; sin embargo, la intervención de la hipófisis en este fenómeno aún está por aclarar en forma satisfactoria. No se conoce tampoco la naturaleza de la hormona testicular que activa el mecanismo hipotálamo-hipofisario al llegar la pubertad. Por analogía con lo que sucede en el sexo femenino cabría pensar que se trata de un estrógeno, pues se sabe que el testículo adulto produce una hormona de este tipo, probablemente en los tubos seminíferos.

No se conoce con certeza el momento en que el testículo adquiere su sensibilidad inicial a las gonadotropinas. Es posible que los injertos escrotales de testículos de recién nacidos en adultos castrados proporcionen datos útiles sobre ese punto. A ese respecto sería necesario aclarar la base bioquímica de la aparición de la sensibilidad inicial a las gonadotropinas y el papel que desempeñan en el proceso otras glándulas endocrinas, como el tiroides y la corteza suprarrenal, cuya influencia sobre la sensibilidad de los testículos adultos a las gonadotropinas exógenas está hoy bien comprobada.

Apenas se dispone de datos sobre el metabolismo de las espermatogonias primarias que, con las células de Sertoli, son los únicos elementos existentes en los tubos del testículo inmaduro. Ahora bien, se ha observado, por ejemplo, que en las espermatogonias del ratón adulto el proceso de síntesis del ácido desoxirribonucleico (ADN) es excepcionalmente largo. Por otra parte, el plazo que transcurre entre la síntesis del ácido ribonucleico (ARN) y la del ADN es también mucho más prolongado que en los tejidos somáticos. Sería interesante descubrir si sucede lo mismo en las espermatogonias de los testículos inmaduros y si la pubertad implica cambios del ritmo y del mecanismo de síntesis de los ácidos nucleicos. Otro problema digno de estudio es la influencia de las gonadotropinas y los andrógenos sobre el metabolismo de los ácidos nucleicos de esas células, sobre todo teniendo en cuenta que la administración de andrógenos permite conservar la espermatogénesis durante algún tiempo después de la hipofisectomía. Sabido es que, en el adulto, el ciclo de la espermatogénesis empieza en el momento en que una espermatogonia de tipo A inicia el proceso de diferenciación ; sin embargo, no se conoce el momento ni la causa de este fenómeno, como tampoco se conoce la naturaleza del mecanismo que desencadena el primer ciclo de espermatogénesis en la pubertad.

En la rata, el ratón, el carnero y el toro, así como en otras especies, se ha observado que algunos elementos epiteliales del sistema seminífero pueden sufrir una degeneración espontánea. Los elementos más sensibles son las espermatogonias primarias del testículo del feto o del recién nacido y las espermatogonias de tipo intermediario, los espermatoцитos primarios

y las espermátides del adulto. Se carece de datos sobre la existencia de una degeneración espontánea análoga en el mono y el hombre, así como sobre sus posibles factores etiológicos.

Si bien se posee una amplia información sobre la ultraestructura de los espermatozoides, el estudio del testículo con el microscopio electrónico ha sido objeto todavía de poca atención. Convendría investigar, por ejemplo, la ultraestructura del testículo inmaduro y las modificaciones causadas por la pubertad en la evolución del sistema de puentes citoplásmicos, en la organización de las células de Sertoli y en la diferenciación de las células de Leydig a partir de sus precursores mesenquimatosos.

Aún está por aclarar la naturaleza de los mecanismos hormonales o de otro tipo que intervienen en el descenso de los testículos, especialmente con respecto al gubernáculum, que desempeña un papel indudable en el fenómeno. También convendría comparar las modificaciones bioquímicas que experimenta el testículo en las distintas fases de la migración con las que se producen cuando éste no desciende; sabido es que en este caso persiste la producción de hormonas, pero se conoce mal la naturaleza y el metabolismo de éstas.

En todo el reino animal los espermatozoides presentan analogías fundamentales en cuanto a su estructura; todos los espermatozoides, por ejemplo, acusan una intensa reducción citoplásmica que podría corresponder a una pérdida de la capacidad de síntesis. Los factores que desencadenan la motilidad en el espermatozoide son prácticamente desconocidos, del mismo modo que el mecanismo que transforma la energía necesaria en movimiento. La diferenciación de las células germinales primordiales en espermatozoides o en óvulos no está determinada por su propia constitución cromosómica sino por la de las células contiguas de la cresta genital.

Aunque disponemos de algunos datos sobre la longevidad de los espermatozoides adultos en las vías genitales masculinas, apenas se conocen los factores que determinan su supervivencia en el aparato genital de la mujer; esta supervivencia parece ser de uno a tres días como máximo en la mayor parte de los mamíferos. El envejecimiento del semen y los factores que influyen sobre la capacidad de fecundación merecen también un estudio más amplio. Ciertos indicios permiten suponer que los espermatozoides humanos adquieren a su paso por las vías genitales masculinas sustancias que se podrían descubrir por medios inmunológicos, pero no se ven claramente las relaciones que pueden existir entre ese fenómeno y la capacidad fecundante de los espermatozoides. La dilución del semen ejerce un efecto desfavorable sobre los espermatozoides a causa de la adherencia de oligoelementos metálicos y probablemente también de la pérdida de componentes esenciales del sistema energético.

Desde el punto de vista metabólico, los espermatozoides son capaces de utilizar sustancias energéticas de origen endógeno o exógeno y de provocar la glicolisis de la fructosa, la glucosa y de muchos otros carbohidratos,

tanto en condiciones de aerobiosis como de anaerobiosis ; ahora bien, en este segundo caso sus funciones metabólicas son muy limitadas. Los conocimientos ya adquiridos facilitan considerablemente el estudio metabólico del sustrato endógeno, problema de sumo interés si se tiene en cuenta que la reserva de energía es lo que condiciona la capacidad del espermatozoide para ascender por el aparato genital femenino.

Se han estudiado mucho los factores físicos y químicos que influyen en la capacidad fecundante de los espermatozoides de distintos animales ; sin embargo, son insuficientes las investigaciones realizadas sobre la acción de las radiaciones ionizantes, problema de considerable importancia en la actualidad y acerca del cual los datos recogidos no parecen concordar. En lo que se refiere a los mamíferos, la experiencia obtenida en conejos y ratones muestra que se necesitan dosis importantes para impedir que los espermatozoides maduros penetren en el óvulo, si bien las dosis relativamente bajas ejercen ya un efecto nocivo sobre la motilidad y las propiedades genéticas de éstos. En los animales marinos se afectan todas estas propiedades de los espermatozoides. Se necesitan experiencias comparativas en gran escala para determinar si la sensibilidad a las radiaciones ionizantes de los espermatozoides es distinta de la de otras células, así como para aclarar otras importantes cuestiones relativas a los posibles efectos diferenciales de la irradiación sobre las funciones genéticas y vegetativas de los espermatozoides.

Fecundación

La fecundación y las primeras fases del desarrollo plantean diversos problemas fundamentales. Cabe destacar entre ellos el de los factores que regulan la unión del espermatozoide y el óvulo : liberación de los gametos, duración de su ciclo vital, motilidad de los espermatozoides, intervención de las vías genitales en el transporte de los gametos, y posibilidad de quimiotaxis entre ellos, y proceso de maduración ulterior. Entre los restantes problemas planteados figuran las relaciones de especificidad de especie y de tejido con la adherencia del espermatozoide al óvulo, así como la penetración del gameto masculino a través de las cubiertas y de la propia superficie del óvulo, la cual no presenta ninguna abertura de la amplitud necesaria para permitir el paso del espermatozoide. También ofrecen interés el importante problema de la inhibición de la polispermia y los derivados de la activación del óvulo, fenómeno que entraña una serie de procesos de biosíntesis.

Estos problemas, estudiados principalmente en los animales inferiores, son comunes a todas las especies. Así pues, los resultados obtenidos en un organismo determinado son normalmente aplicables a los otros, habida cuenta de las características y adaptaciones especiales. De todos modos, es preciso estudiar adecuadamente en los mamíferos la fecundación *in vitro*,

posibilidad que aún no ha sido claramente demostrada. Tampoco se ha demostrado por ahora en el animal la respuesta quimiotáctica de los espermatozoides frente a los componentes del óvulo.

Sustancias de los gametos específicamente interrelacionadas. La adherencia específica del espermatozoide al óvulo supone una interacción entre ciertas sustancias receptivas (fertilisina y antifertilisina) existentes en la superficie del espermatozoide y del óvulo, respectivamente, pero no en otras células. Esa interacción es análoga a la que se produce entre los antígenos y los anticuerpos. En los mamíferos, la penetración a través de las cubiertas del óvulo requiere la participación de enzimas tales como la hialuronidasa. Se ha observado también la presencia de antifertilisina bajo la superficie del óvulo, y se empiezan a reunir datos sobre la constitución química de esas sustancias en ciertas especies, la cual es bastante compleja por tratarse de proteínas. La fertilisina del erizo de mar es una glucoproteína, análoga a las sustancias determinantes de los grupos sanguíneos humanos.

Un exceso de fertilisina disuelta inhibe la fecundación, pues los espermatozoides reaccionan con ella y pierden la capacidad de unirse a la fertilisina del óvulo. La experiencia inversa (empleo de soluciones de antifertilisina) da un resultado análogo. Los espermatozoides sobrantes « empapan » la fertilisina disuelta que rodea a los óvulos no fecundados. Este fenómeno explica en parte que la fecundación de los animales inferiores requiera gran cantidad de espermatozoides, aunque normalmente sólo uno penetra en el óvulo. El volumen considerable de material inseminado que se precisa en las especies de fecundación interna se debe al carácter aleatorio de los movimientos de los espermatozoides, a la escasa longevidad de éstos y a las pérdidas que se producen durante el paso por el aparato genital femenino. La unión del óvulo y del espermatozoide es sumamente sensible a toda modificación del medio ambiente, sea de causa endocrina o de cualquier otro origen. En cuanto a posibles mecanismos, y aunque los estudios efectuados en animales inferiores sugieren un proceso de pinocitosis (fagocitosis) específica para explicar la absorción del esperma, todavía aparecen numerosas incógnitas por aclarar respecto a las demás especies animales y en particular a los mamíferos.

Activación del óvulo. Aunque se ha conseguido activar el óvulo por métodos artificiales, la base fisicoquímica del proceso no se conoce todavía perfectamente. La fecundación da lugar a numerosos cambios fisicoquímicos muy llamativos: el potencial eléctrico, por ejemplo, desaparece cuando la concentración externa de iones potasio se aproxima a la concentración existente en el medio interno, como sucede también en el músculo y en el nervio. Las determinaciones efectuadas con potasio radiactivo muestran que antes de la fecundación este ion se encuentra « tabicado » en gran parte, pero que después se intercambia libremente con el exterior. Entre otras propiedades interesantes se pueden citar la capacidad de los óvulos

no fecundados para oxidar el óxido de carbono, capacidad que disminuye con la fecundación y el desarrollo embrionario.

Comienzo de la biosíntesis proteínica. Una de las primeras fases del proceso de formación de un nuevo individuo es la de elaboración de proteínas específicas. Este fenómeno se inicia ya en el momento de la fecundación. Ultimamente se han efectuado importantes descubrimientos en relación con la determinación de la estructura molecular de las proteínas celulares en función de una « clave » que corresponde al orden de la cadena de nucleótidos que constituyen el ácido desoxirribonucleico (ADN), componente esencial del gen. El ADN transmite su clave a un tipo especial de ácido ribonucleico (ARN), llamado « mensajero ARN », que sirve de molde para la síntesis de las proteínas. Un polirribonucleótido sintético puede desempeñar el papel de mensajero ARN y, en consecuencia, contribuir a formar las proteínas correspondientes en un sistema acelular constituido por elementos (ribosomas, enzimas específicas, aminoácidos, etc.) procedentes de homogeneizados bacterianos ; idéntico resultado se ha logrado en experiencias con erizos de mar. Las preparaciones obtenidas con óvulos no fecundados son tan activas como las demás. Es evidente que el óvulo no fecundado contiene una reserva considerable de ribosomas que esperan la llegada de un mensajero ARN. Las experiencias efectuadas con fragmentos anucleados de óvulos activados artificialmente muestran la probable existencia de un inhibidor de los ribosomas, cuya acción, unida a la falta de mensajero ARN, explicaría la inercia del óvulo sin fecundar.

5. GESTACION

Implantación

Una vez fecundado, el huevo de mamífero desciende por la trompa de Falopio y se segmenta sin aumentar de volumen. En el útero aumenta de tamaño y, seguramente por la influencia de algún factor uterino actualmente ignorado, se transforma en un blastocisto hueco que permanece libre en la cavidad uterina durante un tiempo variable. Para implantarse, el blastocisto se hunde en la mucosa uterina, penetra en una cripta o se extiende hasta llenar la luz del útero. Es evidente que en esa fase, o probablemente antes, el hipotálamo recibe una señal que indica la existencia de un embarazo incipiente y que le permite provocar las modificaciones hipofisarias precisas para mantener el cuerpo amarillo e interrumpir el ciclo. En la mujer este efecto consiste en aplazar la involución del cuerpo amarillo y el desprendimiento endometrial que desencadenaría la menstruación siguiente. En algunas especies, y especialmente en la humana, se necesita evidentemente un ajuste cronológico muy preciso ; sin embargo, la naturaleza de la señal

enviada por el útero en el momento de la implantación sigue siendo una de las grandes incógnitas que ha de resolver la fisiología de la reproducción.

El blastocisto sólo puede implantarse en el útero cuando el endometrio se encuentra en fase receptiva, lo que normalmente sucede unos días después de la ovulación como resultado de la influencia de un ovario dotado de un cuerpo amarillo en actividad. La naturaleza exacta de las condiciones endocrinas necesarias ha sido tema de numerosas investigaciones bastante confusas y no pocas veces contradictorias (basadas unas en la extirpación de los ovarios, otras en la administración de hormonas y de otras sustancias o en ambos procedimientos), efectuadas en el curso de estudios sobre la implantación normal o tardía y la reacción decidual.

Según distintos informes, en el puerperio de la rata y la ratona puede impedirse la implantación tardía mediante la administración de progesterona o la interrupción de su administración y por la inyección de estrógenos asociados o no a la progesterona. En términos generales se podría pensar que la asociación de progesterona y estrógenos es indispensable. En la rata fecundada y no lactante, el retraso de la implantación producido por la ovariectomía puede evitarse mediante la administración de dosis elevada de progesterona si la intervención se efectúa a los dos días de la cópula; en cambio, se requiere la inyección simultánea de estrógenos y progesterona si la ovariectomía se practica en el cuarto día. Los estrógenos ejercen un intenso efecto inhibitor de la implantación en los roedores, si bien es cierto que se requieren dosis 50 a 100 veces mayores de las necesarias para facilitar la implantación. Los antiestrógenos se oponen también a la implantación. Los estrógenos suprimen la reacción decidual de igual modo que el dimetil-estilbestrol, que es un activo antiestrógeno. La hipótesis de que en la rata la formación del decíduoma sigue a la liberación de histamina en el útero después de la administración de estrógenos ha sido objeto de considerable atención; actualmente se sabe que la aplicación intrauterina de antihistamínicos impide la formación del decíduoma. Ciertamente es también que no todos los autores aceptan la hipótesis histamínica. Hoy se dispone de técnicas que permiten obtener con facilidad en el ratón una implantación ectópica (en la cápsula renal o en el bazo de individuos de ambos sexos, en los testículos) de los blastocistos recogidos en la cavidad uterina. Aunque al parecer no se requiere ninguna condición hormonal especial para el éxito de esas implantaciones, todavía se ignora su acción sobre el ciclo ovárico y sobre las glándulas mamarias de las hembras receptoras. Parece, no obstante, que el útero debe experimentar un proceso complejo de preparación a fin de neutralizar cualquier factor inhibitor o de crear las condiciones precisas para la transformación del huevo segmentado en blastocisto. En cualquier caso, la implantación ectópica experimental puede ser de enorme utilidad para el estudio del mecanismo contrarregulador de la implantación.

Endocrinología del feto

Desde hace mucho tiempo se sospecha que las hormonas producidas por las glándulas endocrinas del feto intervienen en el desarrollo fetal; afortunadamente hoy disponemos de algunos datos concretos al respecto.

No parece que ninguna glándula del feto sea indispensable para el crecimiento general del organismo fetal, y se desconocen todavía las causas endocrinas o metabólicas que motivan la aparición de fetos « gigantes »; es cierto, no obstante, que el desarrollo de un feto normal y bien diferenciado exige la presencia de ciertas glándulas endocrinas. La fisiología de la hipófisis fetal ha sido objeto de numerosos estudios.

Aunque la intervención de la secreción testicular del feto en la diferenciación de su aparato genital se encuentra hoy perfectamente demostrada, no se conoce todavía con exactitud la naturaleza de la sustancia o sustancias responsables. Ciertas observaciones hacen pensar que existen dos clases de hormonas fetales, una de carácter principalmente inhibidor y otra análoga a la hormona del adulto. El problema ofrece un doble interés teórico y clínico. La carencia de una u otra de esas hormonas podría explicar la aparición de ciertas anomalías del aparato reproductor. Ha de tenerse en cuenta que la acción de las hormonas gonadales fetales deja una huella permanente en el organismo y que cualquier alteración de esas hormonas produce trastornos prácticamente irreparables. Es más, la administración de determinados progestógenos sintéticos al comienzo del embarazo ha provocado a veces la virilización de los genitales externos de las recién nacidas.

En la rata, la glándula tiroides fetal segrega ya tiroxina; sin embargo, se desconoce casi por completo el efecto de la tiroxina sobre el esqueleto fetal o, lo que es aún más importante, sobre la maduración del sistema nervioso, a pesar de la considerable importancia clínica del problema. Como ejemplo de la acción de las hormonas sobre la diferenciación de una función fisiológica del feto puede citarse la regulación del glucógeno hepático por la acción sinérgica de una hormona hipofisaria (probablemente la somatotropa) y de una hormona corticosuprarrenal; esta regulación ha sido comprobada en el conejo.

Las investigaciones modernas sugieren que los esteroides gonadales desempeñan una función de organización en el desarrollo del sistema nervioso central del feto o del recién nacido. Parece ser que, al menos en la rata, el sistema nervioso central del feto joven es de tipo femenino y que en el macho genéticamente normal, su diferenciación se efectúa por la influencia de las secreciones testiculares del feto o del animal recién nacido. La diferenciación sexual del sistema nervioso central se pone de manifiesto en la regulación que ejerce sobre: *a)* el tipo de secreción de la hormona gonadotropa hipofisaria, cíclico en la hembra y acíclico en el macho, y *b)* el comportamiento sexual predominante del sujeto. Las ratas hembras a

las que se administra una inyección de testosterona durante las 96 horas siguientes al nacimiento no presentan ciclos sexuales cuando llegan a la edad adulta pero muestran un nivel constante de actividad ovárica. Por otra parte, su comportamiento sexual no es de tipo femenino y puede ser incluso francamente masculino. Análogos datos se han obtenido en el cobayo hembra. En la rata macho privada de la hormona testicular por castración en el momento del nacimiento, el sistema nervioso central conserva aparentemente el tipo femenino; por ejemplo, cuando se trasplanta un ovario a un macho adulto castrado al nacer puede verse que el sistema nervioso regula la secreción de gonadotropinas con un ritmo típicamente femenino. Estos hechos permiten suponer que la administración de determinados andrógenos o progestógenos a la mujer embarazada puede provocar algún trastorno del sistema nervioso central del hijo. Igualmente podrían explicar algunos tipos de aberraciones del comportamiento sexual y, por último, concuerdan con la observación de que en una ternera gemela de un ternero, la anastomosis de los vasos fetales suele provocar anomalías sexuales.

La reacción antes estudiada es probablemente análoga a la obtenida en las ratas machos recién nacidas con la administración de estrógenos, los cuales ocasionan lesiones testiculares permanentes y graves que afectan la espermatogénesis y la biosíntesis de los andrógenos, actuando quizá a través del sistema hipotálamo-hipofisario. Teniendo en cuenta que la progesterona protege las ratas hembras recién nacidas contra los efectos de la administración de testosterona, cabe pensar que la progesterona protegerá también al macho recién nacido contra la acción de los estrógenos.

Se ha supuesto también que la progesterona protege al delicado sistema hipotálamo-hipofisario contra los efectos nocivos de un exceso de andrógenos o de estrógenos. En el hombre, la falta del efecto moderador de la progesterona podría provocar quizá un hipogonadismo en el feto macho si existe un exceso de estrógenos, y anomalías ováricas, probablemente de tipo Stein-Leventhal, en el feto hembra si la concentración de andrógenos es excesiva.

Fisiología fetal y placentaria

Es preferible considerar el feto y la placenta como un todo, aunque sólo sea porque se desarrollan a partir de una sola célula y funcionan en simbiosis durante toda la vida intrauterina.

La vida intrauterina puede dividirse en tres periodos. El primero, de diferenciación y morfogénesis, comprende la formación de la placenta y la aparición en el feto de esbozos de los órganos que necesitará ulteriormente. El segundo periodo es el de actividad placentaria y se caracteriza por el crecimiento de la placenta y de las membranas fetales y por la producción de un volumen elevado de líquido amniótico (y alantoideo en los mamíferos

no primates). El tercer periodo es el de crecimiento fetal y se inicia aproximadamente en el momento en que el peso del feto supera al de la placenta ; es normal que la placenta presente signos de envejecimiento en el curso de este periodo, en particular en la mujer.

El estudio del primer periodo corresponde al especialista en embriología experimental, sobre todo cuando se trata de mamíferos inferiores. La influencia genética de la constitución cromosómica del óvulo deja entonces una huella indeleble : las enzimas de diferenciación inician su actividad, y es entonces cuando los virus, los medicamentos y los excesos o carencias alimentarias pueden provocar catástrofes teratológicas.

El estudio del tercer periodo corresponde al fisiólogo experimental, al agrónomo, al tocólogo y al pediatra ; la importancia de este periodo radica en el riesgo de parto prematuro y en la escasa viabilidad del feto. Los sistemas respiratorio y circulatorio, así como el metabolismo térmico, han sido muy estudiados en ese periodo.

El segundo periodo no ha sido estudiado metódicamente y sólo algunos investigadores han mostrado un interés esporádico por alguna fase del desarrollo en el curso de investigaciones sobre el adulto. Cabe citar a título de ejemplo los progresos realizados en materia de resistencia adquirida en inmunología.¹ Este segundo periodo ha adquirido mayor importancia desde que ciertos hallazgos experimentales recientes han permitido dar una nueva interpretación a fenómenos conocidos, lo que puede contribuir a aumentar nuestros conocimientos sobre el desarrollo prenatal.

Esos resultados experimentales se refieren a la placenta, los líquidos embrionarios y el feto. La placenta envía sustancias al feto y metabolitos a la madre y para ello efectúa un consumo activo de energía, ya que no se trata de una simple difusión pasiva por diferencias de presión. Al propio tiempo segrega ciertas hormonas destinadas a la madre y acelera el paso de la glucosa al feto (o viceversa según la diferencia de concentración), facilitando la difusión y ejerciendo una actividad de sentido único por mecanismos que no se encuentran totalmente aclarados pero que comprenden transformaciones o modificaciones moleculares que frenan o detienen el regreso de esas moléculas a la madre. Las concentraciones de esas sustancias en la sangre fetal y en los líquidos extracelulares son normalmente superiores a las registradas en la sangre materna ; se trata de la fructosa en los ungulados y los cetáceos, el glucógeno placentario en los roedores y los primates, los cationes potasio y calcio, los iones fosfato en forma de fosfatos inorgánicos, los fosfolípidos en el conejo y el cobayo y la mayor parte de los aminoácidos plasmáticos. No se incluyen el agua, el sodio ni el cloro, sustancias que tienen características propias en cuanto a la presión osmótica y la secreción activa ; estas características están relacionadas con la función

¹ Véase la página 28.

renal del feto, que elimina una orina hipotónica en el líquido amniótico (y en el alantoideo cuando existe).

La concentración de coloides es mayor en la sangre materna que en la sangre fetal, y de ahí que la presión osmótica coloidal sea también mayor en el plasma sanguíneo de la madre. Los coloides fetales se sintetizan en el feto. La placenta no permite el paso de las proteínas restantes en cantidad suficiente para que tengan un valor nutritivo pero sí para que puedan ejercer una acción inmunológica.

El feto bebe continuamente su propio líquido amniótico, y absorbe sus componentes, que ingresan en la circulación fetal y se eliminan después con la orina en el líquido amniótico para comenzar entonces un nuevo ciclo de absorción. El líquido extracelular del feto consta por consiguiente de dos partes principales : el líquido intrafetal, que persiste después del nacimiento, y el líquido extrafetal, que es unas 8 a 10 veces más abundante que el primero.

El volumen de los líquidos disminuye claramente en el tercer periodo y la mayor parte de los solutos tienden a fijarse en el feto. El empleo de sustancias marcadas ha probado que la fructosa se deposita en los núcleos de las células fetales de la oveja, mientras que la glucosa se distribuye uniformemente en todo el organismo. Las propiedades específicas del potasio, el calcio, los fosfatos y los aminoácidos hacen pensar que en el curso del segundo periodo de la gestación, la placenta mantiene en el líquido extracelular total una cantidad relativamente pequeña de nutrientes esenciales para los mecanismos determinantes del crecimiento rápido característico del tercer periodo. Los nutrientes que atraviesan la placenta en este periodo son más inespecíficos e intercambiables y contribuyen a aumentar el peso del feto. El peculiar desarrollo de la placenta en el segundo periodo indica que debe existir cierta correlación entre el peso de la placenta y el del feto a término : las placentas pequeñas corresponderían a fetos de poco peso y viceversa. Esta relación constituye un hecho conocido en la clínica.

Fisiología del útero en el embarazo y el parto

Las pronunciadas diferencias existentes entre unas y otras especies en cuanto a la anatomía, la fisiología y la farmacología del miometrio impiden trasladar a la especie humana los datos obtenidos en el animal de experimentación. El presente estudio, por consiguiente, versa principalmente sobre el útero humano.

El registro de la presión amniótica ha mostrado que el útero grávido de la mujer presenta una actividad contráctil débil, pero apreciable, durante las 30 primeras semanas de la gestación. Esa actividad aumenta progresivamente en las últimas semanas del embarazo y sigue haciéndolo en el curso del parto hasta la salida del feto. La motilidad uterina disminuye rápidamente en el puerperio.

Es muy necesario ampliar y depurar nuestros conocimientos sobre los mecanismos que regulan la motilidad del útero humano grávido; la activación de ésta provoca el parto, prematuro o a término, mientras que su insuficiencia se traduce por una prolongación del embarazo.

La oxitocina desempeña evidentemente un papel importante en la regulación del parto humano. En las últimas ocho semanas de la gestación, la perfusión intravenosa de oxitocina a razón de unas 8 mU/minuto por 60 kg de peso provoca la aparición de contracciones uterinas análogas a las que se registran en el curso del parto normal espontáneo y a término. Otros datos hacen también pensar que en el parto espontáneo se libera oxitocina. En primer lugar, el registro de la presión intramamaria pone de manifiesto la aparición de contracciones rítmicas del mioepitelio mamario, fenómeno que se considera como indicio específico de la liberación de oxitocina. En segundo término, la actividad oxitócica de la sangre humana experimenta un aumento notable en el curso del parto, y aunque todavía no se ha identificado con precisión la sustancia causante de ese aumento, todas las propiedades farmacológicas o bioquímicas estudiadas abonan la creencia de que se trata de la oxitocina. La regulación neural de la liberación de oxitocina ha sido estudiada anteriormente.¹

La sensibilidad del útero humano a la oxitocina aumenta notablemente desde el comienzo hasta las 32-36 semanas del embarazo y no muestra alteraciones significativas en el último mes del embarazo ni durante el parto. Por el contrario, en la coneja, la rata, la oveja y la perra, el útero sólo es sensible a la oxitocina al término de la gestación y no durante el resto de ella.

Oxitocinasa. Esta enzima inactivadora de la oxitocina aparece en el plasma de la mujer, pero no en el de los animales de laboratorio, en la fase inicial del embarazo. La actividad oxitocinásica del plasma humano aumenta en el curso del embarazo hasta alcanzar su valor máximo hacia las 36 semanas de la gestación. La actividad oxitocinásica no acusa disminución alguna antes de iniciarse el parto o durante éste. La intervención de la oxitocinasa en la gestación y el parto humano debería ser objeto de un estudio más detenido.

Estrógenos y progesterona. El aumento de la sensibilidad del útero humano a la oxitocina durante el embarazo sigue un curso más o menos paralelo al de las modificaciones del peso y de la concentración de actomiosina del miometrio. La mayoría de los autores concuerdan en que el « crecimiento » tanto anatómico como bioquímico del útero grávido está determinado por el aumento de la producción de estrógenos durante la gestación.

No existe acuerdo en cuanto al papel de la progesterona en la regulación del crecimiento y de la contractilidad del miometrio humano. La

¹ Véase la página 6.

hipótesis clásica es que la progesterona inhibe la contractilidad uterina, disminuye la respuesta del miometrio a la oxitocina y obstaculiza el parto, tanto el espontáneo como el provocado por la oxitocina. Esta opinión se basa en estudios efectuados principalmente en roedores, en particular en la coneja, y extrapolados ulteriormente al hombre. No se ha probado, sin embargo, que la progesterona inhiba las contracciones del miometrio humano, especialmente durante la segunda mitad del embarazo; es más, la existencia de esa acción inhibidora dificultaría la interpretación de numerosos hechos. En primer lugar, la concentración de progesterona existente en la placenta humana y en la sangre alcanza su cifra máxima al final de la gestación y no disminuye antes del parto ni durante éste; sólo después de la expulsión de la placenta desciende la concentración de progesterona plasmática y de pregnandiolo urinario. En segundo lugar, la administración de dosis elevadas de progesterona o de ciertos progestógenos sintéticos no evita el comienzo espontáneo de un parto prematuro o a término ni ejerce efecto alguno sobre la respuesta del miometrio a la oxitocina.

Ciertos indicios permiten afirmar, no obstante, que la progesterona puede inhibir la motilidad uterina en la primera mitad del embarazo humano. Se ha sugerido también la posibilidad de que la progesterona placentaria ejerza un efecto inhibidor local sobre el miometrio contiguo. La existencia de diferencias funcionales entre las zonas placentarias y no placentarias del útero se encuentra hoy perfectamente demostrada, pero no se ha probado que esas diferencias se deban a la acción de la progesterona.

Efectos del parto sobre el feto humano

Distintos factores pueden influir sobre los intercambios fetomaternos en el curso del parto y provocar en el feto síntomas de hipoxia, hipercapnia, acidosis u otras modificaciones metabólicas afines. Entre esos factores, las contracciones uterinas merecen una atención especial por constituir un elemento indispensable del parto.

La compresión de la región intramiometrial en torno a los vasos que transportan la sangre materna a los espacios intervelllosos da lugar a la aparición de contracciones uterinas, enérgicas pero normales, que provocan episodios transitorios de asfixia fetal, causantes a su vez de descensos pasajeros del ritmo cardiaco del feto y de la tensión parcial de oxígeno en los tejidos fetales. La amplitud de esos descensos depende de la intensidad de las contracciones uterinas que los provocan. Una disminución anormal de la presión arterial de la madre incrementa la acción de las contracciones uterinas sobre el feto, mientras que la administración de oxígeno ejerce el efecto contrario. La vasoconstricción uterina, la anemia materna, la hipoxemia materna (secundaria a la depresión del centro respiratorio por medicamentos sedantes) y la insuficiencia placentaria son factores dignos de

la máxima atención, pues todos ellos pueden contribuir a agravar considerablemente la asfixia fetal producida por las contracciones uterinas.

La atropina disminuye considerablemente la tendencia del feto a la bradicardia, lo que demuestra que el vago del feto desempeña un papel importante en la aparición de ese fenómeno. La atropina puede ser un medicamento muy útil para el tratamiento de la asfixia fetal, pues al activar el ritmo cardíaco y el volumen minuto, mejora el riego de los tejidos fetales y en particular del cerebro.

La estimulación de las contracciones uterinas por encima de los límites normales por medio de medicamentos oxitócicos ejerce un efecto nocivo sobre el feto. El efecto inicial de unas contracciones uterinas anormalmente frecuentes e intensas es un descenso intenso y persistente del ritmo cardíaco y de la tensión parcial de oxígeno. El feto puede morir en el espacio de 15 a 30 minutos si persiste la hipercontractilidad uterina; ahora bien, si sobrevive, el ritmo cardíaco puede disminuir progresivamente hasta llegar a los límites considerados actualmente como normales aunque se mantenga la hiperactividad uterina y la insuficiencia de la tensión parcial de oxígeno, al menos en los tejidos fetales periféricos. En esta fase de aparente « adaptación » es muy difícil establecer un diagnóstico clínico de sufrimiento fetal.

Aún está por precisar si los breves periodos de hipoxia provocados por las contracciones uterinas normales o si los descensos más prolongados e intensos de la tensión parcial de oxígeno causados por la hiperactividad uterina ejercen efectos duraderos sobre el feto. Los resultados iniciales obtenidos en el mono rhesus parecen indicar que la hiperactividad uterina puede provocar lesiones permanentes del cerebro que causan trastornos neurológicos graves.

6. BIOQUIMICA DE LOS ESTEROIDES SEXUALES

Biosíntesis

Dejando aparte las gonadotropinas, las hormonas sexuales son compuestos esteroideos derivados principalmente del colesterol y formados en los ovarios, los testículos, la corteza suprarrenal y la placenta. La biosíntesis de los tres grupos de hormonas sexuales, es decir de la progesterona, los andrógenos y los estrógenos, sigue principalmente la marcha siguiente: colesterol → pregnenolona → progesterona → testosterona → estradiol-17 β .

El paso del colesterol a la pregnenolona se hace a través de una sustancia intermediaria, el 20 α , 22-dihidroxicolesterol, que se convierte directamente en pregnenolona y aldehído isocaproico por la acción de una desmolasa. Este proceso de biosíntesis está regulado por la hormona adrenocorticotropa (ACTH) en la corteza suprarrenal y por la FSH y la LH en el cuerpo amarillo. Todavía no se ha investigado la regulación de

este proceso en otras partes del ovario y en los tejidos testicular y placentario.

La progesterona se forma a partir de la pregnenolona mediante una sencilla oxidación enzimática. La progesterona y la pregnenolona constituyen importantes sustratos para la biosíntesis de los andrógenos.

La biosíntesis de los andrógenos se efectúa indistintamente en los cuatro tejidos productores de esteroides, pero son los testículos adultos los que elaboran en su mayor parte el andrógeno más activo, la testosterona. Los andrógenos pueden formarse a través de seis vías metabólicas interdependientes, de las que la principal desde el punto de vista cuantitativo parece ser la siguiente: progesterona \rightarrow 17-hidroxiprogesterona \rightarrow Δ^4 -androstén-3,17-diona \rightarrow testosterona. Esta vía origina un máximo de Δ^4 -androstén-3,17-diona y un mínimo de testosterona. Parece haber otra vía de biosíntesis que tiene especial importancia en el testículo adulto: progesterona \rightarrow acetato de testosterona \rightarrow testosterona \rightarrow Δ^4 -androstén-3,17-diona; este proceso da un máximo de testosterona, hormona muy activa, y un mínimo de Δ^4 -androstén-3,17-diona, producto de menor actividad.

Los meticulosos estudios efectuados recientemente sobre la capacidad biosintética del ovario en el síndrome de Stein-Leventhal ofrecen una posible explicación del hirsutismo o del virilismo observados en algunas de estas enfermas. Estos ovarios poliquísticos e hipertróficos producen de tres a cinco veces más andrógenos por gramo de tejido que un ovario normal. Una investigación más detallada con sustratos radioactivos muestra que en el aspecto biosintético esos ovarios se comportan como testículos adultos, tanto por las cantidades de andrógenos producidos como por las vías utilizadas.

Hace ya bastantes años que se habla de una posible transformación biológica de los andrógenos en estrógenos, lo que supondría una auténtica vía de biosíntesis de los estrógenos; sin embargo, hasta la aparición de las técnicas radioquímicas no se ha podido establecer con certeza la existencia de esa transformación. La mayor parte de las investigaciones se han realizado en la placenta humana a término, pero parece ser que en todos los tejidos productores de esteroides se observan las tres vías de biosíntesis interdependientes. La principal de ellas comprende el paso testosterona \rightarrow 19-hidroxitestosterona estradiol-17 β , y es posible que el ritmo de la última etapa de este proceso se encuentre regulado por las gonadotropinas.

El esclarecimiento de esas vías biosintéticas fundamentales resuelve el enigma con el que se han enfrentado los investigadores durante mucho tiempo. Especialmente confuso resultaba el hecho de que los tres grupos de hormonas esteroides sexuales se encontraran siempre en todos los tejidos ováricos, placentarios, testiculares y corticosuprarrenales. Hoy está ya perfectamente demostrada la existencia de un complicado proceso de interdependencia entre los tres grupos hormonales, proceso que adopta el siguiente orden: progesterona \rightarrow andrógenos \rightarrow estrógenos. La especi-

ficidad glandular es un factor cuantitativo más que cualitativo, de igual modo que la sexualidad es un equilibrio de factores endocrinos más que un carácter absoluto. Conviene pues estudiar más a fondo, especialmente en lo que atañe a sus relaciones con los numerosos problemas fundamentales de la reproducción humana, los mecanismos íntimos que rigen la biosíntesis de las hormonas sexuales, la intervención de las enzimas y las modificaciones biosintéticas que originan anomalías importantes.

Determinación de andrógenos y estrógenos

La evaluación de la concentración efectiva de andrógenos y de estrógenos se ve complicada por el hecho de que cada grupo de sustancias está representado por numerosos compuestos en los humores orgánicos. Esos compuestos, de estructura y actividad biológica distintas, sólo aparecen en la sangre en cantidades pequeñísimas. En vez de la concentración exacta de cada sustancia, parece pues preferible determinar por métodos apropiados las disponibilidades de « andrógenos y estrógenos potentes », que en el hombre y al menos en algunas otras especies son la testosterona, el estradiol-17 β y la estrona. Los micrométodos recientemente propuestos para la determinación de esas tres hormonas en el plasma humano responden precisamente a ese criterio. El siguiente método permite determinar con facilidad y precisión la concentración de estrógenos en el plasma humano. Después de añadir al plasma una cantidad insignificante de estrona-6,7- ^3H y de estradiol-17 β -6,7- ^3H , se hace una extracción con una mezcla de éter y cloroformo. El residuo se purifica por disolución diferencial, separación de las sustancias fenólicas y cromatografía en papel. Los estrógenos se determinan finalmente por fluorescencia con ácido fosfórico, una vez hechas las correcciones oportunas con arreglo a la determinación del ^3H .

Este método permite medir una concentración de 0,004 μg de estrógenos por 100 ml de plasma. El plasma de una mujer normal contiene aproximadamente 0,058 μg de estrona en la fase media del ciclo menstrual y 0,023 μg al final de la menstruación. Las cifras correspondientes para el estradiol-17 β son de 0,026 μg y 0,010 μg respectivamente. El plasma del hombre normal contiene 0,023 μg de estrona y 0,03 μg de estradiol-17 β por 100 ml. En una enferma con un tumor ovárico de la granulosa las concentraciones plasmáticas de estrona y de estradiol-17 β fueron respectivamente de 0,35 μg y 0,10 μg por 100 ml.

Para determinar la concentración de testosterona en el plasma humano puede emplearse el siguiente método. Después de añadir al plasma una cantidad insignificante de testosterona-7 α - ^3H para comprobar la reacción, se hace una extracción con una mezcla de éter y cloroformo. El residuo se purifica por disolución diferencial y cromatografía en papel. A continuación se transforma la testosterona en estrógenos por medio de una preparación de enzimas placentarias humanas y se determinan los estrógenos por

el método indicado anteriormente. Según este método, la concentración media de testosterona plasmática en el varón (determinada en 9 sujetos normales de 23 a 74 años) es de 0,56 μg por 100 ml, mientras que en la mujer (10 mujeres normales de 22 a 35 años) sólo alcanza 0,12 μg . En mujeres hirsutas (síndrome de Stein-Leventhal) con concentraciones prácticamente normales de 17-cetosteroides en la orina se ha obtenido un promedio de 0,33 μg , mientras que en cinco mujeres virilizadas (síndrome de Stein-Leventhal), también con cifras normales de 17 cetosteroides, el promedio fue de 0,49 μg . En una mujer intensamente virilizada de 68 años que padecía un tumor del hilio ovárico y que eliminaba 3 mg diarios de 17-cetosteroides por la orina, se registró antes de la intervención la enorme cifra de 2 $\mu\text{g}/100$ ml, la cual descendió a 0,04 μg una vez extirpado el tumor.

Efectos celulares de las hormonas esteroides

Los estudios sobre el mecanismo de acción de las hormonas sexuales se orientan principalmente hacia la regulación de determinadas fases de la síntesis de las proteínas y hacia los procesos de permeabilidad celular. Respecto al primer punto se ha podido comprobar la notable influencia de los andrógenos y los estrógenos sobre la síntesis de las proteínas microsómicas en los tejidos prostáticos y uterinos respectivamente. Otras investigaciones, efectuadas particularmente en el ratón, muestran también que los andrógenos estimulan la síntesis de las proteínas en el tejido renal.

Los estudios detallados sobre los procesos anabólicos que se producen en el útero de rata estimulado por la administración de estradiol-17 β muestran que sólo el estrógeno más activo, es decir el propio estradiol-17 β , puede descubrirse en ese tejido receptor, y que al principio se produce un aumento del metabolismo de los líquidos, seguido de un estímulo de la síntesis de las proteínas. Por desgracia, se carece de un sistema acelular apropiado para estudiar *in vitro* la acción de los andrógenos, los estrógenos y la progesterona.

7. INMUNOLOGIA DE LA REPRODUCCION

Aunque el estudio inmunológico de la reproducción no ha dado por ahora grandes resultados, el progreso de los conocimientos sobre las reacciones antígeno-anticuerpo, la estructura de los anticuerpos y el mecanismo de formación de éstos permite abrigar ciertas esperanzas. El fraccionamiento controlado de los anticuerpos, por ejemplo, hace esperar que pronto se llegará a la identificación química de las zonas activas de la molécula. Los progresos realizados en la biosíntesis de las proteínas autorizan tam-

bién a suponer que se alcanzará en breve plazo la producción acelular de anticuerpos.

Inmunización con productos seminales. Una recensión moderna y bastante completa de los estudios publicados desde el comienzo del siglo muestra que asciende a 225 el número de trabajos experimentales realizados sobre la producción de anticuerpos antiesperma. Cincuenta y cuatro de esos trabajos comprendían ensayos de antifecundidad, la mayor parte de los cuales fueron positivos. Sin embargo, el análisis de los datos obtenidos no permite afirmar que pueda obtenerse fácilmente un efecto de antifecundidad en los mamíferos inferiores o en el hombre. La obtención regular de tales efectos en las experiencias con cobayos depende al parecer de la adición de un coadyuvante análogo al de Freund (micobacterias muertas, aceite mineral y un agente emulsionante), cuyos efectos son nocivos para el animal. La inmunización no parece ejercer efectos evidentes, pero las experiencias *in vitro* prueban claramente que los anticuerpos específicos, incluso si se les suprime el carácter aglutinante, pueden anular la capacidad fecundante del esperma homólogo sin daño aparente para las células.

La inmunización de los machos con espermatozoides homólogos (o autólogos) o con extracto testicular suspendido en coadyuvante de Freund ocasiona una desaparición aparentemente reversible del epitelio germinal del testículo. Los órganos secundarios permanecen prácticamente indemnes, indicando así que no se altera la actividad andrógena de las células intersticiales. Esta anulación de la espermatogénesis se ha obtenido en el cobayo y la rata, y posiblemente en el mono, pero no en el conejo, las aves o las zarigüeya. La transferencia pasiva no se efectúa por medio de las células de los ganglios linfáticos sino por el suero.

Inmunización con sustancias placentarias embrionarias o fetales. Es posible que las mujeres con abortos habituales posean anticuerpos contra las proteínas placentarias; en los animales de laboratorio es posible provocar el aborto con anticuerpos de ese tipo, capaces además de dar reacciones inmunitarias cruzadas con el tejido renal y de provocar lesiones en él.

La placenta del feto posee antígenos de trasplante, así como células dotadas de actividad inmunológica. La existencia de éstas explica quizá el crecimiento rápido de la placenta como respuesta a la llegada de antígenos extraños procedentes de la madre, y podría ser también la causa del desprendimiento final de la placenta en el parto, pues el fenómeno es análogo a la reacción de un injerto frente al huésped.

La sensibilización por el embarazo se observa en la enfermedad hemolítica del recién nacido por factor Rhesus (Rh). El efecto de antifecundidad de la incompatibilidad ABO es evidente aunque débil y es posible que confiera cierta protección contra la sensibilización a los antígenos Rh del feto. Se trata de un problema que conviene estudiar más a fondo con miras a

descubrir posibles remedios para la esterilidad y eliminar el riesgo de efectos nocivos sobre el desarrollo.

En algunos vertebrados puede probarse fácilmente que los anticuerpos bloquean la división celular y el desarrollo. La fertilisina, componente purificado de la membrana plasmática del huevo de erizo de mar, se comporta como un buen antígeno, pero los componentes internos del huevo son poco eficaces.

Antihormonas y antienzimas. Los inmunosueros heterólogos neutralizan *in vitro* las gonadotropinas homólogas, y es posible que también *in vivo* inactiven tanto las gonadotropinas exógenas como las endógenas. Los anticuerpos no actúan contra los caracteres hormonales sino más bien contra los componentes químicos específicos de especie. Las antigonadotropinas se utilizan hoy para el diagnóstico del embarazo y podrían servir también para descubrir la ovulación. Es posible que se encuentren igualmente aplicaciones de tipo diagnóstico para los anticuerpos contra las hormonas sexuales esteroideas.

La neutralización de la hialuronidasa por los anticuerpos puede destruir la capacidad fecundante de los espermatozoides. Los problemas de especificidad son análogos en este caso a los que plantean las antihormonas.

Anticuerpos naturales. Es preciso estudiar la posibilidad de que los espermatozoides sean portadores de antígenos ABO y de que las lecitinas y las distintas heteroaglutininas naturales que se encuentran habitualmente en los sueros animales puedan ejercer una acción sobre los espermatozoides. Se ha afirmado que el « grupo sanguíneo » del espermatozoide maduro está determinado por su constitución genética haploide; esta hipótesis, aun sin estar confirmada, suscita la posibilidad de hacer una fecundación selectiva mediante el empleo de anticuerpos específicos.

Tolerancia adquirida. La administración de antígenos extraños a un feto o a un animal recién nacido puede hacerle perder su capacidad de respuesta inmunológica a esos mismos antígenos durante un periodo prolongado e incluso durante el resto de su vida. Este problema es hoy objeto de numerosas investigaciones, que contribuirán sin duda a enriquecer nuestros conocimientos sobre la génesis de la capacidad de respuesta inmunológica y abrirán al propio tiempo nuevas e importantes perspectivas para el estudio de otros procesos del desarrollo.

8. FARMACOLOGIA DE LA REPRODUCCION

Antibióticos y antimetabolitos

Los antibióticos deben utilizarse con prudencia durante la gestación, pues su administración puede tener efectos perjudiciales tanto en la madre

como en el feto. La antibioterapia puede ir seguida de alteraciones en diferentes órganos y sabido es que muchos antibióticos atraviesan la placenta.

La administración de tetraciclina a una hembra grávida puede provocar la degeneración grasa de las células parenquimatosas hepáticas y del epitelio de los túbulos renales, así como la hiperplasia y la degeneración de las células beta de los islotes pancreáticos de la madre y el feto. Las modificaciones histopatológicas observadas en el páncreas después de la administración de una dosis tóxica de tetraciclina son análogas a las que se observan en la diabetes pancreática. Ciertos datos parecen mostrar que las tetraciclinas pueden producir anomalías congénitas de los miembros en el embrión de pollo. Se ha publicado el caso de una madre, tratada con tetraciclina al comienzo de su embarazo, que dio a luz un niño con deformaciones de las dos manos. Igualmente se han descrito casos de hipoplasias de la médula ósea y de anemias aplásticas provocadas por el cloramfenicol, así como de ictericias del recién nacido causadas por la administración de novobiocina. La fuerte afinidad de las tetraciclinas por los tejidos en fase de calcificación explica quizá las alteraciones del color de los dientes en los niños tratados con alguno de esos antibióticos. Conviene pues tener presente que la administración de antibióticos durante el embarazo puede ejercer efectos nocivos sobre la madre y el feto.

En fecha reciente se ha señalado que el tiouracilo puede provocar leucopenia y agranulocitosis. Entre los distintos antimetabolitos que se emplean como medicamentos, los derivados de las bases purínicas y pirimidínicas y sus nucleótidos (fluouracilo, bromouracilo, tiouracilo, barbitúricos, mercaptopurina, azaguanina, etc.) requieren un cuidadoso estudio. La interferencia de esas sustancias con el metabolismo del ácido nucleico, así como su incorporación al ácido nucleico natural, puede provocar la transmisión de una información genética incorrecta que dé lugar a la síntesis de moléculas proteínicas « patológicas » y a la aparición de una enfermedad achacable a la alteración de la clave genética. Esto puede ejercer un efecto esencial sobre las actividades funcionales de los testículos y ovarios, así como de otras glándulas endocrinas, creando así condiciones desfavorables para ciertos procesos que desempeñan una importante función en la reproducción humana.

Otras sustancias inhibidoras

En los últimos tiempos se han descubierto nuevos métodos de valoración para las sustancias inhibidoras y se han sintetizado importantes compuestos nuevos, muchos de ellos de estructura esteroide. No obstante, para llegar a comprender y aprovechar plenamente las posibilidades ofrecidas por esos compuestos, aún habrá que hacer numerosas investigaciones. Es posible que las sustancias inhibidoras contribuyan decisivamente a mejorar

nuestros conocimientos sobre el mecanismo de acción de las hormonas sexuales y, en el aspecto práctico, a perfeccionar la terapéutica tanto en el hombre como en el animal.

Los compuestos antiandrogénicos son sustancias que inhiben la acción de los andrógenos sobre sus órganos efectores. Un método típico de valoración consiste en administrar testosterona para estimular las glándulas o los caracteres sexuales secundarios, al mismo tiempo que se administra por otra vía la sustancia problema. La progesterona se comporta como un potente antiandrógeno en las pruebas corrientes, y es posible que en ciertas condiciones ejerza igualmente esa acción en el curso del embarazo. Entre las restantes sustancias antiandrogénicas cabe citar: la 19-norprogesterona, la 6-dehidrorretotestosterona, la 17,17-dimetil-19-norandrosta-4,13-dien-3-ona, la 6-cloro- Δ^6 -dehidro-17-acetoxiprogesterona y algunos compuestos tricíclicos no esteroides.

Los antiestrógenos son aquellas sustancias que inhiben la acción de los estrógenos sobre los tejidos efectores. Un método típico de valoración consiste en estimular el útero de un ratón hembra inmaduro mediante la inyección de estrona y administrar al propio tiempo la sustancia ensayada por otra vía. La progesterona y la testosterona son antiestrógenos activos, pero su actividad está lejos de alcanzar la de algunos derivados de la 17α -alquil-19-nortestosterona y la de los derivados progestérgicos obtenidos por sustitución en los carbonos 6 ó 16.

Las sustancias antiovuladoras pueden inhibir la ovulación en la coneja fecundada; su eficacia puede evaluarse por la disminución del número de ovocitos transformados en óvulos. Entre las sustancias de este tipo figuran esteroides de diferentes estructuras, que por lo general, aunque no siempre, se comportan como agentes progestógenos. La actividad inhibidora no guarda relación alguna con las funciones hormonales tradicionales. Todavía no se conoce con seguridad el mecanismo de la inhibición.

Las investigaciones modernas demuestran que en la rata, la androgenicidad (medida por las respuestas de las vesículas seminales y de la próstata) no está relacionada necesariamente con la capacidad de los esteroides para inhibir específicamente la producción y la liberación de FSH hipofisaria. Algunos esteroides no naturales que presentan sustituciones totalmente nuevas en los carbonos 6 y 16 poseen una elevada actividad antipituitaria. Últimamente se han descubierto también ciertas sustancias no esteroides (el compuesto ICI 33828, por ejemplo) que ejercen esta actividad antipituitaria pero sin poseer ninguna otra acción hormonal.

9. RECOMENDACIONES

El Grupo, después de examinar detenidamente la biología de la reproducción humana y de analizar las cuestiones donde los conocimientos, los recursos materiales y los diferentes tipos de ayuda son actualmente insuficientes, recomienda :

a) que la OMS fomente los estudios de carácter fundamental sobre biología de la reproducción humana y sobre otras disciplinas esenciales para el progreso de dichos conocimientos ;

b) que la OMS organice reuniones de especialistas para estudiar la manera de llevar a la práctica las siguientes propuestas (enumeradas aquí en un orden enteramente arbitrario).

1. Organización de encuestas sobre :

influencias ambientales y étnicas en la reproducción humana ;

la fecundidad humana en sus relaciones con los grupos sanguíneos y otros factores inmunológicos.

2. Prestación de servicios :

organización de una colección mundial de hipófisis humanas ;

creación de un centro de distribución de polipéptidos, nucleótidos, aminoácidos especiales y esteroides marcados ;

creación de un centro de información sobre esteroides y polipéptidos ;

creación de un centro de información sobre estirpes celulares humanas ;

creación de un centro de información sobre animales de laboratorio (especies nuevas o ya conocidas), encargado también de la distribución de dichos animales.

3. Fomento de las investigaciones sobre los temas siguientes :

efectos del parto sobre el feto humano ;

neuroendocrinología ; efectos de los factores psicológicos y psicopatológicos sobre la reproducción humana ;

biosíntesis de las proteínas en el desarrollo prenatal ;

metabolismo intermediario del feto, especialmente en relación con la regulación y el desarrollo de las funciones ;

fisiología de los gametos, particularmente *in vitro* ;

mecanismo de acción de las hormonas sexuales y de las sustancias análogas, especialmente de los progestógenos activos por vía oral ;
fisiología de la lactancia ; galactopoyesis ;
bioquímica y microbiología del aparato genital femenino, en relación sobre todo con la implantación y sus repercusiones neurohormonales ;
aspectos bioquímicos de la espermatogénesis.
