

Perspectivas en biología de la reproducción*

I. INTRODUCCION

ADALBERTO PARRA†

Estamos a 28 años de aquel momento consciente y del inicio de la preocupación organizada acerca del "problema de la población", cuando en 1951 los trabajos realizados por Pinkus y Chang en la Worcester Foundation, abrieron la posibilidad de una nueva era en el control de la fertilidad humana.

¿Realmente ha habido una reducción en la fertilidad? ¿Toda esta actividad, exhortaciones y dinero han hecho alguna diferencia, o bien, los cambios hubiesen ocurrido de cualquier forma?

La respuesta a la primera pregunta es afirmativa. Por ejemplo, de 1965 a 1975 hubo una disminución en el número neto de nacimientos del 20 por ciento o más, en áreas tradicionalmente con una gran fertilidad, como Costa Rica, la República Dominicana, Tailandia, Túnez, Panamá y Vietnam del Norte. En otros países, como Egipto, Libia, las Filipinas y Turquía, el descenso varió de 15 a 20 por ciento.¹

Esta velocidad en la reducción de nacimientos es con mucho, más rápida que la que se ha observado en los países industrializados. Paralelo a este descenso tan importante, han sucedido cambios en ciertos factores sociales, tales como el aumento en la edad

al momento del matrimonio, que en algunos países como Corea, ha tomado una proporción verdaderamente dramática.^{2,3}

Sin embargo, en otros países, poco se ha conseguido para modificar la fertilidad, no obstante que la situación social y económica continúa deteriorándose para la familia promedio.^{4,5}

Por ejemplo, en el caso de Bangladesh, la población agrícola sin tierras, que era de 15 por ciento en 1960, en la actualidad es de 30 a 35 por ciento y uno podría imaginarse que esta situación llevaría por sí sola a un deseo por un número menor de hijos. Sin embargo, la proletarianización de la fuerza de trabajo rural, podría —como aparentemente sucedió en Europa—, ser la causa no sólo de sostener, sino aun de estimular altos niveles de fertilidad, con el fin de prevenir el colapso del sistema tradicional del matrimonio y de la estructura de la familia.⁶

En los países donde el número de nacimientos ha disminuido más de lo esperado por alguna de las razones sociales ya enumeradas, ¿qué papel han jugado los programas realizados de planificación familiar? Una respuesta definitiva es difícil; pero en 1978 se publicaron los resultados de un estudio realizado entre 1965 y 1975 en 94 países no industrializados, comprendiendo una población total de 2 800 millones de personas, en el cual se tomaron en consideración los diferentes factores socioeconómicos, independientemente de los programas de plani-

* Presentado en la sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, celebrada el 4 de julio de 1979.

† Académico numerario. División de Biología de la Reproducción. Unidad de Investigación Biomédica. Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.

ficación familiar, con el fin de analizar si los programas específicos realmente habían tenido un efecto definitivo en el número neto de nacimientos.

No obstante la complejidad de ese estudio, se puede concluir que "la clara disminución en el número neto de nacimientos en los países en vías de desarrollo, estuvo asociado definitivamente con los programas de planificación familiar".⁷

Sin embargo, para poder alcanzar un número de nacimientos de 15 por mil habitantes sin hacer uso del aborto en países como Malasia, Tailandia y Corea, tendría que aumentarse en 100 por ciento el nivel promedio del uso de anticonceptivos. En Pakistán, donde sólo el 5 por ciento de las mujeres usan algún tipo de anticonceptivos, este uso tendría que incrementarse cinco o seis veces antes de que el número de nacimientos pudiese reducirse a 10 por mil habitantes.^{1, 8, 9}

El futuro del control de la población

Indudablemente, con el paso del tiempo, la regulación efectiva de la fertilidad se dispersará por todo el mundo. Sin embargo, la pregunta crítica es: ¿cuánto tiempo se necesitará? El crecimiento de la población, a la velocidad de 2.5 por ciento anual, ocasionará el doble de la población mundial en una generación.¹ Por lo tanto, lo que deba y pueda hacerse, deberá serlo esencialmente con los métodos anticonceptivos de los que se dispone a la fecha. El problema con el uso de dichos métodos no es su efectividad (la cual está perfectamente estudiada), sino que radica en primer lugar en su aceptabilidad y posteriormente, en su uso continuo. Ciertamente, puede y debe haber una mejoría de los productos existentes, pero también debe mejorarse el manejo de ellos, su disponibilidad y el aspecto administrativo de los programas de control de la población.

Pero no sólo debe ponerse atención a una mera acción en el control de la fertilidad, sino también a aquellos posibles cambios en la estructura social que permitan difundir la información y los servicios relevantes para la regulación de la fertilidad en una escala mucho mayor que la actual, porque el tiempo es el factor crítico. De cualquier forma, el crecimiento rápido parece ser algo inevitable en el futuro inmediato, en muchos países del orbe, entre los cuales debemos incluir a México.^{10, 11}

La estrategia del futuro

Los expertos mundiales piensan que los métodos actuales de regulación de la fertilidad han llegado tan lejos como es posible, pero una mayor efectividad de los mismos nunca podrá lograrse, a menos que haya cambios en la estructura básica de la sociedad. La discusión actual radica en si debe favorecerse el des-

arrollo social y económico, y entonces preparar la base motivacional para una mayor aceptación del control de la población, o bien trabajar aún más intensamente para mejorar y extender el programa de control de la población, con la esperanza de que en un futuro, ojalá no muy lejano, llegue el momentum de los anticonceptivos.

Como en la mayoría de las discusiones en que se apoyan dos extremos opuestos, con frecuencia la verdad escapa por la mitad del camino. Los expertos mundiales piensan que se debe cambiar la idea de que los programas de control de la población deben ser integrados a los programas generales de salud, por aquella otra en la cual una gran variedad de actividades encaminadas al desarrollo socioeconómico de las comunidades pueden servir como el vehículo para la extensión, la información y el uso de servicios relevantes al control de la fertilidad.^{1, 12} El polarizar la discusión entre el desarrollo económico y la planificación familiar, es totalmente irrelevante. El desarrollo económico y social implican necesariamente complejas interrelaciones con todos los aspectos de la población: fertilidad, mortalidad, migración, edad de los habitantes y otros. En algún punto de esta formulación tan amplia del programa, podría estar la respuesta ansiada.

REFERENCIAS

1. Kantner, J. F.: *From here to 2000: A look at the population problem*. J. Hopkins Med. J. 144: 18, 1979.
2. Kim, M. I.: *Age at marriage and fertility of women in three selected study areas in Korea, 1970*. Tesis, The Johns Hopkins University, Baltimore, 1972.
3. Korean Fertility Survey, 1974. First Country Report. National Bureau of Statistics of the Economic Planning Board and the Korean Institute for Family Planning, Seoul, 1977.
4. Pakistan Fertility Survey, 1975. First Report. Lahore, 1976.
5. Khan, A. y Sirageldin, I.: *Son preference and the demand for additional children in Pakistan*. Demography 14: 481, 1977.
6. Arthur, W. B. y McNicoll, G.: *Population and development in Bangladesh*. Pop. Devel. Rev. 4: 23, 1978.
7. Mauk, W. P. y Berelson, B.: *Conditions of fertility decline in developing countries, 1965-75*. Stud. Fam. Plann. 9: 89, 1978.
8. Westoff, C.: *The unmet need for birth control in five Asian countries*. International Fam. Plann. Perspect. Dig. 4: 9, 1978.
9. Cho, L. J.: *Fertility preference in five Asian countries*. International Fam. Plann. Perspect. Dig. 4: 2, 1978.
10. Bourgeois-Pichat, J. y Si-Ahmed, T.: *Zero population growth for developing countries in the year 2000: dream or reality*. Population (selected papers) No. 1: 1, 1978.
11. Frejka, T.: *The future of population growth*. Nueva York, The Population Council, 1973, p. 834.
12. Hull, T. H., Hull, V. J. y Singarimbun, M.: *Indonesia's family planning story: success and challenge*. Population Bull. 32: 44, 1977.

II. LA ESPERMATOGENESIS: UN MODELO PECULIAR DE DIFERENCIACION CELULAR

GRACIELA DELHUMEAU DE ONGAY*

En la búsqueda de un método racional de control de la fertilidad masculina a nivel testicular, surge de inmediato la idea de poder interrumpir, en forma voluntaria y reversible, la diferenciación de las células germinales, que culmina con la producción de espermatozoides. ¿Cómo hacerlo si la droga que se utilice puede afectar también a otras células? Este problema requiere ser atacado, al igual que se ha hecho con el de la quimioterapia contra el cáncer, en una forma lógica, como podría ser la identificación de las características metabólicas de las células germinales que sean diferentes de aquellas de las células somáticas. Saltan a la vista las modificaciones morfológicas tan dramáticas de las células germinales en el proceso de su diferenciación: la espermatogénesis.¹ Es de todos sabido que los espermatoцитos primarios presentan la profase de la primera meiosis, que es muy prolongada; los secundarios sufren una brevísima segunda meiosis y las espermátides constituyen células terminales, que no se dividen más, son haploides y culminan con el espermatozoide, que es expulsado a la luz del túbulo.

Son pues múltiples las características cuya evolución parece ser peculiar de las células germinales y que requieren de un estudio cuidadoso. En el presente trabajo se analizarán algunos aspectos del muy peculiar metabolismo energético de las células germinales, que presenta más similitudes con el de las células cancerosas que con el metabolismo energético de las células somáticas normales de mamífero.

Es muy posible que las características metabólicas peculiares de las células germinales estén condicionadas por su microambiente, ya que no sólo están encerradas dentro de los túbulos seminíferos, sino literalmente aisladas del resto del organismo por una barrera hematotesticular, creada por las células de Sertoli, que forran el interior de los túbulos. Estas células tienen uniones herméticas entre sí, que se forman a partir de la pubertad. Debido a esta situación, todo aquello que llega al intersticio por los vasos sanguíneos, debe forzosamente cruzar el citoplasma de las células de Sertoli para alcanzar las células germinales, a partir del estadio de espermatoцитos primarios.²

Es en función de su localización intratubular que las células germinales son hipóxicas,³ y es en función de la localización del testículo en el escroto que están expuestas a una temperatura varios grados inferior a la de las células del resto del organismo.⁴

En lo que se refiere al metabolismo energético, como se esquematiza en la figura 1, en la mayoría de las células el metabolismo de la glucosa a piruvato y de ahí a lactato ocurre sólo en condiciones de anaerobiosis, pues el objetivo de este paso es la reoxidación del nicotín-adenín-dinucleótido (NAD^+) que se redujo a NADH en un paso de la glicólisis. En estas condiciones, la cantidad neta de energía que se obtiene es pequeña: dos moléculas de trifosfato de adenosina (ATP) por mol de glucosa. Es mucho más ventajoso para una célula tener oxígeno y unas mitocondrias funcionales, pues entonces se suprime el paso de piruvato a lactato y el piruvato entra a la mitocondria, donde se oxida hasta CO_2 y H_2O , se reoxida el NADH por los sistemas de lanzadera, y se obtienen 36 ATP/mol de glucosa.

En el testículo, sin embargo, esto no sucede, y aun en presencia de oxígeno, parte del piruvato pasa a lactato en el proceso conocido como glicólisis aeróbica. ¿Cómo es posible que una célula use la vía glicolítica produciendo dos ATP, pudiendo utilizar sus mitocondrias y obtener 36 ATP por molécula de glucosa oxidada? Una posibilidad sería que esas mitocondrias no tuvieran plena capacidad para sintetizar ATP.

Para que la mitocondria funcione como organelo productor de energía en forma de ATP, es indispensable que a su membrana interna esté firmemente unida la enzima ATPasa. Esta sintetiza ATP al funcionar como bomba de protones hacia el interior. Si no puede hacerlo porque no se encuentre fija a la membrana, funciona en sentido contrario e hidroliza al ATP.⁵ Por técnicas de microscopía electrónica,⁶ es posible ver la ATPasa mitocondrial en forma de pequeñas esferas que forran la membrana interna de la mitocondria, como se ha estudiado extensamente en el hígado. En cambio, en mitocondrias obtenidas de testículo, las membranas muestran grandes porciones desnudas y sólo en pequeños sitios se distingue la ATPasa unida a la membrana. De hecho, con esta y algunas evidencias bioquímicas, hemos logrado discernir que una parte de la ATPasa mitocondrial de testículo está laxamente unida a la membrana.⁷

Sin embargo, al medir su capacidad de sintetizar ATP observamos que sí existe (cuadro 1), aunque al comparar las actividades de mitocondrias de hígado y de testículo, es posible ver que en hígado la relación entre la actividad de síntesis y la de hidrólisis es 30:1 y en testículo es sólo de 3:1. En ambos casos hubo sensibilidad a la oligomicina, el inhibidor clásico de ATPasa mitocondrial, aunque en grado diferente en el caso de la hidrólisis. ¿Para qué podría servir una ATPasa que aunque es capaz de sintetizar ATP, también lo hidroliza?

* División de Biología de la Reproducción. Unidad de Investigación Biomédica. Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social. El trabajo experimental fue desarrollado en colaboración con Marta E. Vázquez, Alicia Valadez y Graciela Gallardo.

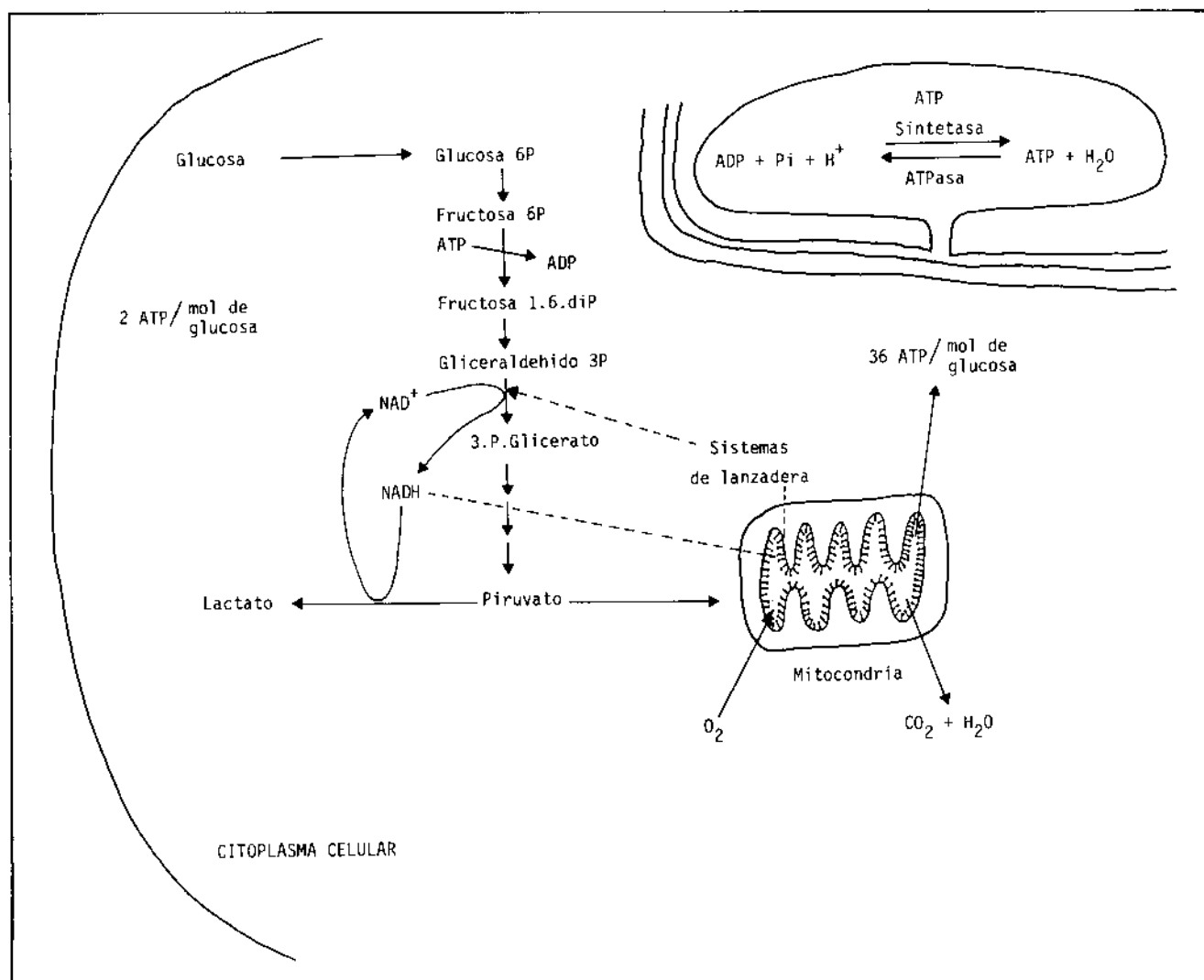


Fig. 1. Esquema parcial del metabolismo energético de una célula.

Cuadro 1. Actividades de síntesis e hidrólisis de ATP en mitocondrias intactas. (Promedio aritmético $\pm$ una desviación estándar).

Actividad enzimática*	Adiciones	Micromoles/10 min./mg. proteína	
		Testículo	Hígado
ATP sintetasa	Ninguna	1.45 $\pm$ 0.1	4.48 $\pm$ 0.3
	Oligomicina**	0.0	0.0
ATPasa	Ninguna	0.48 $\pm$ 0.02	0.16 $\pm$ 0.005
	Oligomicina**	0.35 $\pm$ 0.02	0.05 $\pm$ 0.003

* Medidas en presencia de succinato 12 mM.

** 0.6 μ g. oligomicina/mg. proteína.

Cuadro 2. Efecto de inhibidores de ATPasas sobre la producción de lactato por fragmentos de testículo de rata.

Adiciones	Anaerobiosis	Aerobiosis
	Nanomoles de lactato/hora/mg. de proteína	
Ninguna	212.9 ±9.8	79.7 ±13.5
Quercetina 0.164 mM (12 µg./mg. de proteína)	74 ±26.1	38.9 ±14.2
Oligomicina (2.5 µg./mg. de proteína)	189.3 ±9.5	245.2 ±33.4

Si por razones que desconocemos, la mitocondria no puede producir suficiente energía, las células germinales deben mantener la glicólisis muy activa para obtener su ATP, ya que sabemos que lo contienen en niveles muy elevados.⁸

Una de las enzimas marcapaso de la glicólisis es la fosfofructocinasa, que requiere de difosfato de adenosina (ADP) y de fosfatos inorgánicos (Pi) para ser activa, por lo que una función posible de una ATPasa podría ser la de sacrificar parte del ATP para producir ADP y mantener así activa la glicólisis. De ser esto cierto, cabría esperar que si se usa un inhibidor específico de ATPasas se observaría inhibición de la producción de lactato y, de hecho, esto es lo que se observa. La quercetina, que es un bioflavonide que inhibe ATPasas membranales, a partir de la pubertad inhibió en cerca de 50 por ciento la producción de lactato, ya sea en condiciones aeróbicas o aneróbicas (cuadro 2). En cambio la oligomicina, el clásico inhibidor de la ATP sintetasa mitocondrial, al bloquear totalmente la participación de la mitocondria, elevó la producción de lactato en condiciones aeróbicas a una concentración similar a la obtenida en condiciones anaeróbicas (cuadro 2).

Con todos los datos anteriores se puede concluir que las mitocondrias de testículo sí funcionan, aunque sólo parcialmente, en lo que respecta a parti-

cipar en la síntesis de ATP con aquellos complejos de ATPasa que, por definición deben encontrarse firmemente unidos a la membrana mitocondrial.

¿Y su ATPasa laxamente unida a la membrana? Sabemos que es sensible a la quercetina y que este inhibidor fue capaz de bloquear la producción de lactato en cerca de 50 por ciento, en todas las condiciones: anaerobiosis, aerobiosis, con o sin oligomicina (cuadro 3). Pudiera ser, pues, que la ATPasa laxamente unida a la membrana tuviera como función apoyar la glicólisis del citoplasma para que se obtenga el resto del ATP que necesitan las células germinales y que obviamente las mitocondrias no pueden producir en la concentración adecuada. De ser cierta esta hipótesis, ya no parecería tan incomprensible la existencia de dos tipos de ATPasa mitocondrial ni tan peculiar la morfología de las mitocondrias de testículo,⁹ cuyo gran espacio vacuolado no corresponde a la matriz, sino al espacio intermembranal y que presentan, en cambio, una matriz muy condensada. Será necesario trabajo ulterior para complementar el cuadro del peculiar metabolismo energético del epitelio germinal, cuyo conocimiento podría permitir plantear en forma racional el problema del control de la fertilidad masculina a nivel testicular.

Cuadro 3. Efecto de la quercetina y la oligomicina sobre la producción de lactato por fragmentos de testículo de rata.*

Fase gaseosa	Control %	Quercetina %	Oligomicina %	Quercetina + oligomicina %
Anaerobiosis	100	41.3	100	49
Aerobiosis	100	41.1	100	42

* Inhibidores agregados en las concentraciones indicadas en el cuadro 2.

REFERENCIAS

1. Clermont, Y.: *Kinetics of spermatogenesis in mammals: seminiferous epithelium cycle and spermatogonial renewal*. *Physiol. Rev.* 52: 198, 1972.
2. Neaves, W. B.: *The blood-testis barrier*. En: *The testis*. Johnson, A. D. y Gomes, W. R. (Eds.). Nueva York, Academic Press, 1977, vol. 4, p. 126.
3. Free, M. J.: *Carbohydrate metabolism in the testis*. En: *The testis*. Johnson, A. D., Gomes, W. R. y Van Demark, N. L. (Eds.). Nueva York, Academic Press, 1970, vol. 2, p. 125.
4. Korman, M.: *Development of the rectum testis temperature difference in the postnatal rat*. *J. Reprod. Fert.* 14: 427, 1967.
5. Pedersen, P.: *Mitochondrial adenosine triphosphatase*. *Bioenergetics* 6: 243, 1975.
6. Wainio, W. W.: *Mitochondrial structure and composition*. En: *The mammalian mitochondrial respiratory chain*. Nueva York, Academic Press, 1970, p. 1.
7. Delhumeau de Ongay, G.; Vázquez Memije, M. E.; Cárabez Trejo, A. y Gallardo Trillanes, G.: *Loose binding of testicular mitochondrial ATPase to the inner membrane*. XIth International Congress of Biochemistry, Toronto, 1979, p. 442.
8. Harkonen, M. y Korman, M.: *Energy metabolism of the normal and cryptorchid rat testis*. *J. Reprod. Fert.* 25: 29, 1971.
9. André, J.: *Contribution à la connaissance du chondriome. Étude de ses modifications ultrastructurales pendant la spermatogenèse*. *J. Ultrastruc. Res. Suppl.* 3: 1, 1962.

III. INTERFERENCIA CON LA MADURACION EPIDIDIMARIA DEL ESPERMATOZOIDE

ALEJANDRO REYES-FUENTES* y
MARÍA EUGENIA CHAVARRÍA-OLARTE*

El crecimiento logarítmico de la población universal, particularmente la contribución de los países subdesarrollados, ha establecido la necesidad urgente de generar nuevos métodos anticonceptivos que amplíen los recursos existentes. Esta necesidad se ha incrementado durante esta última década, particularmente debido a:

1. La creciente frecuencia con que se señala la presencia de efectos colaterales indeseables del uso prolongado de la píldora; 2. la elevada proporción de mujeres que abandonan el uso de los dispositivos intrauterinos y 3. la pobre aceptabilidad del uso de progestágenos de larga duración.

Estos hechos, concatenados con la idea de que los varones deben compartir la responsabilidad de planear la familia, han contribuido significativamente al progreso explosivo que la investigación básica relativa al funcionamiento del tracto genital masculino, ha tenido en los últimos años.

Los conocimientos actuales han permitido señalar la presencia de algunos sitios estratégicos "vía espermatozoide" que pueden ser utilizados como efectores de agentes anticonceptivos.¹ Se han propuesto siete en total, de los cuales cuatro implican la aplicación de los agentes anticonceptivos a la mujer, ya que están diseñados para interferir con el transporte y la capacitación del espermatozoide en el tracto genital femenino.² Los tres sitios restantes requieren que la terapéutica posible sea administrada al varón induciendo: a) inhibición de la espermatogénesis hasta caer dentro del margen de oligospermia que pudiera esperarse produjera esterilidad;³ b) inhibición de la adquisición de la habilidad fertilizante;⁴ c) inhibición de la maduración del espermatozoide durante su tránsito en el epidídimo.

Este último punto presenta como atractivo particular el que la maduración epididimaria comprende varios parámetros biofísico-químicos que podrían ser selectivamente afectados, tales como la adquisición de la capacidad fertilizante, el cambio en el patrón bioquímico de utilización de sustratos y el cambio en el patrón de movilidad.⁵ Tiene además las ventajas de que en esta última etapa la división celular se ha completado; por lo tanto se elimina la posibilidad de que el (los) agente(s) utilizados tuvieran un efecto mutagénico y además, siendo el epidídimo una estructura extragonadal, la posibilidad de interferir con el status hormonal se reduce considerablemente.

Antecedentes

Una vez concluida la espermiogénesis, el espermatozoide es transportado, aislado o bien en grupos, al través de los túbulos seminíferos, mediante la presión del fluido de la rete testis, sumándose a ésta la actividad ciliar de los ductos eferentes, que facilita el agrupamiento y transporte de las células hasta la porción inicial del conducto epididimario (*caput*). De esta manera se inicia el transporte del espermatozoide en este órgano, requisito esencial en todas las especies de mamíferos estudiadas, incluyendo al hombre, para que estas células adquieran la capacidad de penetrar al óvulo y fertilizarlo.⁶

Los espermatozoides de carnero, conejo, ericeto, toro, hombre y otras especies, adquieren esta capacidad de fertilizar durante su paso por el tercio medio del cuerpo del epidídimo.⁶ Como se mencionará después, la permanencia del espermatozoide en cualquier región del epidídimo, per se es suficiente para inducir cambios en el patrón de movilidad, pero no para iniciar el desarrollo de la habilidad fertilizante, lo cual requiere estrictamente la interrelación cambiante con el microambiente de los distintos segmentos epididimarios.

El epidídimo provee y mantiene un microambiente particular para el espermatozoide en cada uno de los segmentos anatómicos, estableciendo concentraciones de iones inorgánicos (Na^+ , K^+ , Zn^{++} , Ca^{++} , Mg^{++}) que aparentemente son indispensables para

* División de Bioquímica. Unidad de Investigación Biomédica. Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Cuadro 4. Cambios en el espermatozoide durante su maduración en el epidídimo.

Bioquímicos	Morfológicos	Fisiológicos
Fosfolípidos		Susceptibilidad al frío
Proteínas (no nucleares)	Membranas	Permeabilidad
Acido siálico/sialoproteínas	Membranas	Carga negativa
Coolesterol		
Agua y algunos electrólitos		Gravedad específica
Puentes S-S	Núcleo	
Puentes S-S	Fibras densas externas	Cambio en el patrón de movilidad
AMPc		
Carnitina		
Glicólisis y fructólisis <i>in vitro</i>		Utilización potencial de sustratos
	Acrosoma	
	Migración de la gota citoplásmica	

Modificada de Hamilton, D. W.¹⁰

la realización adecuada del proceso de maduración; secreta gliceril-fosforil-colina,⁷ ácidos siálicos,⁸ proteínas específicas⁹ y además es capaz de secretar y concentrar carnitina de la sangre periférica en contra de un gradiente importante.¹⁰ Este *milieu* es determinado y modulado por: a) la presencia del espermatozoide; b) la composición del líquido testicular y c) la acción, sobre el epitelio epididimario, de los andrógenos provenientes, tanto del líquido testicular como de la sangre que irriga los diferentes segmentos anatómicos (*caput*, *corpus* y *cauda*) del órgano en cuestión.⁸

La adquisición de la capacidad fertilizante por el espermatozoide depende de la presencia de concentraciones adecuadas de andrógenos, lo cual se demuestra porque se inhibe cuando se modifica el microambiente hormonal por castración o hipofisectomía.⁸

In vitro, los espermatozoides de la *rete testis* no son fértiles y tampoco adquieren esta capacidad mediante la incubación con las secreciones de la *cauda epididimaria*.⁶ Estas secreciones, por otra parte, parecen estar encaminadas a mantener la integridad funcional del espermatozoide durante su estancia en este segmento. El espermatozoide contenido en el *corpus epididimario* intacto, incubado durante 24 a 96 horas en presencia de testosterona, es capaz de fertilizar, mientras que el espermatozoide contenido en el *caput*, en condiciones similares no adquiere esta habilidad. Esto indica que la maduración del espermatozoide en el epidídimo involucra cambios

notables en estas células, fundamentalmente de orden bioquímico, morfológico y fisiológico, dependientes de la interacción entre el espermatozoide, el epidídimo y la concentración adecuada de andrógenos (cuadro 4).

Los cambios que ocurren durante la maduración incluyen algunos aspectos sobre los cuales conviene hacer hincapié, por la posibilidad de usarlos como blancos para la terapéutica reguladora de la fertilidad: 1. La estabilización de diferentes estructuras espermáticas mediante la oxidación progresiva de grupos SH;¹¹ 2. Las modificaciones en el metabolismo energético;¹² 3. los cambios en el patrón de movilidad;¹³ 4. la disminución del contenido de sialoproteínas y fosfolípidos del espermatozoide.⁸

Es concebible que cualquier modificación en estos parámetros pudiera interferir con la maduración del espermatozoide en el epidídimo y por lo tanto, con su capacidad fertilizante. A continuación se harán consideraciones sobre la posible inhibición de la fertilidad en el macho mediante la interferencia con alguno(s) de los parámetros enunciados.

Grupos SH

La presencia y papel de grupos SH expuestos en la membrana del espermatozoide ha sido recientemente explorada con amplitud.^{11,14-16} Estos grupos funcionales, además de su participación en el mantenimiento de la estructura normal de la membrana,^{10,17} están involucrados en el transporte activo de iones y

Cuadro 5. Características de los espermatozoides durante su paso al través del epidídimo.

Muestra	SH libres ¹ μmol/10 ⁸ cel.	Estructura β ²	Apolar ³
			Polar
<i>HUMANO</i>			
Eyaculado	0.87±0.11	19%	1.00
Caput	1.84±0.22	11%	
Cauda	1.30±0.30	14%	
<i>CONEJO</i>			
Eyaculado	0.45±0.08	28%	0.60
Caput	1.55±0.28	38%	0.85
Cauda	0.78±0.10	17%	0.63

Los números expresan el promedio ± una desviación estándar de ocho determinaciones diferentes.

¹ Calculados a partir de los datos de fijación de CFM.

² Reyes, A. y col.¹⁵

³ Mercado, E. y Rosado, A.²²

Modificado de Reyes, A. y col.¹¹

substratos,^{18,19} en el funcionamiento de sitios receptores membranales,²⁰ y en el reconocimiento e interacción celulares.²¹

Recientemente incorporamos al campo de los monitores fluorescentes el compuesto N-4-carboxi-3-hidroxi-fenilmaleimida (CFM) (sintetizado y proporcionado por el doctor Guillermo Carvajal, de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del I.P.N.), el cual cambia drásticamente sus propiedades fluorescentes¹⁴ al reaccionar selectivamente con grupos SH libres, fijos a proteínas o a estructuras membranales.

Mediante este monitor fluorescente se estableció que la maduración epididimaria del espermatozoide humano y del conejo, comprende una disminución drástica en el número de grupos SH expuestos en la superficie celular (cuadro 5). Además, se ha demostrado que el bloqueo irreversible con este compuesto, de aproximadamente la mitad de los grupos sulfhidrilo libres de la membrana del espermatozoide, coincide con la pérdida de su poder fertilizante (cuadro 6).

En el mismo cuadro es posible observar que los espermatozoides eyaculados tratados con CFM y después incubados *in utero* durante 18 horas sólo fertilizaron al 7.8 por ciento de los óvulos, en comparación con 82 por ciento de fertilización cuando se utilizaron espermatozoides eyaculados y capacitados *in vivo*, cuando se omitió el tratamiento con CFM. Lo anterior indica que el bloqueo de los grupos SH, además de inhibir la adquisición de la capacidad fertilizante, imposibilita al espermatozoide eyaculado para ser capacitado posteriormente mediante la in-

cubación en el tracto genital femenino.

Con estos resultados es posible afirmar que gran parte de las características funcionales del espermatozoide dependen de su riqueza en grupos sulfhidrilo libres, puesto que el bloqueo de estos grupos modifica los procesos de maduración epididimaria, habilidad fertilizante y susceptibilidad a la capacitación; y que el bloqueo irreversible de los grupos SH de la membrana del espermatozoide, por compuestos como la CFM o análogos, podría constituir un recurso importante para la regulación de la fertilidad en el macho.

Metabolismo energético y movilidad

Recientemente se ha demostrado que dosis bajas de α-clorhidrín (1-cloropropano-2,3-diol) (2.5-10 mg./Kg./día) inducen infertilidad reversible en la rata macho,²³ el carnero,²⁴ el puerco,²⁵ el criceto y el cobayo.²⁶

El mecanismo de acción de este compuesto no ha sido definido con precisión, pero aparentemente actúa durante el proceso de maduración epididimaria del espermatozoide, interfiriendo con los cambios metabólicos que ocurren durante esta etapa. Crabo y Applegren²⁷ demostraron la acumulación de α-clorhidrín radiactivo principalmente en la cauda del epidídimo; Reijonen y col.²⁸ y Kalla y Chohan²⁹ han demostrado que su efecto se lleva al cabo probablemente por la modificación del epitelio epididimario, dificultando así la realización de la interacción espermatozoide-epidídimo, lo cual explica parcialmente su acción antifertilizante.

Cuadro 6. Fertilización *in vitro* de óvulos de conejo por espermatozoides tratados bajo distintas condiciones experimentales.

Tipo de espermatozoides	Núm. de óvulos/ huevos segmentados	% de huevos segmentados	p < ³
Ninguno	23/0	0	
Eyaculados ¹	33/1	3.1	0.001
Eyaculados capacitados <i>in vivo</i>	49/40	81.6	N.S.
Cauda de epidídimo	30/24	80.0	N.S.
Eyaculados incubados con CFM, capacitados <i>in vivo</i> ²	38/3	7.8	0.001
Cauda de epidídimo incubados con CFM ³	29/2	6.8	0.001

¹ Los espermatozoides se agregaron al sistema de fertilización *in vitro* inmediatamente después del procedimiento de lavado inicial.

² Los espermatozoides fueron incubados diez minutos en una solución 10 mM de CFM y después lavados dos veces con solución de Brackett.²¹

³ Cuando se compara con los espermatozoides eyaculados capacitados *in vivo* o con los de cola de epidídimo por medio de la prueba de X².

Modificado de Reyes, A. y col.²¹

Mohri y col.³⁰ y Ford y col.³¹ han señalado que los espermatozoides de cauda de epidídimo de ratas tratadas con 2.5 a 10 mg./Kg./día de este compuesto, utilizan con menor eficiencia la fructosa y la glucosa que los espermatozoides empleados como testigos. Esta interferencia con la glicólisis está concatenada con disminución de los niveles de trifosfato de adenosina (ATP) y de la movilidad de estas células.^{31, 32} El área afectada en el esquema glicolítico parece ser la del metabolismo de las triosas fosfato, mediante la inhibición específica de la enzima gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa. La concentración de α -clorhidrín para inducir estos efectos *in vitro* en el espermatozoide es del mismo orden de magnitud que la encontrada en el ambiente epididimario de los animales tratados.³⁰

A pesar de las halagadoras perspectivas abiertas para el uso del α -clorhidrín como regulador de la fertilidad en el macho, la potencialidad de su aplicación en el humano se suprimió bruscamente, debido a que con dosis terapéuticas se observó, en primates, el desarrollo de efectos tóxicos, particularmente neurológicos.³³ No obstante, quedó claramente establecido que la interferencia con los cambios que caracterizan la maduración del espermatozoide en el epidídimo, desde el punto de vista del metabolismo glicolítico, proporciona un acceso adecuado para regular la fertilidad. Por estas razones, Ford y Waites⁴ estudiaron la posibilidad de interferir con esta vía metabólica mediante cloro-desoxi-azúcares, así como la repercusión que esta interferencia tuviera

sobre la movilidad y habilidad fertilizante del espermatozoide en la rata.

Los siguientes azúcares halogenados:

6,6' dicloro-6,6' didesoxisacarosa (6,6' DCDS),

6-cloro-6-desoxisacarosa (6 CDS),

6'-cloro-6'-desoxisacarosa (6' CDS),

6,1',6'-triclono-6,1',6'-tridesoxisacarosa (6,1',6' TCDS),

6-cloro-6-desoxiglucosa (6 CDG),

6-cloro-6-desoxifrutosa (6 CDF),

administrados por vía bucal durante cuatro o cinco días, suprimen reversiblemente la movilidad y la capacidad fertilizante de los espermatozoides obtenidos de la cauda del epidídimo. Este efecto tiene duración promedio de cuatro semanas, recuperándose la normalidad de estas funciones, seis semanas después de suspender la administración de los azúcares halogenados. Los animales tratados no mostraron cambios patológicos; particularmente, la conducta sexual no se vio afectada aun cuando se administraron dosis diez veces superiores a la dosis mínima efectiva. En contraste con el α -clorhidrín, estos compuestos sólo afectan al espermatozoide (cauda) cuando se administran *in vivo*, en forma directa o indirecta. Ford y Waites⁴ señalan que estos compuestos disminuyen la velocidad de utilización de la glucosa, el nivel de carga energética y el contenido de adenín-nucleótidos, tanto en los espermatozoides de la cauda como en los eyaculados (cuadro 7).

Los resultados farmacocinéticos iniciales indican que los compuestos mencionados son activamente

Cuadro 7. Glicólisis, niveles de ATP y fertilidad en espermatozoides de epidídimo (cauda) de ratas tratadas con clorodesoxiazúcares.

Grupo	Tratamiento μmoles/Kg./día	Glucosa → CO ₂ nmoles/10 ⁸ espermatozoides	ATP (%)	Ovocitos fertilizados (%)
I	Control	52(100)	18.5(100)	89
	6,6'-Dicloro-6,6'-Didesoxisacarosa			
II	120	14.9(28.7)	2.8(14.9)	32
III	240	2.8(5.3)	1.9(10.3)	0
	6-Cloro-6-Desoxisacarosa			
IV	240	1.4(2.6)	5.0(26.8)	0.1
	6'-Cloro-6'-Desoxisacarosa			
V	240	2.7(5.2)	2.5(13.4)	0

Los números expresan el promedio de cinco experimentos por duplicado con tres ratas en cada grupo.

Modificado de Ford, W. C. L. y Waites, G. M. H.⁴

metabolizados, y probablemente transformados en un intermediario activo en el epidídimo, motivo por el cual es de vital importancia identificar este intermediario para evaluar su eficiencia como regulador de la fertilidad del macho.

La acción antifertilizante reversible de estos compuestos ha quedado establecida en el ratón, la rata, el criceto, el conejo y recientemente, en el marmoset.³³ Estos primates (de fertilidad comprobada) se vuelven infértiles durante el periodo de tratamiento (3 meses), recuperando su fertilidad normal tres semanas después de suprimir el tratamiento.

Antiandrogénos y sialoproteínas

Prasad y col.³⁴ han propuesto la existencia de un umbral diferencial androgénico en tracto genital masculino, basados en estudios que demostraron que la terapia sustitutiva, en animales castrados, con dosis adecuadas límites de testosterona o dihidrotestosterona en cricetos, ratas y primates, es suficiente para preservar el peso y la actividad secretora de las glándulas accesorias, pero incapaz de preservar el funcionamiento normal del caput y de la cauda del epidídimo,⁸ particularmente en relación con el establecimiento de un microambiente adecuado para la maduración del espermatozoide en este órgano. Esta sensibilidad diferencial implica ostensiblemente que la cauda del epidídimo es el segmento anatómo-funcional con mayor requerimiento androgénico.

Prasad y col.,³⁴ Gloyna y Wilson³⁵ y Djöscand y col.³⁶ han iniciado el estudio del metabolismo de testosterona y dihidrotestosterona en los diferentes segmentos del tracto genital masculino, tanto *in vivo* como *in vitro*, para evaluar la participación de los

metabolitos resultantes en la estructura y función tanto del epidídimo como de las glándulas accesorias. Concomitantemente, Hansson y col.,³⁷ mediante autorradiografía, demostraron que la testosterona (³H), suministrada subcutáneamente a ratas macho maduras, no solamente tiene una incorporación preferencial a la cauda de epidídimo, sino que también es secretada al lumen de esta entidad. Es necesario señalar que el principal aporte de andrógenos a la cauda epididimaria proviene de la circulación sanguínea periférica, mientras que en el caput de este órgano se adiciona además la contribución de andrógenos del líquido testicular.⁶

Por otra parte, el equilibrio dinámico establecido entre los niveles de sialoproteínas (andrógeno-dependientes) en el plasma luminal y el espermatozoide, durante su etapa de maduración epididimaria,⁸ permitió al grupo de Srivastava postular que estas sialoproteínas están integradas a los mecanismos moleculares responsables de mantener al espermatozoide de conejo y macaco Rhesus "descapacitado" durante esta etapa de maduración.³⁸

Este equilibrio dinámico entre los niveles de sialoproteínas de la célula espermática y su ambiente se halla también cuidadosamente regulado por el umbral androgénico diferencial señalado, de manera que disminuciones pequeñas en la concentración androgénica total, incapaces de afectar el funcionamiento del testículo, y de las glándulas accesorias, son capaces de interferir drásticamente con el funcionamiento normal del epidídimo, particularmente con el desarrollo normal de la maduración del espermatozoide en ese órgano, posiblemente al través de la inhibición selectiva de la síntesis de glicoproteínas.

Estos aspectos moleculares permiten plantear el posible mecanismo de acción en los resultados obtenidos por Prasad y col.³⁹ en relación con la liberación de microdosis de antiandrogénos, específicamente acetato de ciproterona, a partir de módulos implantados subcutáneamente, lo cual induce disminución en la adquisición de la movilidad y de la capacidad fertilizante de los espermatozoides epididimarios (cauda) de la rata. Lo anterior ha sido reforzado⁴⁰ con los estudios histológicos y ultraestructurales de la cauda del epidídimo de ratas y macaco Rhesus tratados con acetato de ciproterona, los cuales demuestran involución de las células epiteliales, así como disminución significativa en los gránulos secretorios de las mismas, sin que las dosis utilizadas sean suficientes para afectar ninguno de los demás parámetros fisiológicos dependientes de andrógenos en el macho normal.

El éxito que los procedimientos enumerados pudieran tener está basado en: a) la mejor comprensión de los procesos biofísicoquímicos que se llevan al cabo en el epidídimo humano y su regulación endocrina; b) la determinación precisa de las dosis adecuadas, por ejemplo de antiandrogénos, bloqueadores de grupos SH y clorodesoxiazúcares, que interfieran específicamente con la interrelación epidídimo-espermatozoide sin modificar la función testicular o la de las glándulas accesorias ni interferir con la libido; c) la instrumentación de la tecnología necesaria para obtener módulos biodegradables que aseguren una liberación cuantitativa y regulada de los agentes hormonales y no hormonales involucrados; d) los estudios farmacocinéticos a largo plazo para evaluar los efectos secundarios de estos compuestos; y e) el que los agentes utilizados permitan una reversibilidad eficiente.

REFERENCIAS

- Briggs, M. H. y Briggs, M.: *Biochemical contraception. Prospects for human development*. Londres, Academic Press, 1976.
- World Health Organization: *Regulation of human fertility*. Proc. of a Symposium on Advances in Fertility Regulation organized by the W. H. O. in collaboration with the Ministry of Health of the U. S. S. R. (16-19 November, 1976). Diezfallus, E. (Ed.). Copenhagen, Scriptor, 1977.
- Frick, J. y Bartsch, G.: *Reversible inhibition of spermatogenesis by various steroidal compounds*. En: *Human semen and fertility regulation in men*. Hafez, E. S. E. (Ed.). Saint Louis, C. V. Mosby Co. 1976, p. 533.
- Ford, W. C. L. y Waites, G. M. H.: *A reversible contraceptive action of some 6-chloro-6-deoxy sugars in the male rat*. J. Reprod. Fertil. 52: 153, 1978.
- Bedford, J. M.: *Maturation, transport, and fate of spermatozoa in the epididymis*. En: *Handbook of physiology*. Sección 7: Endocrinology. Greep, R. O. y Astwood, E. B. (Eds.). Washington, American Physiological Society, 1975, vol. V, p. 303.
- Orgebin-Crist, M. C.; Danzo, B. J. y Davies, J.: *Endocrine control of the development and maintenance of sperm fertilizing ability in the epididymis*. En: *Op. cit. en*³, p. 319.
- Wallace, J. C.; Wales, R. G. y White, I. G.: *The respiration of the rabbit epididymis and its synthesis of glycerylphosphorylcholine*. Aust. J. Biol. Sci. 19: 849, 1966.
- Rajalakshmi, M.; Arora, R.; Bose, T. K.; Dinakar, N.; Gupta, G.; Thampan, T. N. R. V.; Prasad, M. R.; Anand-Kumar, T. C. y Moudgal, N. R.: *Physiology of the epididymis and induction of functional sterility in the male*. J. Reprod. Fertil. Suppl. 24: 71, 1976.
- Cameo, M. y Blaquier, J.: *Androgen-controlled specific proteins in rat epididymis*. J. Endocrinol. 69: 47, 1976.
- Hamilton, D. W.: *Structure and function of the epithelium lining the ductuli efferentes, ductus epididymidis, and ductus deferens in the rat*. En: *Op. cit. en*³, p. 259.
- Reyes, A.; Mercado, E.; Goicoechea, B. y Rosado, A.: *Participation of membrane sulphydryl groups in the epididymal maturation of human and rabbit spermatozoa*. Fertil. Steril. 27: 1452, 1976.
- Voglmayr, J. K.: *Metabolic changes in spermatozoa during epididymal transit*. En: *Op. cit. en*³, p. 437.
- Hoskins, D. D.; Brandt, H. y Acott, T. S.: *Initiation of sperm motility in the mammalian epididymis*. Fed. Proc. 37: 2534, 1978.
- Mercado, E.; Carvajal, G.; Reyes, A. y Rosado, A.: *Sulphydryl groups on the spermatozoa membrane. A study with a new fluorescent probe for SH groups*. Biol. Reprod. 14: 632, 1976.
- Reyes, A.; Mercado, E. y Rosado, A.: *Participación de grupos SH en la estructura y fisiología del espermatozoide humano*. En: *Perfiles de la bioquímica en México*. Mora, J.; Estrada, S. y Martuscelli, J. (Eds.). México, U.N.A.M. 1974, p. 263.
- Bedford, J. M. y Calvin, H. I.: *The occurrence and possible functional significance of -S-S-cross links into sperm heads, with particular reference to Eutherian mammals*. J. Exp. Zool. 188: 137, 1974.
- Velázquez, A. y Rosado, A.: *Cell polarography. I. Study of the surface characteristics of human spermatozoa*. Fertil. Steril. 23: 562, 1972.
- Vansteveninck, J.; Weed, R. I. y Rothstein, A.: *Localization of erythrocyte membrane sulphydryl groups essential for glucose transport*. J. Gen. Physiol. 48: 617, 1965.
- Sutherland, R. M.; Rothstein, A. y Weed, R. I.: *Erythrocyte membrane sulphydryl groups and cation permeability*. J. Cell Physiol. 69: 185, 1967.
- Rosado, A.; Huacuja, L.; Delgado, N.; Hicks, J. J. y Pancardo, R. M.: *Cyclic-AMP receptors in the human spermatozoa membrane*. Life Sci. 17: 1707, 1975.
- Reyes, A.; Mercado, E. y Rosado, A.: *Inhibition of capacitation and of fertilizing capacity of rabbit spermatozoa by blocking membrane sulphydryl groups*. En: *Recent advances in human reproduction*. Proc. of the First International Congress on Human Reproduction (Rio de Janeiro, November 11-14, 1974). Amsterdam, Excerpta Medica Int. Congr. Ser. 370, 1975, p. 322.
- Mercado, E. y Rosado, A.: *Structural properties of the membrane of intact human spermatozoa. A study with fluorescent probes*. Biochim. Biophys. Acta 298: 639, 1973.
- Ericsson, R. J. y Youngdale, G. A.: *Male antifertility compounds: structure and activity relationships of U-5897, U-15, 646 and related substances*. J. Reprod. Fertil. 21: 263, 1969.
- Brown, P. D. C. y White, I. G.: *Studies on the male antifertility drug 3-chloro-1,2-propandiol*. J. Reprod. Fertil. 32: 337, 1973.
- Johnson, L. A. y Pursel, V. G.: *Reversible infertility in male swine fed α -chlorohydrin*. J. Animal Sci. 34: 241, 1972.
- Lubicz-Nawrocki, C. M. y Chang, M. C.: *Onset and duration of infertility in hamsters treated with α -chlorohydrin*. J. Reprod. Fertil. 39: 291, 1974.

27. Crabo, B. y Applegren, L. E.: *Distribution of (¹⁴C) α -chlorohydrin in mice and rats*. J. Reprod. Fertil. 30: 161, 1972.
28. Reijonen, K.; Kormano, M. y Ericsson, R. J.: *Studies on the rat epididymal blood vessels following α -chlorohydrin administration*. Biol. Reprod. 12: 483, 1975.
29. Kalla, N. R. y Chohan, K. S.: *Sequential histopathological and biochemical events in rat caput epididymidis after α -chlorohydrin administration*. Exp. Pathol. 12: 19, 1976.
30. Mohri, H.; Suter, D. A. I.; Brown-Woodman, P. D. C.; White, I. C. y Ridley, D. D.: *Identification of the biochemical lesion produced by α -chlorohydrin in spermatozoa*. Nature 255: 75, 1975.
31. Ford, W. C. L.; Harrison, A. y Waites, G. M. H.: *Effects of the optical isomers of α -chlorohydrin on glycolysis by ram testicular sperm and the fertility of male rats*. J. Reprod. Fertil. 51: 105, 1977.
32. Brown-Woodman, P. D. C.; Mohri, H.; Mohri, T.; Suter, D. A. I. y White, I. G.: *Mode of action of α -chlorohydrin as a male antifertility agent*. Biochem. J. 170: 23, 1978.
33. Ford, W. C. L. y Waites, G. M. H.: *Chlorinated sugars: a biochemical approach to the control of male fertility*. Int. J. Androl. Suppl. 2: 541, 1978.
34. Prasad, M. R. N.; Rajalakshmi, M.; Gupta, G. y Karkun, T.: *Control of epididymal function*. J. Reprod. Fertil. Suppl. 18: 215, 1973.
35. Gloyna, R. E. y Wilson, J. D.: *A competitive study of the conversion of testosterone to 17 α -hydroxy-5- β -androstan-3-one (dihydrotestosterone) by prostate and epididymis*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 29: 970, 1969.
36. Djöseland, O.; Hansson, V. y Haugen, H. N.: *Androgen metabolism by rat epididymis. I. Metabolic conversion of ³H-testosterone in vivo*. Steroids 21: 773, 1973.
37. Hansson, V.; Weddington, S. C.; French, F. S.; McLean, W.; Smith, A.; Nayfeh, S. N.; Ritzén, E. M. y Hagenäs, L.: *Secretion and role of androgen-binding proteins in the testis and epididymis*. J. Reprod. Fertil. Suppl. 24: 17, 1976.
38. Srivastava, P. N. y Gould, K. E.: *Inhibition of the fertilizing capacity of rabbit spermatozoa by sialoproteins*. Contraception 7: 65, 1973.
39. Prasad, M. R. N.; Singh, S. P. y Rajalakshmi, M.: *Fertility control in male rats by continuous release of cyproterone acetate from subcutaneous silastic capsules*. Contraception 2: 165, 1970.

IV. LA REGULACION DE LA IMPLANTACION COMO METODO ANTICONCEPTIVO.*

JUAN JOSÉ HICKS-GÓMEZ†

Para que el proceso de implantación pueda llevarse al cabo en condiciones normales, se requiere que el tejido endometrial presente una serie de modificaciones fisiológicas y estructurales, que permitan la ade-

cuada diferenciación de zonas celulares que han sido denominadas "sitios de implantación".¹

Los cambios morfológicos y funcionales se inician desde las primeras horas de embarazo, antecediendo a la implantación por días o semanas, dependiendo de la especie animal.² Los dos tejidos principales que constituyen el endometrio se modifican: así, por ejemplo, en el estroma se presenta una diferenciación decidual,² la cual permitirá tanto la nutrición adecuada del embrión como la protección del útero en el caso de una posible invasión desorganizada del trofoblasto.³ Esta diferenciación celular se acompaña de eventos bioquímicos característicos⁴ y suficientemente diferentes al tejido no diferenciado, haciéndolo susceptible a la utilización de fármacos capaces de modificar su metabolismo.

Considerando que entre las diferencias metabólicas más importantes que presenta la célula decidual con respecto a la estromal se encuentra el aumento en la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas, los cuales son detectables de dos a cinco días antes de la implantación (rata, ratona, coneja), se han utilizado en condiciones experimentales agentes citotóxicos y antimetabolitos diversos.⁴ Sin embargo, los efectos colaterales indeseables que provocan estas sustancias, las hace inadecuadas en la terapéutica.

Ya que la diferenciación decidual y la formación del sitio de implantación se encuentran regulados hormonalmente, la Organización Mundial de la Salud ha propuesto tres áreas de investigación tendientes a regular la implantación.⁵ Todas ellas se hallan encaminadas a interrumpir la función lútea y, como consecuencia, a impedir que haya un adecuado desarrollo en las etapas de diferenciación, tanto del blastocisto como del tejido endometrial. A continuación, se analizan los mecanismos propuestos para inhibir o modificar el proceso de implantación (fig. 2).

Hipotálamo-hipófisis

Tanto la disminución en la secreción de hormona luteinizante, utilizando inhibidores de las hormonas hipotálamicas, como el aumento de su concentración plasmática debida a la administración de la hormona liberadora correspondiente, dan lugar a un efecto luteolítico durante el embarazo temprano,⁶ ya que se producen modificaciones críticas de los niveles de progesterona, estradiol, prolactina y hormona foliculo-estimulante, lo que se traduce en una asincronía hormonal, que a su vez conduce a una inadecuada adaptación del endometrio ante la futura implantación. Una vez que se ha llevado al cabo la fertilización del huevo, se considera que deben existir mecanismos precisos que permitan al conceptus informar al ovario que existe un embarazo y, como consecuencia, que debe continuar el funcionamiento del cuerpo lúteo.⁷

Se han propuesto varios mecanismos que expliquen el efecto luteotrófico del blastocisto, como por ejemplo el de que la presión mecánica que ejerce el huevo

* Este trabajo fue parcialmente financiado por un donativo de la Fundación Ford.

† División de Biología de la Reproducción, Unidad de Investigación Biomédica, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social.

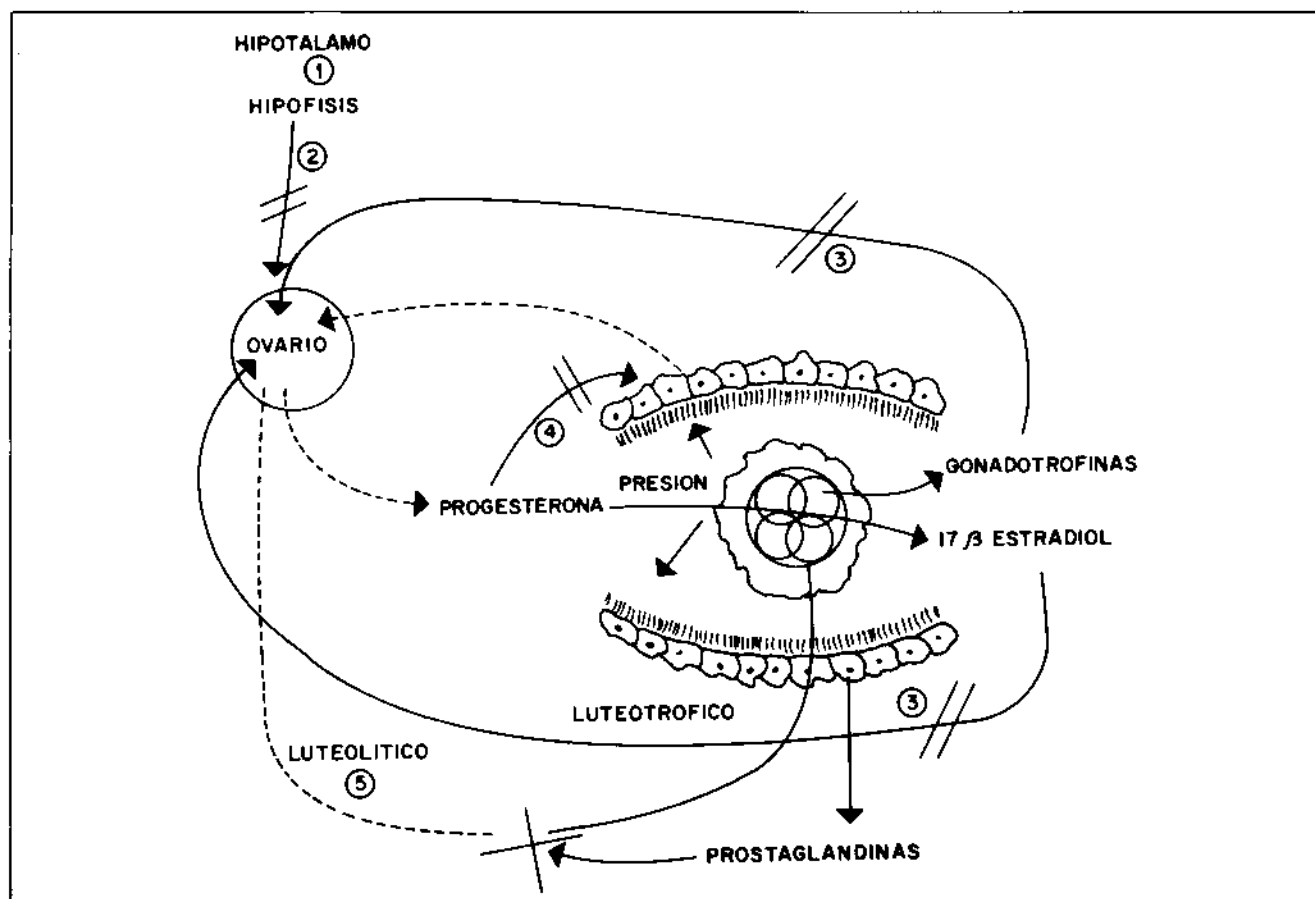


Fig. 2. Mecanismos propuestos para inhibir la función del cuerpo lúteo. 1) Utilización de hormonas hipotálamicas. 2) Anticuerpos contra unidad β de gonadotrofina coriónica. 3) Inhibición de factores luteotróficos de origen embrionario. 4) Disminución o inhibición de receptores uterinos a progesterona. 5) Inhibición del factor antiluteolítico de origen embrionario o uterino.

durante su tránsito por la cavidad tubaria, sea una de las primeras señales; desconociéndose la posible molécula mediadora en el proceso (huevo — presión — trompa — ovario) (fig. 2), esta hipótesis carece aún de sustento. Por otro lado, se ha demostrado que el blastocisto es capaz de "aromatizar" la progesterona presente en las secreciones tubarias y uterinas⁸ produciendo estradiol, el cual pudiera ser el agente trófico.⁷ Para que este proceso se lleve al cabo, se requiere que la progesterona sea transportada hacia el blastocisto por la proteína llamada blastocinina,² la cual aparece en los primeros días del embarazo, tanto en el tejido endometrial como en las secreciones tubarias.

La producción de gonadotrofinas de origen embrionario podría explicar también los procesos luteotróficos (fig. 2). Sin embargo, estas proteínas se detectan después del momento en que el cuerpo lúteo ya ha continuado con su función, y por lo tanto aún persisten dudas en cuanto a su participación durante la periimplantación.²

En animales que producen una luteolisina uterina, como la cobaya, la hamster, la puerca, coneja, rata

y oveja, la acción del blastocisto es esencialmente antiluteolítica, desconociéndose con precisión las características del factor que inhibe el proceso luteolítico. En la mujer y en la mona, se considera que se produce tanto una sustancia luteotrófica como un agente antiluteolítico,⁹ habiéndose detectado en la mujer aumento en la concentración de gonadotrofinas un día después de la implantación, lo cual estimula rápidamente la secreción de progesterona.¹⁰

Tomando en cuenta que algunas sustancias producidas por el blastocisto pudieran jugar un papel preponderante en el proceso de implantación y en el mantenimiento del cuerpo lúteo, se han considerado teóricamente susceptibles al ataque contraceptivo. Con este fin, se han utilizado como inmunógenos sustancias diversas de origen embrionario, como es el caso de la subunidad β de la gonadotrofina coriónica, a la cual ha sido necesario inducirle modificaciones en su estructura química, ya que hasta el momento, a pesar de los esfuerzos realizados, se obtiene una reacción cruzada en el humano con la hormona luteinizante, lo cual hace este método poco selectivo.⁵ Por otro lado, existiría la posibilidad de utilizar go-

nadotrofina coriónica tratada enzimáticamente, con el fin de eliminar parte de los carbohidratos de su molécula y obtener así una antihormona que compita con la gonadotrofina coriónica por los sitios receptores en el cuerpo lúteo. Se ha logrado obtener una importante inhibición *in vitro* de la estimulación de la adenilil-ciclase, enzima membranaral cuya acción explica que las células de la granulosa secreten progesterona. Sin embargo, ni las características inmunogénicas ni la vida media *in vivo* de estos compuestos han sido estudiadas por el momento, por lo cual este procedimiento no pasa de ser una perspectiva interesante.

Otra manera de interrumpir la implantación es actuar sobre los receptores a la progesterona en el endometrio (fig. 2). La interacción esteroide-receptor es un requisito definitivo para la diferenciación y mantenimiento del sitio de implantación. La interferencia con esta asociación molecular, que requiere de la presencia de grupos sulfihidrilos (SH), inhibe la implantación. Los grupos SH funcionantes se inhiben con metales (Cu^{++} , Zn^{++}), lo que explica uno de los mecanismos de acción de los dispositivos intrauterinos liberadores de cobre.¹¹

La síntesis del receptor a progesterona se encuentra bajo control hormonal, demostrándose que después de la ooforectomía, disminuye en forma importante la concentración de dicha proteína, en tanto que se la restablece mediante la administración de estrógenos. En contraste con el efecto estimulador de los estrógenos, la progesterona induce marcada disminución en el número de sus propios receptores. Tanto la síntesis de ácido ribonucleico (ARN) como la de proteínas parecen estar involucradas en la citada inducción en la producción del receptor de progesterona por estrógenos. El efecto supresivo de la progesterona se asocia con desaparición del receptor en el citosol uterino y puede dar como resultado una inhibición en la síntesis de ARN, con destrucción concomitante del mismo receptor por medio de enzimas proteolíticas.

Con el fin de manipular la concentración de receptores, se han utilizado progestinas sintéticas, las cuales competirían por él, pero no permitirían que se presentara el efecto regulador que la progesterona ejerce sobre el tejido endometrial. Se ha utilizado, por ejemplo, la 16- α -bromoacetoxiprogesterona, que es un agente alquilante y puede ser un potencial cancerígeno. Estudios recientes con otros compuestos indican que se pueden obtener antiprogestinas no tóxicas, para utilizarse en una sola administración durante el ciclo menstrual, lo cual lograría saturar los receptores a progesterona en el endometrio durante la fase proliferativa tardía. Por otro lado, de manera alternativa, también podrían utilizarse antiestrógenos, los cuales se administrarían inmediatamente después de la menstruación, logrando la inhibición del efecto que los estrógenos ejercen sobre la síntesis del receptor a la progesterona.

Una tercera forma de regular el funcionamiento del cuerpo lúteo se relaciona con las prostaglandinas. Se ha demostrado en diferentes especies, que la histerectomía se acompaña de un alargamiento de la vida del cuerpo amarillo, por lo que se piensa que el útero contenga un factor luteolítico que normalmente es liberado al final de la fase lútea. Por el momento hay evidencias en favor de que la luteolisina uterina sea la prostaglandina $\text{F}_{2\alpha}$, ya que induce luteolisis en la vaca, cobaya, hamster, yegua, mona, cerda, coneja, rata y oveja. En contraste, la luteolisina uterina no parece poseer papel significativo en la regulación de la función lútea en la mujer, ya que ni la administración de prostaglandina $\text{F}_{2\alpha}$ ni la histerectomía, influyen sobre la actividad del cuerpo lúteo de manera importante. Por otro lado, se ha demostrado que el ovario es capaz de producir su propia prostaglandina $\text{F}_{2\alpha}$ *in vitro*, por lo que la regresión del cuerpo lúteo inducida por prostaglandinas, podría ocurrir en el propio ovario. El mecanismo de acción propuesto para la prostaglandina $\text{F}_{2\alpha}$ es la inhibición directa de la activación de adenilil-ciclase por la hormona luteinizante.

Dentro de las diversas etapas necesarias en la secuencia de eventos que permitirán la posición fija del huevo en el endometrio, se requiere, en primer término, que el cigoto se oriente y establezca contacto con el epitelio endometrial, induciendo de esta manera, la adhesión y fusión membranaral.⁴ Para que esta primera etapa se pueda realizar, se requiere una estrecha relación y compatibilidad entre las superficies membranarales del cigoto y del endometrio.

Un mecanismo interesante para la regulación de la implantación, consiste en la posibilidad de impedir que la adhesión se lleve al cabo, bajo dos posibles enfoques. El primero, actuar directamente sobre el huevo modificando su superficie, utilizando anticuerpos contra zona pelúcida,¹² con lo cual se han obtenido resultados muy promisorios. El segundo, impedir que el proceso de adhesión se efectúe, modificando la superficie endometrial.

Como ya se mencionó, las células del tejido epitelial también manifiestan cambios morfológicos y funcionales *sui generis*, siendo en este caso las características de superficie las que destacan, ya que la función principal del epitelio endometrial en la implantación, se relaciona con la adhesión cigoto-endometrio.

La superficie epitelial en el sitio de implantación, presenta características de composición bioquímicas, así como polaridad, distintas a las del resto del endometrio,¹³ las cuales son indispensables para que el proceso de implantación se inicie. Dependiendo de la especie, se requieren horas, días o semanas de permanencia del cigoto en la cavidad uterina antes de que pueda implantarse, iniciándose este proceso hasta que las superficies del cigoto y del endometrio son complementarias, en carga y afinidad moleculares.

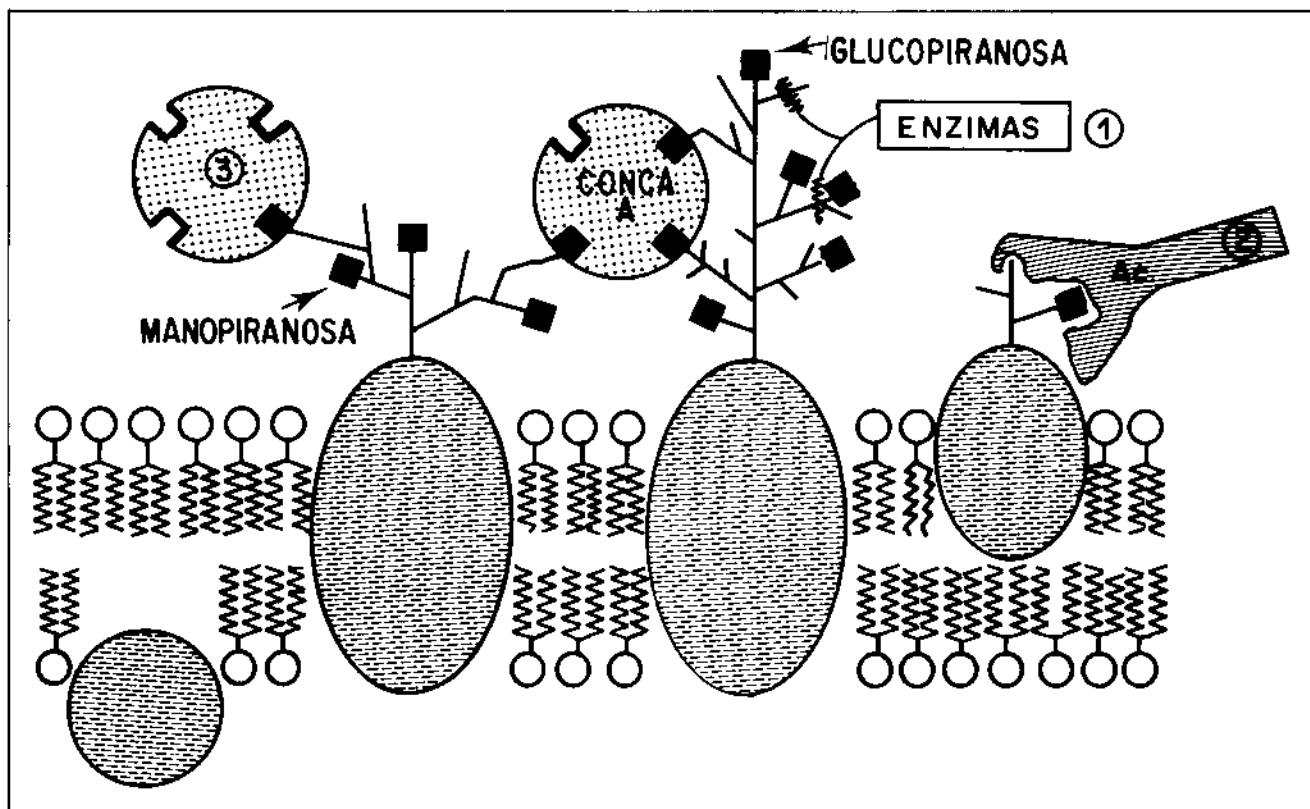


Fig. 3. Mecanismos propuestos para inhibir la interacción cigoto — epitelio endometrial (adhesión). 1) Enzimas líticas. 2) Anticuerpos contra antígenos de superficie. 3) Enmascaramiento de sitios de reconocimiento (carbohidratos) por medio de lectinas.

Recientemente ha podido demostrar el autor que los cambios de superficie endometrial pueden ser detectados utilizando pruebas de fluorescencia.⁴ Se ha utilizado la tetraciclina, que tiene la capacidad de fijarse al ion calcio unido a membrana. Los sitios de implantación en la rata, coneja, hamster y ratona, tienen menor capacidad de fijación del antibiótico y, como consecuencia, no presentan fluorescencia cuando se incide el tejido con luz ultravioleta. Se ha propuesto esta prueba como diagnóstica para detectar el sitio de implantación. Por otro lado, es una prueba que apoya las modificaciones membranales en el componente lipídico del sitio de implantación.

Con el objeto de alterar la superficie epitelial con fines anticonceptivos, se han considerado tres posibilidades (fig. 3). La primera de ellas ha sido tratar de utilizar anticuerpos contra antígenos de superficie característicos del sitio de implantación, o incluso contra la proteína llamada blastocinina.² Sin embargo, esta posibilidad no ha tenido gran éxito, ya que la diferencia antigénica parece no ser demasiado evidente por lo que se concluye ó que tal vez no exista un antígeno específico en el sitio de implantación.¹⁴

Una segunda posibilidad (fig. 3), es utilizar enzimas líticas que modifiquen la superficie endometrial, impidiendo así su reconocimiento por parte

del huevo. Se ha utilizado la neuroaminidasa la cual, administrada intraluminalmente, es capaz de modificar las características de superficie e impedir la implantación en el ratón.¹⁵

Recientemente, el autor ha propuesto un tercer enfoque:¹⁶ algunas proteínas (lectinas), al combinarse con carbohidratos específicos de membrana (α -manopiranosas y α -glucopiranosas)¹⁶ (fig. 3), impedirían el reconocimiento del huevo por el sitio de implantación (fig. 4). En efecto, se logra 100 por ciento de inhibición en la implantación, administrando concanavalina A los días 3 ó 4 de embarazo, a dosis de 5 μ g por vía intraluminal en la rata, la cual tiene su implantación el quinto día de embarazo.

Dado que este método podría tener perspectivas muy importantes, actualmente se están analizando las características de superficie de las membranas epiteliales del sitio de implantación, tanto por métodos bioquímicos como morfológicos. Por el momento, se ha demostrado, por medio de técnicas histoquímicas de alta resolución,¹³ que existe importante disminución en el grosor de la capa de glicoproteínas y de la carga de superficie, lo cual permite que la adhesión se lleve al cabo en forma efectiva.

Por último, no es posible descartar la participación

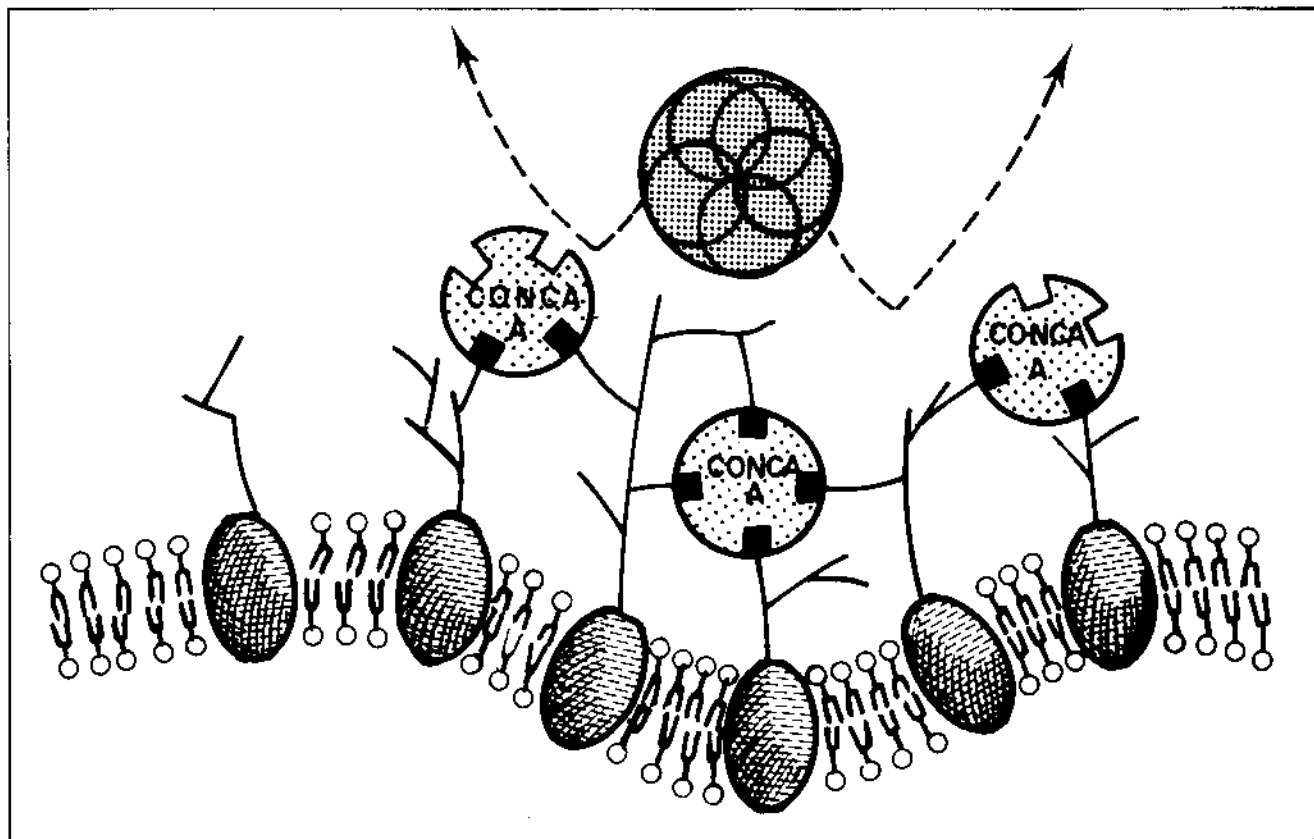


Fig. 4. Inhibición de la implantación por imposibilidad del blastocisto para reconocer el sitio de implantación (enmascarado con lectinas).

en la implantación de otras estirpes celulares, como es el caso de las células cebadas, las cuales aumentan su número en endometrio en los días 3 y 4 del embarazo en la rata.¹⁷ Debe recordarse que este tipo de células pueden producir heparina, histamina y serotonina y queda abierta a la especulación y, por supuesto, como una interrogante para el estudio de esta área de la biología, la posible participación de estas moléculas en la implantación.

REFERENCIAS

- Hicks, J. J.; González Zamudio, J. y Gil Recasens, M. E.: A fluorometric method to detect implantation sites in the rat. Exp. J. Zoology (En prensa).
- Collado, M. L.; Gil Recasens, M. E.; Castro Osuna, C. y Hicks, J. J.: Nuevos conceptos relacionados con la implantación. I. Periodo de preimplantación. Ginec. Obstet. Méx. 43: 63, 1978.
- Gil Recasens, M. E.; Collado, M. L. y Hicks, J. J.: Nuevos conceptos relacionados con la implantación. II. Reacción decidual. Ginec. Obstet. Méx. 44: 211, 1978.
- Gil Recasens, M. E.; Collado, M. L. y Hicks, J. J.: Nuevos conceptos relacionados con la implantación. III. Características bioquímicas. Ginec. Obstet. Méx. 44: 491, 1978.
- Aitken, R. J. y Harper, M. J. K.: New methods for the regulation of implantation. Contraception 16: 227, 1977.
- Beattie, C. W.; Corbin, A.; Cole, G.; Corry, S.; Jones, R. C.; Koch, K. y Tracy, J.: Mechanism of the postcoital contraceptive effect of LH-RH in the rat. I. Serum hormone levels during chronic LH-RH administration. Biol. Reprod. 16: 322, 1977.
- Sauer, M. J.: Hormone involvement in the establishment of pregnancy. J. Reprod. Fert. 56: 725, 1979.
- Hicks, J. J. y Collado, M. L.: Nuevos conceptos relacionados con la implantación. IV. Función del moco cervical y el fluido endometrial. Ginec. Obstet. Méx. 45: 51, 1979.
- Knobil, E.: On the regulation of the primate corpus luteum. Biol. Reprod. 8: 246, 1973.
- Hanson, F. W.; Powell, J. E. y Stevens, V. C.: Effects of HCG and human pituitary LH on steroid secretion and functional life span of the human corpus luteum. J. Clin. Endocr. Metab. 32: 211, 1971.
- Hicks, J. J.; Hernández Pérez, O.; Aznar, R. y Rosado, A.: Effect of intrauterine copper on the nucleic acids, polysome pattern and glycoprotein composition of the human endometrium. Amer. J. Obstet. Gynecol. 121: 981, 1975.
- Sacco, A. G.: Inhibition of fertility in mice by passive immunization with antibodies to isolated zonae pellucidae. J. Reprod. Fert. 56: 533, 1979.
- Salazar Rubio, M.; Gil Recasens, M. E.; Hicks, J. J. y González Angulo, A.: High resolution cytochemical study of uterine epithelial cell surface of the rat identified sites previous to blastocyst-endometrial contact. Arch. Invest. Méd. (Méx.) 11: 117, 1980.
- Bhatt, B. M. y Bullock, D. W.: Non-specific effects of passive immunization on implantation in the rabbit. J. Reprod. Fert. 54: 171, 1978.
- Porter, C. W.: Neuraminidase treatments and implantation in mice. Int. J. Fert. 20: 194, 1975.

16. Hicks, J. J. y Guzmán González, A. M.: *Inhibition of implantation by intraluminal administration of conca-valin A in mice*. Contraception 20: 129, 1979.
17. Brandon, J. M. y Bibby, M. C.: *A study of changes in uterine mast cells during early pregnancy in the rat*. Biol. Reprod. 20: 977, 1979.

V. BASES BIOQUIMICO-HORMONALES PARA LA SELECCION DE ANTICONCEPTIVOS PARA USO ORAL*

VICENTE CORTÉS-GALLEGOS†

El uso y la investigación clínica de esteroides sintéticos y semisintéticos relacionados con el campo de la endocrinología de la reproducción humana, tuvieron su inicio en nuestro medio en 1960.^{1,2} En los siguientes años, algunos compuestos hormonales estrogénicos y progestacionales fueron ampliamente investigados en clínica humana, dando oportunidad para entender un poco más la fisiología endocrina.³⁻¹²

Por aquella época, en el terreno de la anticoncepción oral, además de contar con la terapia combinada (estrógeno más progestágeno) descrita clásicamente por Pincus,¹³ se tenían otras dos alternativas: la terapia secuencial (estrógeno, 15 días; estrógeno y progesterona, 5 días);⁴ y la terapia exclusiva con progestágeno, sin participación estrogénica, a dosis bajas, conocida posteriormente como la "minipíldora".¹⁰ En esa etapa se ponía mayor énfasis, ya no en inhibir los mecanismos hormonales involucrados en el fenómeno de la ovulación, sino en asegurar el mejor control de la fertilidad, provocando cambios locales en las secreciones del tracto genital o en la morfología del endometrio.⁹⁻¹²

En la siguiente década, se manifestó la preocupación acerca de los efectos colaterales indeseables asociados al uso de esteroides sintéticos como anticonceptivos orales. Se investigaron ampliamente los trastornos metabólicos, vasculares, neoplásicos y neurológicos asociados a su empleo.¹⁴⁻²⁰ Surge entonces en el ámbito médico la meditación acerca de la magnitud relativa de los beneficios y riesgos a que se someten millones de mujeres sanas que se encuentran bajo esos tratamientos en casi todo el mundo. En otra etapa más, se puso a consideración la función de tales hormonas sintéticas en relación con los fenómenos biológicos locales, es decir, la capacidad de

unión o el mecanismo de competencia tisular provocado por las hormonas exógenas.^{21,22} De esa manera, se pudieron entender muchos de los cambios morfológicos y algunas enfermedades locales tradicionalmente atribuidas a esos compuestos.

Han pasado aproximadamente veinte años en que nuestra población ha estado recibiendo mestranol o etinilestradiol (EE-2),^{1,3,5,6} entre otros medicamentos esteroideos, sin que hasta la fecha exista información alguna acerca de su concentración y posible acumulación en los tejidos. Por tal razón se estableció un método para medir simultáneamente, en la sangre y el endometrio, la concentración de EE-2 en mujeres sometidas a tratamiento anticonceptivo oral, secuencial o combinado.

Diseño experimental

Pacientes

Cincuenta y dos mujeres fértiles, cuyas edades se hallaban entre 20 y 47 años, que asistían a los programas de planificación familiar del Hospital de la Mujer de la Secretaría de Salubridad y Asistencia y del Hospital de Ginecobstetricia (GC) del ISSSTF, aceptaron participar en el protocolo y quedaron agrupadas de la siguiente manera:

Grupo I. Veinticuatro mujeres de 18 a 39 años de edad, que recibían terapia anticonceptiva oral secuencial de mestranol (80 µg. más acetato de clormadinona (2 mg.) desde hacía seis hasta ochenta y cuatro meses.

Grupo II. Cinco mujeres con edades de 42 a 47 años, que habían recibido idéntica terapia que el grupo anterior, por espacio de dos a ochenta y dos meses.

Grupo III. Veintitrés mujeres que recibían terapia anticonceptiva oral combinada de etinilestradiol (30 µg.) y norgestrel (0.5 mg.), durante un lapso que varió de un mes a tres años.

A cada una de esas pacientes se les tomó simultáneamente una muestra de sangre periférica y una biopsia de endometrio, en diferentes días del pseudociclo menstrual. El procedimiento para el manejo de las muestras de sangre y tejido se encuentra descrito con detalle en publicaciones previas.²¹⁻²³

Medición de etinilestradiol

El estrógeno sintético fue aislado, identificado y purificado en la sangre y en el endometrio con sistemas de cromatografía.²⁴ El anticuerpo para EE-2²⁵ se usó a una dilución de 1:40 000. El criterio de confiabilidad de todo el procedimiento está descrito en el cuadro 8.

El análisis estadístico fue llevado al cabo con la prueba "t" de Student de dos colas, no pareada; los valores expresados en el texto y los cuadros representan la media $\pm$ una desviación estándar.

Resultados

Terapia secuencial

La concentración de EE-2 en plasma y endometrio

* Este trabajo fue auspiciado parcialmente por el Fideicomiso IMSS-Ford Foundation.

† División de Biología de la Reproducción. Unidad de Investigación Biomédica. Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Cuadro 8. Medición tisular de etinilestradiol*

(Criterio de confiabilidad)

Recuperación de EE-2- ³ H (%)	Después de extracción y cromatografía:	
	Plasma	78±11
	Endometrio	73±9
Sensibilidad	El porcentaje de unión para 10 pg. de EE-2 fue diferente del cero al nivel de 95% de confianza.	
Especificidad	Mestranol y 17 β -estradiol cruzaron en menos del 0.1%.	
Exactitud	250 pg. de EE-2 agregados al ensayo proporcionaron:	
	Plasma	188±16
	Endometrio	208±31
Precisión (%)	Coefficiente de variación	Intraensayo: 6.6 (n=6) Interensayo: 13.9
Interferencia no específica	H ₂ O, buffer y solventes: <10 pg. (n = 10)	
	Plasma: <10 pg. (n = 10)	
	Tejidos no endocrinos: 36 ± 3 (pg./g. tejido húmedo) (n = 28).	

* El anticuerpo EE-2, RG-17 fue gentilmente proporcionado por el Dr. C.E. Cook, Research Triangle Park, North Carolina.

ocasionada por la terapia secuencial (grupo I) no mostró gran variación a lo largo del periodo de observación ($P>0.05$). El cuadro 9 muestra los valores del EE-2 en ambas mitades del pseudociclo menstrual. Para el grupo II, la concentración media de EE-2 en sangre fue similar ($P>0.05$) a la obtenida en pacientes de menos de 40 años (grupo I); en cambio, la concentración media en el endometrio fue menor y estadísticamente diferente ($P<0.05$) en el grupo II (mujeres de más de 40 años) que en el de las del grupo I (cuadro 10).

Terapia combinada.

El cuadro 11 señala la concentración media del estrógeno sintético en ambas mitades del pseudociclo menstrual. Cuando se analizaron los valores en función del tiempo de duración de cualquiera de las terapias anticonceptivas, no se encontró correlación significativa entre los valores de EE-2 circulante y del concentrado en el endometrio. Se observó gran diferencia de concentración de EE-2 en sangre y

Cuadro 9. Concentración media de etinilestradiol causada por los anticonceptivos orales. Terapia secuencial.*

(Promedio aritmético $\pm$ una desviación estándar).

Concentración	Pseudociclo menstrual	
	1a. mitad	2a. mitad
Plasma (pg./ml.)	989±94	1 053±675
Endometrio** (μ g./g.)	3.55±2.1	5.89±1.7

* Mestranol, 80 μ g.

** Tejido húmedo.

Cuadro 10. Acumulación de etinilestradiol debida a la administración de mestranol de la terapia secuencial. Dos grupos de edad diferente.

Edad	Etinilestradiol	
	Menos de 40 años	Más de 40 años
Sangre (pg./ml.)	1 021 ± 140	1 017 ± 197
Endometrio* (µg./g.)	4.72 ± 1.9	0.94 ± 0.64

* Tejido húmedo.

endometrio cuando se compararon las dos terapias (cuadro 12).

Comentarios

Existe en el mercado gran variedad en la formulación de los anticonceptivos orales, especialmente en lo que a concentración de estrógenos se refiere, pero no existe un criterio para decidir sobre la prescripción de los mismos. Por comparación con estudios farmacológicos realizados en animales y tomando como referencia la dosis por kilogramo de peso, el clínico selecciona las dosis para ser administradas en mujeres, buscando obtener los mismos cambios a nivel de los efectores (epitelio vaginal, epitelio endocervical, endometrio).⁴ Estos ensayos biológicos han sido de mucha utilidad para conocer las dosis útiles desde el punto de vista clínico, pero lamentablemente no señalan una relación directa entre la dosis administrada de un compuesto y su concentración plasmática o tisular.

Este trabajo ofrece un punto de vista diferente, ya que se analizan simultáneamente las concentraciones de EE-2 en el plasma y en el endometrio de mujeres que estaban ingiriendo dos anticonceptivos diferentes. Estos tratamientos interrumpen los procesos fisiológicos locales del ciclo menstrual ovulatorio²¹ y

Cuadro 12. Concentración media de etinilestradiol causada por los sistemas de tratamiento secuencial y combinado.

Terapéutica	Etinilestradiol	
	Sangre	Endometrio*
Secuencial ⁺ (N = 24)	1 021 ± 140 (pg./ml.)	4.72 ± 1.9 (µg./g.)
Combinada ⁺⁺ (N = 23)	83 ± 16 (pg./ml.)	0.089 ± 0.013 (µg./g.)

⁺ Mestranol, 80 µg.

⁺⁺ Etinilestradiol, 30 µg.

* Tejido húmedo.

también anulan la relación exponencial que existe entre las concentraciones plasmáticas y endometriales de las hormonas ováricas endógenas.²² No se observó un verdadero fenómeno acumulativo de EE-2 en la sangre o en el endometrio, si se toma en consideración el tiempo tan prolongado de administración del estrógeno exógeno ya que, aparentemente, tanto en el plasma como en el endometrio, existe cierta capacidad de unión entre el esteroide y las proteínas, la cual si es definitivamente más elevada en la terapia secuencial. La diferencia tan marcada entre el EE-2 concentrado en el endometrio de las mujeres de menos de 40 años y en el del pequeño grupo de más de 40 años que estaban bajo terapia secuencial, sugiere que aquéllas tienen mayor capacidad de unión por el estrógeno que estas últimas. No es posible afirmar categóricamente que este fenómeno tenga relación con la mayor incidencia de cáncer endometrial que se ha observado en mujeres de menos de 40 años sometidas a ese tipo de tratamiento.²⁰

La cantidad de progestágeno administrada en la última parte de la terapia secuencial no ejerce efecto antiestrogénico alguno, ya que los valores de EE-2 en ambas mitades del pseudociclo menstrual son similares. Por otro lado, los cambios secretorios observados en el endometrio de las pacientes, después de varios años de terapia secuencial,²⁶ no reflejan el alto contenido tisular de EE-2. Claramente, hay mayor contenido de EE-2 en el endometrio que en el plasma en las poblaciones aquí estudiadas; el estrógeno sintético se concentra diez veces más en sangre y, más de cincuenta veces, en el orden de microgramos, en el endometrio de las mujeres tratadas con compuestos secuenciales, que en aquellas que reciben tratamientos combinados.

Ante tal panorama, estamos en la obligación de buscar mejores criterios para prescribir los anticonceptivos orales, aprovechar el vasto conocimiento de

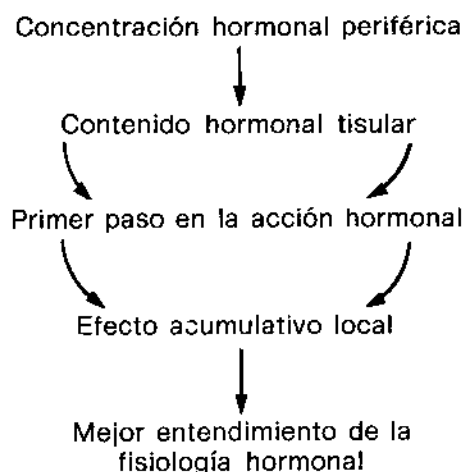
Cuadro 11. Concentración media de etinilestradiol causada por los anticonceptivos orales. Terapia combinada.*

Concentración	Pseudociclo menstrual	
	1a. mitad	2a. mitad
Plasma (pg./ml.)	72 ± 7	95 ± 25
Endometrio** (ng./g.)	82 ± 14	96 ± 13

* Etinilestradiol: 30 µg.

** Tejido húmedo.

Cuadro 13. Función de las hormonas circulantes en los fenómenos biológicos locales.



la fisiología para entender la función de las hormonas circulantes en los fenómenos biológicos locales, (cuadro 13) y buscar otras soluciones más simples y prácticas para el control de la fertilidad.

REFERENCIAS

- Martínez Manautou, J.: *El uso de estrógenos de acción prolongada en menopáusicas*. Ginec. Obstet. Méx. 15: 574, 1960.
- Martínez Manautou, J.: *El uso de 6-metil-delta-hidro-cortisona en ciclos anovulatorios*. Ginec. Obstet. Méx. 16: 141, 1961.
- Martínez Manautou, J.; Alvarado Zamora, R. y Cortés Gallegos, V.: *Estudio y valoración de un nuevo compuesto estrogénico sintético*. Prensa Méd. Méx. 6: 272, 1962.
- Cortés Gallegos, V. y Martínez Manautou, J.: *Tratamiento del síndrome menopáusico (Estudio comparativo)*. III Reunión Anual. Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. 1962, p. 59.
- Gutiérrez Nájara, A.; Cortés Gallegos, V. y Martínez Manautou, J.: *Estudio morfológico y funcional del ovario con el uso de antioovulatorios y Pergonal*. V Reunión Anual. Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. Ixtapan de la Sal. 1964, p. 57.
- Cortés Gallegos, V.; Giner Velázquez, J. y Martínez Manautou, J.: *Tratamiento del síndrome menopáusico mediante la terapia secuencial de estrógenos y progestágenos*. Medicina (Méx.) 96: 276, 1965.
- Martínez Manautou, J.; Cortés Gallegos, V. y Rudel, H. W.: *Inducción e inhibición de la ovulación*. Excerpta Méd. 107: 13, 1965.
- Martínez Manautou, J.; Giner Velázquez, J.; Cortés Gallegos, V.; Casasola, J.; Aznar, R. y Rudel, H. W.: *Fertility control with microdoses of progestogen*. Proc. VI Panamerican Congress of Endocrinology. México. Excerpta Méd. 99: 157, 1965.
- Cortés Gallegos, V.; Maqueo Topete, M.; Aznar Ramos, R. y Martínez Manautou, J.: *Antiestrogenism of two progestagens*. Proc. VI Panamerican Congress of Endocrinology. México. Vuysje, P. H. (Ed.). The Netherlands, Excerpta Medica Foundation. 1965, p. E171.
- Martínez Manautou, J.; Cortés Gallegos, V.; Aznar, R.; Casasola, J. y Rudel, H. W.: *Low doses of progestogen as an approach to fertility control*. Fertil. Steril. 17: 49, 1966.
- Martínez Manautou, J.; Giner Velázquez, J.; Cortés Gallegos, V.; Aznar, R.; Rojas, B.; Gutiérrez Nájara, A. y Rudel, H. W.: *Daily progestogen for contraception: a clinical study*. Brit. Med. J. 2: 730, 1967.
- Gutiérrez Nájara, A.; Márquez Monter, H.; Cortés Gallegos, V.; Giner Velázquez, J. y Martínez Manautou, J.: *Presence of corpus luteum as evidence of ovulation in women treated with low doses of chlormadinone acetate*. Ainer. J. Obstet. Gynecol. 102: 1018, 1968.
- Pincus, G.: *The control of fertility*. Nueva York, Academic Press, 1965.
- Drill, V. A.: *Some metabolic actions and possible toxic effects of hormonal contraceptives in animals and man*. Acta Endocrinol. Suppl. 185: 169, 1974.
- Velasco Campos, M.; Cortés Gallegos, V.; Machado, J.; Aznar, R. y Gallegos, A. J.: *EEG abnormalities found in healthy women under contraceptive medication. I. Short term studies*. Clin. Electroencephalogr. 3: 129, 1973.
- Velasco Campos, M.; Aznar, R.; Gallegos, A. J.; Velázquez, X. y Cortés Gallegos, V.: *EEG abnormalities found in healthy women under contraceptive medication. II. Long term studies*. Clin. Electroencephalogr. 5: 61, 1974.
- Fechner, R. E.: *Breast cancer during oral contraceptive therapy*. Cancer 26: 1204, 1970.
- Baum, J. K.; Holtz, F.; Bookstein, J. J. y Klein, E. W.: *Possible association between benign hepatomas and oral contraceptives*. Lancet 2: 926, 1973.
- Craig, J. M.: *The pathology of birth control*. Arch. Pathol. 99: 233, 1975.
- Silverberg, S. G. y Makowski, E. L.: *Endometrial carcinoma in young women taking oral contraceptive agents*. Obstet. Gynecol. 46: 503, 1975.
- Porias, H.; Sojo, I.; Carranco, A.; González Martínez, R. y Cortés Gallegos, V.: *A simultaneous assay to quantitate plasma and endometrium hormone concentrations*. Fertil. Steril. 30: 66, 1978.
- Porias, H.; Carranco, A.; Sojo, I.; González Martínez, R.; Cervantes, C.; Parra, A. y Cortés Gallegos, V.: *Endometrial and plasma hormone concentrations in women under contraceptive therapy*. Obstet. Gynecol. 52: 703, 1978.
- Cortés Gallegos, V.; Gallegos, A. J.; Sánchez Basurto, C. y Rivadeneyra, J.: *Estragen peripheral levels vs. estrogen tissue concentration in the human female reproductive tract*. J. Steroid Biochem. 6: 689, 1975.
- Cortés Gallegos, V.; Carranco, A.; Sojo, I.; Navarrete, M.; Cervantes, C. y Parra, A.: *Accumulation of ethinyl estradiol in blood and endometrium of women under oral contraceptives: the sequential therapy*. Fertil. Steril. En prensa.
- Cook, C. E.; Tallent, C. R. y Christensen, H. D.: *Antigens from synthetic and natural estrogen: formation by conjugation with protein through a thiopropionic acid link*. Life Sci. 14: 1075, 1974.
- González Angulo, A. y Salazar, H.: *Pathology of the reproductive system, breast, and liver in women during hormonal contraception*. En: Uterine contraction. Josimovich, J. B. (Ed.). Nueva York, John Wiley and Sons, Inc. 1973, p. 343.