

MONOGRAFÍAS MEDICAS

AGENTES LUTEOLITICOS Y REPRODUCCION

VICENTE CORTÉS-GALLEGOS *

Aspectos básicos de fisiología ovárica

Para una más fácil interpretación de los mecanismos de acción de algunas sustancias o drogas utilizadas en el control de la fertilidad, se mencionan en este trabajo los conceptos básicos relacionados con los eventos endócrinos que se suceden durante el ciclo menstrual en el humano; muchos de ellos han sido obtenidos de observaciones indirectas, como lo son los cambios morfológicos de la histología del endometrio, variaciones en la temperatura basal (G.T.B.), modificaciones en la citología exfoliativa vaginal, patrón de excreción de catabolitos hormonales en orina y otros.¹⁻⁷

Recientemente, con el advenimiento de metodología más precisa, basada en la competencia de esteroides en su unión a proteínas y en radioinmunoensayos,⁸⁻²² la que permite cuantificar simultáneamente esteroides ováricos

* Laboratorio de Fisiología Ovárica, Departamento de Investigación Científica, Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

G.T.B. = Gráfica de temperatura basal
 ng. = Nanogramo (1×10^{-9} gramos)
 pg. = Picogramo (1×10^{-12} gramos)

\bar{X} = Media

D.E. = Desviación estándar

P = 4-pregnen-3, 20-diona = progesterona

17 OH-P = 4-pregnen-17 alfa -ol-3, 10-diona = 17 hidroxiprogesterona

E-2 = Estra-1,3,5 (10)-triene-3, 17 beta-diol = 17 beta estradiol

LH = Hormona luteinizante

PGs = Prostaglandinas

PGE_2 = Prostaglandina E_2

HC = Hormona de crecimiento

HCG = Hormona coriónica gonadotrópica

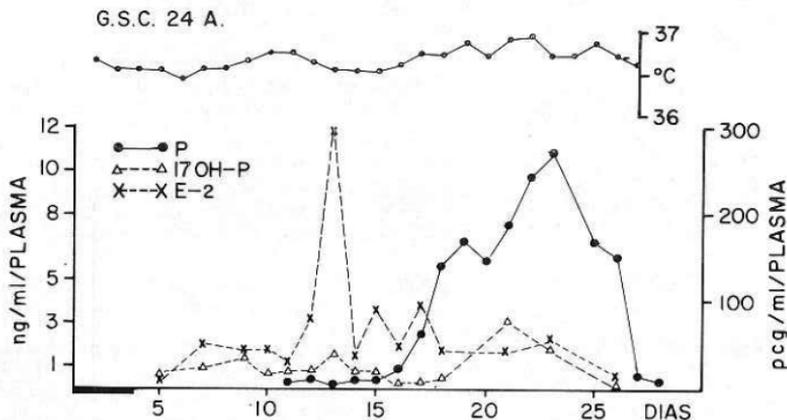
XOA-15 = Compuesto no esteroide.

y varias hormonas más en plasma y otros líquidos biológicos, se ha empezado a consolidar un concepto más exacto de cómo es regulado el ciclo menstrual.

1 Concentración periférica de esteroides ováricos en el ciclo menstrual ovulatorio.

Ciclo menstrual ovulatorio

La figura 1 presenta la concentración periférica, día a día, a través del ciclo menstrual, de P y 17 OH-P expresadas en ng./ml., y de E-2, pg./ml; así como la G.T.B., observadas en una mujer normal de 24 años de edad. Los efectos de los estrógenos, hormonas primordiales de la primera parte del ciclo biológico reproductivo, son reconocidos fácilmente a nivel de parámetros como endometrio, vagina y cérvix. En dicha figura el margen prevulatorio de E-2 es de 15 a 297 pg./ml., valores que se comparan a los encontrados en cinco ciclos menstruales ovulatorios comunicados previamente,²⁰ o sean 5 a 345 pg./ml. ($\bar{X} = 79 \pm 18$, D.E.). Obsérvese la forma progresivamente creciente de la concentración de E-2, que culmina al 13o. día, en el que ocurre un descenso en la G.T.B. El patrón de producción de esta hormona indica el proceso de desarrollo folicular a nivel ovárico y se le relaciona con la mayor liberación de LH, consecuencia de la cual es la ovulación.



En la misma figura, siguiendo el patrón de producción de E-2, se observa cierto paralelismo en la curva de 17 OH-P. Obsérvese la concentración progresivamente creciente del 5o. día (0.705 ng./ml.) con elevación máxima hacia el 13o. día (1.636 ng./ml.) coincidiendo con la de E-2 en la misma fecha, lo cual pone de manifiesto un fenómeno cíclico y progresivo de 17 OH-P durante el desarrollo folicular. Estos hallazgos indican la participación de esta hormona en el mecanismo de la ovulación,²²⁻²⁴ posiblemente actuando junto con E-2 para inducir la mayor liberación de LH.²⁵ Durante la fase secretora, los niveles de 17 OH-P se encontraron entre 0.07 y 3.14 ng./ml. Estos valores, tanto en la fase preovulatoria como en la fase lútea, son semejantes a otros ya comunicados,²⁰ que en la fase proliferativa variaron de 0.126 a 3.87 ($\bar{X} = 1.05 \pm 0.95$) y en la secretora de 0.312 a 3.40 ($\bar{X} = 1.26 \pm 0.96$) ng./ml.

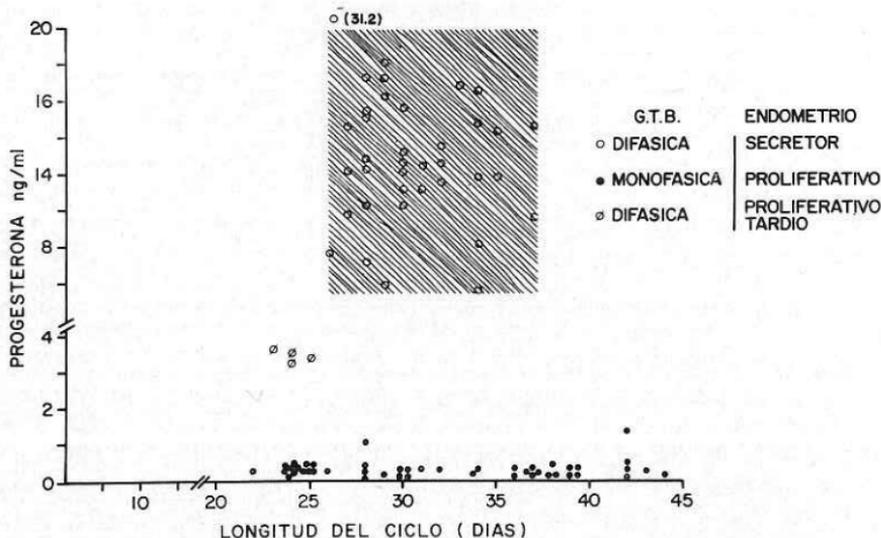
Las concentraciones de P a través de la primera parte del ciclo menstrual ovulatorio son muy constantes; para el caso tomado como ejemplo fueron de 0.172 a 0.712 ng./ml., lo cual sugiere una secreción estable por parte de la córtico-suprarrenal o el ovario. En otros sujetos, durante la misma fase, se comunicaron límites de 0.099 a 2.01 ($\bar{X} = 0.49 \pm 0.51$) ng./ml. En cambio, en la fase secretora, considerados a partir de la elevación de la G.T.B., los límites fueron de 2.3 a 10.8 ng./ml., en tanto que los niveles encontrados durante la misma fase en otro grupo,²⁰ variaron de 0.11 a 11.9 ($\bar{X} = 5.7 \pm 0.9$) ng./ml.

Indices indirectos de ovulación

La ovulación es un fenómeno biológico de difícil interpretación; sólo la visualización directa del cuerpo lúteo, la recuperación del óvulo o la demostración del embarazo serían la prueba definitiva de que tal evento ha ocurrido. En una publicación previa,²⁰ los niveles plasmáticos de progesterona, la histología endometrial, la temperatura basal y la longitud del ciclo, fueron confrontados, con el propósito de determinar el fenómeno de la ovulación, en 92 mujeres no seleccionadas. De este modo fue posible identificar tres patrones distintos. En uno de ellos, la concentración plasmática de progesterona fue mayor de 5.7 ng./ml.; el endometrio era de tipo secretor y la curva de la temperatura basal era bifásica. El segundo grupo exhibía niveles de progesterona por abajo de 1.43 ng./ml., el endometrio era proliferativo, la curva de la temperatura basal era monofásica y los ciclos menstruales eran cortos o muy largos. En el tercer grupo, los valores de progesterona variaron entre 3.4 y 3.6 ng./ml. y el endometrio fue proliferativo; en contra de lo esperado, la curva de temperatura basal era bifásica (fig. 2). Se concluyó de esto que para poder determinar indirectamente el fenómeno de la ovulación, es necesario considerar la duración del ciclo menstrual, la elevación franca de la temperatura basal y hacer una sola determinación de los niveles de progesterona en plasma.

Control funcional del cuerpo lúteo

Visto de este modo el fenómeno de la ovulación y una de sus consecuencias más importantes, la mayor producción de pro-



2 Niveles de progesterona plasmática en ciclos ovulatorios y anovulatorios (Tomado de: Cortés-Gallegos y col.²⁶)

gesterona por parte del cuerpo lúteo, se vislumbra la posibilidad de conocer el mecanismo que condiciona su duración, ya que a la fecha es difícil explicar, desde el punto de vista fisiológico, por qué dicha estructura celular manifiesta fenómenos de regresión cíclica. Parece ser que después de su formación, el cuerpo lúteo adquiere autonomía considerable. Se ha calculado que durante un ciclo menstrual ovulatorio su duración es de 12 a 14 días, y que probablemente su función sea mantenida por niveles postovulatorios bajos de hormona luteinizante (LH), aunque de acuerdo con estudios como el de Cargille y col.,²⁷ el fenómeno de la regresión del cuerpo lúteo en el humano no está asociado con alteraciones en los niveles de gonadotrofinas. Este concepto se ve comprobado

por el hecho de que en mujeres con ciclos ovulatorios se ha logrado disminuir en forma selectiva la producción de LH, de 1111.1 ± 102.8 ng./ml. a valores de 260.5 ± 83.7 ng./ml. ("P" = 0.001), con acetato de parametasona, a pesar de lo cual no hubo diferencias en la producción de progesterona en relación a un grupo testigo no tratado.²⁵ Con esta información se documenta una posible falla en la actividad secretora del cuerpo lúteo, no debida a insuficiente estímulo gonadotrófico de LH.

Loeb,²⁸ en 1923, describió que el útero jugaba un papel muy importante en el control de la función ovárica; si bien era conocido en aquel entonces que la "respuesta uterina" era causada por la "producción hormonal ovárica", no se había pensado en el papel recíproco involucrado con la función cíclica del ovario; en 1961, du Mesnil du Buisson comunicó que el útero no sólo tenía propiedades

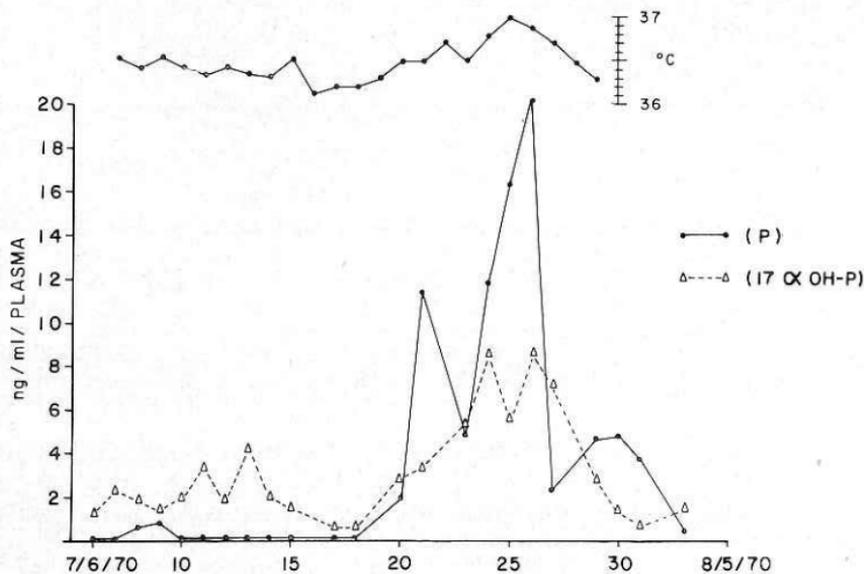
biológicas que pudieran controlar tal funcionamiento, sino que, experimentalmente, una conexión vascular de tipo portal o un reflejo nervioso unilateral podía controlar o influenciar el ovario ipsilateral.²⁹

La búsqueda de una sustancia luteolítica ha sido intensamente incrementada en los últimos años, sobre todo por haberse observado un efecto de tal naturaleza en el útero de varios mamíferos. La histerectomía durante el pseudoembarazo resulta en prolongación de la vida del cuerpo lúteo en la rata, en el hamster y en la coneja; el mismo procedimiento prolonga el ciclo estral en el cobayo, la oveja y la vaca, pero se duda que exista un mecanismo similar en los primates.³⁰⁻³³ Pharriss, Wingarden y Gutknecht³² han señalado que la duración de la vida del cuerpo lúteo es regulada críticamente por el flujo sanguíneo local; de tal modo,

una sustancia que ejerza efecto vasoconstrictor, podría hacer variar el flujo sanguíneo del ovario³¹⁻³² y por lo tanto su actividad secretora. Sustancias con tales características han sido aisladas del útero de algunas especies animales.

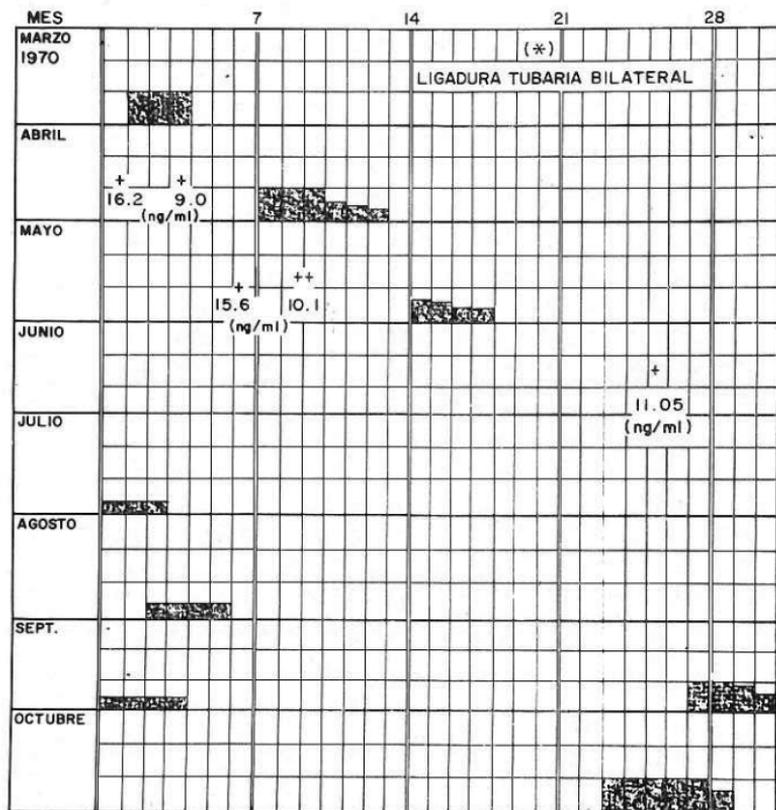
Los hallazgos relacionados con sustancias luteolíticas en diferentes especies de laboratorio no han sido confirmados en el humano. La figura 3 ilustra que el ciclo menstrual de una mujer histerectomizada muestra la variación hormonal cíclica semejante a la que es propia de los ciclos menstruales ovulatorios de mujeres no histerectomizadas. Según esta observación, en la especie humana el factor luteolítico debe encontrarse en un área diferente al endometrio.

3 Concentración periférica cíclica de progestinas ováricas posthisterectomía.



CICLO MENSTRUAL

EDAD 32 AÑOS GRAVIDAD VII PARA VII
 MENARQUIA 12 A RITMO MENSTRUAL 28x3x2



(+) = PROGESTERONA

4 Cambios en el patrón menstrual postobstrucción de las trompas de Falopio, acompañado de alargamiento de la fase lútea.

Un hecho de observación clínica parece indicar la presencia del factor luteo-lítico en el humano: cuando a seis mujeres se practicó obstrucción tubaria bilateral mediante grapas de tantalio

colocadas a nivel del tercio medio de ambas trompas de Falopio, por vía transvaginal, se observó alargamiento en la longitud de sus ciclos (37.3 ± 2.7 días), en comparación a los observados antes de la obstrucción (28.4 ± 2.7 días); concomitantemente, la temperatura basal se mantuvo elevada y los niveles de pro-

gesterona(P) fueron de 9.31 a 16.23 ng./ml. los días 28-34 del ciclo.³⁴ Este hallazgo quizá esté indicando un posible bloqueo parcial de la irrigación vascular que conecta a la trompa de Falopio con el ovario, lo que en cierta forma bloquearía la liberación del factor luteolítico a ese nivel. Al restablecerse la circulación vascular, una vez retiradas las grapas al cabo de 5 a 6 meses, los ciclos menstruales tornaron al patrón inicial en cuanto a longitud y características del sangrado uterino; este fenómeno es indicativo de la importancia del factor vascular en la relación útero/ovario en el humano (fig. 4).

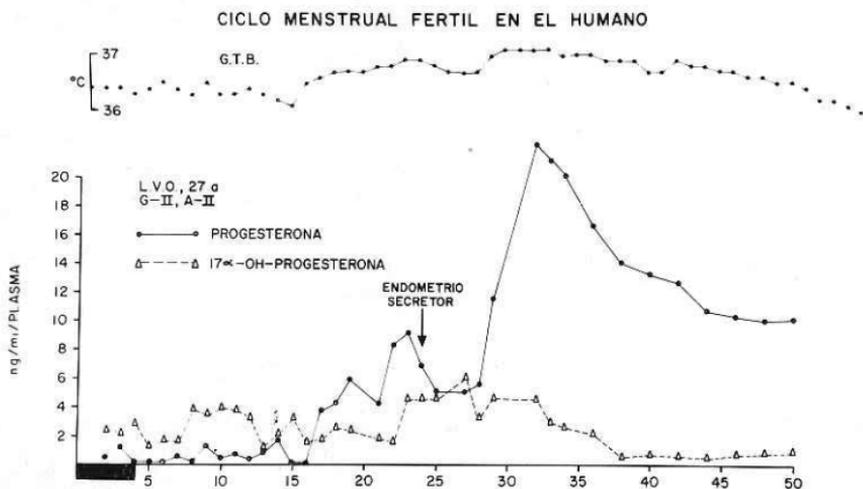
Ciclo ovárico fértil

En algunas especies animales se ha demostrado que la supervivencia y la implantación del blastocisto es hormono-dependiente. Experimentos realizados en animales de laboratorio indican la importancia de la secreción del cuerpo lúteo

en las primeras horas del embarazo en relación con dichos fenómenos.³⁵⁻³⁶ Al ocurrir la concepción, el periodo de duración del cuerpo lúteo se prolonga por 8 ó 10 semanas, si bien después, su función declina a pesar de niveles elevados de hormona coriónica gonadotrófica (HCG).³⁷

En el humano, la función del cuerpo lúteo durante el ciclo menstrual ovulatorio, así como la del cuerpo lúteo en el embarazo inicial, pueden reflejarse directamente cuantificando secuencialmente la concentración hormonal periférica. La figura 5 describe la secuencia de P y 17 OH-P desde el comienzo del ciclo menstrual hasta los primeros 35 días del embarazo inicial (sin inductores de ovulación); la parte superior de la misma describe la G.T.B. A partir del 25o. día del ciclo fértil, los valores de P, de 5.18 y de 17 OH-P, de 4.49 ng./ml. difieren significativamente de los ciclos ovulato-

5 Transición del cuerpo lúteo del ciclo menstrual al del ciclo fértil.



rios que ocurren normalmente ($P = 1.21$ y $17 \text{ OH-P} = 0.71 \text{ ng./ml.}$); estas diferencias aumentan hacia el 28o. día en el ciclo fértil ($P = 11.2$ y $17 \text{ OH-P} = 4.6 \text{ ng./ml.}$), mientras que en los ciclos ovulatorios los valores descienden a los encontrados en el inicio del ciclo menstrual. Al 20o. día después de ocurrida la fertilización, P muestra un ascenso considerable a 27.2 ng./ml. , concomitante con un nuevo ascenso en la G.T.B., en tanto que la 17 OH-P no muestra cambios. A los 30-35 días después de la fertilización se estabilizan los niveles de P en 10.7 ng./ml. y los valores de 17 OH-P descienden a la línea basal (0.65 ng./ml.).

La sorprendente elevación de progesterona hacia el 28o.-30o. día en el ciclo fértil (14o.-16o. día del embarazo) pudiera ser interpretada como que la fertilización y el fenómeno de la implantación han ocurrido, y que el cigoto reestimula la producción de progesterona a niveles dos a tres veces superiores a los que se observan en el ciclo menstrual ovulatorio. De la elevación de la concentración plasmática de progesterona por arriba de los valores de los ciclos ovulatorios, se podría inferir que es de origen ovárico, ya que en estudios de Holmdahl y col.³⁸ después de haber evacuado la cavidad uterina en el embarazo inicial, los niveles plasmáticos de progesterona permanecieron elevados mucho más tiempo que en los estadios más tardíos (12a.-16a, semana del embarazo) después de efectuado el mismo procedimiento. Estas observaciones están también en relación con los hallazgos de Tullner y Hertz,³⁹ quienes demostraron en macacas *Rhesus* que el ovario es indispensable para el mantenimiento de la gestación hasta apro-

ximadamente el día 21 del embarazo. Otro evento que se podría extrapolar con esa marcada elevación de progesterona sería el de que en esa época ocurre también el fenómeno de implantación y la formación del sincitiotrofoblasto,⁴⁰ lo cual sugiere que la progesterona esté circulando antes de esa época. Claramente una sustancia capaz de interrumpir esta serie de eventos provocando luteolisis, afectaría esa transición hormonal indispensable para la fertilización.

Prostaglandinas y luteolisis

En años recientes, se ha renovado el interés en un grupo de compuestos que representan algunos de los agentes naturales más potentes, tanto por su interés fisiológico, como por sus posibilidades de aplicación biológica y médica: las prostaglandinas. Debido a su cualidad de poder afectar un gran número de funciones fisiológicas (cardiovascular, respiratoria, renal, reproductora), representan un grupo con amplia y variada aplicación potencial en diferentes condiciones clínicas.⁴²

Origen y propiedades biológicas

Se han encontrado PGs a baja concentración en muchos tejidos y líquidos de los mamíferos, así como en un sinnúmero de órganos. Se han identificado en el iris, en el cerebro, en el timo, en los bronquios, en el páncreas, en los pulmones, en el plasma seminal humano y en el útero. Después de estimulación apropiada se han encontrado PGs en el intestino, en las glándulas suprarrenales, en el estómago, en los tejidos renales y en los tejidos nerviosos. Además, sorprendente-

mente se han encontrado PGs en animales simples como corales marinos de la familia *Plexaura homomalla*.⁴³⁻⁴⁶

Biológicamente parece que las PGs son sustancias de control que regulan la función de la célula, actuando quizás bajo la influencia de una enzima de la membrana celular. Por lo tanto, las PGs se consideran ahora como moduladoras del metabolismo intracelular. La diferencia entre las hormonas y las PGs radica en que las hormonas se elaboran por glándulas específicas y son enviadas al resto del organismo. En cambio, las PGs parecen ser sintetizadas en el mismo lugar, por los mismos tejidos; no circulan y se metabolizan rápidamente.

En efecto, se ha demostrado que las PGs marcadas con isótopos se metabolizan rápidamente después de ser introducidas en la circulación. Su tiempo de vida es sumamente corto y se degradan prontamente en fragmentos oxidados, e hidroxilados, más pequeños. Además, las PGs son activas a dosis extremadamente reducidas, ya que el organismo reacciona cuando éstas son del orden de una millonésima de gramo.

Historia

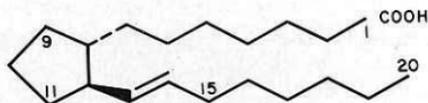
Pasaron más de 25 años entre el descubrimiento de la actividad de las PGs y el establecimiento de la estructura de dos de ellas en 1962. Un poco más se conoció de ellas gracias a las técnicas de cromatografía y de espectrometría de masas y al uso de radioisótopos. La historia de las PGs se inició en 1930 con Kurzrok y Lieb, dos ginecólogos de Nueva York, quienes descubrieron que el plasma seminal humano fresco producía relajación y contracción cuando se apli-

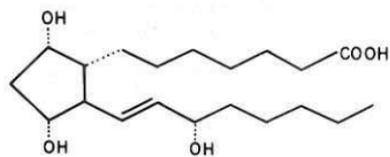
caba a tiras de útero humano.⁴⁷ En los años 1933 y 1934, Goldblatt⁴⁸ en Inglaterra y von Euler en Suecia, descubrieron, independientemente, la actividad estimulante del músculo liso y de vaso-depresión que poseían los extractos de las vesículas seminales;⁴⁸⁻⁴⁹ posteriormente, en 1935, von Euler comunicó que dicha actividad biológica era debida a un lípido ácido, que él nombró prostaglandina.⁵⁰ Bergström y Sjövall lograron aislar dos PGs cristalinas de extractos de vesículas seminales de la oveja y comunicaron la estructura química de tres de las primarias, hacia los años de 1962-1966.⁵¹⁻⁵² La imposibilidad de contar con cantidades suficientes de PGs para estudios biológicos y médicos fue superada por Corey, quien desarrolló su síntesis total.⁵³ A pesar de la importancia de estos agentes, su aplicación en biología de la reproducción y sobre todo a nivel clínico se perdió, quizás por el enorme interés que despertaban los esteroides gonadales.

Estructura química y biosíntesis

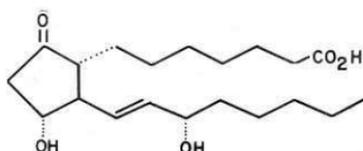
Al igual que en química de esteroides, para las PGs existen una configuración básica y un sistema aceptado para denominarlas y numerarlas, tomando como base la molécula del ácido prostanico. Prostaglandina es el nombre genérico dado a un grupo de compuestos químicamente formados por veinte carbonos insaturados, que contienen un anillo ci-

6 Configuración química y sistema de numeración para las PGs.

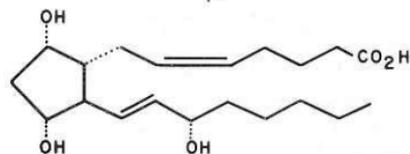




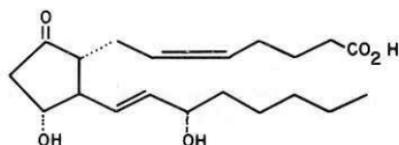
1: F₁α



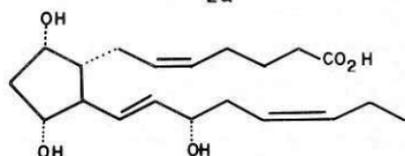
2: E₁



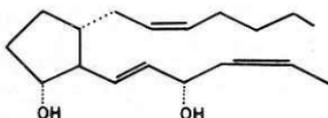
3: F₂α



4: E₂



5: F₃α



6: E₃

7 Prostaglandinas primarias, grupos PGE y PGF.

clopentano, dotado de un puente de unión entre los carbonos 8 y 12 (fig. 6). Los precursores primarios de las PGs son el ácido linoléico, el ácido araquidónico y el ácido pentanóico. Existen cuatro grupos principales de PGs, identificados con las letras E, F, A y B. Las llamadas primarias son las seis originadas naturalmente y corresponden a los grupos PGE y PGF; también son designadas como primarias debido a que ninguna es precursora de otra (fig. 7). La descripción numérica después de la letra, indica el grado de insaturación en las cadenas laterales alquílica y carboxílica. El número 1 indica la presencia de una doble ligadura *trans* en los carbonos C-13 y 14 (ejemplo: PGE₁); la posición número 2 denota la presencia de una doble

ligadura *cis* en los carbonos C-5 y 6, adicional a la posición C-13, 14 (ejemplo: PGE₂), y el número 3 indica la presencia de una tercera doble ligadura en C-17, 18 (ejemplo: PGE₃). Todas las PGs naturales contienen un grupo hidroxilo alfa en la posición C-15 y una doble ligadura tipo *trans* en la posición C-13, 14. Su metabolismo ocurre por betaoxidación, deshidrogenación y reducción.⁵⁴

Localización, distribución y efectos

Se ha demostrado que las PGs están presentes en el flujo menstrual, cordón umbilical, líquido amniótico, decidua, endometrio proliferativo y secretorio, semen, glándulas seminales, pero definitivamente el número más grande de diferentes PGs y la mayor concentración

ocurren en el plasma seminal humano. Aunque el término "prostaglandina" está firmemente establecido como nombre, se está mal interpretando, ya que el líquido prostático no contiene cantidades significativas de actividad de tipo prostaglandina.

En la fase proliferativa se han obtenido 35 ng./g. de tejido y en la fase secretora ha sido de 50 ng./g. El flujo menstrual contiene diez veces más PGF₂ alfa que lo encontrado en el tejido endometrial; esto quizás sea debido a su formación o poco antes o durante la menstruación o debido a la disminución de su metabolismo. El promedio del contenido de PGs en el flujo menstrual de pacientes con dismenorrea primaria no fue diferente significativamente del de las normales,⁴³ aunque hay observaciones que sugieren que las pacientes con dismenorrea producen mayor proporción de PGFs, las cuales son más espasmogénicas; hay también mayor proporción de PGF₂ alfa en ciclos ovulatorios *versus* ciclos anovulatorios.⁴³

La mayor parte de las PGs inhiben la motilidad espontánea del miometrio humano no embarazado aislado; en cambio, las PGF alfa, PGF₂ alfa y PGE₁, tienen efecto opuesto, estimulando tanto el tono como la amplitud de las contracciones. En el miometrio no embarazado las PGEs, que predominan en el semen, inhiben las contracciones, mientras que las PGFs, que predominan en el flujo menstrual, estimulan las contracciones.

La sensibilidad del miometrio a los efectos de las PGs cambia durante el ciclo menstrual. El miometrio humano aislado es tres a cinco veces más sensible a la inhibición por medio de la PGE, hacia la mitad del ciclo, cerca del tiempo

de la ovulación y más propicio a la estimulación de PGF₂ alfa un poco antes de la menstruación y durante el embarazo.⁵⁵ La posible relación con los esteroides ováricos en lo que al miometrio humano se refiere, necesita de más información para definir si la relación estrógenos/progesterona puede ser otro factor involucrado.

Karim y Derlin identificaron cuatro prostaglandinas en el líquido amniótico obtenido durante el trabajo de parto y durante el aborto espontáneo con predominancia de las PGFs; así, PGE₁: 1 ng./ml.; PGE₂: 0.5 ng./ml.; PGF₁ alfa: 140 ng./ml.; PGF₂ alfa: 30 ng./ml. Karim también identificó PGF₂ alfa en sangre venosa en cantidades detectables, en pacientes en trabajo de parto. La mayor concentración de PGF₂ alfa fue alcanzada durante el periodo de contracción (6.34 ng./ml. plasma) y no era detectable entre las contracciones, pero no fue posible establecer si prevalece una relación causal o casual.⁵⁶⁻⁵⁸

Las contracciones espontáneas en el oviducto en la coneja son inhibidas con la administración intravenosa de PGE₁; resultados similares se obtienen después de su administración intravaginal. En estudios de Horton y col.,⁵⁹ tres de siete mujeres mostraron un aumento en la presión durante la insuflación tubaria después de la administración intravaginal de PGE₂. En 41 preparaciones de trompa de Falopio humana, la PGE₂ aumentó el tono y la amplitud máximos del segmento proximal, inhibiendo los segmentos restantes; el efecto estimulante fue más pronunciado en la fase secretora.

Nutting y Cammarata han comunicado que *in vivo* dosis farmacológicas de PGs pueden retrasar el transporte del óvulo

Cuadro 1 Posible papel fisiológico de PGs en biología de la reproducción.

— Dismenorrea —	— Transporte del óvulo —
— Trabajo de parto —	— Implantación —
— Esteroidogénesis ovárica —	
— Luteolisis —	

fertilizado en el oviducto de la rata, provocándose un efecto antifertilizante y que cuando se administran en forma subcutánea pueden retrasar la nidación.⁶⁰ Kirton y col.⁶¹ administraron PGF₂ alfa (30 mg./día) subcutáneamente a macacas por cinco días a partir de once días después de la ovulación; con ello lograron reducir los niveles circulantes de progesterona. Su efecto fue tan rápido que originó el inicio del sangrado catamenial al 2o., 3o. y 4o. día de tal administración; no obstante, un animal se embarazó a pesar de tal supresión de progesterona.

El cuadro 1 resume los posibles efectos de las PGs en el campo de biología de la reproducción.

Agentes luteolíticos e intercepción

Una vez iniciados los mecanismos hormonales en el ciclo menstrual ovulatorio, los cambios fisiológicos subsiguientes son secuenciales. Por lo tanto, analizando brevemente estos detalles se puede asumir que en el ciclo menstrual existen fases en las que se pudiese interferir con algunos de los fenómenos de secuencia, aunque resulta difícil encontrar una sustancia que exhibiese efectos sobre la esteroidogénesis del cuerpo lúteo y que a la vez desincronizara el paso del óvulo fertilizado hacia el sitio de implantación o sea que combinase efecto luteolítico y uterotrópico.

Existen de hecho sustancias que poseen efecto uterotrópico (ocitocina) sin efecto luteolítico y sustancias con efecto luteolítico (oximetolona) sin ninguna actividad uterotrópica. Para bloquear la producción endógena de progesterona Hoffman⁶² demostró que la administración de 50 mg. de estradiol a la mujer durante la fase lútea es capaz de acortar la longitud de la misma. Posteriormente y con el objeto de modificar el balance hormonal, el grupo de Moudgal y col.⁶³ comunicó que la administración de suero anti-HCG en el mono, durante la fase lútea, terminaba con la función del cuerpo amarillo.

Por otra parte, ya que el cuerpo lúteo se comporta sustancialmente independiente una vez formado, la posibilidad lógica de inhibir su función, sería interferir con su sistema enzimático. Desde el año de 1963 se conoce que un gran número de compuestos esteroideos son inhibidores potentes de las enzimas involucradas en la síntesis de esteroides *in vitro*.⁶⁴ Especialmente la 17 beta-hidroxi-2-(hidroximetileno)-17-metil-5-androstan-3-ona (oximetolona), la cual es capaz de inhibir el sistema 3 β -ol esteroide-deshidrogenasa y la esteroide Δ 4- Δ 5 isomerasa. Es importante recordar que ambas enzimas son claves de la esteroidogénesis en todos los órganos endócrinos. Kleiber y col.⁶⁵ informaron que la administración bucal postovulatoria diaria de 100 mg. de oximetolona en doce mujeres con ciclos menstruales normales produjo una disminución de los niveles de progesterona circulante y un acortamiento en la longitud del ciclo menstrual entre 6 y 10 días, aun cuando los niveles plasmáticos de LH, estradiol y estrona se modificaron en sólo una de las pacientes. Cuando se

administró el mismo compuesto en dosis única de 250 mg., no se logró ningún efecto en la fase lútea. Johansson y Gemzell, con la misma idea estudiaron tres estrógenos sintéticos, entre ellos el etinil-estradiol (200 mg./día por 8 días), administrado por vía bucal en la fase lútea, a partir del tercer día postovulatorio. El etinil-estradiol acortó la fase lútea en uno o dos días y disminuyó los niveles de progesterona. Buscando también interferencia con el funcionamiento del cuerpo amarillo, Johansson⁶⁷ demostró que la administración de 30 mg. de noretisterona, 2 mg. de d-1-norgestrel, 300 mg. de acetato de clormadinona y 360 mg. de medroxiprogesterona, producía una disminución de la concentración de progesterona en el plasma. Sin embargo, debido a la naturaleza progestacional de los compuestos empleados, la fase lútea se prolongó de dos a tres días.

Otro compuesto que recientemente ha sido empleado en el humano como agente luteolítico por Gore y col.⁶⁸ es el difosfato de dietilestilbestrol, el cual fue administrado a tres pacientes tres días después de la ovulación durante cinco días a las dosis de 50 mg. Este tipo de terapéutica también acorta la longitud del ciclo menstrual en dos a cuatro días, lo que se acompaña de disminución de los niveles plasmáticos de progesterona.

Debido a la gran cantidad de información acumulada acerca del posible efecto luteolítico originado por las prostaglandinas en diferentes especies de animales de laboratorio, principalmente en la macaca *Rhesus*, cuando se administra durante el ciclo fértil,⁶¹ se investigaron por primera vez en 1972 y posteriormente en 1973⁶⁹⁻⁷¹ los posibles efectos luteolíticos de una de ellas (PGE_2) en el

ciclo menstrual humano. La razón fundamental de su uso radicó por una parte en los antecedentes biológicos experimentales de que PGE_2 posee actividad de tipo luteolítico parecida a la de PGF_2 alfa,⁷² y por otra en la información de Karim y Embrey^{66-68, 72} de que el uso de PGE_2 a las dosis de 5-15 mcg./min. fue suficiente para inducir el aborto en el embarazo temprano. Otra de las razones del uso de PGE_2 en el ciclo menstrual fue la de valorar su papel como "inductor de la menstruación" en forma anticipada, para valorar su posible acción como interceptor en el embarazo inicial, aunada al otro mecanismo antifertilizante, por estimulación del músculo liso uterino.

Se estudió el efecto de la prostaglandina E_2 sobre el ovario humano, específicamente en relación a la función del cuerpo lúteo y a la duración de la fase progestacional con el objeto de valorar hasta qué punto las PGs lo pueden afectar y si es posible inducir un sangrado menstrual prematuro.

Se estudiaron once mujeres de 19 a 36 años de edad sin tratamiento hormonal previo, con ciclos menstruales regulares y ovulación comprobada por temperatura basal e histología de endometrio. Siete pacientes recibieron PGE_2 mediante infusión intravenosa durante ocho horas dos a tres días. Una paciente recibió el fármaco durante la fase ovulatoria temprana; a tres pacientes se les administró durante la fase lútea media y a dos durante la fase lútea tardía. En dos pacientes más se prolongó la fase lútea con la administración de HCG para observar los efectos de la PGE_2 . Tres más recibieron solución glucosada en los días 16, 20 y 24 del ciclo. En todas las pacientes se registraron

tensión arterial, pulso, temperatura y la aparición de efectos colaterales y se tomaron antes y durante la infusión muestras de sangre periférica, para medir progesterona, 17 alfa-hidroxiprogesterona y 17 beta-estradiol. Además para valorar otros posibles efectos de la PGE_2 en otros niveles endócrinos se cuantificaron cortisol y hormona de crecimiento.

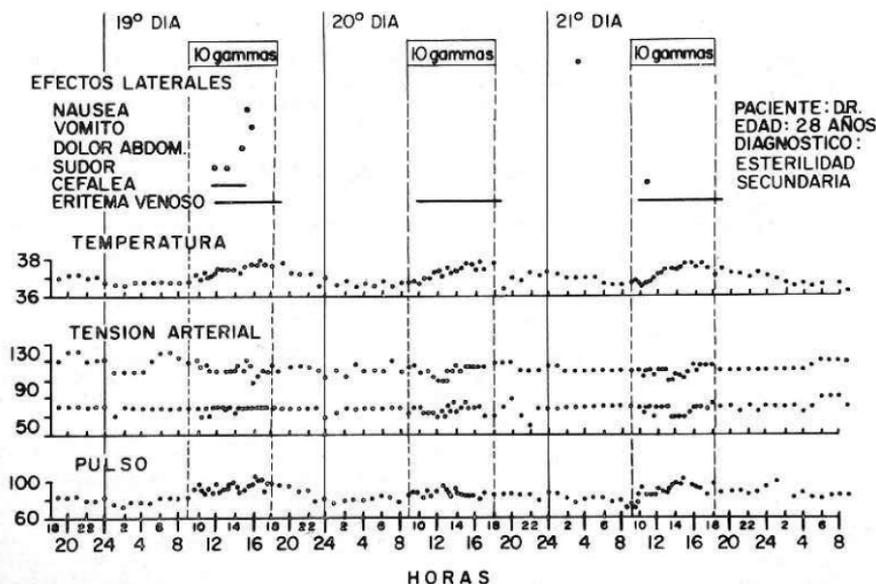
La PGE_2 que se utilizó es un preparado biosintético purificado; el análisis con cromatografía de gas del producto final mostró una pureza de 99 por ciento; las pequeñas cantidades de impureza podrían ser productos metabólicos de prostaglandina E_2 , probablemente PGA_2 y PGB_2 . Para su administración se disolvieron 5 mg. de PGE_2 en etanol y después se incluyeron en 600 ml. de solución

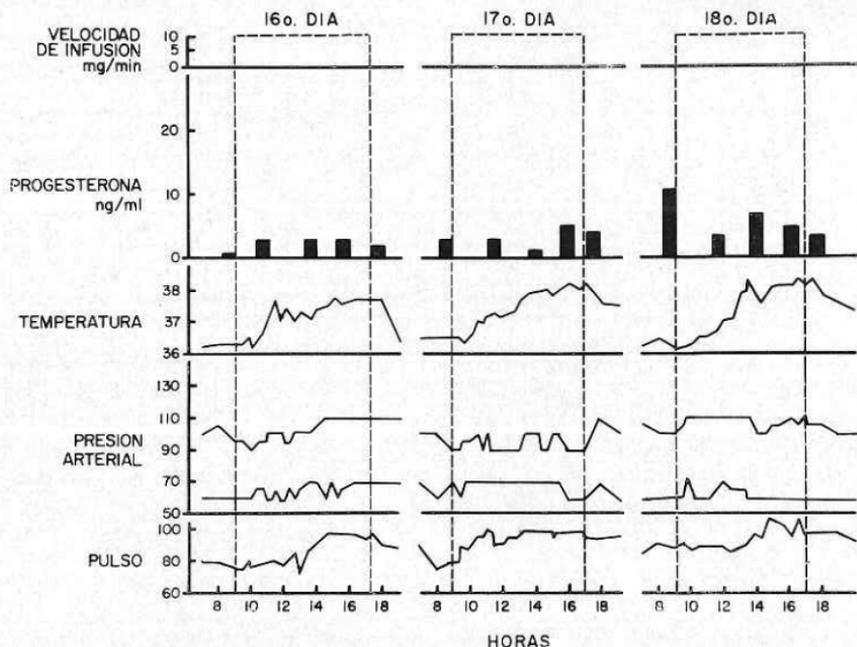
glucosada al 5 por ciento, la que se administró en perfusión intravenosa, utilizando una bomba Palmer de infusión continua a dosis de 5 a 15 microgramos por minuto. La infusión se inició aproximadamente a las 9 a.m., dándose por terminada ocho horas después, hacia las 5 p.m. En dos pacientes se repitió la infusión al día siguiente y en el resto durante tres días consecutivos.

Todas las pacientes fueron hospitalizadas hacia las 6 p.m. del día anterior al primer día de infusión. Desde su ingreso y cada tres horas, se registraron la tensión arterial, el pulso, la temperatura y la frecuencia respiratoria, hasta el momento de iniciar la infusión de PGE_2 , durante la cual los mismos índices fueron recabados cada 15 minutos.

Se observaron todos los cambios objetivos y subjetivos que sufrieron las pa-

8 Efectos de la prostaglandina F_2 en la fase lútea.





9 Efecto de la prostaglandina E-2 durante el periodo inicial postovulatorio.

cientes durante la infusión; los signos y síntomas fueron explorados a intervalos de 15 minutos o registrados cuando la paciente los refería espontáneamente. Al final de cada día de infusión se realizó un examen físico completo y al final del periodo de tratamiento se repitieron pruebas de laboratorio y gabinete.

Las tres mujeres que formaron el grupo testigo recibieron solamente la solución glucosada al 5 por ciento. De las 8 a.m. a las 8 p.m. se obtuvieron muestras de sangre cada dos horas, en la misma forma que en el grupo tratado con PGE_2 y extendiendo a cuatro horas los intervalos de muestreo en el lapso de 8 p.m. a 8 a.m. del día siguiente.

El efecto de la PGE_2 sobre la actividad uterina se registró en una de nuestras

pacientes (M.H.) durante el primer día de infusión en el día 23 del ciclo, por medio de un microbalón inmóvil en la cavidad uterina y utilizando un polígrafo Sanborn para el registro cuantitativo de las contracciones uterinas.

En la fig. 8 se describe con detalle el efecto de la PGE_2 en la fase lútea en una paciente de 28 años, gesta I, para I, con diagnóstico de esterilidad secundaria desde 1967. Recibió PGE_2 en los días 19, 20 y 21 del ciclo menstrual. Obsérvese la menor incidencia de efectos indeseables en el segundo y tercer día de tratamiento, la hipertermia, el aumento en la frecuencia del pulso y la inestabilidad de la

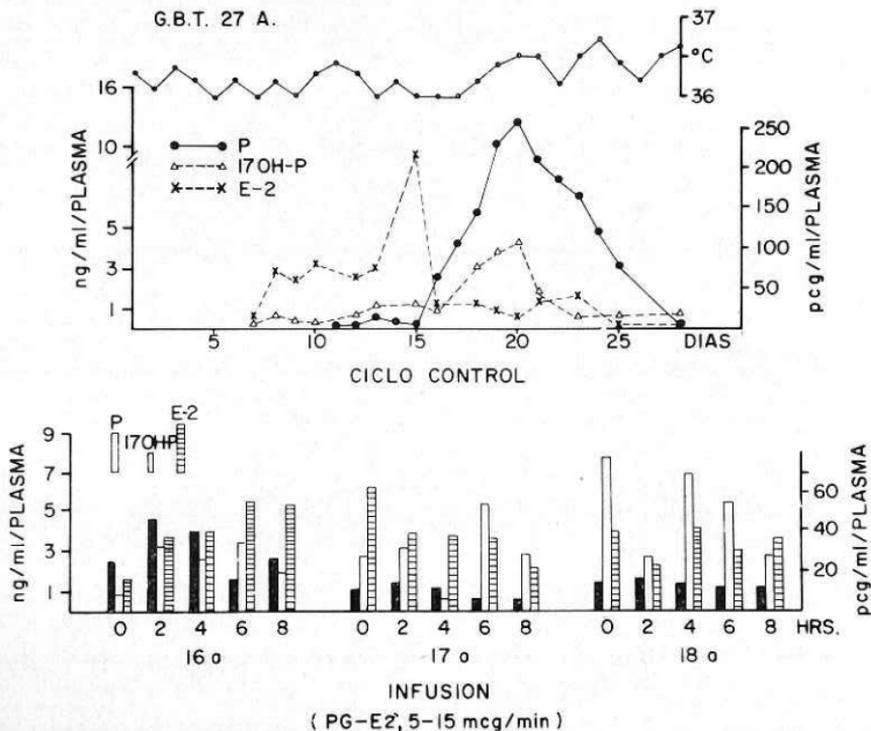
presión arterial durante la infusión, en comparación con los periodos de control.

Para valorar el umbral de sensibilidad del cuerpo lúteo con este tipo de substancias, en la figura 9 se describe la acción que ejerce la PGE₂ durante el periodo inicial postovulatorio. No se observa supresión sostenida de las concentraciones de progesterona de un orden mayor a 3.7 ng./ml., lo que es explicable si se considera que la caída de esa hormona precipita el sangrado catamenial. En otras palabras, las variaciones observadas durante esos días no fueron de tal magnitud

como para modificar la longitud del ciclo menstrual ni las características del sangrado. Se pusieron de manifiesto durante la infusión un efecto hipertérmico, cambios en la tensión arterial y en el pulso, que tendieron a estabilizarse conforme avanzó la administración de la prostaglandina.

Considerando sus efectos sobre la producción de otras hormonas, se valoró el mecanismo de acción de la PGE₂ sobre las concentraciones de 17 OH-P y de E-2. La figura 10 señala en la parte superior los detalles de la G.T.B. en una paciente de 27 años con diagnóstico de esterilidad primaria, y en seguida los valores perifé-

10 Variaciones de P, 17 OH-P y E-2 durante administración intravenosa de PGE₂.



Cuadro 2 Niveles sanguíneos de progesterona durante la administración de prostaglandinas (ng./ml.)

Día del ciclo	Paciente No.	Preinfusión	Infusión de PGE ₂			Postinfusión
			2 horas	4 horas	6 horas	
16	1	0.9	3.2	2.6	3.4	1.9
17	1	2.3	3.2	0.6	5.4	3.6
18	1	7.8	2.7	6.9	5.4	2.8
19	2	7.8	8.8	9.4	8.2	9.8
20	2	9.2	8.3	6.1	7.5	5.5
	3	13.0	13.2	14.9	8.9	12.2
	4	17.4	14.1	13.0	18.0	17.0
21	2	15.1	10.6	8.8	7.2	5.5
	3	14.8	18.9	8.3	10.1	10.8
	4	17.2	15.0	11.9	13.9	17.7
22	3	11.9	8.9	9.5	7.0	11.3
24	5	0.49	3.7	3.7	4.9	3.4

ricos diarios de P, 17 OH-P y E-2 a través del ciclo menstrual control; obsérvese que los valores preinfusión de esas hormonas (tiempo cero) corresponden a los observados en su ciclo control. Las variaciones obtenidas durante los días 16, 17 y 18, día en que se llevó a cabo la infusión de PGE₂ fueron para progesterona de 0.9 a 3.4, de 0.6 a 5.4 y de 2.7 a 7.8 ng./ml.; para 17 OH-P fueron de 1.7-4.6, de 0.68-1.51 y de 1.08 a 1.69 ng./ml. y por último para E-2 fueron de 77 a 52, de 21 a 61 y de 23 a 41 pg./ml. respectivamente. No hubo una clara supresión en la esteroidogénesis del cuerpo lúteo, ni modificación en la longitud del ciclo o en las características del sangrado.

El cuadro 2, muestra una visión mayor de los cambios provocados por la PGE₂ en cuanto a la concentración de progesterona. Se debe de señalar que no hay ningún cambio trascendental de los valores preinfusión cuando se comparan con los valores postinfusión ("P" < 0.005), aunque llama la atención que en los casos No. 1, día 18, caso No. 2, día 20 y 21

del ciclo, son evidentes las supresiones de progesterona en un orden mayor al observado cuando se precipita el sangrado catamenial en el ciclo menstrual ovulatorio (3.7 ng./ml.), pero tal efecto no es sostenido, ya que al siguiente día los valores retornan a su concentración original; esto explica desde el punto de vista fisiológico por qué la PGE₂ no logró inducir el sangrado prematuro en estas condiciones.

El papel de los estrógenos en la precipitación del sangrado catamenial es difícil de valorar e interpretar en el ciclo menstrual ovulatorio, en el que definitivamente la producción de progesterona se mantiene por más tiempo que aquellos y cuando declina su producción, es esto lo que determina los cambios regresivos del endometrio. Sin embargo, estudios realizados en el ciclo menstrual anovulatorio⁷³ dan la oportunidad de establecer la relación causal del efecto hormonal exclusivamente de estrógenos. Las concentraciones de estradiol, cuando se precipita el sangrado catamenial anovulato-

Cuadro 3 Niveles plasmáticos de estradiol durante infusiones intravenosas de prostaglandina E₂

Hora de toma	Día postovulatorio *		
	1 pg./ml.	2 pg./ml.	3 pg./ml.
9:00 A.M.**	17	61	40
11:00	36	39	23
1:00 P.M.	40	38	41
3:00	53	36	31
5:00 **	52	21	36

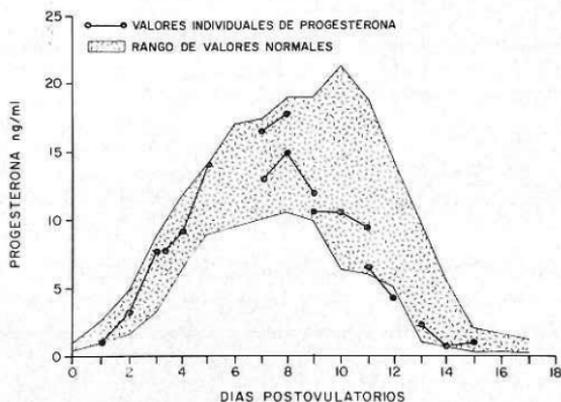
* Ovulación estimada por la temperatura basal.

** Niveles preinfusión a las 9:00 A.M.; Niveles postinfusión a las 5:00 P.M.

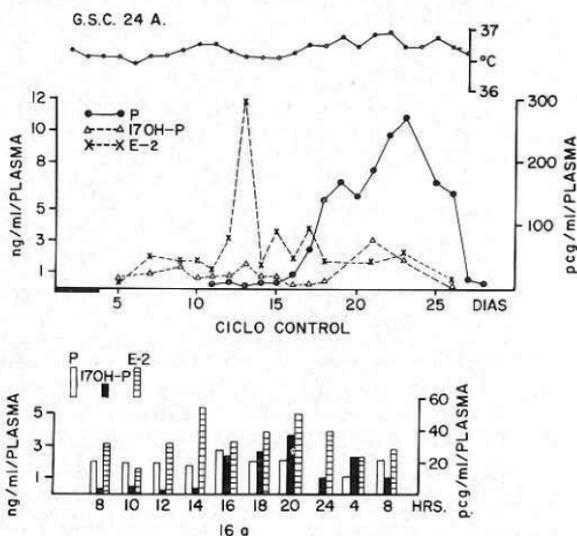
rio, son aquellas que muestran cambios permanentes de, o mayores a 70 pg./ml. Así, en el cuadro 3 se describen los valores de E-2 plasmático en forma parecida a los de P, es decir preinfusión (9:00 hs.) y postinfusión (17:00 hs.) en el 1o., 2o., y 3er. día postovulatorios. No se observó ninguna diferencia significativa, ni aun durante la infusión en que los valores se mantuvieron casi constantes, con variaciones no mayores de 36 pg./ml. y a semejanza de lo ocurrido con las oscilaciones de progesterona, esas variaciones no fueron permanentes, ya

que los valores al día siguiente retornaron a sus valores basales y aun mayores.

Una representación más esquemática del margen de concentración plasmática de progesterona en una población con ciclos menstruales ovulatorios hacia la fase lútea se describe en la figura 11, en la que se han sobrepuesto los valores individuales de los casos analizados para una correlación más cercana a las variaciones espontáneas de estas hormonas. Es un hecho definitivo de acuerdo con estas observaciones, que los fenómenos probables de variación hormonal observados son los espontáneos que estos esteroides muestran durante las 24 horas del día. El estudio detallado, en la figura 12, de una de las pacientes que recibió solución glucosada al 5 por ciento para obtener información del tipo de variación en lo que a concentración periférica de esteroides ováricos se refiere, deja establecido claramente el concepto de que lo que se observa con la administración de PGE₂ es exclusivamente una variación espontánea. En esa figura los valores de progesterona, 17 OH-P y estradiol en las primeras horas de la mañana (8-12 hrs.) del día 16 del ciclo



11 Niveles plasmáticos de progesterona previos a infusión (I.V.) de prostaglandinas.



12 Variación de la concentración periférica de P, 17 OH-P y E-2 a través de las 24 horas.

corresponden a los valores encontrados en el ciclo control previo; la concentración de progesterona fue muy constante a través de las 24 hrs. (1.18-2.81 ng./ml.), 17 OH-P con oscilaciones de 0.48 a 3.5 ng./ml. y para estradiol de 0.016 a 0.054 ng./ml.

En el cuadro 4, tres sujetos testigo, valorados sus esteroides ováricos (progesterona y estradiol) más cortisol y hormona de crecimiento al 2o., 6o., y 12o. día postovulatorios a través de las 24 horas del día, señalan con más sencillez los cambios ocurridos en el muestreo efectuado cada dos horas; los detalles ya descritos en las figuras y tablas previas para progesterona y estradiol quedan firmemente aclarados en esta tabla. El cortisol en el sujeto control No. 2, aunque muestra valores de 7.0 mcg./100 ml. a las 8 a.m., y de 0.7 mcg./100 ml. a las 4 a.m. no guarda relación con lo descrito para el hombre normal. La hormona de

crecimiento conserva valores muy estables y casi sin oscilación en el nivel de 0.5 ng./ml., detalle que no se observó cuando los testigos recibieron PGE₂, ya que entonces ocurrió marcada oscilación de 1.2 a 6.8, 13.5 y 16.8 ng./ml. después de la infusión y sobre todo en las primeras 24 horas; sin embargo este aspecto deberá revalorarse para aclarar si aquí se trata de un estímulo a nivel de hipotálamo-hipófisis o al efecto del *stress* ocasionado por la misma infusión.

PGE₂ y HCG

En las pacientes en las que se prolongó la fase lútea por la administración de HCG (1 500 U), sólo se observaron variaciones mínimas en relación a la concentración periférica de progesterona durante el primer tratamiento con HCG, cuando ésta se administró en forma simultánea con la prostaglandina; la infu-

Cuadro 4 Niveles hormonales en sangre en sujetos testigo

	Testigo 1 2o. día postovulatorio		Testigo 2 6o. día postovulatorio		Testigo 3 12o. día postovulat. Progesterona ng./ml.
	Progesterona ng./ml.	Estradiol pg./ml.	Progesterona ng./ml.	Cortisol mcg./100 ml.	
	H.C. ng./ml.				
8:00 A.M.	2.1	32	13.4	7.0	0.5
10:00 A.M.	4.8	16	11.4	6.6	0.5
12:00 M.	4.2	32	9.4	6.2	0.5
2:00 P.M.	5.2	54	12.7	5.7	1.8
4:00 P.M.	5.8	33	14.9	0.7	0.5
6:00 P.M.	6.1	40	11.2	2.3	1.6
8:00 P.M.	6.0	49	11.5	3.1	0.5
0:00 M.	6.3	40	7.0	2.0	0.5
4:00 A.M.	7.4	24	7.0	3.2	0.5
8:00 A.M.	7.9	29	13.0	3.1	2.1

sión de PGE_2 no evitó la elevación de las concentraciones de progesterona en los subsiguientes días.

PGE₂ y actividad uterina

Antes de la infusión de PGE_2 , se observaron trazos característicos de contracción irregular, baja amplitud y ocasionalmente trazos de mayor actividad uterina, correspondientes a la fase lútea; poco después de iniciada la infusión con PGE_2 la amplitud de las contracciones aumentó de 10 a 20 mm./Hg. arriba del nivel inicial; aproximadamente una hora postinfusión las contracciones uterinas se volvieron regulares, semejando a la actividad uterina vista durante el trabajo de parto. No obstante estos efectos fisiológicos, la paciente D.R.A. de 28 años, G-I, P-I, con el diagnóstico de esterilidad secundaria de cinco años y con histerosalpingografía indicando permeabilidad tubaria, fue sometida a infusión de PGE_2 en julio 8, 9 y 10/71 (3o., 4o., y 5o. días postovulatorios); la fecha de su última regla había sido junio 20-24/71 y de acuerdo con la G.T.B. y los niveles de P plasmática, se calculó el día de la ovulación para el 5 de julio. La paciente no menstruó en la fecha esperada y hacia el 43o. día del ciclo se efectuó culdoscopia, que reveló embarazo intrauterino. El 3 de abril de 1972 la paciente dio nacimiento a un niño sano, con peso de 2 750 g. De acuerdo con este hallazgo, la administración de PGE_2 durante el periodo de implantación no evitó la nidación y el desarrollo de un embarazo normal; este hallazgo vuelve dudosa la utilidad de PGE_2 para el control de fertilidad por sus efectos en la época de nidación.⁷⁴

Efectos colaterales de la PGE₂

Las reacciones clínicas de intolerancia a la infusión de prostaglandina E₂ que con más frecuencia se presentaron en las pacientes, fueron, en orden decreciente, cefalea, cólico de tipo menstrual, eritema cutáneo en el sitio de la inyección y área subyacente; náusea, sudor, bochorno, vómito y escalofrío. Estos signos y síntomas fueron de intensidad variables y decrecieron durante el segundo y tercer día de infusión. En ningún caso obligaron a suspender la administración de PGE₂.

Por lo que se refiere a signos vitales, las pacientes mostraron hipertermia hasta 38°C, que se instaló a los pocos minutos después de iniciar la infusión, seguida por el consecuente aumento de la frecuencia del pulso. La presión arterial mostró cierto grado de inestabilidad en comparación con los periodos testigo y en una de las pacientes obligó a suspender la infusión al cabo de seis horas, debido a moderada hipotensión (75/60 mm. Hg.), pulso de 80/min., intensa sudoración y cefalea. El dolor abdominal que acusaron las pacientes es semejante al cólico menstrual, tanto por su intensidad como por su localización, lo que permite deducir que el incremento de la actividad uterina es el responsable de la presencia de este síntoma, como se pudo comprobar en una de las pacientes, a quien se le hizo registro de la contractilidad.

Las pruebas de laboratorio que se realizaron antes y después del tratamiento con prostaglandina E₂ incluyeron: hemoglobina, hematocrito, cuenta eritrocitaria y leucocitaria diferencial; yodo protéico o T₄; deshidrogenasa láctica, transaminasa glutámicooxalacética, bilirrubina, proteínas totales, albúmina, globulinas, rela-

ción A/G y fosfatasa alcalina; ácido úrico, nitrógeno uréico y creatinina; glucosa, colesterol y lípidos totales; cloruros, fósforo, sodio y potasio. No se revelaron alteraciones de significación que pudieran indicar acciones tóxicas de la PGE₂.

Otras PGs

Jewelewics y col.,⁷⁵ utilizando PGF₂ alfa no observaron alteraciones del ciclo menstrual en un grupo de mujeres en las que se valoró el efecto en la fase lútea. La PGF₂ alfa es un compuesto con alto poder vasoconstrictor, además de uterotrópico, en tanto que la prostaglandina E₂ produce un efecto relajador del músculo arterial. Sin embargo, a pesar de la inducción de contracciones uterinas muy potentes por medio de PGE₂, este hecho por sí solo no parece ser suficiente para reducir el flujo sanguíneo endometrial y a través de este proceso, inducir el sangrado menstrual.

Los resultados descritos indican claramente que la PGE₂, administrada tanto en la fase temprana, como en la media y en la tardía de la fase lútea, no provocó ningún efecto en la esteroidogénesis del cuerpo lúteo ya que, de acuerdo con los niveles plasmáticos de P, 17 OH-P y E-2 observados durante la infusión del compuesto, no hubo modificaciones en la longitud de los ciclos menstruales testigo y durante los de tratamiento. Clínicamente no hubo inducción de sangrado menstrual prematuro y sólo en dos pacientes hubo sangrado en goteo cuando el compuesto se administró en la fase lútea tardía.

McCraken, Glew y Scaramuzzi⁷⁶ han demostrado la regresión del cuerpo lúteo producida por la prostaglandina F₂ cuando se administró directamente en la ar-

teria que irriga el ovario; quizás este efecto tan manifiesto sea debido a la vía de administración, ya que como se señalaba antes, las PGs son rápidamente metabolizadas en la circulación periférica y por lo tanto, sus efectos a nivel ovárico no son evidentes cuando se administran endovenosamente, inclusive cuando la administración alcanzó 7.2 mg.

Otros probables agentes luteolíticos

Recientemente con el interés de definir el complejo mecanismo de la duración funcional del cuerpo lúteo, se ha intensificado la investigación de sustancias o grupos de sustancias que ejercen su acción en fracciones de minutos y en cantidades de nanogramos o picogramos y con una amplia actividad farmacológica. Algunas de ellas poseen la particularidad de intervenir en el flujo arterial del ovario a través de vasoconstricción. Sólo se mencionará brevemente en esta parte una de ellas que actualmente está cobrando interés en los aspectos de biología de la reproducción, la 5 hidroxitriptamina (serotonina), una indolalquilamina con acción vasoconstrictora, la que aparece en el suero después de que la sangre se ha coagulado y a la que se ha relacionado también con el poder de inducir contractilidad en el músculo liso del intestino. Las cantidades que se han encontrado en un adulto normal son del orden de 10 mg., principalmente en las células cromafines del intestino delgado, plaquetas y ciertas áreas del cerebro;⁷⁷ quizá una localización similar exista a nivel del músculo uterino o en el músculo liso de la irrigación arterial utero-ovárica en el humano y que ejerciera sus efectos en combinación con las hormonas ováricas.

La degradación de la serotonina ocurre por acción de una monoaminoxidasa (MAO), cuya actividad en el hipotálamo de la rata se caracteriza por variabilidad cíclica; se eleva en forma significativa después de la ovariectomía y sus valores regresan a los encontrados en el ciclo estral después de la administración de benzoato de estradiol.⁷⁸ En 1971, Klaiber y col.⁷⁹ comunicaron que la actividad de la MAO varía durante el ciclo menstrual en el humano y que dicha variación pudiera ser debida a los estrógenos y progesteronas ováricas. Así por ejemplo, los valores más bajos de MAO se observan cuando el estradiol alcanza su máxima concentración periférica y la máxima actividad de la enzima ocurre cuando existe la máxima concentración en plasma de progesterona.

Por otro lado, en entidades clínicas que cursan con niveles bajos de estrógenos (amenorrea secundaria y postmenopausia), los valores de MAO son significativamente más elevados que los observados en los ciclos menstruales ovulatorios. Estos hallazgos indican la influencia dada por la función hormonal cíclica ovárica.

La actividad de la MAO así definida, refleja su papel en la regulación de sustancias que no pueden ser clasificadas como hormonas o neurohormonas, cuya participación merece ser estudiada en forma amplia, conocer su distribución y entender su papel fisiológico dentro del ciclo menstrual.

Un nuevo compuesto con propiedades uterotrópicas y al parecer luteolíticas ha sido investigado en la fase lútea del ciclo menstrual humano. En forma preliminar se comunican aquí los cambios observados en dos de un grupo de pacientes en las que se ha valorado desde el punto

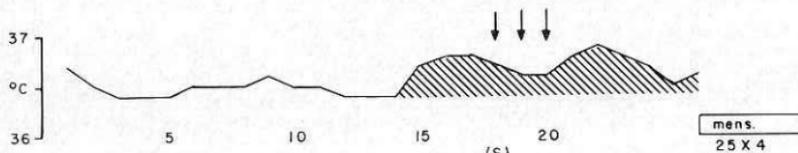
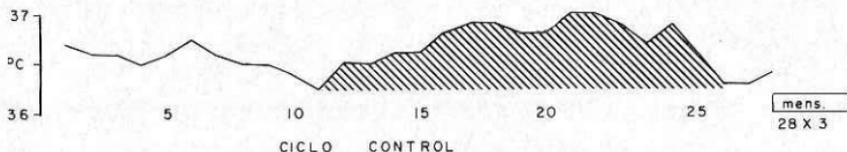
de vista clínico el acortamiento en la longitud del ciclo y los efectos en la G.T.B.

El compuesto XOA-15 fue administrado por vía bucal a pacientes en edad reproductiva, no mayores de 36 años con ciclos menstruales regulares ovulatorios de acuerdo con la G.T.B., histología del endometrio y niveles plasmáticos de P superiores a 5.7 ng./ml. en la fase secretora;²⁶ un periodo mínimo de seis meses fue estudiado en cada paciente para establecer su patrón menstrual, es decir la longitud y el volumen del sangrado catamenial, antes de valorar el efecto del compuesto. En la parte superior de la figura 13 se observan las características

previas al estudio de una de las pacientes de 28 años, con patrón menstrual de 28 x 3; en la parte inferior se observa el detalle del ciclo menstrual tratado en el que el compuesto XOA-15 fue administrado en tres días sucesivos, 72 horas después de elevarse en forma franca la temperatura basal. Llama la atención que después de la primera ingestión del compuesto, la temperatura basal tiende a disminuir (efecto luteolítico); lo mismo ocurre en la segunda y tercera dosis, pero el efecto es reversible y 24 horas después de la última ingestión, el efecto termogénico de la progesterona endógena re-

13 Administración oral de XOA-15 en la fase lútea.

G S C (69-6899)
28 años G.O
CICLO MENSTRUAL : 28 X 3

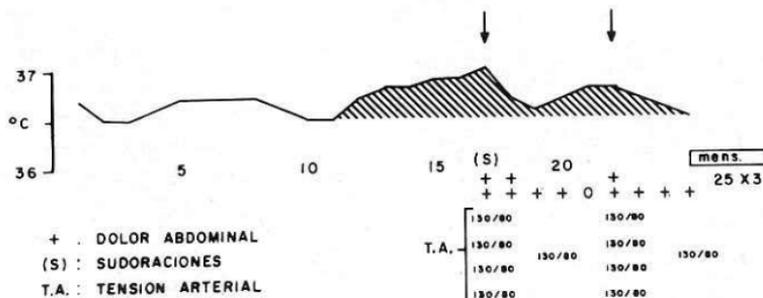
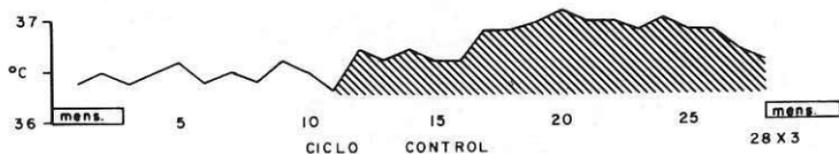


+ : DOLOR ABDOMINAL
(S) : SUDORACIONES
T.A : TENSION ARTERIAL

++ ++++ + + + + ++
T.A.

120/80		
120/80	120/80	120/80
120/80		
120/80		

Ma R. H. G. (69-8622)
 36 años, G:0
 CICLO MENSTRUAL: 28 X 3



14 Administración oral de XOA-15 en la fase lútea.

aparece. Parece ser que el efecto de este compuesto se ha conseguido, ya que el ciclo menstrual se acorta de 28 a 25 días y el sangrado catamenial se prolonga de 3 a 4 días, no hay cambios en la tensión arterial y sólo aparecen como efectos indeseables dolor abdominal tipo cólico (efecto uterotrópico) y sudoración (efecto a niveles de irrigación arterial).

En la figura 14 se señalan los efectos provocados por el compuesto XOA-15 en otra paciente cuando el compuesto se administra al 17o. y 22o. día del ciclo; después de la primera administración hay un descenso franco en la G.T.B. más notable que el que se provoca después del 22o. día; el ciclo se acorta de 28 a 25

días y las características del sangrado son semejantes al ciclo control previo; no se modifican las cifras de tensión arterial. La administración del compuesto a mayor dosis acorta más rápidamente la fase lútea, sin aumentar en forma importante los efectos secundarios. A la fecha de escribir estos resultados, las pacientes que recibieron tal tratamiento han presentado ciclos menstruales regulares sin alteración en su longitud, volumen y características del sangrado catamenial.⁸⁰ En el cuadro 5 se han resumido las categorías de agentes luteolíticos usados a la fecha.

Conclusiones

Como fue mencionado anteriormente, existen hasta ahora cuatro tipos de es-

Cuadro 5 Agentes luteolíticos

Compuesto	Efectividad	Autor
Oximetolona (v.o)	****	Klaiber (1973) ⁶⁵
Etinil-estradiol (v.o)	* - ** * - **	Johansson & Gemzell (1971) ⁶⁶
Gestágenos (v.o)	*** - **** *** - ****	Johansson (1971) ⁶⁷
Di-D.E.B. (v.o)	** - *** ** - ***	Gore (1973) ⁶⁸
PGE-2 (i.v)	0 - *	Corrés-Gallegos (1972) ⁶⁹
XOA-15 (v.o)	** - *** ** - ***	Gallegos & Cor- rés-Gallegos (1973) ⁸⁰

Cada asterisco representaría un 25 por ciento, de acuerdo con la rapidez con que inducen el sangrado menstrual prematuramente.

quemias que han sido aplicados por su acción luteolítica en el humano: la administración de grandes dosis de progestágenos, la administración de dosis farmacológicas de oximetolona; la administración de grandes dosis de estrógenos (dietilestilbestrol y 17 beta estradiol) y el uso de prostaglandinas. A pesar de que en ninguna de las tres publicaciones primeras se menciona la producción de efectos colaterales atribuidos a estos compuestos, se conoce que los tres (progestágenos, andrógenos y estrógenos) dan lugar, en mayor o menor grado, a efectos secundarios, a saber: la administración abundante de progestágenos en la fase lútea produce cambios en la longitud del ciclo menstrual normal, alargándose éste y posteriormente produciéndose en algunos casos cuadros de amenorrea. La administración de altas dosis de estrógenos naturales o sintéticos en la fase lútea, también se acompaña generalmente de metrorragias seguidas de

amenorrea. La administración de altas dosis de estrógenos naturales o sintéticos en la fase lútea, también se acompaña generalmente de metrorragias seguidas de cambios en los mecanismos reguladores de los subsecuentes ciclos menstruales. La administración de altas cantidades de oximetolona, por ser este compuesto un inhibidor específico de sistemas enzimáticos básicos involucrados en la esteroidogénesis presentes en todos los órganos endocrinos, es posible que produzca modificaciones en la glándula suprarrenal.

Desafortunadamente, el uso de PGs para terminar el embarazo, sólo se logra a dosis muy elevadas, con la consecuencia de la aparición de los efectos colaterales indeseables (náusea, vómito y diarrea). Todos los efectos de las PGs obtenidos con especies animales desafortunadamente fallan en el humano; uno de los factores que quizás determine esta diferencia es la inervación y riego diferentes. Son necesarios métodos para identificar las PGs, cuantificarlas, valorar sus efectos y conocer si algunas de ellas poseen propiedades más específicas en relación al efecto uterotrópico y otras con exclusiva acción luteolítica. Quizá si se lograra obtener el efecto en forma directa, aplicando las PGs localmente en la vagina, se reducirían tales efectos colaterales indeseables, se induciría un efecto uterotrópico adecuado y si los compuestos se reabsorbieran ahí mismo, probablemente se evidenciaría el efecto luteolítico deseado.

AGRADECIMIENTOS

Al doctor Alfredo J. Gallegos por su crítica y orientación en la presentación de este trabajo. Al doctor Laureano Martínez Salmón, director del Hospital de la Mujer, S.S.A., por las facilidades proporcionadas para llevar a cabo la colaboración con la Clínica de Esterilidad y Ferti-

dad. Al grupo de colaboradores del Laboratorio de Fisiología Ovárica, C.M.N., I.M.S.S. A los doctores Antonio Andrade-Vargas y Valdemar Yáñez-Aguilar del Hospital de la Mujer, S.S.A., por su participación activa para el manejo y selección de algunas de las pacientes incluidas en los estudios. A la Srta. Luz Ma. Domínguez Arvizu por su colaboración secretarial.

REFERENCIAS

1. Astwood, E.B. y Jones, G.E.S.: *A simple method for the determination of pregnanediol in human urine*. J. Biol. Chem. 137:397, 1941.
2. Farris, E.J.: *A test for determining the time of ovulation and conception in women*. Amer. J. Obst. Gynec. 52:14, 1946.
3. Cohen, M.R.; Stein, J.F. y Kaye, B.M.: *Spinnbarkeit: A characteristic of cervical mucus; significance at ovulation time*. Fertil. Steril. 3:201, 1952.
4. Goldhar, A.; Grody, M.H. y Masters, W.: *The vaginal smear as an ovulatory index*. Fertil. Steril. 3:376, 1952.
5. Noyes, R.W. y Haman, J.O.: *Accuracy of endometrial dating; correlation of endometrial dating with basal body temperature and menses*. Fertil. Steril. 4:504, 1953.
6. Cohen, M.R. y Hankin, H.: *Detecting ovulation*. Fertil. Steril. 11:497, 1960.
7. Goldzicher, J.W. y Nakamura, Y.: *A clinical method for the determination of urinary pregnanediol and pregnanetriol*. Acta Endocr. 41:371, 1962.
8. Yalow, R.S. y Berson, S.A.: *Immunoassay of endogenous plasma insulin in man*. J. Clin. Invest. 39:1157, 1960.
9. Antoniadis, H.M.: *Studies on the state and transport of insulin in blood*. Endocrinology 68:7, 1961.
10. Murphy, B.E.: *Application of the property of protein-binding to the assay of minute quantities of hormones and other substances*. Nature 201:679, 1964.
11. Yoshimi, T. y Lipssett, M.B.: *The measurement of plasma progesterone*. Steroids 11:527, 1968.
12. Strott, C.A. y Lipssett, M.B.: *Measurement of 17-hydroxyprogesterone in human plasma*. J. Clin. Endocr. 28:1426, 1968.
13. Abraham, G.E.: *Solid-phase radioimmunoassay of estradiol-17 beta*. J. Clin. Endocr. 29:866, 1969.
14. Strott, C.A.; Yoshimi, T. y Lipssett, M.B.: *Plasma progesterone and 17-hydroxyprogesterone in normal men and children with congenital adrenal hyperplasia*. J. Clin. Invest. 48:930, 1969.
15. Lundy, L.: *Seminar on competitive protein binding for steroids*. Worcester Foundation for Experimental Biology. 1969, p. 12.
16. Cortés-Gallegos, V.: *Competitive protein binding for progestins*. Worcester Founda-
- tion for Experimental Biology. 1969, p. 9.
17. Cortés-Gallegos, V. y Lloyd, C.W.: *Niveles de progesterona, 17 alfa hidroxiprogesterona y 20 alfa hidroxiprogesterona en el plasma de la vena del ovario poliquístico de la rata*. IX Reunión An. Soc. Mex. Nutr. Endocr. 1969, p. 109.
18. Cortés-Gallegos, V. y Martínez Manautou, J.: *Niveles periféricos de progesterona y 17 alfa hidroxiprogesterona durante el ciclo menstrual*. X Reunión An. Soc. Mex. Nutr. Endocr. 1970, p. 321.
19. Abraham, G.E. y Klaiber, E.L.: *Plasma immunoreactive estrogens and LH during the menstrual cycle*. Amer. J. Obstet. Gynec. 108:528, 1970.
20. Cortés-Gallegos, V. y Gallegos, A.J.: *El ciclo menstrual fértil en el humano*. XI Reunión An. Soc. Mex. Nutr. Endocr. 1971, p. 139.
21. Barbería, J.M.; Merino Chávez, G.; Giner Velázquez, J. y Cortés-Gallegos, V.: *Determinación de testosterona en plasma de hombres y mujeres normales*. XI Reunión An. Soc. Mex. de Nutr. y Endocr. 1971, p. 209.
22. Cortés-Gallegos, V.; Bedolla Tovar, N. y Sojo Aranda, I.: *Métodos de competencia esteroide-proteína y su aplicación en la fisiología endocrina*. X Aniv. Centro Médico Nacional, I.M.S.S. 1973.
23. Cortés-Gallegos, V.: *Participación de la 17 OH-progesterona en el mecanismo de la ovulación*. GAC. MÉD. MÉX. 105:103, 1973.
24. Cortés-Gallegos, V.: *A new index to predict ovulation in the human*. Int. J. Fertil. 18:93, 1973.
25. Cortés-Gallegos, V.; Parra, A.; Bedolla Tovar, N.; Cervantes, C. y Gallegos, A.J.: *Ovulación en el humano en ausencia de la elevación plasmática de estradiol*. V. Reun. Asoc. Lat. Amer. Invest. Repr. Hum. Res. 64. 1972, p. 118.
26. Cortés-Gallegos, V.; Andrade Vargas, A.; Rizo Santiago, J.; Bedolla Tovar, N. y Castañeda Peña, G.: *Fisiología ovárica II, Métodos para el diagnóstico de ovulación*. Arch. Invest. Méd. (Méx.) 4:41, 1973.
27. Cargille, C.M.; Ross, G.T. y Yoshimi, T.: *Daily variations in plasma follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone and progesterone in the normal menstrual cycle*. J. Clin. Endocr. 29:12, 1969.
28. Loeb, L.: *Uterus role in control of ovarian function*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 20:441, 1923.
29. du Mesnil du Buisson, F.: *Le contrôle fonctionnelle ovarique*. Comp. rend. Acad. Sci. 253:727, 1961.
30. Anderson, L.; Bland, K.P. y Melampy, K.M.: *Comparative aspects of active-luteal relationships*. Rec. Prog. Hormone Res. 55:57, 1969.
31. Pharriss, B.B.; Wyngarden, J.J. y Gutknecht, G.D.: *Biological interactions between pros-*

- taglandins and luteotropins in the rat. En: Rosemberg, E. (Ed.): *Gonadotropins*. 1968. Los Altos, 1968, p. 121.
32. Pharriss, B.B. y Wyngarden, L.J.: *The effect of prostaglandins F₂ on the progesterone content of ovaries from pseudopregnant rats*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 130:92, 1969.
 33. Pharriss, B.B.: *The possible vascular regulation of luteal function*. Persp. Biol. Med. 13:434, 1970.
 34. Cortés-Gallegos, V.; Ortega, E.; Henzl, R.M.; Casasola, J. y Sojo Aranda, I.: *Presencia del factor luteolítico en el humano*. Asoc. Farm. Méx. V Congr. Nac. Cien. Farm. Res. 5, 1972, p. 15.
 35. Fraenkel, L.: Arch. Gynak. 68:438, 1903.
 36. Corner, G.W. y Allen, W.M.: Amer. J. Physiol. 88:326, 1929.
 37. Henzl, M.R. y Segre, E.J.: *Physiology of human menstrual cycle and early pregnancy*. Contraception 1:315, 1971.
 38. Holmdahl, T.H. y Johansson, E.D.F.: *The site of progesterone in early pregnancy*. Acta Endocr. 67:353, 1971.
 39. Tullner, W.W. y Hertz, R.: *Corpora lutea influence on pregnancy*. Endocrinology 78: 1 076, 1966.
 40. Wislocki, G.B. y Streeter, G.L.: *Corionic activity in pregnancy*. Contrib. Embryol. 27: 1, 1938.
 41. Arslan, M.; Meyer, R.K. y Wolf, R.C.: *Arbionic gonadotrophin in the blood and urine of rhesus monkey*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 125:349, 1967.
 42. Patel, N.: *Prostaglandins: Newest of the hormones?* Ann. Int. Med. 73:3, 1970.
 43. Ramwell, P.W. y Shaw, J.E. (Eds.): *Prostaglandins*. Ann. New York Acad. Sci. 180: 1971.
 44. Bergström, S. y Samuelsson, B.: *The prostaglandins*. Endeavour 27:109, 1968.
 45. Pike, J.E.: *Prostaglandins*. Scient. Amer. 225:84, 1971.
 46. Weinheimer, A.J. y Spraggins, R.L.: *The occurrence of two new prostaglandin derivatives in the gorgonian Plexaura homomalla*. Tetrahedron Letters, 5 183, 1969.
 47. Kurzrok, R. y Lieb, C.C.: *Biochemical studies of human semen*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 26:268, 1930.
 48. Goldblatt, M.W.: *A depressor substance in seminal fluid*. J. Soc. Chem. Ind. (London) 52: 056, 1933.
 49. Von Euler, U.S.: *A depressor substance in the vesicular gland*. J. Physiol. (London) 84:21, 1935.
 50. Von Euler, P.S.: *Zur Kenntnis der pharmakologischen Wirkungen von Nativsekreten und Extrakten männlicher accessorischer Geschlechtsdrüsen*. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exp. Path. Pharmakol. 175:78, 1934.
 51. Bergström, S.: *Isolation, structure and action of the prostaglandins*. En: *Prostaglandins*. Nobel Symposium 2, Bergström, S. y Samuelsson, B. (Eds.). Estocolmo, Almqvist & Wiksell, 1966, p. 21.
 52. Bergström, S.; Danielsson, H.; Klendberg, D. y Samuelsson, B.: *Prostaglandins and related factors*. XXXIV. *The enzymic conversion of essential fatty acids into prostaglandins*. J. Biol. Chem. 239:4006, 1964.
 53. Corey, E.J.; Schaff, T.K.; Huber, W.; Koellike, U. y Weinskenker, M.N.: *The total synthesis of prostaglandins F₂ alfa and E₂*. J. Amer. Chem. Soc. 92:397, 1970.
 54. Bergström, S.: *Biochemical configuration of prostaglandins*. Science 157:382, 1967.
 55. Speroff, K. y Ramwell, P.W.: *Prostaglandins in reproductive physiology*. Amer. J. Obst. Gynec. 107:1 111, 1970.
 56. Karim, S.M.M. y Filshie, G.M.: *Therapeutic abortion using prostaglandins F₂*. Lancet 1: 157, 1970.
 57. Karim, S.M.M. y Filshie, G.M.: *Use of prostaglandins E for therapeutic abortion*. Brit. Med. J. 2:198, 1970.
 58. Karim, S.M.M.: *Use of prostaglandins E₂ in the management of missed abortion, missed labour, and hydatidiform mole*. Brit. Med. J. 2:196, 1970.
 59. Horton, E.W.; Main, I.H.M. y Thompson, C.J.: *Prostaglandins and ova transport*. J. Physiol. (London) 150:514, 1965.
 60. Nuttin, E.F. y Cammarata, P.S.: *Effects of prostaglandins on fertilizing female rats*. Nature 222:287, 1969.
 61. Kirton, K.T.; Pharriss, B.B. y Fordes, A.D.: *Luteolytic effects of prostaglandins F₂ alfa in primates*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 133: 314, 1970.
 62. Hoffman, F.: *Untersuchungen über die hormonale Beeinflussung der Lebensdauer des Corpus luteum im Zyklus der Frau*. Geburtsh. Frauenheilk. 20:579, 1971.
 63. Moudgal, N.C.; Mc Donald, G.J. y Greep, R.O.: *Effect of HCG antiserum on ovulation and corpus luteum formation in the monkey*. J. Clin. Endocr. 32:581, 1971.
 64. Fruehan, A.E. y Frawley, T.F.: *Current status of anabolic steroids*. J.A.M.A. 184: 527, 1963.
 65. Klaiber, E.L.; Henzl, M.R.; Lloyd, C.W. y Segre, E.J.: *Corpus luteum-inhibiting action of oximetholone*. J. Clin. Endocr. 36:142, 1973.
 66. Johansson, E.D.B. y Gemzell, C.: *Plasma levels of progesterone during the luteal phase in normal women treated with synthetic oestrogens (R.S. 2 874, F 6 103 and ethinyloestradiol)*. Acta Endocr. 68:551, 1971.
 67. Johansson, E.D.B.: *Depression of the progesterone levels in women treated with synthetic gestagens after ovulation*. Acta Endocr. 68:779, 1971.
 68. Gore, B.; Caldwell, B.V. y Speroff, L.: *Estrogen induced human luteolysis*. J. Clin. Endocr. 36:615, 1973.
 69. Cortés-Gallegos, V.; Ortega, E.; Henzl, M.R. y Sojo Aranda, I.: *Efecto de la prostaglan-*

- dina E₂ sobre la función del cuerpo lúteo humano. Arch. Invest. Méd. (Méx.) 3, Supl. 1:173, 1972.
70. Ortega, E.; Rodríguez, C.; Cortés-Gallegos, V.; Noriega Guerra, L. y Henzl, M.R.: Farmacología de la prostaglandina E₂ en mujeres normales no embarazadas. Arch. Invest. Méd. (Méx.) 3, Supl. 1: 187, 1972.
 71. Henzl, M.R.; Ortega, E.; Cortés-Gallegos, V.; Tomlinson, R.V. y Segre, E.J.: Prostaglandin E₂ and the luteal phase of the menstrual cycle: Effects on blood progesterone, estradiol, cortisol and growth-hormone levels. J. Clin. Endocr. 36:784, 1973.
 72. Embrey, M.P.: Induction of labour with prostaglandins E₁ and E₂. Brit. Med. J. 2: 256, 1970.
 73. Pérez Angeles, N.; Valenzuela Duriet, P.; Yáñez Aguilar, V.; Andrade Vargas, A. y Cortés-Gallegos, V.: Fisiología ovárica. IV. Índices directos e indirectos de producción estrogénica. Arch. Invest. Méd. (Méx.) 4: 175, 1973.
 74. Coutinho, E.M.: Prostaglandins and fertility. Proc. 15th. Nobel Symposium, Estocolmo. Almquist & Wiksell. 1971.
 75. Jewelewics, R.; Dyrenfurth, I.; Warren, M.; Cantor, B. y Van de Wille, R.L.: Intravenous infusion of prostaglandin E₂ in the mid luteal phase of the normal human menstrual cycle. Soc. for Gynec. Inv. 1972.
 76. McCracken, J.A.; Glew, M.W. y Scaramuzzi, R.J.: Corpus luteum regression induced by prostaglandin E₂ alfa. J. Clin. Endocr. 30: 544, 1970.
 77. Sirek, A. y Sirek, O.V.: Serotonin review. Canad. Med. Assoc. J. 102:25, 1970.
 78. Kobayashi, T.; Kobayashi, Y.; Kato, J. y Minaguchi, H.: Monoamino oxidase and reproduction. En: Steroid dynamics. Pineas, G.; Nakao, T.; Tait, J. (Eds.). Nueva York, Academic Press. 1966, p. 305.
 79. Klaiber, E.L.; Kobayashi, Y.; Broerman, D.M. y Hall, F.: Plasma monoamine oxidase activity in regularly menstruating women and amenorrheic women receiving cyclic treatment with estrogens and a progestin. J. Clin. Endocr. 33:630, 1971.
 80. Gallegos, A.J. y Cortés-Gallegos, V.: Avances en contracepción. Reunión Continental sobre la Ciencia y el Hombre. México, 1973.