

La investigación de la biología de la reproducción en el Instituto Mexicano del Seguro Social. (Continuación)

III. PERIODOS CRITICOS HORMONALES Y LA REGULACION DE LA FERTILIDAD

VICENTE CORTÉS-GALLEGOS *

Gracias a la visión y a la creatividad de Gregory G. Pincus en la Worcester Foundation,¹ millones de mujeres real o aparentemente sanas están ahora sometidas a la acción de hormonas anticonceptivas durante todos los días de un ciclo y por muchos ciclos, con el fin de controlar su fertilidad.

En reconocimiento a Charles W. Lloyd, Worcester Foundation.

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

Pero al paso del tiempo se ha cobrado conciencia de los riesgos,²⁻⁸ que han sido motivo de extensa investigación en los laboratorios de la División de Fisiología Gonadal de la Unidad de Investigación Biomédica del Centro Médico Nacional, con la colaboración de los clínicos de instituciones como el Hospital de la Mujer, SSA; el Hospital de Gineco-Obstetricia Gonzalo Castañeda, ISSSTE y del Hospital de Gineco Obstetricia N° 2 del Centro Médico Nacional (IMSS).

El conocimiento de las bases funcionales de la fertilidad es vasto, pero se ha requerido la exploración de ciertos periodos criticos hormonales para esclarecer, entre otros, los siguientes puntos: 1) el tiempo de exposición a los anticonceptivos *vs.* la

susceptibilidad a los mismos; 2) la eficacia de estos compuestos *vs.* su seguridad, al través del ciclo menstrual normal.

El desarrollo folicular

Después del quinto mes de la vida fetal la corteza del ovario humano contiene un grupo celular bien diferenciado —el aparato folicular— el cual estructural y funcionalmente contiene los elementos más importantes tanto para la ovogénesis como para la estereoidogénesis durante la vida fértil.⁹ Bajo la acción de la hormona estimulante del folículo (FSH) y de la hormona luteinizante (LH), se activan el crecimiento y desarrollo folicular y la maduración de uno de los folículos, que alcanza la diferenciación y la superficie del ovario.¹⁰ Durante este proceso se sintetizan diversas hormonas esteroideas; entre los productos principales están estradiol 17 β (E-2), 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) y androstenediona (A).¹¹ A la vez, en la sangre periférica se observa una concentración progresivamente creciente, tanto de E-2 como de 17-OHP, desde el inicio del ciclo ovulatorio.¹² En mujeres con infertilidad funcional se observa un fenómeno acíclico sin cambios en la concentración del E-2 plasmático;¹³ tampoco ocurren variaciones progresivas de 17-OHP en ovarios sin desarrollo folicular.¹⁴ Parece ser, por lo tanto, que el mecanismo funcional involucrado en el desarrollo folicular se inicia en una etapa muy temprana del ciclo.

Este planteamiento estaría apoyado por la observación clínica del "escape ovulatorio" que presentan mujeres que comienzan la terapia anticonceptiva 72 horas después de iniciado el ciclo menstrual.¹⁵ En favor de que el lapso inicial del ciclo menstrual es crítico para la decisión de los futuros eventos fisiológicos está la falta de respuesta de la actividad ovárica al estímulo con FSH, LH y hormona coriónica gonadotrófica en mujeres que se encontraban bajo tratamiento con metranol desde el inicio del ciclo.¹⁶

Diseño experimental

Cinco pacientes con ciclos menstruales regulares, de 20 a 37 años de edad, que asistían a una consulta de endocrinología, aceptaron participar en esta investigación. Durante un ciclo control registraron su temperatura basal (GTB) y en sangre periférica se midieron FSH, LH, E-2 y progesterona (P-4), con metodología previamente descrita.¹⁷ En el siguiente mes recibieron un estrógeno semisintético por vía bucal, a razón de 160 μ g/d durante tres días, exactamente a partir del principio del ciclo, efectuándose los mismos estudios que en el ciclo control (fig. 1). Durante el tratamiento, la longitud del ciclo se alargó por ocho días a expensas de la primera parte del ciclo; la GTB fue bifásica y el detalle termogénico muy parecido al del ciclo control. No se inhibió la máxima liberación de FSH ni de LH, aunque es notable una

serie de pulsos de ambas hormonas hipofisarias —entre el 5º y 10º del ciclo tratado—, como procurando restaurar la función ovárica; por otro lado, la máxima concentración de E-2 periovulatorio no fue diferente. Al medirse la concentración total de P-4 bajo el área claramente definida de la fase prostestacional, en el ciclo tratado hubo una reducción de más de 60 por ciento. Además, las biopsias de endometrio (4/5) se informaron como secretores irregulares y con insuficiencia prostestacional, datos que pudieran hostilizar la nidación.

La fase periovulatoria

El intervalo entre la maduración completa del folículo dominante y su ruptura para la liberación del óvulo es desconocido. Es un periodo crítico, en el que hay una señal hormonal —el claro aumento de progesterona— del folículo ovárico antes de la liberación del óvulo.¹⁸ Ocurrido el fenómeno de la ovulación se presenta la posibilidad de que se realice la fertilización,¹⁹ siempre y cuando no cambien localmente las características físico-químicas del moco cervical, de tal manera que lo hagan inadecuado para la penetración del espermatozoide.²⁰

La historia de la intercepción entre el óvulo y el espermatozoide por medios hormonales que pudieran actuar localmente fue iniciada en nuestro país por el grupo de Jorge Martínez-Manautou hace ya muchos años.²¹⁻²⁴ Esta idea se originó al estudiarse la actividad anticonceptiva de algunos prostágenos sintéticos sin asociación estrogénica, en dosis bajas (acetato de clormadinona, 0.5 mg) diarias, ininterrumpidas y que no bloqueaban al eje hipotálamo-hipófisis-ovario y por lo tanto no interferían con la ovulación ni con el patrón menstrual, aunque sí modificaban físico-químicamente la secreción endocervical. Pero más tarde, no sólo la clormadinona sino otros análogos acetilados en el carbono 17 fueron retirados del mercado por inducir nódulos mamarios en el perro beagle.²⁵ Han pasado aproximadamente 20 años de esa experiencia; ha surgido una nueva tecnología y ha habido progreso en el conocimiento de la función de las hormonas circulantes en los fenómenos tisulares del aparato reproductor femenino.²⁶⁻²⁹

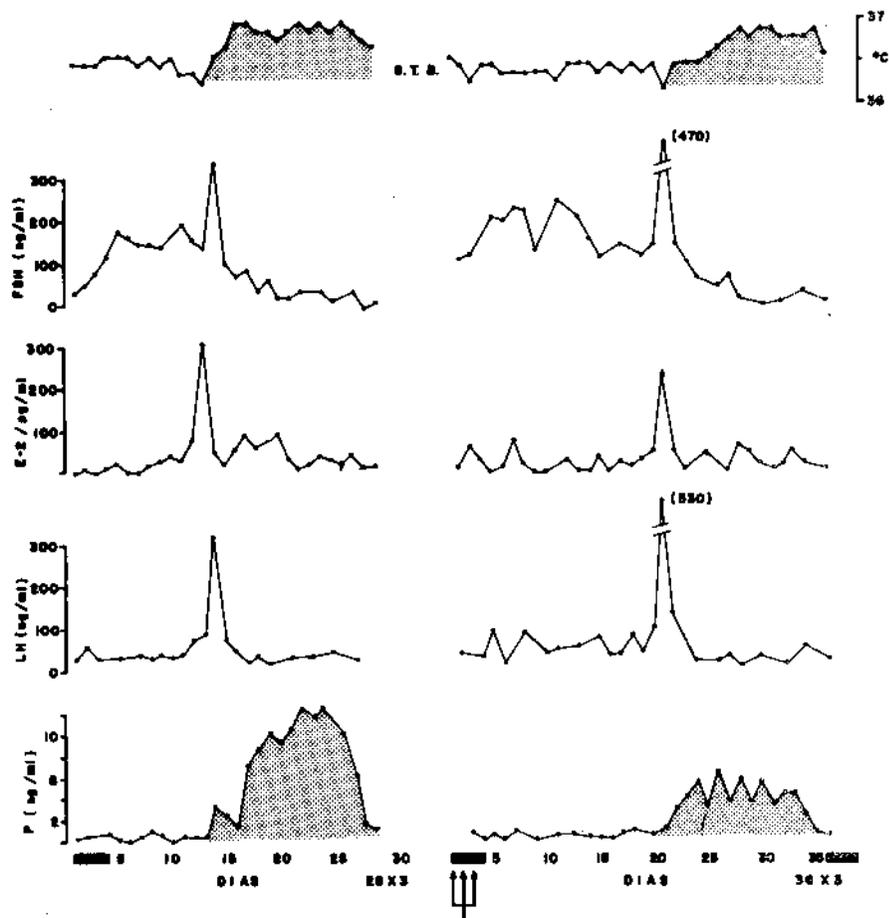
Se conoce la contribución de los estrógenos circulantes en el hiperestrogenismo tisular,²⁶ así como el hecho de que el endometrio, como tejido receptor a hormonas, mantiene un patrón de concentración cualitativamente similar al de la sangre periférica a lo largo del ciclo menstrual;²⁷ también se conoce la pérdida de la relación entre el componente hormonal plasmático y el endometrial, que es provocada por el efecto competitivo de hormonas esteroideas exógenas.²⁸

En este punto cabe mencionar el fenómeno de asociación-disociación entre esteroide y proteína, de importancia no sólo para el transporte en el plasma sino a nivel celular.²⁹

Gracias al avance de la investigación del autor

con varias fórmulas y esquemas de hormonas esteroideas se ha logrado caracterizar al acetato de parametasona (AP)* en sus acciones hormonales

Fig. 1. Efectos clínicos y endócrinos provocados por un estrógeno semisintético (RS-1037) administrado durante los tres primeros días del ciclo menstrual.



y farmacológicas en algunos aspectos de biología de la reproducción.^{17,30,31} Resulta particularmente interesante la asociación competitiva entre corticosteroide y estrógeno, en la concentración cíclica¹⁷ y tónica³⁰ de E-2, así como en presencia de un estrógeno exógeno;³¹ esta actividad antagónica al estrógeno representaría un efecto local deseable.

Diseño experimental

Participaron en esta investigación cinco mujeres postmenopáusicas de 46 a 56 años de edad, que habían presentado su menopausia por lo menos dos años antes de solicitar consulta por síntomas climatéricos. Ninguna exhibía problemas orgáni-

cos del tracto genital ni alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos. Debido a sus trastornos vasomotores aceptaron el esquema de administración de esteroides que se les propuso. En la primera fase recibieron diariamente AP + mestranol (6 mg + 80 µg) durante diez días, por vía bucal. A continuación se les indicó un intervalo de descanso durante diez días. En la segunda fase recibieron únicamente 80 µg diarios de mestranol durante diez días. Se obtuvieron muestras diarias de moco cervical, células vaginales y sangre periférica de cada persona durante ambas fases, estudiándose el porcentaje de arborización³² y de células cornificadas,³³ así como la concentración en sangre de etinil-estradiol (EE-2).^{34,35} Los resultados se presentan en la figura 2.

Moco cervical. Durante la primera fase las muestras fueron escasas y densas y el fenómeno de arborización nunca excedió 20 por ciento o 31 por ciento si se considera una desviación estándar. En cambio, dicha secreción fue filante y abun-

* La potencia del acetato de parametasona (6α-fluoro, 11β, 17α, 21-trihidroxi-16α-metil-1,4-pregnadiona-3,20-diona) equivale a un tercio de la dexametasona y es considerado como un corticosteroide de acción prolongada.

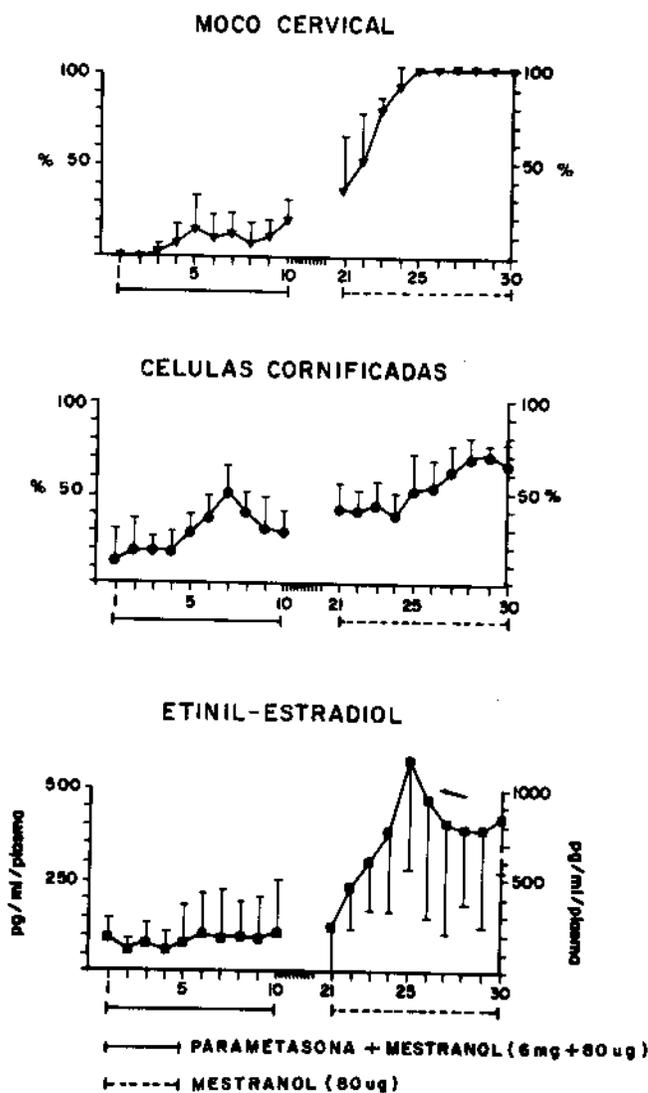


Fig. 2. Efectos clínicos y endocrinos del acetato de parametasona en un grupo de cinco mujeres postmenopáusicas. Los puntos representan el promedio aritmético \pm una desviación estándar.

dante y el fenómeno de arborización de más de 50 por ciento, 48 horas después de la administración del estrógeno solo.

Citología vaginal. En nueve de diez observaciones realizadas en la primera fase del índice cariopictórico fue menor de 40 por ciento; en la segunda, seis de diez observaciones revelaron más de 50 por ciento de células cornificadas.

Concentración de etinil-estradiol. Solamente en uno de diez casos la concentración de EE-2, se encontró por arriba de 100 pg/ml durante el tratamiento con la combinación de corticosteroide y estrógeno, lo que contrasta notablemente con las concentraciones de 239 a 1136 pg/ml en la fase de ad-

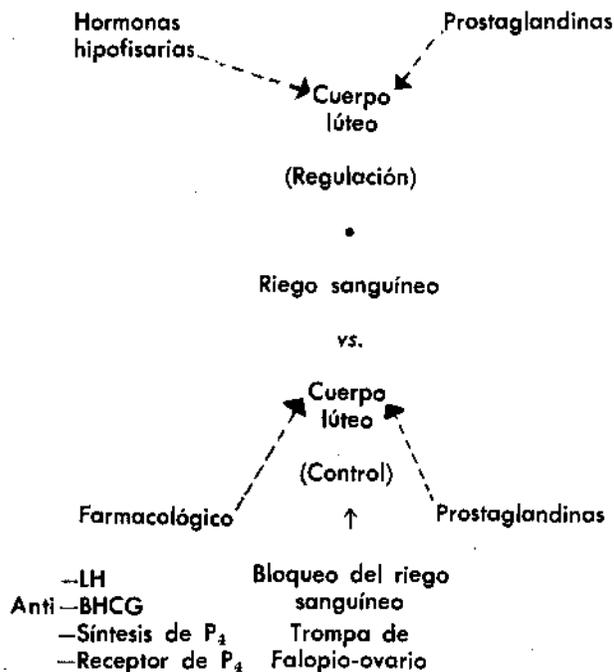
ministración del estrógeno solo. Con base en esta observación, es evidente la actividad antagonista al estrógeno ejercida localmente por el acetato de parametasona, particularmente sobre las características físicas del moco cervical. Compuestos de tal capacidad farmacológica, administrados localmente a mucho menores dosis, que modifican las cualidades físico-químicas del moco cervical al grado de interferir con la penetración espermática, sin que su concentración en la sangre comprometa la fisiología endocrina de la menstruación, se encuentran bajo estudio en el laboratorio del autor.

Control natural y farmacológico del cuerpo lúteo

Una vez efectuada la ruptura del folículo ovárico dominante, los capilares de la teca proliferan extraordinariamente y penetran la lámina basal. Las células de la granulosa presentan cambios morfológicos llamados de luteinización, en que se combinan las células tecales, de capilares, fibroblastos y otras, para dar lugar al *corpus luteum*, el compartimiento anatómico responsable de la producción de hormonas esteroideas sexuales durante la fase postovulatoria.³⁶ El periodo funcional de esta estructura es 14 ± 2 días; en forma espontánea —aparentemente— se suspende su funcionalidad, a no ser que la hormona coriónica gonadotrófica del trofoblasto prolongue su secreción interna.³⁷ En esta regresión cíclica participan el sistema nervioso central —hormonas hipofisarias—, el riego sanguíneo-conexión vascular tipo portal entre el útero y el ovario, que serviría para enviar una sustancia o sustancias a la circulación y que pudiera regular la síntesis de progesterona³⁸ y las prostaglandinas (PGS). Estas últimas tienen una función importante en los procesos reproductivos, particularmente en los fenómenos biológicos locales (cuadro 1).³⁹ Existen evidencias en subprimates de que las PGS ejercen las siguientes funciones: a) Controlan la secreción y liberación de FSH y LH; b) participan en los procesos de la ruptura folicular ovárica, independientemente del fenómeno de luteinización; c) regulan la función periódica del ovario, ya que la producción uterina de PGS actúa directamente en el cuerpo lúteo, provocando fenómenos anatómicos y funcionales regresivos.⁴⁰

Por otro lado y tratándose fisiológicamente de efectos estímulo-respuesta, en los últimos diez años se ha establecido firmemente que el citosol de los tejidos hormonodependientes contiene un componente llamado receptor hormonospecifico. Este receptor citosólico posee las mismas propiedades físico-químicas en especies diferentes, incluyendo al hombre, lo que recientemente se ha demostrado en el caso del receptor a progesterona.⁴¹ De tal forma, a la fecha se dispone de un panorama casi completo de los procesos funcionales de aquellos componentes más importantes que regulan la fertilidad, desde la participación de estructuras cerebrales altamente especializadas hasta la respues-

Cuadro 1. Papel de las hormonas circulantes en los fenómenos biológicos locales.



ta local, con la inducción de un receptor hormonal que manifestará la respuesta final de ese proceso tan complicado.

Desde el punto de vista farmacológico parecería que una vez iniciado el periodo crítico postovulatorio y la formación del cuerpo lúteo, se tendrían varias alternativas, incluyendo las PGS para controlar la función de esa estructura biológica (cuadro 1); las referencias ³⁹ y ⁴² se recomiendan para obtener mayor información.

En la década de los setenta el uso de PGS (PGE₂) en la fase lútea para valorar su posible efecto uterotrópico y luteolítico, fue definitivo en el primer caso y nulo en el segundo.^{43,44} Se conoció más tarde que el fracaso en obtener un efecto luteolítico se debió, entre otras razones, a la vía de administración intravenosa empleada, ya que sí existe tal cuando se administra la PG en la circulación directa al ovario.⁴⁵ Otros compuestos hormonales —oximetolona, estradiol, gestágenos—, antagonistas a la síntesis de progesterona, se han empleado pero a dosis 50 o 200 veces mayores de las usadas clínicamente por día, con lo que se logra inducir un sangrado menstrual prematuramente,³⁹ pero con hipofuncionalidad crónica de hipotálamo, hipófisis, ovario y útero.

En la búsqueda de un compuesto luteolítico —antiprogesteroa endógena— se presentan resultados preliminares logrados con un producto hormonal de síntesis, halogenado en posición 6, acetilado en C-17 y con efectos locales característicos de un progestágeno a la dosis de 0.1 mg.

Diseño experimental

Se estudiaron cuatro pacientes con ciclos menstruales regulares y con edad de 19 a 32 años, que

Cuadro 2. Efectos clínicos del SH-9.0999P en el ciclo menstrual ovulatorio.

Pacientes	Dosis total (mg)	Duración del ciclo		Progesterona en plasma **	
		Control	Tratamiento	(ng/ml) Control	Tratamiento
1	2.4	28.2 ± 0.2*	23	106	42 (39)
2	2.4	30.0 ± 0.3	25	109	39 (35)
3	2.8	29.0 ± 0.5	24	114	53 (46)
4	4.4	29.4 ± 0.4	34	110	102 (-9)

* Error estándar.

** Concentración de P-4 total en fase lútea.

() % de supresión.

asistían a una consulta de endocrinología. En su ciclo control asistieron al laboratorio tres veces en días diferentes de la fase proliferativa y diariamente a partir del ascenso de la temperatura basal, para medición de la concentración de progesterona en sangre periférica.¹⁷ Durante el siguiente ciclo recibieron el compuesto (SH-9.0999P), a razón de 0.4 mg cada 12 horas por vía bucal, 72 horas después de que la curva térmica señalara la ocurrencia de ovulación, hasta que clínicamente hubiera indicios de goteo o sangrado uterino. El cuadro 2 presenta, en forma preliminar, los detalles del estudio.

En tres de las cuatro mujeres se observó acortamiento de la longitud del ciclo hasta por cinco días y con disminución de P-4 circulante por abajo de 50 por ciento, usando una dosis total no mayor de 2.8 mg de la hormona sintética.

Estos resultados han sido obtenidos en mujeres con esterilidad permanente por ligadura tubaria, por lo que no estaban expuestas al advenimiento de un embarazo no planeado. Como para estudios previos, se plantea la posibilidad de que este mecanismo también operase cuando hubiere ocurrido fertilización, en cuyo caso, el efecto se ejercería sobre el cuerpo lúteo del embarazo; no es posible investigar este punto en nuestro medio. Ha de tenerse en cuenta que además del posible control de la secreción de P-4 del cuerpo lúteo se provoquen cambios morfológicos en el endometrio,⁴⁶ que lo hagan no receptivo, en última instancia, al óvulo fertilizado.

Comentarios

Puesto que no hay sociedades ideales no existe tampoco un anticonceptivo ideal. Este concepto, aunado a la ya establecida farmacología clínica de varios compuestos hormonales con diseño clínico diferente, así como una distinta dosificación, podrían en un momento dado ofrecer interés para su futura aplicación, probada su eficacia y uso práctico. Se sabe del riesgo de enfermedades tromboembólicas, que aumentan con la administración diaria de estrógenos en los anticonceptivos orales.⁴⁷

Los periodos críticos hormonales estudiados abren otras posibilidades inquietantes y con menos riesgo de dosis diarias elevadas, no sólo de estrógenos, sino de las hormonas en general. Se hace mención de reguladores fisiológicos locales —uso de estrógenos en tres días exclusivamente, el posible efecto local de reguladores fisiológicos competitivos tisulares de los corticoesteroides y de la administración durante sólo cinco o siete días, de compuestos antiprogesterona endógena *vs.* dosis diarias de estrógeno más progesterona o compuestos cuya dosis masiva parenteral provoca otra serie de efectos indeseables.

Por otro lado, hay que recordar que además, el desarrollo de otro u otros métodos requiere de una mayor espera y financiamiento; también se debe tomar muy en serio la escasez actual de apoyos para entrenamiento académico y de financia-

miento. Quizá los comentarios aquí emitidos y las bases funcionales para la regulación de la fertilidad, ofrezcan otra proyección, en un futuro cercano, para beneficio de la sociedad.

REFERENCIAS

1. Diczfalusy, E.: *Gregory Pincus and steroidal contraception: A new departure in the history of mankind*. J. Steroid. Bioch. 11:3, 1979.
2. Taylor, H. B.: *Oral contraceptives and pathological changes in the breast*. Cancer 28:1389, 1971.
3. Vessey, M. P.: *Oral contraceptives and breast neoplasia: A retrospective study*. Brit. Med. J. 3:719, 1972.
4. Baum, J. K.; Holtz, F.; Brookstein, J. J. y Klein, E. W.: *Possible association between benign hepatomas and oral contraceptives*. Lancet 2:926, 1973.
5. Drill, V. A.: *Some metabolic actions and possible toxic effects of hormonal contraceptives in animal and man*. Acta Endocrinol. Suppl. 185:169, 1974.
6. 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. 5:51, 1974.
7. Silverberg, S. G. y Makowski, E. L.: *Endometrial carcinoma in young women taking oral contraceptive agents*. Obstet. Gynecol. 46:503, 1975.
8. Technical Report Series No. 619: *Steroid contraception and risk of neoplasia*. Ginebra, W. H. O. 1978.
9. Lloyd, C. W.: *The ovaries*. En: *Textbook of endocrinology* (4a. ed.). Williams, R. H. (Ed.). Filadelfia, W. B. Saunders Co. 1968, p. 459.
10. Ross, G. T.; Cargille, C. M.; Lipsett, M. B.; Rayford, P. L.; Marshall, J. R.; Strott, C. A. y Rodbard, D.: *Pituitary and gonadal hormones in women during spontaneous and induced ovulatory cycles*. Rec. Prog. Horm. Res. 25:1, 1970.
11. Short, R. V.: *Ovarian follicular fluid steroid concentration*. J. Endocrinol. 23:401, 1962.
12. Cortés-Gallegos, V.: *Fisiología ovdrica I*. Arch. Invest. Méd. (Méx.) 4:29, 1973.
13. López-Gómez, G.; Martínez Zurita, F.; Bedolla Tovar, N. y Cortés-Gallegos, V.: *Estrogen peripheral concentration and the induction of ovulation*. Fertil. Steril. 29:216, 1978.
14. Cortés-Gallegos, V.: *A new index to predict ovulation in the human*. Int. J. Fertil. 18:93, 1971.
15. Sturtevant, F. M. y Wait, R. B.: *Escape ovulation and unplanned pregnancy*. Contraception 3:133, 1971.
16. Gutiérrez-Najar, A. J.; Cortés-Gallegos, V. y Martínez Manautou, J.: *Estudio morfológico y funcional del ovario con el uso de antiovdulatorios y Pergonal*. Memorias. V Reunión Anual, Soc. Mex. Nutr. Endocr. 1964, p. 57.
17. Cortés-Gallegos, V.; Gallegos, A. J.; Bedolla Tovar N.; Cervantes, C. y Parra, A.: *Effect of paramethasone acetate on ovarian steroids and gonadotropins. I. Normal menstrual cycle*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 41:215, 1975.
18. Cortés-Gallegos, V.; McCracken, J. A.; Lloyd, C. W. y Weisz, J.: *Progesterone production by the ovary of the testosterone-sterilized rat treated with an ovulatory dose of LH and the normal, proestrous rat*. Endocrinology 89:878, 1971.
19. Lloyd, C. y Leatham, J. H.: *Fertilization, implantation and pregnancy*. En: *Human reproduction and sexual behaviour*. Lloyd, C. W. (Ed.) Filadelfia, Lea & Febiger. 1964, p. 102.
20. Tyler, E. T.: *Post-coital tests*. En: *Sterility*. Tyler, E. T. (Ed.) Nueva York, Blakiston Division, Mc Graw-Hill Book Co. 1951, p. 101.
21. 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.
22. 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.

23. 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.
24. Gutiérrez-Nájara, A.; Márquez Monter, J.; 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*. Amer. J. Obstet. Gynecol. 102:1018, 1968.
25. Berliner, V.: *Pharmacological models in contraceptive development*. Acta Endocr. (Copenh) Suppl. 185:261, 1974.
26. Cortés-Gallegos, V.; Gallegos, A. J.; Sánchez Basurto, C. y Rivadeneyra, J.: *Estrogen peripheral levels vs. estrogen tissue concentration in the human female reproductive tract*. J. Steroid Biochem. 6:689, 1975.
27. Porias, H.; Sojo, I.; Carranco, A.; González Martínez, R. y Cortés-Gallegos, V.: *A simultaneous assay to quantify plasma and endometrium hormone concentrations*. Fertil. Steril. 30:66, 1978.
28. 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.
29. Cortés-Gallegos, V.; Bedolla Tovar, N. y Sojo Aranda, I.: *Métodos de competencia esteroide-proteína y su aplicación en la fisiología endocrina*. Rev. Med. IMSS. 12:230, 1973.
30. Cortés-Gallegos, V.; Alonso Uriarte, M. E.; Espinosa Said, L.; Cervantes, C. y Parra, A.: *Effect of paramethasone acetate on women with secondary amenorrhea: a preliminary report*. Fertil. Steril. 29:402, 1978.
31. Cortés-Gallegos, V.; Carranco, A.; Sojo, I.; Alonso R. y Valenzuela-Duriet, P.: *Effect of paramethasone acetate upon estrogen action*. Fertil. Steril. 37:402, 1982.
32. Cohen, M. R.; Stein, I. F. y Kaye, B. M.: *Spinnbarkeit, a characteristic of cervical mucus; significance at ovulation time*. Fertil. Steril. 3:301, 1952.
33. Papanicolaou, G. N.: *New procedure for staining vaginal smears*. Science-95:438, 1942.
34. 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. 32:524, 1979.
35. Cortés-Gallegos, V.; Carranco, A.; Sojo, I.; Navarrete, M. y Juárez Carranza, C.: *Ethinyl-estradiol (EE-2) content in blood and endometrium caused by oral contraceptives*. J. Steroid Biochem. 12:487, 1980.
36. Mikhail, G.: *Hormone secretion by the human ovary*. Gynecol. Invest. 1:5, 1970.
37. Cortés-Gallegos, V. y Gallegos, A. J.: *El ciclo menstrual fértil en el humano*. Memorias XI Reunión Anual. Soc. Mex. Nutr. Endocr. 1971, p. 139.
38. Cortés-Gallegos, V.; Ortega, E.; Henzl, R. M.; Casasola, J. y Sojo Aranda, I.: *Presencia del factor luteolítico en el humano*. Asoc. Farm. Mex. V Congreso Nac. Cienc. Farm. 1972, p. 15.
39. Cortés-Gallegos, V.: *Agentes luteolíticos y reproducción*. Gac. Méd. Méx. 106:259, 1973.
40. Caldwell, B. V. y Behrman, H. R.: *Prostaglandins in reproductive processes*. Med. Clin. N. Amer. 65:927, 1981.
41. Reynaud, J. P.; Bonne, G.; Bouton, M. M.; Moguilewsky, M.; Philibert, D. y Azadian-Boulanger, G.: *Sereneing for antihormones by receptor studies*. J. Steroid Biochem. 6:615, 1975.
42. Sobrevilla, L. A. y Velázquez, F. E.: *Coloquio en metodología anticonceptiva y sus implicaciones médico sociales*. Centro Interamericano de Estudios para la Seguridad Social. San Jerónimo, D.F. Sept. 4-8, 1978.
43. Cortés-Gallegos, V.; Ortega, E.; Henzl, M. R. y Sojo Aranda, I.: *Efecto de la prostaglandina E₂ sobre la función del cuerpo lúteo humano*. Arch. Invest. Méd. (Méx.) 3, Supl. 1:173, 1972.
44. 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. Metab. 36:784, 1962.
45. McCracken, J. A.; Glew, M. W. y Scaramuzzi, R. J.: *Corpus luteum regression induced by prostaglandin E₂ alfa*. J. Clin. Endocr. Metab. 30:544, 1970.
46. Cortés-Gallegos, V.; Maqueo Topete, M.; Aznar Ramos, R. y Martínez Manautou, J.: *Antiesterogenism of two progestagens*. Proc. VI Panamerican Congress of Endocrinology. México. Vuysjc. P. H. (Ed.) Amsterdam, Excerpta Medica, 1965. p. E171.
47. Bradford Hill, A.: *Monitoring side-effects of contraceptives*. En: *Pharmacologic models in contraceptive development*. Brigs. M. H. y Diczfalusy, E. (Eds.) Estocolmo, WHO. 1974, p. 279.

IV. APORTACIONES A LA PLANIFICACION FAMILIAR

ALFREDO J. GALLEGOS *

Considero importante mencionar algunas características existentes en el momento de iniciarse en 1967, las actividades de la División de Biología de la Reproducción de la Unidad de Investigación Biomédica del Centro Médico Nacional. A nadie escapa que para ello se requirió de cierto tiempo para su planeación, equipamiento y necesariamente selección y reclutamiento de personal académico adecuado para llevar al cabo investigaciones dentro de una institución que no había previsto en forma específica estas tareas.

Recuérdese que en el año 1967, hablar de planificación familiar en México y más aún, de investigación científica en el área de biología de la reproducción, constituía no solamente un aspecto novedoso, sino en cierto sentido temerario. Las investigaciones originales, tanto las que se efectuaban en los diferentes hospitales del sistema de seguridad social o en los de la Secretaría de Salubridad y Asistencia, en voluntarios, en modelos animales o *in vitro*, no contaron en un principio con un medio receptivo ni hubo reconocimiento de una actividad que perseguía, no sólo el entendimiento de las funciones básicas reproductivas del hombre y la mujer, sino el mejoramiento de los primeros métodos anticonceptivos que se ofrecían a México y al mundo.

El frío análisis numérico de las investigaciones básicas, clínicas y epidemiológicas, producto de los grupos de investigación en biología de la reproducción del IMSS durante los últimos 15 años, sería una sobresimplificación de los logros y aportaciones que los diferentes grupos han realizado a los programas de planificación familiar del país.

Es indudable que una de las primeras e importantes aportaciones a los programas de planifica-

* Académico numerario. División de Biología Molecular. Unidad de Investigación Biomédica, Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.

ción familiar lo constituyó el grupo de médicos encabezados por el doctor Jorge Martínez Manautou, quien a mediados de los años sesenta estudiaba en forma intensa en los hospitales de la Secretaría de Salubridad y Asistencia y, posteriormente en los del Instituto Mexicano del Seguro Social, nuevas terapias orales anticonceptivas, que culminaron con el surgimiento de las terapias secuenciales y de la terapia anticonceptiva en microdosis a base de progestágenos de administración oral continua.^{1,2} Asomarnos retrospectivamente a esta importante aportación resulta ahora relativamente fácil; quienes tuvimos la oportunidad de convivir el difícil, lento y complicado fenómeno de la conceptualización de la hipótesis de trabajo, del desarrollo de la investigación científica, de la recopilación de información, síntesis, análisis y publicación de la misma, se puede constatar el valor de esta extraordinaria aportación mexicana a los programas de planificación familiar en el ámbito mundial.

De este grupo surgió para el resto del mundo un concepto nuevo e importante, pues este método se aleja de los preceptos clásicos de las terapias combinadas o anovulatorias y aparta a este nuevo método anticonceptivo, desprovisto del componente estrogénico, de los riesgos inherentes al mismo.

El concepto de inducción de cambios en las propiedades fisicoquímicas del moco cervical como barrera al tránsito normal de espermatozoides, no se acompaña en la mayoría de los casos, de inhibición de la ovulación. El contar con una terapia de microdosis en una forma continua permitía la ovulación normal, ofreciendo una alternativa altamente satisfactoria. Pero tal vez lo más importante de esta aportación fue el interés que despertó en un grupo de jóvenes profesionales mexicanos para iniciarse en la investigación científica dentro del campo de la biología de la reproducción. Sin duda también contribuyó para que la comunidad científica internacional juzgara en forma positiva los avances de la investigación mexicana en este campo, como resultante de lo cual prestigiosas instituciones internacionales proporcionaron ayuda económica para la realización de trabajo de investigación original en México.

En materia de microscopía electrónica también se hicieron aportaciones fundamentales para dar apoyo y confianza al ginecoobstetra y al médico general, no sólo en cuanto a la aplicación, seguridad y continuidad de uso de los métodos anticonceptivos, sino para explicar sobre bases científicas y racionales los posibles mecanismos de diversas terapias, entre ellas, los dispositivos intrauterinos (DIU) que, en numerosas formas y situaciones de la vida reproductiva de la mujer, se emplean actualmente.³⁻⁵

La positiva interacción, con la tranquilidad necesaria para el desarrollo de investigación científica, generó un clima adecuado, en los años setenta, para conjugar los intereses e inquietudes de los grupos de investigación de los laboratorios de fisiología gonadal, hormonas proteicas, genética humana, neuroendocrinología, bioquímica, patología

experimental, farmacología, neurofisiología, inmunología, biología celular y biología molecular. Todos ellos aportaron, no solamente publicaciones de gran trascendencia e impacto internacional, sino que sustentaron el florecimiento y fortalecimiento de los grupos de investigación clínica que interactuaban en forma constante, permanente y positiva con los incipientes programas de planificación familiar. Fue necesaria la documentación de la bondad de los métodos anticonceptivos, con base en experiencias nacionales, para que cundieran el adecuado conocimiento, la aceptación y el uso de los anticonceptivos en México.

Recuérdese que al principio de los años setenta, el clima hacia la investigación científica sobre este tema y la implantación de los problemas de planificación familiar, no fue sino de franco rechazo, lo que se traducía en ausencia de interés de la comunidad científica nacional y vacío expectante por parte de las autoridades. No fue hasta el año 1974, cuando la Conferencia Mundial de Población en Bucarest, que el gobierno de México se declaró en favor de los programas de planificación familiar y elevó a rango constitucional el derecho de la mujer y de la familia para decidir y espaciar el número de hijos que voluntariamente desearan. Para los programas de investigación científica en biología de la reproducción, esto constituyó un cambio fundamental. Algunos de los proyectos en los que participábamos en el desarrollo de conocimientos de técnicas en métodos anticonceptivos, pasaron de un estado de aislamiento y en algunos casos de incompreensión, a la palestra de la notoriedad, con el carisma de lo nuevo y del apoyo de las autoridades en los temas y áreas de investigación, producto de nuestra curiosidad científica.

A escasos dos años de este evento, no fue fortuito que las divisiones de la Unidad de Investigación Biomédica del Centro Médico Nacional reforzaran sus líneas de investigación, reclutando nuevos investigadores y que en las divisiones de Biomatemáticas y Biología de la Reproducción se iniciaran estudios epidemiológicos para evaluar el estado de los incipientes programas de planificación familiar.⁶⁻⁸ De tales estudios se generaron evidencias numéricas, que produjeron un definitivo cambio de la teoría a la práctica, para la instrumentación de las nuevas políticas y programas de planificación familiar del país.

La evaluación numérica de estos programas fue la base de subsecuentes estudios por parte de agencias especializadas nacionales y extranjeras para la determinación del impacto sociodemográfico del uso de métodos anticonceptivos en la población mexicana.⁹⁻¹¹ Tampoco fue un caso aislado o fortuito el que a partir de 1976 se iniciaran estudios pragmáticos de tipo observacional, que aunque simples en su concepción teórica, son importantes en sus repercusiones prácticas: los ya numerosos estudios de estimación de los sangrados menstruales en mujeres de diferentes poblaciones mexicanas.¹²⁻¹⁶

Aunque parezca increíble, no fue sino hasta el año 1976 que comunicaron los diferentes patrones

de sangrado menstrual de la mujer mexicana. Si bien el procedimiento y la cuantificación *per se* son sencillos, la estimación y observación de los fenómenos asociados con la menstruación otorgan una importancia vital para el uso y la continuación de los dispositivos intrauterinos. Método anticonceptivo que es el segundo en importancia en los programas de planificación familiar y del que se estima conservadoramente que a la fecha lo usan en México más de 600 000 mujeres;¹¹ pero que tiene como desventaja que aumenta en forma considerable la cantidad del sangrado menstrual.

En México, como en otros países en vías de desarrollo, la frecuencia de anemia es un evento relativamente frecuente. Es decir, la introducción generalizada de un método anticonceptivo que aumenta en forma importante la pérdida sanguínea por la presencia de un cuerpo extraño en la cavidad uterina, podría tener repercusiones fisiológicas importantes y por consiguiente, reducción de la aceptación y del tiempo de uso de un método por sí mismo seguro, eficaz y de bajo costo. Tal inquietud científica se plasmó en soluciones pragmáticas a un problema de salud pública. Diferentes grupos de investigadores del IMSS han estudiado, como en ninguna otra parte del mundo, los fenómenos relacionados a la pérdida de sangre menstrual asociada con el uso de los dispositivos intrauterinos. Esto ha permitido no sólo estimarlo sino avanzar medidas terapéuticas eficaces para disminuir este efecto colateral indeseable. Más aún, los estudios en marcha apuntan a recomendar fármacos baratos y de uso generalizado en la población. De este mismo grupo de investigadores también surgió el empleo del DIU liberador de progesterona y progestágenos que, en la actualidad se usa en varias partes del mundo.

A partir del año 1972 y como ejemplo de las positivas interacciones entre los diferentes grupos de científicos del Centro Médico Nacional se iniciaron los estudios tendentes a la valoración de la seguridad, eficacia y forma de empleo de un método tradicional en la medicina mexicana: el uso de una planta medicinal originaria del altiplano mexicano, que se ha usado empíricamente por más de 500 años entre las mujeres de nuestro pueblo.¹⁷⁻¹⁹

Los estudios de los ginecoobstetras, de los químicos y biólogos del Centro Médico Nacional sobre el zoapatle o cihuapatli han despertado el interés de agencias internacionales promotoras de la investigación científica como la OMS y de varias compañías farmacéuticas. Afortunadamente corresponde a los grupos de investigación antes mencionados, estudiar, describir y patentar algunas de las propiedades importantes de la planta en sí, o de los productos químicos que contiene.²⁰⁻²⁶

El zoapatle y sus productos se encuentran en la actualidad bajo intenso estudio por investigadores del Instituto Nacional de Investigaciones Agrícolas (Chapingo), de la Unidad de Investigación de Medicina Tradicional y Herbolaría (IMSS), por químicos de la Universidad Nacional Autónoma de México y por científicos en biología de la re-

producción del Centro Médico Nacional. En este momento se efectúan estudios clínicos para evaluar las propiedades interceptivas de esta planta en La Habana, Estocolmo y Londres, por lo que es de esperar que en un futuro cercano se agregue como un nuevo agente al armamentario de la terapéutica anticonceptiva.

En 1866, precisamente en el seno de la Academia Nacional de Medicina, Ramón Alfaro expuso, respecto al uso del zoapatle: "Aunque amigo de los nuevos descubrimientos, propios para el tratamiento de las diversas enfermedades que afligen a la especie humana, no dejo de ver con sentimiento que se abandone el empleo de ciertos agentes terapéuticos, que aunque eficaces y constantes en sus efectos, no han siquiera merecido el honor de ser suficientemente estudiados por los hombres científicos para darles el lugar que merezcan; ya sea para borrarlos de la materia médica, como sustancias inertes, ya para rehabilitarlos en la práctica, sustituyendo a los medicamentos exóticos".²⁷ Fueron necesarios 116 años para conocer y estudiar en modelos experimentales adecuados, algunas de las propiedades ocitócicas de esta planta. Ahora se cuenta con procedimientos de aislamiento e identificación de algunos de sus productos, con resultados predecibles y confiables. Es sin duda alguna, un verdadero reto para los próximos años, que los resultados de esta investigación mexicana se usen, no sólo en nuestro territorio, sino en otras partes del mundo.

El único agente con potencialidad práctica como método regulador temporal de la fertilidad en el varón, lo constituye el gospol, un tóxico contenido en la semilla de algodón.²⁸⁻³⁰ El gospol se encuentra bajo estudio en modelos animales en la División de Nutrición de la Unidad de Investigación Biomédica, con la esperanza de confirmar y ampliar los resultados obtenidos en la República Popular China y, en un futuro, de contar con un método anticonceptivo para el varón.³¹

Aunque el número de publicaciones *per se* ofrece un panorama frío e incompleto, es conveniente mencionar que el grupo dedicado al estudio de la biología de la reproducción en el Instituto Mexicano del Seguro Social ha generado, durante los últimos 16 años, más de 300 publicaciones internacionales y nacionales y que ha sido afortunado en participar en los principales foros internacionales, mesas redondas, simposios y congresos en este campo. El acercamiento a los diferentes grupos de investigación de los institutos de la Secretaría de Salubridad y Asistencia y de las universidades de la capital y de los Estados ha sido constante. Pero tal vez lo más importante lo constituya el entrenamiento de jóvenes médicos, químicos y biólogos en el área de biología de la reproducción. Estos profesionales forman el futuro de la investigación y seguramente sus aportaciones científicas contribuirán en forma magnífica al mejor desarrollo de los programas de planificación familiar del país.

A nadie escapa la valiosa y decidida ayuda y el estímulo que se han recibido, para los estudios básicos y clínicos, de la Fundación Ford, de la Orga-

nización Mundial de la Salud y fundamentalmente, desde el inicio de nuestros programas, sueños y proyectos, de las autoridades del Instituto Mexicano del Seguro Social. Las autoridades del Instituto han permitido, con la más completa libertad y respeto al quehacer científico, la expresión de nuestras inquietudes, que se han traducido, no sólo al conocimiento de esta área, sino a la aplicación de nuestros conocimientos a los programas de planificación familiar. Han sido numerosas las observaciones de este grupo de trabajo que han cimentado las bases para la toma de decisiones en la selección de productos y mezclas anticonceptivas, de técnicas quirúrgicas para ofrecer los mejores, más confiables y seguros métodos anticonceptivos para el hombre y la mujer.

Para finalizar, quiero mencionar las importantes contribuciones de los grupos de geneticistas que, laborando en las unidades de investigación de México, Guadalajara y Monterrey, han proporcionado consejo genético en los difíciles momentos de toma de decisiones en embarazos de alto riesgo en mujeres afeadas, o en mujeres portadoras de enfermedades hereditarias que pudieran transmitir malformaciones físicas o mentales, con la consecuente carga emocional y económica para la familia y para la sociedad. Este numeroso y entusiasta grupo de profesionales que laboran en biología de la reproducción y que también iniciaron sus actividades a mediados de 1966, se ha consolidado en un importante grupo de expertos con reconocimiento internacional y ha formado a jóvenes investigadores, que ya se encuentran trabajando en prácticamente todos los institutos de investigación científica del país. Hago hincapié en el excelente entrenamiento que han recibido estos jóvenes, ya no en el extranjero, sino en nuestras instituciones y laboratorios, en los cuales continúan por el camino de la investigación y la instrumentación de programas de planificación familiar. Esperamos que los frutos de la investigación en biología de la reproducción continúen sustentando, sobre bases objetivas y cuantificables, no sólo las estimaciones y predicciones del tamaño de la población, sino la gradual mejoría de la calidad de la vida de todos nosotros.

REFERENCIAS

1. Martínez-Manautou, J.; Cortés-Gallegos, V.; Aznar, R.; Casasola, J. y Rudel, H. W.: *Low doses of progestogen as an approach to fertility control*. Fert. Steril. 17:49, 1966.
2. Martínez-Manautou, J.; Giner Velásquez, J.; Cortés-Gallegos, V.; Aznar, R.; Rojas, B.; Gutiérrez-Najar, A. y Rudel, H. W.: *Daily progestogen for contraception: a clinical study*. Brit. Med. J. 2:730, 1967.
3. González-Angulo, A.; Aznar Ramos, R. y Feria Velazco, A.: *Ultrastructural changes found in endometrium of women using Lippés intrauterine device*. J. Rep. Med. 10:44, 1973.
4. González-Angulo, A. y Aznar Ramos, R.: *Ultrastructural studies in endometrium of women using "TCu-200" intrauterine devices by means of transmission. Scanning electron microscopy and X-ray dispersive analysis*. Am. J. Obstet. Gynecol. 125:170, 1976.
5. Shaw, S. T.; Macualay, L. V.; Aznar, R.; González-

- Angulo, A. y Roy, S.: *Effects of progesterone-releasing IUD on endometrial blood vessels. A morphometric study*. Am. J. Obstet. Gynecol. 141:821, 1981.
6. Gallegos, A. J.; García Peña, J.; Solís, J. A. y Keller, A.: *Recent trends in contraceptive use in Mexico. Studies in family planning* 8:197, 1977.
7. Gallegos, A. J.; García Peña, J. y Keller, A.: *Evaluación del programa de planificación familiar voluntaria del IMSS. I. Generalidades. Características socio-económicas y demográficas*. Ginec. Obst. Méx. 41:153, 1977.
8. García Peña, J. y Gallegos, A. J.: *Efectividad en el uso de anticoncepción en el programa de planificación familiar voluntaria del IMSS*. Rev. Sal. Páb. (Méx.) 19: 655, 1977.
9. Programa de Coordinación de Planificación Familiar: *Encuesta nacional de prevalencia en el uso de métodos anticonceptivos*. 1978.
10. *Fecundidad y uso de métodos anticonceptivos en México. (Encuesta 1979)*. México, Instituto Mexicano del Seguro Social. 1981.
11. *Encuesta Rural de Planificación Familiar (Septiembre- Octubre 1981). Resultados nacionales*. México, Instituto Mexicano del Seguro Social. 1982.
12. Gallegos, A. J.; Aznar, R.; Merino, G. y Guízar, E.: *Intrauterine devices and menstrual blood loss. A contraceptive study of eight devices during the first six months of use*. Contraception 17:153, 1978.
13. Pedrón, N.; Gallegos, A. J.; González, M. D. y Aznar, R.: *Valoración de la cantidad del sangrado menstrual en la mujer mexicana*. Ginec. Obstet. Méx. 45:429, 1979.
14. Aznar, R. R.; Pedrón, N.; Gallegos, A. J. y González, M. D.: *Relación del sangrado menstrual y los valores de la hemoglobina venosa*. Ginec. Obstet. Méx. 46:99, 1979.
15. Pedrón, N.; González, M. D.; Gallegos, A. J. y Aznar, R.: *Estudio comparativo de la pérdida sanguínea menstrual con DIU's liberadores de progestágenos*. Ginec. Obstet. Méx. 49:1, 1981.
16. Pedrón, N.; Lozano, M. y Aznar, R.: *Treatment with mefenamic acid of hypermenorrhea in women using IUD's*. Contraceptive Deliv. Systems. 3:135, 1982.
17. De la Cruz M.: *Libellus de medicinalibus indorum herbis*. Traducido por Juan Badiano. (1552). México, Instituto Mexicano del Seguro Social. 1964.
18. Hernández, F.: *Historia natural de Nueva España*. México, Universidad Nacional Autónoma de México. 1960.
19. Rodríguez, J. M.: *El cuernecillo de centeno y el zihuatl-patle (Montanoa tomentosa) sus indicaciones y contraindicaciones*. GAC. MÉD. MÉX. 4:196, 1869.
20. Mateos, J. L.; Noriega, L.; Huettemann, R. E. y Kanjia, R. M.: *Purification of utero-evacuant extracts from plant substances*. U.S. Patent 3996132, Dec. 1976.
21. Gallegos, A. J. y Cortés-Gallegos, V.: *Composition and methods for fertility control*. U.S. Patent 4006227.
22. Gallegos, A. J.: *The zoapatle. I. A traditional remedy from Mexico emerges to modern times*. Contraception 27:211, 1983.
23. Estrada, V. A.; Enríquez, G. R.; Lozoya, X.; Bejar, E.; Girón, H.; Ponce-Monter, H. y Gallegos, A. J.: *The zoapatle. II. Botanical and ecological determinants*. Contraception. 27:227, 1983.
24. Ponce-Monter, H.; Girón, H.; Lozoya, X.; Enríquez, G. R.; Bejar, E.; Estrada, V. A. y Gallegos, A. J.: *The zoapatle. III. Biological and uterotonic properties of aqueous plant extract*. Contraception. 27:239, 1983.
25. Southam, L.; Pedrón, N.; Ponce-Monter, H.; Girón, H.; Estrada, V. A.; Lozoya, X.; Enríquez, G. R.; Bejar, E. y Gallegos, A. J.: *The zoapatle. IV. Toxicological and clinical studies*. Contraception. 27:255, 1983.
26. Lozoya, X.; Enríquez, G. R.; Bejar, E.; Estrada, V. A.; Girón, H.; Ponce-Monter, H. y Gallegos, A. J.: *The zoapatle. V. The effect of kauradienoic acid upon uterine contractility*. Contraception. 27:267, 1983.
27. Alfaro, R.: *Cihoapatli o zoapatle*. GAC. MÉD. MÉX. 3: 47:, 1866.
28. National Coordinating Group on Male Antifertility Agents: *Gossypol. A new antifertility agent for males*. Chin. Med. J. 4:417, 1978.
29. Qian, S. Z.; Jin, G. W.; Wu, X. Y.; Xu, Y.; Li, Y. O.

- y Zhou, Z. H.: *Gossypol related hypokalemia. Clinico-pharmacological studies*. Chin. Med. J. 93:477, 1980.
30. Zatulchni, G. I. y Osborn, C. K.: *Gossypol: a possible male antifertility agent. Report of a workshop*. Res. Front. Fert. Reg. 4:1, 1981.
31. Sotelo, A.; Montalvo, I.; Crail, M. L. y González Garza, M. T.: *Infertility in male rats induced by diets containing whole cottonseed flour*. J. Nutr. 112:2052, 1982.

V. CONCLUSIONES

AMADOR GONZÁLEZ-ANGULO *

Este simposio coincide con la celebración anual de la Jornada de Investigación Científica del Instituto Mexicano del Seguro Social. Buena razón para destacar ante este foro la importancia que en nuestra opinión ha tenido y tiene un grupo de trabajo importante en la investigación contemporánea en problemas de biología de la reproducción; grupo que se inició en 1967 cuando surgió el Departamento Científico del Instituto Mexicano del Seguro Social y se creó en él la División de Biología de la Reproducción. Algunos de los fundadores se ocupan actualmente en tareas de organización de asentamiento de políticas nacionales sobre problemas de planificación familiar y también de salud e investigación con respecto a la regulación de la fertilidad en el humano, pero se mantienen lazos estrechos de colaboración con los investigadores que trabajan aspectos básicos en biología de la reproducción. Yo agregaría en este momento las palabras recientemente recordadas de un maestro: no hay problema en biología que resista el efecto corrosivo del trabajo de un grupo bien organizado. Es indudable por ejemplo que el conocimiento de los mecanismos bioquímicos involucrados en los procesos de espermatogénesis, maduración epididimaria y eyaculación, expuestos por el doctor Reyes Fuentes y su grupo de trabajo, permitirá plantear una estrategia más racional para poder interferir o facilitar selectiva y específicamente los aspectos biofísicoquímicos que integran estos procesos, con la finalidad de regular la fertilidad en el varón. Asimismo, esta información constituirá parte de la infraestructura básica necesaria, tanto para elucidar los posibles niveles de patología molecular del individuo infértil así como la criopreservación del gameto masculino en mejores condiciones que las actuales.

La búsqueda de nuevos métodos anticonceptivos va aunada necesariamente al conocimiento de fisiología y bioquímica del aparato reproductor

femenino. Cabe señalar aquí las contribuciones de Hicks y colaboradores en relación con las concentraciones de fucosa y de ácido siálico, sustancias que se encuentran bajo control hormonal, como constituyentes de las membranas plasmáticas del endometrio. Esto abre un gran horizonte para encontrar factores que alteren este equilibrio y eviten la implantación. El enfoque multidisciplinario de estos problemas incluye una verificación a nivel morfológico ultraestructural, con y sin marcadores de alta resolución, que demuestran por ejemplo, la disminución del glicocalix en zonas de preimplantación en el animal experimental intacto o después de la administración de sustancias como fosfolipasas, entre otras. Trabajos que se complementan con otros recién iniciados sobre el sustrato anatómico de las modificaciones de la comunicación intercelular con el método de criofractura y réplica que permite la identificación de estructuras intermembranales nunca antes vistas con el microscopio electrónico.

Entre las sustancias actualmente en ensayo que producen luteólisis, el doctor Cortés Gallegos ha mostrado resultados con un producto hormonal de síntesis que da lugar a luteólisis y que además pudiera provocar modificaciones en el epitelio endometrial que impidan los fenómenos de implantación, aprovechando exclusivamente periodos críticos hormonales de la mujer. Progreso logrado gracias a los conocimientos actuales sobre los receptores de citosol de tejidos hormono-dependientes, cuyas propiedades físico-químicas son iguales en diferentes especies animales, incluyendo al ser humano.

Por último, quiero subrayar y agregar a lo dicho por el doctor Alfredo Gallegos, que el grupo que trabaja en problemas de biología de la reproducción, es tal vez uno de los principales citados en la literatura mundial; sin temor a equivocarme, no hay libro sobre estos temas en donde no aparezcan referencias a trabajos realizados por este grupo de investigadores. El campo es muy amplio y apasionante; después de todo, la biología de la reproducción es la ciencia de la transmisión de la vida. Los problemas de sobrepoblación que existen en nuestro país, hacen justificadamente necesaria la orientación del investigador hacia problemas de regulación de la fertilidad.

* Académico numerario. División de Patología. Unidad de Investigación Biomédica. Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.