

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE VALENCIA

REGULACION CENTRAL DEL CICLO
REPRODUCTOR DE LA MUJER
TREINTA AÑOS DE EVOLUCION

DISCURSO DE RECEPCION DEL ACADEMICO ELECTO
Prof. Dr. MANUEL GALBIS PASCUAL

17 DIC. 1985

DISCURSO DE CONTESTACION DEL ACADEMICO NUMERARIO
ILMO. SR. PROF. DR. FRANCISCO BONILLA MARTI



VALENCIA

Excmo. Sr. Presidente;
Ilmos. Sres. Académicos;
Señoras y señores:

Genéricamente la Academia es, desde Platón, una escuela, un grupo de personas eruditas unidas por un elevado interés en las ciencias y sometidas a la filosofía, la ciencia de las ciencias. El transcurso del tiempo ha matizado sus caracteres, ha dado origen a ramas específicas que alejándose del concepto filosófico primitivo, contemplan aspectos más monográficos: la Medicina en nuestro caso. Pero persiste inamovible la idea básica: asociación de eruditos dedicados al fomento del saber humano:

Está claro entonces que para mí es un momento importante el de formar parte de este grupo de preclaros colegas que deben contribuir al progreso del saber médico. Y debo expresar aquí, con entrañable afecto, mi agradecimiento a la Real Academia de Medicina por concederme el honor de formar parte de ella y a todas las personas que lo han hecho posible.

Si la misión de la Academia es tan amplia como la de fomentar, estimular, promover, definir, sentar doctrina, tomar posición en nuestra concreta parcela del saber, la Medicina y por eso están aquí representadas todas sus facetas, entonces la responsabilidad ante la que me encuentro es ingente, y consciente de ello intentaré aceptarla. Es tal vez osadía, pero en ello empeñaré todo mi esfuerzo. El resultado, ustedes y el tiempo lo juzgarán.

Mi presencia aquí es la consecuencia inevitable de la pérdida de un preclaro miembro, el Dr. Carlos Guastavino, cuya calidad científica y humana es para mí un placer glosarla.

Forzosamente tendré que hablar de memoria y en base de comentarios y referencias personales, de colegas, de amigos, de lo que entonces, y luego, se comentaba. Guastavino, desgraciadamente, no dejó aportaciones ni bibliografía de su considerable y excelente experiencia. Pasó a nuestra pequeña historia sobre todo por un solo hecho, según se comentaba, por su dominio de una técnica obstétrica, y por sus cualidades humanas y profesionales. Pero Guastavino fue bastante más que todo eso.

Fue, representó, un desafío. Su inteligencia, su intuición, unidas a una habilidad máxima, que es lo que cualifica de arte a nuestra especialidad, fueron eso, un desafío a la realidad obstétrica de su época que debemos situarla en el contexto de entonces y no en la realidad actual.

Retrocedamos a su época, a los años treinta y cuarenta, en los que las ideas ginecológicas en nuestro país eran aún casi decimonónicas, y en situación algo semejante los servicios asistenciales. Recuerdo el vetusto servicio universitario-hospitalario en el que el quirófano, como

bien describiera Abad, era una destartada sala común al paritorio, común a la sala de estar de médicos y estudiantes, donde lo mismo se atendía un parto que se operaba, que se charlaba y fumaba tomando café. Las clínicas privadas pocas diferencias mostraban salvo el guardar algo la intimidad de la paciente y el permitir la pululación de familiares. En estas condiciones hacer una cesárea asustaba, estremecía; por lo tanto muy pocas eran las que se hacían. La estimulación del parto apenas existía y se recurrían a artificios como la pinza de Gauss, las incisiones del cuello... y a paciencia, mucha paciencia. ¡Cuántas veces se desatendía el viejo aforismo de «no dejéis ponerse el sol dos veces sobre la parturienta»! No habían otras posibilidades y la morbimortalidad perinatal era aterradora y no menos la materna para la perspectiva actual.

En esta situación, y con el dominio fabuloso, que ya es mítico, de una técnica inteligentemente aplicada, la versión, se desafió a este estado de cosas permitiendo soluciones que hoy nos parecen inverosímiles. Pero era el único camino y se tenía que ser Guastavino para que la técnica fuera eficaz y segura, para que se pudiera terminar con éxito tanto una situación patológica como ya una normal.

Todos los comentaristas señalan como punto crucial en su quehacer su estancia en América, U.S.A., el año veintisiete merced a una beca que los MAYO concedieron a la Facultad de Medicina de Valencia y que ésta estimó como más digno de disfrutarla al Dr. Guastavino, lo cual ya significaba una honrosa distinción en una época en que salir de nuestras fronteras sólo lo practicaban unos pocos elegidos. Se comenta también que allí fue donde, entre otras muchas cosas, perfeccionó sus técnicas, sobre todo la versión según los criterios de POTTER del que fue seguidor entusiasta y que le permitía la solución de no pocos problemas o una simple facilitación del parto.

Esto puede parecer una herejía con nuestra mentalidad actual en que la hemos proscrito absolutamente, pero, como se ha dicho, hay que situarse en el momento en que la practicaba y había que tener su inteligencia y su arte para conseguir sus increíbles resultados que fueron motivo de su discurso de ingreso en la Real Academia de Medicina.

Pero este es el aspecto mítico, podríamos decir, de Guastavino, don Carlos no fue sólo la versión. Evidentemente la Clínica Mayo era, y es, un centro quirúrgico de primer orden y allí asimiló técnicas y criterios aún no aceptados en nuestro país, un ejemplo de ello fue el ser, adelantándose a su época, un pionero y amplio ejecutor de la histerectomía vaginal en el prolapso cuando hasta no hace mucho se empleaban, empleábamos, diversos artificios que sólo eran remiendos para su corrección.

Profesionalmente Guastavino fue toda una institución para las madres y pacientes valencianas, se convirtió en la cabeza indiscutible de la toco-ginecología de su época por la confianza que en él depositaban las mujeres y los colegas. A ello contribuyó no sólo su capacidad técnica, sino su gran humanidad, optimismo, ingenio, decisión de tomar la actitud oportuna en el momento adecuado. Todo imprimía una confianza, una entrega de sus pacientes que tal vez fuera una de las razones de su

éxito en los precarios tratamientos médicos de entonces. Todo ello lo consiguió por sí mismo, sin ostentar cargo o servicio oficial.

Termino esta breve referencia que no pretende ser un análisis íntimo y completo de mi predecesor, sino sólo una glosa, cariñoso y admirado recuerdo al mismo.

Mi vocación de ginecólogo fue, en cierto modo, accidental. Cuando entré a formar parte de la Cátedra integrado en aquel antiguo cuerpo de Alumnos Internos de entrañable recuerdo, me encontré con una especialidad dominada por un sentido mecanicista, sin apenas base fisiopatológica y científica, lo que a veces me hacía dudar si había elegido acertadamente. Entonces, en cierto momento, un profesor de la Cátedra dictó una serie de lecciones sobre endocrinología sexual que me abrieron los ojos a una nueva visión de la especialidad. Realmente se estaba asistiendo entonces a un giro coperniano en la misma; fui testigo de la creciente importancia de la fisiopatología endocrina y ya al término de mi licenciatura, en el extranjero, comprendía la trascendencia de la misma.

En el curso de los años hemos podido contemplar el enorme desarrollo de los conocimientos en fisiopatología endocrina sexual, fruto en verdad del desarrollo paralelo de la tecnología, habiéndose llegado a ideas rayanas en la ciencia-ficción. Siempre me he sentido atraído por este apasionante campo y en la Clínica que dirijo la investigación sobre este tema ocupa un lugar importante. Son numerosas las contribuciones que se han hecho gracias sobre todo a la meritísima labor de los extraordinarios colaboradores con que cuento. Esto justifica plenamente el tema de mi discurso.

En 1951 se publicó, en colaboración, mi primer trabajo ginecológico y versó sobre un tema de endocrinología sexual: «Amenorrea por avitaminosis». Una reconsideración actual de este trabajo, al que se le dió una interpretación puramente metabólica, nos muestra que el caso aportado se incluiría dentro de las llamadas amenorreas, psicógenas, de la anorexia nerviosa, es decir, dentro de un trastorno de la regulación central del ciclo sexual.

Treinta años después, dos de las últimas publicaciones de nuestro grupo, en dos congresos mundiales, son aportaciones de carácter endocrino: Regulación aminérgica de la prolactina y Efecto de un antiantrógeno periférico, respectivamente. O sea un estudio de los mecanismos centrales de regulación por una parte y de los factores periféricos por otra.

Estas dos publicaciones, separadas entre sí por treinta años, así como su carácter, pueden ilustrar de alguna forma algo de lo que ha sucedido y sucede en la Ginecología actual. Que, independientemente de las aptencias personales, la endocrinología sexual ha estado y está siempre presente en el quehacer del ginecólogo. Que en treinta años, y como consecuencia de un mejor conocimiento, hay un creciente interés, e importancia, en los mecanismos centrales de regulación del ciclo reproductor. Se comprueba que la mayor parte de los procesos endocrinos están regulados, o bajo la dependencia de factores superiores neurógenos-hipotalámicos. Tan es así que ha surgido, o individualizado, una nueva ciencia, la Neuroendocrinología que supedita la hormona a la neurona hasta casi hacer de la Endocrinología una rama de la Neurología según la idea de GUILLEMIN.

Sin embargo, no todo es una dictadura central. También se asiste a un renovado interés en la periferia, en la gónada, en la autorregulación periférica y en la interrelación periférica-mecanismos neurógenos centrales. En este doble sentido se han orientado nuestras últimas aportaciones; respectivamente hacia los mecanismos neurógenos centrales reguladores y hacia la actuación periférica sobre un disturbio y su repercusión central.

En esquema, pues, los puntos que se intentarán abordar en esta exposición serán: Primero un análisis, a la fuerza elemental, de lo que representa la endocrinología sexual en la Ginecología en los últimos treinta años, que abre el camino al segundo punto. La evolución de las ideas hasta el concepto actual de la regulación del ciclo reproductor, terminando con una concepción integral de la misma.

La Ginecología, en esencia, ha girado siempre alrededor de la función de esas dos minúsculas formaciones en el cuerpo femenino, las gónadas, y de sus trastornos. Si la Ginecología es la ciencia del aparato reproductor es lógico que la función de la gónada y su regulación constituya el eje central. Sin embargo, debido a la limitación de los métodos, el interés, la dedicación y la relativa importancia de sus diversos aspectos han variado notablemente en 30 años.

Cuando iniciaba mi formación como ginecólogo se asistía a un cambio coperniano en la especialidad, coincidiendo con los descubrimientos de endocrinología sexual. Tres obras monumentales, la «Female Endocrinology» de HOFFMAN, «Sex and Internal Secretions» de YOUNG y «Biological Actions of Sex Hormones», de BURROW, compendian los conocimientos. La endocrinología empezaba a salir de la fase especulativa de hipótesis para entrar en la de hechos objetivos y positivos que tuvieron gran repercusión clínica. Y esto marcó al ginecólogo que se vio implicado en una serie progresivamente mayor de conocimientos nuevos.

Esta repercusión (implicación), lo que significa la endocrinología para el ginecólogo, puede objetivarse perfectamente sin acudir a consideraciones teóricas o filosóficas. Hay tres formas de hacerlo: 1) El análisis de estos treinta años de las publicaciones ginecológicas que un grupo de expertos consideran lo más sobresaliente de la Ginecología; tal es el Excerpta. 2) El estudio de publicaciones en que el editorialista selecciona lo que cree más importante de lo publicado anualmente sobre la especialidad, lo que aunque no esté exento de subjetividad es significativo, pues están dirigidas por ginecólogos clínicos: tales son el Year Book y el Survey. 3) En el terreno de la investigación, sobre lo que investiga el ginecólogo y lo que investiga el endocrinólogo hay dos publicaciones representativas, Gynecologic Investigation y los Recent Progress in Hormone Research.

Un estudio de los datos aportados por estas publicaciones pueden objetivar de forma muy aproximada la parcela que ocupa la endocrinología en la ginecología y la importancia respectiva que diferentes aspectos de la endocrinología sexual han tenido en el curso de los años.

1. Si acudimos a la primera aproximación, al estudio de las publicaciones recensadas en el Excerpta se puede comprobar que al comienzo de estos 30 años, en la década de los cincuenta, aproximadamente el 15 %, o sea una sexta parte de lo publicado, es endocrinología sexual, proporción que se mantiene en la década siguiente, en los sesenta. a partir de los setenta el interés del ginecólogo por la endocrinología

se desbordaba con un aumento muy significativo alcanzando un 20 %, o sea una quinta parte de las publicaciones y eso haciendo abstracción de las contribuciones de la anticoncepción hormonal. La importancia va en aumento en la década del ochenta en que en los años transcurridos se alcanza el 26 %, más de la cuarta parte de lo publicado, es fisiopatología hormonal sexual.

No solamente ha aumentado este interés desde un 16 a un 26 %, lo que representa un aumento del 38 %, sino que las áreas de interés van desplazándose al descubrirse la verdadera importancia que diversas áreas tienen dentro de la idea general de la endocrinología femenina. Estos hechos son lógicamente consecuencia de los avances en la metodología y la repercusión de los conocimientos en la posibilidad de tratamientos clínicos eficaces.

2. Algo semejante ocurre cuando revisamos otras recopilaciones que aunque sometidas al criterio subjetivo del editor no dejan de ser ilustrativas de lo que debe captar el interés o dedicación del ginecólogo. En las ediciones de Year Book de la década de los 50 aproximadamente un 5 % de los trabajos son de tema endocrinológico, mientras que a partir de los sesenta y hasta la época actual tal proporción se eleva alrededor del 20-23 % sobre más de 400 reseñas por el año. Y lo mismo ocurre con las reseñas del Survey en que la situación es más exagerada seguramente intencionada, pero ello también tiene su importancia, ya que entre el 40 y 50 % de su contenido en la última década son temas endocrinológicos. Esta importancia relativa tal vez refleja la tendencia del editor, pero éste no es un individuo, sino un Consejo lo que puede hacer suponer que esta sea la importancia que tenga.

3. La misma tendencia e importancia relativa se observa al estudiar analizar lo que investiga el ginecólogo o endocrinólogo, puesto que el primero y con una frecuencia estable gran parte de su trabajo investigador se dedica al campo de la endocrinología, que se mantiene estable alrededor del 35 %, y de forma análoga, la tercera parte de la investigación endocrinológica en general se dirige al estudio de la reproducción en sus diversos aspectos.

La conclusión es obvia para el ginecólogo o endocrinólogo que quiera serlo realmente y de acuerdo con la idea actual, una gran parte de sus conocimientos serán de fisiopatología de la gónada, y su regulación.

4. **Cualitativamente**, al repasar el trabajo dedicado a la endocrinología de la reproducción, no sólo se aprecia este mencionado incremento del mismo en estas tres décadas, sino que también han cambiado las áreas de interés sobre diversos aspectos de la función reproductora. Uno de los principales factores que han contribuido a ello es el perfeccionamiento de los métodos y la tecnología que permiten modelos experimentales cada vez más complejos, pero también más accesibles al estudio. Se produce un descubrimiento inicial básico que lleva como consecuencia y en cascada a una serie de hallazgos que confieren la verdadera importancia a determinados aspectos, antes hipotéticos, dentro del conjunto de conocimientos.

Esto es lo que ha sucedido claramente con la regulación y el gobierno neuroendocrino de la función reproductora. Aproximadamente la quinta parte (18 %) del trabajo en endocrinología ginecológica está orientado en este sentido en la actualidad. Una mirada retrospectiva, hacia atrás, nos señala que hace treinta años sólo una mínima parte de los trabajos (tan sólo un 3 %) se dedicaba a la regulación central; el interés en la misma se triplica en la siguiente década, para multiplicarse por cinco o seis en la última y presente década. Es lógico; hace veinte años, por ejemplo, no se conocía aún la química de las gonadotrofinas y menos de la prolactina, se sospechaba la existencia de los factores de liberación hipotalámicos, pero su aislamiento y química data tan sólo de diez o doce años y de menos aún la síntesis de sus análogos agonistas o antagonistas y muy reciente la posibilidad de determinación.

Hay una hormona central, la prolactina, que ha entrado de forma explosiva y con una reiteración que ya empieza a cansar, aunque nuestro grupo se haya ocupado extensamente sobre ella. Su interés se debe a la posibilidad de su dosificación, a la síntesis de un producto que teatralmente permite curar sus disturbios, a que existe un modelo experimental fisiológico y a que ilustra la realidad de las relaciones neuroendocrinas de forma accesible al estudio.

El interés actual por los mecanismos centrales de regulación no es sólo una moda o apasionamiento del estudioso. Académicamente ha ilustrado bien la interacción entre factores neurales y suprahipofiso-hipotalámicas y la función periférica, así como la posible relación, o evolución, de un trastorno funcional a trastorno orgánico neuralmente condicionado (como ocurre en el microadenoma, por ejemplo).

Pragmáticamente es evidente que ha tenido repercusión ante la posibilidad de objetivar algunos trastornos y tratarlos. Así un aspecto que ha experimentado crecimiento en estos últimos años ha sido la provocación de la ovulación —o su supresión— al disponer de preparados eficaces, de diferente naturaleza, pero cuyo efecto implica una actuación sobre el mecanismo regulador. Claro que a ello ha contribuido además la disponibilidad de métodos, bioquímicos o clínicos, que permiten tipificar los casos y comprobar los efectos.

Si retrocedemos algo, hace 20 años en un estudio propio sobre posibilidad de provocar la ovulación, sólo se disponía de un preparado FSH de origen animal y contaminado (el PMS), con la consecuencia que implicaba, la aparición de anticuerpos que anulaban su acción, y con dosificaciones empíricas, con lo que los resultados eran algo imprevisibles, desde la ineficacia hasta superovulaciones masivas (hasta doce) y el único medio cierto de comprobarlo era la laparotomía y biopsia ovárica... Se tardó algo en obtener gonadotrofinas humanas y más todavía en la reciente utilización de FSH pura no contaminada, en lo cual estamos metidos actualmente nuestro grupo.

III

EVOLUCION DE LAS IDEAS

La reproducción depende de un pequeño fenómeno que ocurre en otro pequeño órgano del cuerpo de la mujer, el ovario. Este fenómeno, que sucede una vez cada mes y unas 400 veces en la vida, es la ovulación y alrededor de ella giran una serie de cambios cíclicos. La ovulación es el fenómeno más importante de la fisiología endocrina de la mujer, y para asegurar que se produzca siempre de una forma automática y periódica, con estricta cronología, la naturaleza ha organizado un complicado sistema en el que se ven implicados dos elementos aparentemente diferentes: El sistema nervioso central por una parte, y el sistema endocrino por otra. Y este último en dos niveles: una glándula central —la hipófisis— y otra periférica —la gónada—. Todas estas estructuras han de estar perfectamente sincronizadas mediante una serie de interacciones mutuas que controlan la ovulación-reproducción. Es esta regulación la que se pretende exponer en esta parte del discurso.

Es tema de plena actualidad. Aparte del reto apasionante para el investigador que es conocer la fisiología de la reproducción, el médico ginecólogo se encuentra ante dos problemas aparentemente opuestos: corregir sus desviaciones estimulándola ante el fallo de la ovulación o, al contrario, suprimirla ante las demandas médicas o sociales. En ambos casos es necesario conocer su fisiología.

Pero en el momento actual es realmente un desafío, un estudio de la regulación del ciclo, puesto que los conocimientos han experimentado tal desarrollo en los últimos años, son tantos los sistemas implicados, que resulta prácticamente imposible enterarse de forma cronológicamente aceptable, tan sólo de una pequeña parte de la investigación que se publica y con el riesgo de colocarnos en la situación de la vieja reflexión orteguiana, de que el bosque —la maraña de datos— no nos permite ver los árboles aunque precisamente al hecho de los árboles debe su razón el bosque.

Tres son los elementos que intervienen en la función reproductora: Adenohipófisis. Hipotálamo. Ovario. La importancia que en el curso del tiempo se ha dado a cada uno de estos eslabones ha variado y una reflexión sobre la evolución de las ideas sobre la importancia respectiva, coincide precisamente con los mismos.

1. LA HIPOFISIS.

Hubo un tiempo, que más o menos coincidía con mis primeros tiem-

pos de ginecólogo, en que el concepto dominante sobre la regulación del ciclo sexual obedecía al clásico aforismo de Bernhard ZONDEK en 1940.

«El lóbulo anterior de la hipófisis es el motor de la función sexual.»

Pensamiento que imperaba hasta casi los sesenta. Una obra monumental la de HARRIS, en 1966 «La glándula pituitaria» (The Pituitary gland) que resume todo lo conocido hasta 1962, destaca el papel rector de la hipófisis en el control de la función ovárica, con la producción de sus gonadotrofinas FSH y LH, aunque ya se emitían serias reservas, dadas las conexiones entre adenohipófisis y hipotálamo. Dos elementos básicos que hay que considerar en la hipófisis: El gonadotropo, célula productora de gonadotrofinas. La particular vascularización que la conecta al hipotálamo.

El gonadotropo: tradicionalmente se clasificaban los elementos celulares de la adenohipófisis por sus caracteres tintoriales en sólo tres tipos de células: acidófilas, basófilas, cromofobas y se localizó en las basófilas la actividad gonadotropa. Con técnicas más sofisticadas (ROMEIS) se describieron hasta siete tipos celulares, asignándose a las células delta de la producción gonadotropa, abandonándose la clasificación tintorial.

La microscopia electrónica y la inmunohistoquímica electrónica han diferenciado seis tipos celulares identificando a cada tipo como productor de una hormona. Cada hormona es segregada por una sola clase de célula, con ello se han abandonado las antiguas terminologías. Existe aún cierta controversia sobre si las dos gonadotrofinas se producen en la misma o diferente estirpe celular. En humano para la mayoría priva la teoría unicista, la célula gonadotropa que se diferenciaría de una u otra manera según las necesidades biológicas de cada momento. Pero no faltan datos a favor de dos células distintas.

Las antiguas células cromofobas se supone hoy que son océlulas descargadas de material secretorio o elementos totipotenciales que pueden originar cualquier tipo celular secretor.

La vascularización. Un estudiante húngaro, POPA, en 1930, hizo un descubrimiento trascendental aunque inicialmente mal interpretado: el sistema porta que conecta el territorio vascular hipotalámico con el hipofisario y al que los estudios de HARRIS en los años cuarenta dieron su importancia definitiva.

Morfológicamente, las arterias procedentes de la hipofisaria superior, que irrigan la eminencia médica, drenan en una densa red capilar venosa que a su vez se reúnen en un plexo venoso porta que transcurre por el tallo hipofisario y distribuye la sangre a los capilares sinusoides de la adenohipófisis.

Funcionalmente al contrario de lo que suponía POPA, el sentido de la circulación es descendente, de forma que productos de neurosecreción, péptidos o neurotransmisores, hipotalámicos, bien a través de los axones de las células peptidérgicas o aminérgicas que los vehiculan al

espacio pericapilar o bien a través de las células endimarias que las transportan desde el LCR hasta el mismo espacio pericapilar, son transportados el vaso porta y distribuido por las células de la adenohipófisis.

Por la época de la monografía de HARRIS el papel rector de las gonadotrofinas parecía evidente aunque muchos puntos permanecían oscuros, pero con la tecnología de entonces no se podía avanzar gran cosa. Ya entonces, McARTHUR, en 1958, descubrió por primera vez el pico preovulatorio de LH y su significación en la ovulación, y se confirmó que en toda hembra se produce todo un «castillo de fuegos artificiales», un pico preovulatorio que conduce a la definitiva maduración y explosión folicular (GREET).

En la década de los 60 y 70 los conocimientos se desarrollan lentamente: se conoce la estructura química de las gonadotrofinas, su liberación episódica en pulsos y la gran importancia que ello tiene, su mecanismo de acción e interacción periférica con los receptores ováricos, etc.

La evolución en el conocimiento y significación de las gonadotrofinas ha sido lento, el trabajo lleno de dificultades debido a su naturaleza proteica. Así como para los esteroides sexuales sólo necesitaron unos pocos años, 4 a 6, para conocer su estructura química, con las gonadotrofinas el proceso fue mucho más pausado, se necesitaron más de treinta años para su aislamiento y otros diez para determinar su estructura. En mis años de especialización aprendí la química y niveles de esteroides, pero sólo se tenía una idea rudimentaria de las gonadotrofinas y nadie en los 50 hubiera esperado que vería la estructura completa con sus casi 200 aminoácidos dispuestos de una forma peculiar en dos subunidades.

Por otra parte, en 1941 se produjo una sorpresa. ASTWOOD descubrió que una hormona lactogénica, la PRL, era luteotropa, constituía el estímulo esencial para mantener la función del cuerpo lúteo en la rata y que esto ocurría en algunos roedores, pero no en otras especies y menos en humano. El porqué es un misterio, pero sí son ciertas las interacciones entre PRL y función sexual; se necesita un nivel determinado para mantener el cuerpo lúteo en la mujer y que sus alteraciones en cualquier sentido interfieren la función ovárica, hecho que ha necesitado más de treinta años para reconocerse.

En breve: Dos hormonas son esenciales para la regulación de la función sexual. Básicamente las gonadotrofinas. Secundariamente y hasta cierto punto la prolactina.

En el momento actual son muchos los avances conseguidos en nuestros conocimientos sobre el comportamiento de las gonadotrofinas en la regulación del ciclo. Se sabe que los siguientes puntos son esencialmente necesarios para el ciclo normal, pero no se sabe exactamente por qué se producen:

1. Producción-liberación pulsátil, circroral, de ambas gonadotrofinas.
2. Existencia de un «pico», elevación, preovulatoria de ambas gonadotrofinas FSH y LH.

3. Existencia de una elevación del estradiol, precediéndolo.
4. Interacción paradógica con los esteroides ováricos con una acción a la vez estimulante (retrocontrol positivo) o inhibidora (retrocontrol negativo) de los mismos.
5. Comportamiento diferente en la prepúber y en el varón.

Que existan esta serie de fenómenos es condición necesaria para que se produzca la liberación periódica de un óvulo en todas las especies. En ello las gonadotrofinas tienen el papel directo principal.

Pero la hipófisis no es autónoma, depende de las órdenes que le transmite el hipotálamo por una parte y el ovario con sus esteroides por la otra y a ellos está supeditada. Ha dejado de ser el «motor de la función sexual» que afirmara ZONDEK, para convertirse en una simple estación intermedia, el «transductor» según YEN.

2. EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL. EL HIPOTALAMO.

La idea de un control superior sobre la hipófisis era antigua, aunque empírica. Eran habituales las observaciones de que factores ambientales como alimentación, calor, luz, climatología, viajes, etc., o factores propioceptivos o psíquicos influenciaban la función reproductora. Todo esto sólo era fruto de la observación y que alcanzó su máxima demostración con la desgraciada experiencia de los campos de internamiento en la guerra. En esta época dominaban términos como «amenorrea de catástrofe» (La Nottsdammamenorrhoe de ELERT), el «Pituitary shift», el síndrome General de Adaptación.

El cómo y la comprobación científica necesitó varios años. Pero ha entrado con ímpetu y realidad arrolladoras.

En 1936, por primera vez, MARSHALL y VERNEY, mediante estímulo eléctrico en cerebro de coneja, consiguen desencadenar la ovulación. Pero este estímulo era difuso. No precisaba el lugar en que actuaba sobre el SNC. Los intentos de localizar el punto exacto no daba resultados claros, se suponía que era la hipófisis o el hipotálamo. La discusión duró años hasta que unos 9 años más tarde se pudo excluir la hipófisis como la zona estimulada, pero los métodos por entonces eran tan rudimentarios que era imposible una mayor precisión.

Con el tiempo la metodología se perfecciona, los estudios se multiplican, los conocimientos ya estaban a punto para emitir un cuerpo de doctrina, sólo faltaba la persona experta que con conocimientos, clarividencia y capacidad de síntesis elaborara una visión real. Esto ocurre en 1948 con HARRIS, cuya exposición marca un hito. Este autor:

- Define las relaciones hipotálamo-hipófisis-sistema reproductor.
- Formula el concepto neuro-vascular de la regulación de la hipófisis anterior y por ende de la gónada. Que sigue siendo válido.

El año anterior SAWYER había demostrado por primera vez el papel importante de las aminas cerebrales en la regulación de la función reproductora. Y anteriormente los SCHARRER introducen el concepto de neurosecreción.

Son hechos que como ningún otro han repercutido con tal impacto en las ideas sobre regulación que han cambiado la investigación endocrina abriendo, como un torrente, nuevas dimensiones a la misma que rayan, a veces, en la ciencia ficción. Se crea una nueva ciencia, la:

Neuroendocrinología, esencial actualmente para la comprensión de la endocrinología de la reproducción. Como dijimos, ya en 1940 SCHARRER, con bases ciertas pero inespecíficas, estableció la idea de neurosecreción por primera vez, es decir, la capacidad secretora de hormonas de la célula nerviosa, concepto que da solidez a la nueva ciencia y que culminó en su magna obra NEUROENDOCRINOLOGY en 1963.

Es la primera monografía en que se cita este término y reúne todo lo conocido, se habla de neurosecreción, de péptidos, de neurotransmisores de quimio-vásculo-transmisión. McCANN, en 1960, ya había demostrado la presencia de un factor LH-RH liberador de gonadotrofinas en extractos hipotalámicos, pero aún tendrían que pasar algunos años hasta que el grupo SCHALLY y GUILLEMIN, en 1971, lo demostraron, lo que les valió el NOBEL. Esto representó un hito en la fisiología reproductora con rápido avance en los conocimientos y de repercusiones terapéuticas que empezamos a ver ahora.

Pero las ideas tardaron en abrirse paso; por ejemplo, Ernest SCHARRER en el simposio de Nápoles de 1954 sobre neurosecreción tuvo que oírse la siguiente injusta interpelación:

«Hemos oído algunas cosas muy interesantes, pero también una gran cantidad de tonterías». Lo que en aquella época reflejaba la impresión de algunos endocrinólogos tenían de la idea de que el SN puede tener una función endocrina. Hoy la neurosecreción es palabra habitual:

HARRIS, en su citada obra «THE PITUITARY GLAND», en 1966, tres tomos memorables, aunque dedicada a esta glándula, reúne lo conocido sobre sus conexiones y control con un análisis exhaustivo de la anatomía y biología animal, humana y comparada. Establece como cuerpo de doctrina la teoría neurovascular tal como la admitimos hoy, y enuncia la existencia cierta de «releasings factors», agentes de neurosecreción liberados en las neuronas hipotalámicas que actúan a través de los vasos porta con acción sobre la adenohipófisis posibles determinantes de la elevación de LH y coordinadores de las acciones de retrocontrol y por primera vez la hipófisis, pese a dedicarse a ella más de 1.500 páginas comienza a perder categoría. Categoría que progresivamente irá disminuyendo para ser sólo una glándula modulada por impulsos superiores. Así lo muestran cuatro monografías fundamentales aparecidas al final de los 60 y comienzos de los 70.

- NEUROENDOCRINOLOGY, de MARTINI, 1966-67, un texto básico.
- THE HIPOTHALAMUS, de HAYMAKER, en 1969.
- THE HIPOTHALAMUS AND PITUITARY IN HEALTH AND DISEASE, de LOCKE y SCHALLY, en 1972.
- Y la aparición, en 1974, de otra publicación básica cuyo título es gráfico y significativo, «NEUROSECRETION-THE FINAL NEURO-ENDOCRINE PATHWAY», editada por KNOWLES en homenaje a SCHARRER, documentan de su concepto que la neurosecreción es la vía final común que une a los sistemas nervioso y endocrino.

La hipófisis ya ha perdido su papel rector. Los estudios anatómicos de POPA con los neurofisiológicos de HARRIS y la histoquímica de BERGMAN y de SCHARRER han dado la idea de la regulación neurohumoral de la hipófisis actualmente vigente. El SN es el director y la neurosecreción el actor principal. El control neurosecretor de la función reproductora es evidente. La neurona neurosecretora y el concepto neurohemático son ideas firmes.

En síntesis: la neurona hipotalámica peptidérgica, enlazando el SN y el endocrino produce sustancias estimuladoras o inhibitoras que transmitidas por vasos porta regulan a la hipófisis, la neurona recibe aferentes sinápticos, pero no emite eferentes sinápticos, sino que vierte su secreción en la sangre portal o periférica.

Unos años más tarde estas ideas se reafirman sólidamente. Hay varias obras fundamentales: Las dos magnas publicaciones de REICHLIN en 1977 y 1978:

CLINICAL NEUROENDOCRINOLOGY

THE HIPOTHALAMUS

Y en la revisión editada por FUXE: CENTRAL REGULATION OF THE ENDOCRINE SYSTEM en 1979.

Aparece bien establecido el papel rector del hipotálamo con tres puntos claros:

1. Relación de la neurona con la red capilar de la eminencia media. Los capilares envuelven a los somas neuronales a modo de cesto.
2. Existencia de la neurona neurosecretora, peptidérgica, capaz de segregar un péptido y en íntimo contacto con la red capilar, su terminal axónico termina en el espacio pericapilar.
3. La vía terminal neuroendocrina. Las terminaciones axónicas de las células neurosecretoras en la eminencia media contacta y vierten sus péptidos en el sistema capilar porta.

La neurosecreción y la vía neuro-hemática es evidente, pero no la única vía. Se establecen los dos sistemas básicos neurológicos, la neuro-

na o sistema peptidérgico, productor fundamentalmente de la GnRh, o péptido liberador de gonadotrofinas, y la neurona o sistema aminérgico, que mediante la liberación de neurotransmisores monoaminas en el sinaptosoma actuarían sobre la neurona peptidérgica o directamente sobre la hipófisis vía neurohemática. Se descubren nuevos péptidos de acción incierta, pero evidente como las endorfinas, encefalinas, sustancia P, neurotensina, etc., el GABA de mecanismos no necesariamente neurohémáticos.

Son tales las interrelaciones morfológicas, bioquímicas y funcionales entre SNC y endocrinología reproductora que, ya en una visión futurista, pero elaborada por el premio Nobel del 78 GUILLEMIN, se postula en 1977.

«THE EXPANDING SIGNIFICANCE OF HIPOTHALAMIC PEPTIDES OR, IS ENDOCRINOLOGY A BRAND OF NEUROENDOCRINOLOGY.»

Planteándose el origen neural, neuroectodérmico de la adenohipófisis contra todo lo establecido, considerándose al complejo hipotálamo-hipófisis como un derivado neural endocrino. Es decir, la endocrinología sería una parte de la neurología.

Si funcionalmente puede considerarse así, ello convierte al ginecólogo en un neurólogo o neurofisiólogo, para desgracia nuestra. Lo cierto es que el ginecólogo no puede prescindir del sistema nervioso. La aludida revisión de FUXE nos informa sobre la importancia de péptidos, aminas y otras sustancias encefálicas, pero el problema dista de estar claro, pues tal es la gran complejidad de la red de axonas portadores de aminas en contacto con somas y axones de neuronas peptidérgicas.

En el último Congreso de Acta Endocrinológica, en 1983, se reafirma la relación de los péptidos cerebrales —sistema peptidérgico—, los neurotransmisores —sistema aminérgico— con la función sexual hipofisaria. La interacción sistema nervioso-reproducción es evidente.

La información se acumula en estos últimos años, aunque los investigadores no son muchos y menos los ginecólogos que a ello presten atención y es difícil en 1983 poder sintetizar, resumir una misión global de los mecanismos imperantes.

Algunas sombras empañan a la figura central, directora del sistema nervioso que tal vez se limite a un simple coordinador, ordenados de otras influencias periféricas, con lo que la idea rectora de GUILLEMIN ya no sería tan estricta.

McCANN, en los sesenta (1964-66), asignando este papel director al hipotálamo, emitió la clásica teoría de los dos centros hipotalámicos reguladores, el centro tónico en el hipotálamo medio-basal que controla la secreción basal de gonadotrofinas y el centro cíclico en el área supraquiasmática preóptica que rige la liberación cíclica, el pico, de gonadotrofinas, el «reloj hipotalámico» idea que dominó algún tiempo, pero que se ha demostrado equivocada, si el hipotálamo actúa tónica o cíclica-

mente se debe al efecto modulador de diversos retrocontroles de hormonas periféricas.

Tampoco es del todo exacta la concepción de REICHLIN en 1977 de «Transductor neuroendocrino» con la capacidad de cambiar (transducir) señales neuronales (eléctricas) en información hormonalmente mediada.

Se abre camino, y se establece firmemente, que es en la periferia, en el ovario mismo en donde por mecanismos propios, aunque hipotálamo-hipófisis dependientes, se genera la señal para su propio proceso cíclico y emite órdenes a los extractos superiores y SNC.

El crecimiento folicular, producción esteroides y ovulación, es claro que es un proceso gonadotrofin-dependiente. Pero también es cierto que el ovario es a su vez un «generador de señales» que actúa sobre el SN mediante la producción de esteroides hipofiso-dependientes y de ciberninas foliculo-dependientes y así controla su propia función y modula la del complejo SNC-hipófisis.

«El folículo dominante genera y coordina todas las actividades del sistema reproductor», afirma HILLIER en 1981. «El folículo dominante es el organizador local y general del ciclo reproductor», expresa HODGEN en 1983. El «reloj ovárico» ha sustituido al «reloj hipotalámico».

EPICRISIS. En 30 años hemos pasado por varias fases o épocas representativas de las ideas imperantes:

1. La hipófisis es el motor de la función sexual (ZONDEK, 1940).
2. Neurosecreción, vía final neuroendocrina.
3. La endocrinología es una rama de la neurología.
4. El reloj ovárico modula a las estructuras superiores.

Esta evolución de ideas aparentemente paradójicas lo que realmente indica es la existencia de una integración de estaciones, elementos, que se cierran en un círculo, algo más amplio que la idea de «transductor». Un mecanismo cibernético en el que a nadie se le puede dar primacía. En la expresión de YEN de 1978 hay un generador de señales —el ovario— que informa al integrador —coordinador el SNC— que a través del transductor —la adenohipófisis— actuará sobre las señales periféricas generando otras nuevas. Se ha cerrado el círculo.

IV

ESTADO ACTUAL DE LA REGULACION DEL CICLO

El ciclo reproductor se acompaña y la ovulación exige necesariamente un perfil hormonal bien conocido, caracterizado por:

1. Una producción basal y una liberación con carácter episódico, pulsátil, de gonadotrofinas.
2. Un aumento intermenstrual del nivel de estradiol que precede a:
3. Una elevación brusca «pico», preovulatoria de ambas gonadotrofinas que conduce, horas después, a la ovulación.
4. Formación del cuerpo lúteo, luteolisis, descenso de las gonadotrofinas con aumento perimenstrual de las mismas e iniciación de un nuevo ciclo.

Este esquema se repite automática y periódicamente cada veintiocho días. Para asegurar este automatismo, como ya se ha esbozado, existe un complejo sistema de regulación en el que intervienen el sistema nervioso central, la hipófisis y el ovario.

Entre estos sistemas debe existir una estricta interacción, condicionada ésta por mecanismos de retrocontrol y modulación —palabras que se han convertido en las más utilizadas en el lenguaje endocrinológico— tal que es imposible separarlos, sólo se hará con fines expositivos. A ellos hemos dedicado parte de nuestro trabajo.

1. **La hipófisis. Las gonadotrofinas.** Si bien la hipófisis ha perdido su antigua categoría de rectora absoluta de la función sexual —como unidad aislada tiene poca importancia funcional, pues depende de las órdenes recibidas del sistema nervioso o del ovario—, lo cierto es que la producción de gonadotrofinas es necesaria para la normal función ovárica de maduración folicular, ovulación y secreción de esteroides. Esta producción tiene ciertos caracteres importantes.

En primer lugar su liberación basal en forma de pulsos episódicos de aproximadamente cada hora u hora y media, ritmo chirchoral, hecho bien conocido desde MIDGLEY en 1971. Estos pulsos intermitentes constituyen una condición necesaria e indispensable para que se produzca la ovulación.

La frecuencia e intensidad de los pulsos varía según la fase del ciclo y con el estado hormonal de la mujer. Son más frecuentes en la fase folicular y más lentos en la lútea. Están condicionados, o acompañados, por la liberación simultánea de GnRH hipotalámico y sometidos al efecto

modulador del estradiol y progesterona por sus acciones básicas de retro-control negativo.

Otro carácter importante, para algunos, es la liberación, bajo la acción de la neurohormona GnRH, en forma de dos depósitos o «pools» como ya demostrara PERLAM y comprobado por la experiencia de nuestro grupo (OLTRA). Cuando se somete a la hipófisis a la acción de una perfusión de GnRH exógeno se produce una respuesta bifásica de gonadotrofinas: primero hay un aumento rápido de sus niveles sanguíneos en relación dosis-efecto, poco después se detiene este aumento, se estaciona, y en una segunda fase vuelve a incrementarse el nivel lenta y progresivamente. Esta curva significa que bajo el estímulo específico hay dos formas de liberarse; una primera rápida y otra más lenta. Es lo que se ha llamado, respectivamente, sensibilidad y reserva hipofisaria; ambos constituyen su capacidad (YEN).

Ambos depósitos están sometidos a la influencia modificadora de los estrógenos: al aumentar el estradiol y con el incremento preovulatorio se produce un aumento de la sensibilidad, del primer depósito fácil y rápidamente liberable, con lo que se facilita la descarga ovulatoria de gonadotrofinas.

Heterogenicidad de las gonadotrofinas. Es sabido que existe una diferencia entre actividad biológica e inmunológica de las gonadotrofinas, por lo que no siempre coinciden los resultados de los métodos de ensayo. Las experiencias in vitro de síntesis y secreción han mostrado diferentes formas en relación a su punto isoeléctrico, actividad biológica, vida media, afinidad por los receptores y actividad inmunológica, fundamentalmente dependientes de diferencias en siálico.

En investigaciones recientes (MILLER, 1983) sobre el perfil isoeléctrico, actividad y vida media de la FSH contenida en la hipófisis se ha comprobado que por lo menos hay dos formas; una, de gran actividad biológica, con mayor punto isoeléctrico, superior a 5,2, que constituye el 15 por 100 del contenido gonadotrófico, y otra, de menor punto isoeléctrico y de baja actividad que forma el 85 por 100 restante. Bajo el estímulo de la GnRH se segregan ambas formas, pero cambia la proporción, de manera que en la secreción aumenta hasta duplicarse (alcanza el 31 %) la forma más activa. Es decir, que se puede segregar una FSH de bajo, o menor, efecto biológico y de mayor duración, y otra forma de vida corta pero de gran potencia gonadal y que ésta es la que aumentará bajo el estímulo fisiológico específico GnRH.

Esto también se ha comprobado para la LH de la que hay una forma almacenada de menor actividad y otra segregada, liberada bajo estímulo de esteroides y GnRH, de mayor actividad biológica.

Esto significa que en la hipófisis hay un equilibrio, o una distribución de diferentes formas de gonadotrofina, esencialmente una de menor actividad y mayor duración de efecto y otra de mayor actividad y menor duración que se segregan en diferente proporción según el medio o estímulo endocrino y regularán así el crecimiento y función del folículo.

Estos aspectos de las gonadotrofinas son importantes para la madura-

ción folicular y ovulación. Ahora bien, ya se ha dicho que el gonadotropo carece de iniciativa propia, que los cambios en su secreción se realizan bajo la acción de diversos órdenes, fundamentalmente por:

— La acción moduladora del estradiol que actúa por una parte directamente por retrocontrol positivo aumentando su capacidad funcional y estimulando así la síntesis y descarga de gonadotrofinas. O bien indirectamente aumentando los receptores GnRH que facilitan la acción de la neurohormona.

— La acción estimulante y a la vez moduladora del sistema nervioso central, fundamentalmente a través de la acción del péptido hipotalámico GnRH. Esto nos lleva a considerar el segundo elemento en la regulación del ciclo, el sistema nervioso.

2. Regulación neural hipotalámica. El hipotálamo y esencialmente el núcleo arcuato del hipotálamo medio basal y la encrucijada de la eminencia media, es el sistema coordinador superior que regula la función sexual en los primates. Recibe influjos neurales superiores suprahipotalámicos cerebrales (fenómenos conscientes, sensaciones periféricas), del rinencéfalo (vida emocional), visuales, olfatorios, viscerales, del sistema reticular, influjos que se integran en el hipotálamo y que a través de la hipófisis pueden influir en el ciclo. Todo ello implica una comunicación entre centros superiores y la periferia.

El sistema nervioso central se comunica con la periferia mediante tres mecanismos. La neurotransmisión directa entre la terminal axónica y la célula periférica. La transmisión neurohormonal indirecta mediante la neurosecreción que el terminal neural vierte en la circulación regional o sistémica. Intercomunicaciones entre neuronas modificándose sus efectos.

Estas comunicaciones se establecen, se realizan a través de neuromensajeros péptidos o aminos que caracterizan a dos sistemas neurales fundamentales aparte del somático:

El sistema neural peptidérgico; neuronas productoras de diferentes péptidos que pueden actuar como hormonas al ser vertidas en la sangre o como moduladores de otras neuronas.

El sistema neural aminérgico integrado por diversas aminos liberadas en el terminal y que transmiten el impulso nervioso.

Dependiendo del sitio de acción de estos neuromensajeros actuarán como neurohormonas o neurotransmisores.

Ambos sistemas intervienen y son importantes en la regulación superior neural de la función sexual y se conectan en el hipotálamo, que como centro integrador-coordinador, recibe influjos superiores suprahipotalámicos o periféricos y emite órdenes a la hipófisis. Sin entrar en un estudio detallado del hipotálamo se han de destacar los siguientes puntos de interés:

1. Complejidad morfológica. En el arcuato solamente existen unas 80.000 neuronas y cien o más millones de sinapsis.

2. Disposición peculiar de la red vascular capilar porta que rodea a modo de cesto a los somas y contacta con los terminales axónicos.

3. Existencia de un tipo especial de neurona neurosecretora que sintetiza y segrega un péptido, la LH RH, siguiendo fieles a SCHALLY, GnRH según las siglas actualmente más utilizadas o gonadoliberina para otros. La neurona neurosecretora se encuentra en mayor concentración en los núcleos del hipotálamo medial y las experiencias de lesiones estereotaxicas indican que el núcleo arcuato es el que principalmente controla la secreción de gonadotrofinas. El hipotálamo anterior no parece esencial en los primates, aunque sí en los roedores.

4. Presencia de gran número de células aminérgicas en contacto axo-axónico o axo-somático con neuronas peptidérgicas.

4. La vía terminal neuroendocrina. En la eminencia media los terminales axónicos establecen íntimo contacto entre sí y con la red capilar de los vasos porta hipofisarios. La eminencia media es una zona diferenciada importante de contactos neurales, aminérgicos y peptidérgicos y neurovasculares.

Funcionalmente, el neuropéptido específico GnRH es el elemento primario en la regulación del ciclo. Su producción o acción; se ve modificada por diferentes sustancias pertenecientes al sistema peptidérgico (endorfinas, Substancia P, neurotensina) y aminérgico (Noradrenalina, dopamina, GABA, serotonina y melatonina), que a través de la GnRH o de alguna otra forma influyen en el ciclo. Se expondrán los mecanismos de acción fruto de la experiencia de nuestro grupo de trabajo y de la aportada por otros autores.

NEUROPEPTIDO GnRH.

Producido por las neuronas del núcleo arcuato y transportado por su axon, se libera en el terminal en contacto pericapilar en la eminencia media, es vertido en la circulación porta y llevado al lóbulo anterior de la hipófisis. Allí se une a receptores específicos de la célula gonadotropa y estimula la síntesis y liberación de ambas gonadotrofinas; esta capacidad está en relación estricta con la cantidad de receptores del gonadotropo. Esta es la acción básica y primaria de la GnRH, pero es conveniente señalar algunos aspectos de la misma.

a) La liberación de GnRH en la neurona secretora sigue una norma pulsátil, intermitente, de forma que cada pulso de gonadotrofinas se acompaña, y es consecuencia de un pulso de GnRH e igualmente hay una descarga de neurohormona precediendo al pico gonadotrófico. Existe información que así lo indica en diversos modelos experimentales, así como medición en sangre periférica o de la circulación portal del tallo hipofisario. Del mismo modo, cada aporte exógeno de GnRH provoca una liberación de gonadotrofina.

Existen una serie de sustancias de síntesis obtenidas por la modificación de alguno de sus aminoácidos que han dado origen a una serie de «análogos» con la misma acción, pero con mayor intensidad y duración de efectos.

b) Efecto facilitador. En la acción biológica de la GnRH existe un efecto facilitador, de «self priming», es decir, que hay una acción preestimuladora en el sentido de que una determinada cantidad de GnRH sensibiliza al gonadotropo para el efecto de un posterior estímulo cuando existe un determinado intervalo entre ambos. Así lo muestran nuestras observaciones en que una respuesta normal o débil se convierte en una intensa al repetir los estímulos. Este efecto restaría valor al principio clínico del empleo diagnóstico.

c) Por otra parte, la propia neurosecreción GnRH provoca ella misma lo que se ha llamado un estado refractario o desensibilizador a la misma en la adenohipófisis, lo que es de gran importancia fisiológica.

En efecto, tanto en animal experimental como en la mujer, la administración exógena de forma continua, crónica de GnRH no va seguida de una producción igualmente continua de gonadotrofinas, sino que, al contrario, éstas van disminuyendo y terminan por desaparecer. Nuestro grupo de trabajo había comprobado este hecho en mujer normal y en diversas alteraciones con anterioridad a otros autores. En nuestro modelo la perfusión continua en cantidades crecientes de GnRH provoca inicialmente un aumento progresivo del nivel sanguíneo de gonadotrofinas en una relación dosis-efecto. Pero a la larga, llega un momento en que el incremento en la administración ya no va seguido de incremento análogo en el nivel de gonadotrofinas, incluso si entonces administramos una dosis extra, adicional, se produce paradójicamente el efecto contrario, una clara disminución del nivel gonadotrófico.

Esto significa que se ha producido en la célula gonadotropa un estado refractario o de «desensibilización» a la GnRH, no responde al estímulo porque se ha agotado o porque se han agotado o bloqueado los receptores a la GnRH, explicación esta última la más aceptada en la actualidad.

Este fenómeno de «desensibilización» del gonadotropo, que se encuentra también en el efecto trófico de otras hormonas, es importante en la regulación del ciclo, así como en clínica. Cuando se administran crónicamente análogos GnRH se llega a la anulación de secreción gonadotrófica y en consecuencia a la de la función ovárica, se produce lo que se llama «castración médica» que con la línea de agonistas y antagonistas sintéticos abre nuevas vías a la investigación terapéutica.

Estos son tres aspectos importantes de la acción de la GnRH: acción estimulante directa de la célula gonadotropa; acción preestimuladora o facilitadora; efecto refractario. Con ello se efectúa un auténtico autorretrocontrol o modulación de su propio efecto.

Aparentemente está claro el papel rector del oscilador neural hipotalámico en la liberación de gonadotrofinas y por tanto del ciclo. Pero

hay varios interrogantes no tan claros: ¿Cómo y por qué se producen los pulsos episódicos? ¿Cuál es su significación fisiológica? ¿Cómo se produce el pico ovulatorio?

El oscilador hipotalámico tampoco es un centro autónomo, es un centro integrador-coordinador, ya se ha dicho, de señales que a él le llegan trasladándolas en forma de órdenes neuroendocrinas a la hipófisis. Ciertas influencias modifican la actividad neural, influencias que son de dos orígenes: De la periferia, esteroides ováricos, centrales superiores, péptidos y aminas cerebrales. Veamos cómo se integran:

ESTROGENOS. Desde los primeros estudios sobre la acción biológica de la GnRH se observó cierta variabilidad de respuesta en función del sexo, edad, momento biológico, Madurez sexual, fase del ciclo. Posteriormente se relacionó dichas variaciones con el nivel de esteroides sexuales. Nuestro grupo y la mayoría de autores han comprobado que la prepúber responde de forma distinta a la adulta y que en el ciclo la respuesta es menor al comienzo de la fase folicular, aumenta progresivamente según avanza y es máxima en la fase preovulatoria.

Se interpreta como efecto del estradiol. Este modula tanto la actividad hipotalámica como la respuesta hipofisaria mediante lo que se ha dado en llamar paradoja de su retrocontrol positivo —estimulante— y negativo —inhibidor—. Estos efectos serán de uno u otro sentido según el nivel y tiempo que actúe.

Ejerce básicamente un retrocontrol negativo que es el que condiciona un nivel basal normal, relativamente bajo, de gonadotrofinas. Cuando aumenta su producción, el nivel se eleva y alcanza determinada cantidad, se produce un retrocontrol positivo por el que se provoca una gran liberación y descarga de gonadotrofinas. Existe una experiencia clásica en endocrinología sexual: tras la administración al sujeto de estradiol u otro estrógeno y en relación con la dosis y tiempo de administración se produce una típica respuesta bifásica en el nivel de gonadotrofinas; en una primera fase hay una disminución significativa de dicho nivel, para después, en una segunda fase, producirse un notable aumento. Esto es la expresión del retrocontrol negativo —inhibición— y positivo —estímulo—, respectivamente sobre la liberación de gonadotrofinas.

De esta forma se produce fisiológicamente el perfil gonadotrófico del ciclo. Primero el retrocontrol negativo mantiene, regula un nivel basal pulsátil relativamente bajo, posteriormente al aumentar el estradiol se produce por retrocontrol positivo la descarga y pico ovulatorio de ambas gonadotrofinas que provocaran la ovulación. En este momento la progesterona que comienza a segregarse por la gónada favorece el retrocontrol positivo sobre la FSH.

Producido el pico gonadotrófico, disminuirá la producción de estrógenos, cesa el retrocontrol positivo, actúa la progesterona que con su modulación condicionará el bajo nivel gonadotrófico y la menor frecuencia de sus pulsos.

Todo esto es conocido, pero lo que se discute es el lugar en donde los estrógenos actúan para ejercer estas acciones dentro del complejo hipofiso-hipotalámico.

Hipófisis. Si experimentalmente se lesiona o destruye el hipotálamo y se substituye su acción por la administración exógena de GnRH, la acción de retrocontrol positivo y negativo del estradiol persiste. Lo que indicaría su acción básicamente hipofisaria, pues no hay hipotálamo funcionante. Lo mismo ocurre en experiencias de sección del tallo hipofisario.

Las importantes y recientes experiencias del grupo KNOBIL (1982) en mona rhesus a la que se ha destruido el núcleo arcuato es un modelo experimental demostrativo. A estos animales se les administra GnRH en forma de pulsos horarios imitando la producción normal del animal intacto, entonces, en todos, pese a la ausencia de núcleos hipotalámicos, se provoca la ovulación y ciclos con perfil hormonal normal. Esto indirectamente ha sido corroborado en humano en mujeres con amenorrea hipotalámica en las que mediante la administración intermitente, en pulsos, de la neurohormona provoca ovulación, menstruación y hasta gestaciones, así se ha comprobado en nuestras propias observaciones, así como en la amplia experiencia de LEYENDECKER. En el síndrome de KALMAN, en el que hay ausencia de función hipotalámica GnRH, se provoca también ovulación con los pulsos exógenos de GnRH. En todos los casos, experimentales y humanos, hay al igual que en lo normal un aumento de estradiol y pico gonadotrófico preovulatorio sin que se varíen las dosis de GnRH.

Estas observaciones indican que la acción de retrocontrol sería fundamentalmente directa sobre la hipófisis e introducen una nueva idea del papel del hipotálamo que sería ampliamente permisivo. Reproduciendo textualmente a KNOBIL: «El hipotálamo, mediante su neurosecreción GnRH episódica juega tan sólo un papel permisivo aunque necesario y obligatorio. La modulación por retrocontrol de los esteroides gonadales actuando directamente sobre la hipófisis produce la norma de gonadotropinas existentes en el ciclo».

Varios hechos corroboran este concepto de acción directa hipofisaria. Existencia de receptores al estradiol en el gonadotropo. La acción facilitadora de los estrógenos sobre la respuesta gonadotrófica a la GnRH, lo que explica que la respuesta a una misma dosis sea superior con mayor nivel de estradiol y que sea superior en la fase folicular avanzada que en la precoz. En clínica hemos comprobado que pacientes en anovulación crónica con respuesta mala o ausente al GnRH, la administración previa durante algunos días de estradiol, provoca una respuesta normal a la GnRH, efecto facilitador de los estrógenos. Se sabe que los estrógenos provocan un aumento del contenido de receptores GnRH en la hipófisis.

Hipotálamo. De lo expuesto parece clara la acción hipofisaria directa de los estrógenos. Sin embargo, existen también experiencias que demuestran una acción fundamentalmente hipotalámica.

La administración directa del estradiol en el tercer ventrículo va seguida de una respuesta negativa o positiva en la liberación de GnRH. El hipotálamo posee abundantes receptores estrogénicos. La medición directa en sangre portal de la mona demuestra variaciones pulsátiles y

picos sincrónicos con los de gonadotrofinas. El grupo TULCHINSKY (1982) ha observado variaciones horarias de GnRH en sangre periférica y recientemente nuestro grupo dosificando GnRH en sangre periférica ha demostrado la existencia de pulsos cada sesenta-noventa minutos sincrónicos con LH en mujer normal y en diversas afecciones.

En el modelo experimental de NORMAN (1982) se efectúa una sección del tallo hipofisario y se coloca una barrera impermeable de teflón entre hipófisis e hipotálamo: a continuación, como en el modelo de KNOBIL, se administran pulsos periódicos de GnRH. El resultado de la experiencia es que se restablece la secreción basal pulsátil de gonadotrofinas y aumento progresivo de estradiol pero no se produce nunca el pico preovulatorio de LH ni la ovulación. Si se substituye el teflón por una membrana de Silastic, que es semipermeable, permitiendo el paso del péptido, la experiencia provoca siempre, el pico LH y ovulación, para este autor hay «un mensaje específico hipotalámico, seguramente GnRH, es necesario para la ovulación». Sugiere que en la experiencia de KNOBIL no se destruya completamente el factor hipotalámico.

En otro modelo experimental, ASCH, del grupo SCHALLY, en 1983, estudia el efecto de un inhibidor sintético de la GnRH en la acción del estradiol sobre las gonadotrofinas en mona ovariectomizada. Así, mientras en el animal control la administración de estradiol produce la típica curva bifásica de inhibición seguida de estímulo, los que reciben el antagonista de la GnRH, el cual provoca una disminución de la secreción de gonadotrofinas, el estradiol tiene una mayor y más prolongada acción inhibitoria de gonadotrofinas y apenas se manifiesta el retrocontrol positivo. Es decir, que el bloqueo de la GnRH inhibe el retrocontrol positivo: por tanto para el efecto del estradiol se precisa la presencia y acción de GnRH. Según SCHALLY seguramente hay, todo lo más, un sinergismo entre GnRH y estradiol a nivel del gonadotropo, no acepta la acción directa exclusiva sobre la hipófisis del estradiol.

Así lo parece indicar el modelo experimental de MIYAKE en 1983, que estudia el efecto del estradiol sobre las gonadotrofinas y la GnRH. En mujer normal administra estrógenos que provocan el conocido efecto bifásico sobre las gonadotrofinas; una primera fase de disminución seguida de otra con gran aumento de las mismas. En la determinación seriada y simultánea de GnRH se observa que previa al aumento de las gonadotrofinas hay una significativa elevación de la neurohormona, lo que indicaría que la acción de retrocontrol positivo es consecuencia de una acción hipotalámica con aumento de GnRH.

Seguramente el mecanismo de acción de los estrógenos es doble, directa hipofisaria por una parte facilitadora de la respuesta del gonadotropo al aumentar los receptores, y hipotalámica por otra, aumentando la liberación de GnRH. En todo caso la neurosecreción pulsátil es siempre obligatoria.

El que el núcleo arcuato posea receptores de estradiol, el que concentre a esta hormona, el reciente descubrimiento de la acción de los catecol-estrógenos cerebrales, confiere mayor apoyo a su acción hipofisaria.

talámica. Todo ello nos lleva a la consideración de un nuevo aspecto, los catecolestrógenos.

CATECOL-ESTROGENOS. El estudio del metabolismo cerebral del estradiol y su acción sobre las funciones cerebrales ha conducido a interesantes observaciones en estos últimos años que abren una apasionante vía de posibilidades: la neuroquímica en relación con la función hormonal.

Por una parte se sabía que ciertas partes del sistema nervioso central están especialmente dotadas de receptores de estradiol y progesterona tanto en el citosol como nuclear. El hipotálamo es una zona especialmente rica en tales receptores. Estos se comportan como todos los receptores a esteroides, fijación de éste al citosol, activación y translocación al núcleo donde provoca la activación genómica. Uno de los cambios que inducen es la modificación en la liberación de los neurotransmisores. Esto ha sido comprobado en animal para el sistema colinérgico, dopamina y serotonina. E igualmente los receptores estrogénicos estimulan la inducción de receptores a progesterona.

Independientemente de esta acción transcripcional, los estrógenos modifican la función del sinaptosoma alterando los receptores de los neurotransmisores en el mismo, dopamina, noradrenalina y serotonina, y anticipemos que en esto son los catecol-estrógenos los que muestran mayor acción. Los estudios de estos fenómenos son aún preliminares, la interpretación sólo especulativa, como la que da McEWEN en 1982 que luego veremos. Hoy sí sabemos que los estrógenos influyen la función sexual central, pero no sabemos el cómo, si por acción directa sobre receptores cerebrales o influenciando otros sistemas neurobioquímicos.

Por otra parte se sabe que hay diferencias sexuales morfológicas en el cerebro y también es conocida la diferenciación funcional masculina y femenina, la cual se verifica en un período crítico del desarrollo embrionario neural bajo la acción de la testosterona fetal. La conducta masculina del hipotálamo está provocada; irónicamente se ha dicho es la venganza femenina, por la existencia misma de los receptores a estrógenos y por la aromatización de la testosterona a estrógenos. La testosterona para provocar la diferenciación masculina tiene que pasar necesariamente a estrógeno.

En esencia, el proceso requiere primero una «desfeminización» o supresión de los caracteres femeninos que está provocada por la aromatización de la testosterona en la vida fetal y mediada por los receptores estrogénicos. Posteriormente ocurre una «masculinización», consecuencia del anterior proceso más la acción directa de la testosterona sobre los receptores cerebrales. En la hembra, la alfa-fetoproteína que fija el estradiol circulante protege al feto hembra de la acción masculinizante de los estrógenos sobre el hipotálamo y cerebro.

En otro sentido si consideramos el metabolismo general de los estrógenos, recordemos que éste es oxidativo con hidroxilación de los carbonos 2 y 4, produciéndose como derivados más frecuentes la 2-hidroxi-

estrona y el 2-hidroxi-estradiol, compuestos que por su estructura semejante a las catecolaminas Dopamina y Noradrenalina, FISHMAN en 1960 les dio la denominación de **Catecol-estrógenos**. Estos compuestos no son simples productos de inactivación destinados a ser eliminados, sino que son activos y han demostrado tener un efecto sobre las gonadotrofinas que han generado abundante literatura.

El hígado es el principal tejido metabolizador de los estrógenos y formador de catecol-estrógenos. Pero el cerebro y el hipotálamo le sigue en importancia en la formación de estos derivados. En el hipotálamo existe una elevada cantidad de enzima 2beta-estrógeno-hidroxilasa que cataliza esta hidroxilación y que precisamente experimenta un notable aumento antes del pico ovulatorio de LH, y se mantiene elevada durante éste.

En animal experimental y en la mujer, la catecol-estrona (2-hidroxi-estrona) tiene un efecto estimulador de ambos gonadotrofinas, mientras que el catecol-estradiol (2-hidroxiestradiol) lo tiene inhibidor y estimulador en humano. Estos hechos indican que, seguramente, los catecol-estrógenos que se forman in situ en el hipotálamo influyen en la liberación normal de gonadotrofinas actuando o directamente sobre la hipófisis o a través de la secreción de GnRH. Los catecol-estrógenos, además estimulan la síntesis de prostaglandinas, mediador de importante papel estimulante de gonadotrofinas.

Seguramente el efecto es neural sobre la neurosecreción GnRH a través de su modulación por las catecolaminas, puesto que:

— El enzima catecol-O-metil-trasferasa, que degrada normalmente a las catecolaminas, metaboliza también a los catecol-estrógenos, pero con mayor afinidad por éstos, con lo cual actúa competitivamente aumentando la concentración de noradrenalina en el hipotálamo e influenciando así, con estímulo, la neurosecreción GnRH.

— Los catecol-estrógenos inhiben al enzima tirosin-hidroxilasa necesaria para la síntesis de dopamina y por tanto reduce su nivel en hipotálamo (veremos luego su efecto inhibidor). Además compite, bloqueándolos, los receptores dopamina del hipotálamo. Consecuencia, acción antidopamina.

— Las endorfinas (depresoras de GnRH) inhiben a su vez a la enzima 2beta-hidroxilasa y por tanto inhiben la formación de catecol-estrógenos. Estos pueden competir con los receptores hipotalámicos al estradiol y por tanto tener efecto antiestrónico.

Las perspectivas son interesantes, su efecto está demostrado, pero su real acción biológica aún no se conoce. Es posible que tengan un papel en la modulación hipotalámica de la liberación de gonadotrofinas y de prolactina condicionando la neurotransmisión y por ende la neurosecreción.

El hipotálamo, el arcuato, puede también estar influido por señales superiores, neurales contrales, que pasamos a analizar.

ENDORFINAS.

Los opiáceos cerebrales y su relación con la función sexual están recibiendo una atención creciente aunque la información es aún incompleta. La molécula precursora del ACTH hipofisario contiene una betalipoproteína que a su vez es precursora de una serie de péptidos morfínomiméticos de acción opioide, son las endorfinas.

Se han definido ambiguamente como péptidos que contienen un penta-péptido común que ejercen una acción morfínomimética uniéndose a receptores opioides y son antagonizados por el naloxone (BLOOM, 1983). De estas sustancias, que son numerosas, son la beta-endorfina y la met-enkefalina las más conocidas. Se sabe definitivamente que intervienen o modulan al complejo hipotálamo-hipófisis y su acción general es la de depresores cerebrales y del sistema noradrenérgico.

Las endorfinas están distribuidas por todo el cerebro, pero se localizan preferentemente en el núcleo arcuato y eminencia media en donde existe la mayor concentración de opioides cerebrales. Se producen en neuronas del núcleo arcuato y se distribuyen por vía axonal, terminando algunos de éstos axones en el territorio de los vasos porta vertiendo su contenido en ellos (FERIN, 1983). Aunque el conocimiento es reciente, en el poco tiempo transcurrido de la presente década ha aportado suficientes pruebas para aceptar una acción reguladora sobre la función sexual, sobre la neurona GnRH, sobre la neurona dopamina y su interacción con los estrógenos. Un ejemplo es la existencia de disfunción sexual en las mujeres atletas o con excesivo ejercicio físico que se ha relacionado con un aumento de opioides, así como en la drogadicción.

En breve: Las endorfinas inhiben la liberación de ambas gonadotropinas. La administración exógena de morfínicos deprimen la liberación de gonadotropinas. El antagonista específico de los receptores opíáceos, el naloxone, tiene un efecto contrario, estimula y aumenta la secreción de las mismas y sus pulsos, hecho bien comprobado. Los opioides y endorfinas anulan la norma pulsátil de ambas gonadotropinas, el naloxone restaura dicha norma.

El mecanismo de acción es discutido: Se cree que no es una acción directa hipofisaria, sino hipotalámica actuando sobre la neurosecreción GnRH, modificando su síntesis y secreción, alterando sus pulsos, con lo que cambia o anula la concentración o frecuencia de GnRH en la sangre del vaso porta, lo que está comprobado experimentalmente in vivo e in vitro. Hay una clara correlación entre la distribución de péptidos opioides y de GnRH en el hipotálamo. Recientemente RASMUSSEN en 1983, en una experiencia cuya licitud es criticable, aporta el primer estudio directo en humano. En un feto de 23 semanas procedente de una interrupción voluntaria del embarazo, la perfusión local, hipotalámica, de naloxone provoca, como era de esperar, un aumento de GnRH en el mismo: este aumento se anula al perfundir localmente un pulso de beta-endorfina.

Pueden actuar también sobre la neurotransmisión aminérgica, puesto que las endorfinas son claras depresoras de la liberación de noradrenalina en el sinaptosoma. Provocan, además, una disminución de la dopamina hipotalámica y las neuronas dopamina tienen receptores opiáceos. De las experiencias de DELITALIA en 1983 se deduce una evidente interacción con la neurona dopamina.

Por otra parte, los estrógenos actúan o modulan la producción y efectos de las endorfinas. La respuesta a los opioides está mediada por los estrógenos, se precisa su presencia a cierto nivel para que actúen. Así, en situaciones de bajo nivel estrogénico, como en la castración, o en la menstruación, hay una disminución del nivel de endorfinas en el vaso porta hipofisario; el tratamiento con estrógenos restaura el nivel normal y la adición de progesterona provoca un mayor aumento. El naloxone carece de acción en mona castrada (FERIN). En mujer postmenopáusica con bajos niveles de estrógenos ni la endorfina ni el naloxone provocan respuesta gonadotrófica (REID, 1983).

Se supone que uno de los mecanismos del retrocontrol negativo de los estrógenos sería a través de un aumento de endorfinas lo que a su vez produce una inhibición tónica de la producción de GnRH y consecutivamente de gonadotropinas. Igualmente, el efecto de la progesterona sobre los pulsos de LH con disminución de su frecuencia en la fase lútea está mediado por las endorfinas, ya que, como se ha dicho, la progesterona aumenta la actividad hipotalámica de endorfinas y el naloxone administrado en la fase lútea incrementa la frecuencia de los pulsos.

SUBSTANCIA P.

Se conocía ya de tiempo la existencia de una sustancia en cerebro que provocaba hipotensión y tenía acción sialógena; se la denominó sustancia P. Posteriormente, purificando el CRF se obtuvieron dos péptidos, uno sialógeno o sustancia P y otro vasoactivo o neurotensina.

Es un péptido que se localiza en el hipotálamo y entre otras áreas, en el núcleo arcuato y eminencia media, contenido en los axones y terminales de la eminencia media liberándose en el sinaptosoma. Se le encuentra en zonas conteniendo dopamina y coincide con ella en el sinaptosoma e inhibe la secreción de noradrenalina.

Todo esto hace suponer una posible intervención en el proceso sexual y datos de muy reciente adquisición así lo informan. La sustancia P por una parte parece que actúa sobre la membrana del gonadotropo reduciendo su permeabilidad. Especulativamente, se supone que si existe un pulso normal de GnRH hipotalámico y la sustancia P reduce la permeabilidad del gonadotropo, las gonadotropinas se concentran en su interior, lo que se traduce en una línea basal mantenida aparte de los pulsos. Aumenta así su concentración con una mayor capacidad potencial de liberación masiva en el momento del pico LH.

El estradiol, en su elevación preovulatoria, inhibe la sustancia P,

restaura la permeabilidad de la membrana que permite la liberación y el pico LH ante la misma estimulación del pulso GnRH, no habría que acudir a un pico GnRH. «La cantidad de LH liberada depende de la cantidad concentrada en el gonadotropo». El estradiol durante la fase lútea mantiene la inhibición de la sustancia P, lo que explicaría la mayor respuesta de LH al GnRH en fase lútea.

Por otra parte, la sustancia P interacciona con las neuronas dopamina y los péptidos opioides. La encefalina modula a aquélla inhibiendo su liberación con disminución en hipotálamo; entonces si tal ocurre se contradice con su acción reductora de la permeabilidad, pues en estas condiciones las gonadotrofinas escaparían.

Todas estas sustancias péptidas cerebrales, aunque todavía mal conocidas, deben tener su papel fisiológico, pertenecen al grupo llamado por SCHARRER, en 1978, el padre de la neuroendocrinología, «sistema neuronal peptidérgico», que interacciona con los clásicos sistema motor, sensorial y autónomo (aminérgico) con una misión ya transmisora, ya moduladora que modifica el efecto de los clásicos neurotransmisores sobre los receptores, turnover o cambio de permeabilidad de membrana. Tal sistema peptidérgico es un medio de coordinar las respuestas central y periférica en los estímulos que afectan al sistema endocrino (KRIEGER, 1980).

En el Congreso de Acta Endocrinológica de 1983 se afirma que los péptidos cerebrales actúan como neurotransmisores o neuromoduladores de la función sexual. «La neurona peptidérgica es un sistema individualizado como lo es el somático o el autónomo». Los neuropéptidos a su vez actúan sobre las monoaminas y sus receptores en los terminales axónicos del hipotálamo.

SISTEMA AMINÉRGICO AMINAS NEUROTRANSMISORAS.

El hipotálamo es un área especialmente rica en neuronas aminérgicas, noradrenalina, dopamina, serotonina, aminas que se sabe cierto actúan sobre la neurona neurosecretora influenciando la secreción de GnRH. El neurotransmisor aminérgico actúa sobre la neurosecreción a través de la sinapsis axo-somáticas con la célula neurosecretora o por sinapsis axo-axónicas en la eminencia media, o por contacto con las células endimarias.

CATECOLAMINAS. En la actualidad está admitido que las catecolaminas, por el mecanismo que sea, influyen en la liberación de gonadotrofinas; sin embargo, el mecanismo y la índole de su acción ha sido objeto de discusión crónica e imperaba cierto confusiónismo hasta hace poco, aunque el problema no está definitivamente aclarado. El origen de este confusiónismo tal vez radique en la enorme innervación dopaminérgica sobre todo y noradrenérgica en la eminencia media, en la que existen numerosos agregados de terminales dopamina, noradrenalina y neuronas peptidérgicas.

Noradrenalina. Actualmente se acepta y está bien comprobado que esta amina tiene acción estimulante de la producción-liberación de GnRH y en consecuencia de gonadotrofinas. Es necesaria para la existencia de los pulsos y pico ovulatorio de LH. Hay observaciones que así lo demuestran, tales como la inhibición de la liberación de LH con bloqueantes alfa-adrenérgicos, cosa que no ocurre cuando se destruye el núcleo arcuato; cuando se elimina selectivamente la noradrenalina hipotalámica cesa la liberación episódica de LH; el bloqueo de la síntesis de noradrenalina con dimatiltiocarbamato suprime los pulsos de GnRH y LH. Parece ser que la noradrenalina es un neurotransmisor facilitador en el sinaptosoma con la neurona peptidérgica. Los estrógenos facilitan la acción aminérgica mediante su conversión en catecol-estrógenos, como se ha dicho.

Dopamina. Es la amina que más atención ha despertado, y la más discutida, y ello por varios motivos: Por la discusión crónica y resultados contradictorios en sus efectos sobre la liberación de gonadotrofinas. Por su acción inhibitoria de la liberación de prolactina y lo que ello implica. Por la considerable innervación dopaminérgica del arcuato y eminencia media (es la zona de mayor densidad de innervación de un solo sistema en todo el cerebro). Finalmente, por las claras conexiones axo-axónicas de la neurona dopamina con la neurosecretora en la eminencia media.

Hasta hace poco se aceptaba la tesis de SCHENEIDER de 1969, que su acción era estimulante de la liberación de gonadotrofinas. Esta idea fue abandonada y substituida por la opuesta como consecuencia de los hallazgos de varios grupos de trabajo, fundamentalmente el grupo de YEN en 1978-79 y de FUXE en 1979. Sin embargo, la controversia no está aún terminada y actualmente hay dos líneas de opinión.

Para un grupo mayoritario (YEN, 1978-81; FUXE, 1978; PEHRSON, 1982) está claro que la dopamina *inhibe* la liberación de gonadotrofinas a través de su acción inhibitoria sobre la neurona GnRH. La infusión de dopamina en primate y mujer normal provoca disminución selectiva de LH, reducción que se hace máxima en el momento del pico ovulatorio. La infusión intraventricular suprime la LH y GnRH. Como la dopamina no atraviesa la barrera hematoencefálica su efecto sólo puede ser sobre la hipófisis, la eminencia media o ambos.

En una experiencia de PEHRSON en 1983 sobre cinco mujeres menopáusicas administrando aislada o conjuntamente dopamina y GnRH comprueba la acción supresora de las gonadotrofinas de la dopamina y que ésta se realiza por inhibición de la GnRH seguramente en la eminencia media y posiblemente en otras zonas del hipotálamo. En nuestros modelos experimentales la administración de L-Dopa, que sí cruza la barrera encefálica, provoca también una reducción de la LH. La falta de ciclo gonadotropico en la púérpera lactante se asocia con un aumento del tono dopaminérgico en la misma.

La neurona dopamina estaría, a su vez, sometida a la acción de los estrógenos, puesto que existen receptores a éstos en dichas neuronas.

El estradiol aumenta la actividad dopamina a cierto nivel. Posiblemente el efecto modulador central de los estrógenos se realice, en parte, mediante esta acción sobre la neurona dopamina, pero en contradicción con esto está el hecho de que si los estrógenos actúan por intermedio de su conversión en catecol-estrógenos, el catecol-estradiol tiene un efecto contrario, aumento de la actividad noradrenalina y reducción de la dopamina. Tal vez se trate de un mecanismo intrínseco y contrapuesto para un equilibrio de acciones positivas y negativas por cuyo mecanismo neurohormonal se desencadena la descarga de LH preovulatoria consecutivo al aumento de estradiol.

Pero hay otro grupo, minoritario, de opiniones opuestas. Fundamentalmente el grupo OJEDA (1978-83), que, basados en diversos modelos experimentales, encuentran el efecto contrario, estimulante de la secreción GnRH de gonadotrofinas.

Recientemente NEGRO-VILAR, en 1983, determinando directamente en hipotálamo de rata la concentración de aminas y GnRH y niveles sanguíneos de LH comprueba en esencia que en el pulso LH hay una elevación de noradrenalina, dopamina y GnRH hipotalámicas. La administración de L-dopa va seguida de un aumento de dopamina en la eminencia media y de un incremento en el pulso de GnRH y LH. Si se bloquea la síntesis de noradrenalina, cesan los pulsos de GnRH y LH, entonces si se administra L-dopa se reinstaura el aumento de GnRH y LH con pulsos normales.

Este grupo emite la hipótesis de que la dopamina sería un sistema estimulador de reserva, compensador de un agotamiento de la noradrenalina. Esta amina es el neurotransmisor primario que provocaría el estímulo de secreción-liberación de GnRH y de LH, la dopamina, también estimulante, estaría en segunda línea, en reserva para completar la acción de la noradrenalina.

Estos dos grupos de ideas contrapuestas —inhibición versus estímulo— tal vez se reconcilien si se tiene en cuenta que el nivel intrínseco de estradiol y de la propia dopamina alteran las respuestas a la dopamina. Así, ante un bajo nivel de estradiol se produce una respuesta inhibitoria a la dopamina mientras, que ante un alto nivel se obtiene el efecto inverso, estímulo. Según las condiciones del medio la dopamina puede tener una respuesta bifásica.

Otra acción evidente de la dopamina, superconocida y sobre la que no se va a insistir, es el efecto directo, sobre el lactotrofo, inhibidor de la secreción de prolactina, hasta el punto que se la ha identificado con el PIF. Sólo se mencionará aquí la relación entre los cambios en la secreción de prolactina y la de gonadotrofinas, pues a un aumento de aquélla, como hemos señalado nosotros, responde el hipotálamo con un aumento del tono dopaminérgico y por tanto posible inhibición del gonadotropo.

Otras aminas han sido menos estudiadas y su acción aún no aparece clara. La **serotonina** parece que provoca una disminución de la LH. La misma acción inhibitoria se atribuye a la **melatonina**; en relación con

ésta se sabe que el ciclo reproductor y sus variaciones estacionales en roedores está ligado al fotoperíodo, o sea a la duración del período de luz diurna y que ésta influye en la reproducción, se necesita un mínimo de duración del período de luz para mantener la ovulación, si el fotoperíodo es bajo cesa el ciclo estral. La administración de melatonina mimifica los efectos del fotoperíodo corto y suprime el ciclo. La melatonina aumenta en las fases de oscuridad y disminuye con la luz continua. Sin embargo, estos efectos son menos operantes y conocidos en la especie humana y un estudio bien controlado de la función sexual en ciegos no ha demostrado una influencia de la ceguera en la regulación del ciclo.

La información sobre la acción del **GABA** es incompleta y discordante. Parece que influye en la secreción gonadotrófica con una acción estimulante. El bloqueo del GABA con baclofén impide la respuesta LH a la administración de GnRH en la mujer. La inyección intraventricular provoca un aumento de LH, lo mismo que la administración de gabaérgicos.

El mecanismo de acción debe ser neural hipotalámico, puesto que, aunque existan receptores GABA en hipófisis la inyección directa en ésta carece de acción sobre las gonadotrofinas. Existen neuronas GABA en gran cantidad en hipotálamo.

Otros aminoácidos como ácido glutámico, lisina, beta-alanina provocan aumento de LH cuando se inyectan en el tercer ventrículo. Pero es discutible que tengan un papel fisiológico, aunque experimentalmente sean activos. Realmente estas series de experiencias no están exentas de la crítica general de que muchas veces no son modelos fisiológicos, que se usan dosis farmacológicas y no sabemos hasta qué punto un resultado no es más que un artificio. Por otra parte, el modelo de regulación neural en roedores y animal inferior no es exactamente igual al del primate y mujer.

Lo que sí podemos aceptar con los conocimientos actuales es que la secreción GnRH está influida o modulada por la interacción de los dos sistemas cerebrales aminérgico y peptidérgico. La neurona aminérgica en contacto con la neurosecretora mantiene un equilibrio de excitación noradrenérgica y posible gabaérgica e inhibición dopa y serotoninérgica. Sobre este equilibrio interviene la modulación de los estrógenos, y otros péptidos cerebrales que lo cambian. Este equilibrio se realiza fundamentalmente en el sinaptosoma entre terminal aminérgico y peptidérgico.

MEDIADORES INTRACELULARES.

Entre los mediadores intracelulares en la regulación central merecen mención especial las Prostaglandinas. Actualmente hay suficiente evidencia para afirmar que influyen en la actividad hipotálamo-hipofisaria, aunque no se pueda todavía llegar a un esquema definitivo de su mecanismo de acción. Está aceptada la influencia de la Pgl. en la liberación de gonadotrofinas.

Las Pgl. existen en cerebro e hipotálamo, así como en el sinaptosoma de éste. La eminencia media es la zona de mayor concentración y existe actividad Pgl-sintetasa en hipotálamo.

Por otra parte, las experiencias de administración sistémica o local de Pgl. in vivo o en preparados hipotálamo-hipófisis in vitro provocan siempre un estímulo de liberación de gonadotrofinas, especialmente de LH. Este estímulo requiere la acción previa de los estrógenos. A la inversa, en experiencias de inhibición, mediante la administración de antiprogesterinas (indometacina, aspirina) que ya de hace tiempo se conocía que inhibían la ovulación por una acción en parte local sobre el ovario y en parte importante por la acción inhibitoria sobre la liberación de gonadotrofinas y GnRH, fundamentalmente de esta última.

Otro tipo de observaciones confirman esta acción, tales como: la comprobación de una liberación pulsátil de Pgl. correlacionada con pulsos de LH en experiencias de medición directa en cerebro; el aumento de LH en castrada se asocia con un aumento proporcional de Pgl. en hipotálamo.

La observación de OJEDA en 1978 y 79 de que las catecolaminas estimulan la formación de Pgl. hipotalámica, especialmente la noradrenalina comprobada en experiencias de incubación de hipotálamo con esta amina y que la acción, esta acción estimulante se inhibe por el bloqueo de las Pgl. indica su papel en la regulación adrenérgica de la secreción de GnRH. La dopamina sólo posee una débil acción.

Entonces puede aceptarse que las Pgl. actúan como modulador de la transmisión sináptica, ya actuando sobre la cantidad del transmisor liberada o modificando la respuesta de la membrana postsináptica. OJEDA sugiere que es una activación de la liberación de noradrenalina por las terminales que sinaptan con la neurona GnRH, estimularía la producción postsináptica de Pgl., la cual a su vez favorece la liberación de GnRH.

La Pgl. a su vez inhibe la liberación de dopamina e interacciona con la transmisión adrenérgica, siendo necesaria para la estimulación adrenérgica de la liberación de GnRH y por tanto de LH.

Si numerosas experiencias han demostrado y confirmado la acción estimulante sobre la LH, el sitio de acción es fundamentalmente hipotalámico. Son varios los hechos que así lo indican: Los bloqueadores de los receptores Pgl. no afectan a la liberación de LH provocada por la Pgl. intraventricular. Las Pgl. aumentan la liberación de GnRH en vaso porta. La norma de liberación de gonadotrofinas provocada por Pgl. es igual a la del GnRH infundido en vaso porta, en forma bifásica. La infusión intraventricular de Pgl. provoca un aumento del nivel GnRH en vaso porta. La administración previa de un antisuero ante GnRH anula la acción estimulante de la Pgl. La administración de Pgl. marcada demuestra, junto su acción estimulante, su localización en hipotálamo. Los implantes de Pgl. en arcuato y eminencia media y área preóptica provocan liberación de LH y FSH. De que la aplicación directa de Pgl. en hipófisis o vaso porta, efecto o es mínimo, indican que seguramente el hipotálamo es de acción de la Pgl. a través de una acción sobre la GnRH.

Estas experiencias y el hecho de que la aplicación directa de Pgl. en la hipófisis o vaso porta carezca de efecto o éste es mínimo, indican que seguramente el hipotálamo es el sitio de acción de las Pgl. mediante su efecto sobre la GnRH. Estimula su liberación por las neuronas del arco actuando sobre el perikaria o el axón, ya que no tienen efecto en la liberación in vitro de GnRH en sinaptosomas hipotalámicos, o sea que no actúa en el terminal axonal, aunque puede modular la neurotransmisión OJEDA.

No puede excluirse rotundamente una acción directa hipofisaria, puesto que hay modelos experimentales con destrucción de la eminencia media e inyección directa que sugieren acción hipofisaria, pero también hay datos en contra; seguramente esta acción es de mínima importancia.

Las Pgl. en hipotálamo son sintetizadas in situ y actúan como regulador intra o intercelular para coordinar actividades. En este sentido son esenciales para la regulación normal de la hipófisis ejerciendo función estimuladora. Posiblemente tienen papel en los mecanismos de retrocontrol estrogénico y en interacción con aminos.

MODELO DE INTERPRETACION INTEGRADA DEL CICLO

Intentaremos una integración de toda esta maraña de datos en una teoría general. La regulación del ciclo es el resultado de una interacción entre señales periféricas —ováricas— y centrales —el oscilador neural— actuando la hipófisis como transmisor intermediario.

En esquema, el fenómeno básico, la ovulación, está condicionada por una brusca elevación del nivel de estradiol que precede a una descarga de gonadotrofinas que, actuando sobre el ovario, provoca la maduración del ovocito y el estallido folicular. Todo ello es el resultado de una cascada de acontecimientos que se inician en el ovario con el SNC como coordinador. Fenómeno básico es el carácter pulsátil, episódico, de la liberación de gonadotrofinas; la ausencia de pulsos incapacita al sistema para ovular. En ello intervienen tres componentes.

El **núcleo arcuato** en los primates y en la mujer (no en los roedores) que es el oscilador neural que genera señales de GnRH con un ritmo determinado que ha de ser de un pulso cada sesenta-noventa minutos - ritmo circhoral. Si, experimentalmente en mona con arcuato destruido se anulan o varían la frecuencia de los pulsos no se producirá la ovulación. Este oscilador está modulado por influjos neurales pepti y amigálicos.

La **célula gonadotropa** de la hipófisis que responde con la liberación intermitente de gonadotrofinas. Al iniciarse el ciclo se produce un moderado aumento de ambas gonadotrofinas, elevación perimenstrual, que ocurre poco antes o al comienzo de la menstruación. Es posible que este aumento en el que predomina la FSH sea resultado del efecto de la progesterona, la cual reduce la frecuencia de los pulsos y se sabe que pulsos de GnRH con intervalos superiores a las tres horas provocan un aumento de FSH y cambio de la relación FSH/LH. Con la involución del cuerpo lúteo se suprime parcialmente el retrocontrol negativo y se libera la producción de gonadotrofinas. Posteriormente se mantiene un nivel relativamente bajo en el perfil gonadotrófico de la primera parte del ciclo.

El **ovario** responde al estímulo gonadotrófico iniciando el crecimiento de una cohorte de folículos que progresivamente crecen y finalmente selecciona un folículo, el folículo dominante, que es el que ha de ovular. El porqué se selecciona un folículo lo ignoramos, sólo tenemos la respuesta de que es resultado del azar. Funcionalmente se produce estradiol que modulará al complejo hipotálamo-hipófisis. Está por aclarar el sitio de acción aunque seguramente es a ambos niveles.

Para que se produzca el crecimiento folicular, la secreción de estrógenos y la selección del folículo dominante es imprescindible el mencionado carácter pulsátil de las gonadotrofinas. Recordemos la experiencia de KNOBIL; la destrucción del área sexual hipotalámica provoca la anulación de la secreción gonadotrófica al faltar la GnRH. Pensó que substituyendo a ésta por la administración exógena continua se reiniciaría la producción de gonadotrofinas. El experimento fracasó, no lo consiguió, al contrario, desaparecían a pesar del estímulo neural (consecuencia del efecto refractario). Pero fue un maravilloso fracaso que permitió una explicación nueva del ciclo: que se exige necesariamente una norma intermitente, pulsátil en la producción-liberación de GnRH de forma pulsátil y en determinado ritmo se conseguía mantener una liberación pulsátil normal de gonadotrofinas y un normal crecimiento folicular con producción de estrógenos y ovulación.

En todas las especies ovulantes se produce en mitad del ciclo y poco antes de la ovulación un aumento brusco de gonadotrofinas —pico preovulatorio—. Este viene precedido de un gran aumento de estradiol circulante. El ovario que en la primera fase del ciclo produce estradiol, que aumentará con la selección del folículo dominante, éste por el día doce del ciclo alcanza su máxima capacidad de producción estrogénica, el nivel se incrementa entonces notablemente y cuando alcanza un valor crítico, unos 200-300 picogramos durante por lo menos unas treinta y seis horas se desencadena el retrocontrol positivo que actuando a través del eje hipotálamo-hipófisis provoca la descarga aguda del pico gonadotrófico LH y FSH preovulatorio.

Al mismo contribuye también la acción del estradiol sobre las aminas biógenas, aumentando la noradrenalina y disminuyendo la dopamina. Las prostaglandinas actúan como mediadores intra o intercelulares.

El perfil hormonal periovulatorio ha sido estudiado recientemente en determinaciones seriadas cada dos horas durante los seis días preovulatorios (HOFF en 1983). Unas treinta-cuarenta horas antes del comienzo del pico gonadotrófico se produce un rápido incremento de estradiol que cuando alcanza niveles de 250-300 picogramos —pico estrogénico— estimula el inicio de la descarga de gonadotrofinas, este comienzo es sincrónico con el pico de estradiol. Posteriormente, pronto se alcanza el pico máximo de gonadotrofinas que dura unas catorce horas. Al mismo tiempo se produce un aumento de progesterona que actúa sinérgicamente con el estradiol para provocar la descarga completa de LH y es necesaria para el aumento de FSH.

La progesterona tiene una acción bifásica, pues a determinados niveles estimula la liberación de gonadotrofinas, mientras que a los altos niveles como los que existen tras la ovulación y en la fase lútea es inhibidora y condiciona la lenta norma pulsátil de esta fase.

Unas treinta y cinco horas después del comienzo de la descarga gonadotrófica o unas doce horas después de su nivel máximo se produce la ovulación. Para que ésta ocurra se precisa la acción de ambas gonadotrofinas; de LH que estimula la maduración del ovocito, luteinización

y síntesis de prostaglandinas, y de FSH que libera al ovocito del cúmulus, aumenta los receptores LH y activa los enzimas proteolíticos.

Tras el pico gonadotrófico, disminuye la producción de estradiol en el folículo, en parte como consecuencia del mismo aumento gonadotrófico, pues se produce un estado de «refractariedad» en el folículo al ser sometido éste a los altos niveles de la hormona trófica, en parte por disminución de receptores GnRH hipofisarios. Cesa el retrocontrol positivo del estradiol, se produce la secreción creciente de progesterona que inhibe el desarrollo folicular y la liberación de gonadotrofinas, éstas se mantendrán en unos niveles bajos semejantes a los de la fase folicular y con una norma pulsátil lenta que a su vez condiciona la ausencia de nuevos crecimientos foliculares. Con la luteolisis cae la progesterona, cesa el bloqueo progesterónico, aumentan las gonadotrofinas especialmente la FSH (aumento perimenstrual) y se reinicia una nueva cohorte de crecimiento folicular. El proceso ha durado veintiocho días.

Este esquema implica que en realidad el ovario se convierte en el protagonista o director del ciclo, de él emanan las órdenes, las señales que actuando sobre el arcuato y/o hipófisis modulan la frecuencia e intensidad de sus pulsos. «El arcuato no modulado descarga de forma automática y básicamente cada hora a nivel constante». Este papel primario del ovario supone un modelo de regulación en el que el hipotálamo del primate tiene un solo papel permisivo, el arcuato actúa sólo como oscilador permitiendo un nivel basal pulsátil de gonadotrofinas y aislado de influencias suprahipotálamicas.

Este modelo sería muy simplista y no se ajusta a la realidad y a la serie de conexiones e influencias que se han expuesto. La realidad es que tanto los sistemas aminérgico como peptidérgico actúan sobre el arcuato que no está aislado, así lo demuestra que en primate la desconexión experimental con el área anterior, preóptica, o posterior afectan la producción de GnRH.

Existe, además, un mecanismo intrínseco de autorregulación ovárica, pero algunos de sus factores para actuar han de pasar por el hipotálamo de forma que éste se ve sometido a la acción de dos nuevas hormonas ováricas. Consideremos la:

AUTORREGULACION OVARICA.

Los conocimientos actuales nos remiten de nuevo a la periferia, a un modelo de regulación en que el «reloj ovárico» tiene el papel primario, él regula su propia función, la selección del folículo madurante, su respuesta a las gonadotrofinas y su retroacción sobre el complejo hipófisis-hipotálamo. El folículo dominante regularía los acontecimientos gracias a su producción de esteroides y sobre todo a la de «reguladores no esteroideos» que actúan tanto a nivel local como sobre los centros superiores y que brevemente consideraremos ahora.

1. El OMI o inhibidor de la maduración de ovocito. Es sabido que desde el nacimiento, la maduración del ovocito permanece estacionaria, quiescente, detenida en diplotene de la meiosis y que sólo en la adulta en el momento de la ovulación y bajo la descarga de LH se reinicia y completa la maduración. Cuando al iniciarse un ciclo una cohorte de folículos inician su crecimiento, sólo uno es el elegido para ovular 14 días después; es el folículo dominante, que acrecenta su capacidad productora de estradiol que mediante su acción retrocontrol provocará la mencionada descarga LH.

El porqué del ovocito está quiescente desde el nacimiento y el porqué en cada ciclo sólo uno y el resto no madurase debe en parte a la existencia en todos los folículos excepto en el dominante de un péptido OMI descubierto por CHANNING en 1975 y purificado en 1982, producido por la granulosa que frena la maduración del ovocito. Su efecto es contrarrestado por altas cantidades de LH y FSH como ocurre en el pico ovulatorio en que desaparece tal OMI del folículo.

La FSH y la PRL estimulan su producción y así explicarían algunos la esterilidad en las hiperprolactinemias, por exceso de OMI.

2. LI o inhibidor de la luteinización. Como se sabe, la FSH en el folículo estimula la acumulación de receptores a la LH y secreción de progesterona, así mediada. Para regular este efecto y que no se desborde una luteinización excesiva y a destiempo y que no afecte a todos los folículos, éstos producen una sustancia inhibidora de la luteinización presente en todos los folículos pequeños y medianos y que desaparece en él, a los grandes y así impide la aparición de receptores LH en aquéllos y por tanto su luteinización intempestiva. Descrito primero por LEDWITZRIGBY en 1977 y purificada por CHANNING en 1982.

El LI desaparece en el folículo dominante, entonces aparece en éste tomando el relevo un:

3. LS o estimulador de la luteinización, descubierto también por el grupo CHANNING en 1977 y purificada en 1981. Este estimulador permite, favorece, estimula la luteinización y producción de estrógenos, condiciona o interviene en el pico preovulatorio de estradiol y producción preovulatoria de progesterona.

Para procurar un ordenado crecimiento folicular, para la producción de estas sustancias y para la selección del folículo dominante y contribuir junto con los estrógenos a la importante modulación del complejo hipófisis-hipotálamo, existe una sustancia péptida, más conocida y documentada que es la: foliculostatina o inhibina F.

4. Foliculostatina o inhibina F. La idea de una inhibina, sustancia que inhibe la acción de la FSH, data ya de hace 50 años y la evidencia de su existencia en testículo y semen estaba bien aceptada. En la mujer sólo era inferida por observaciones circunstanciales tales como el predominio de FSH sobre LH en ovariectomizadas. La imposibilidad de suprimir la FSH en las mismas castradas.

DE JONG fue el primero que en 1976 demostró la existencia real de tal substancia inhibidora en el folículo de los bóvidos, y en los últimos años a partir de 1977-79 se ha acumulado amplia experiencia, tanto en animal como en humano confirmando su real existencia. Ha sido aislada en el folículo, segregada por la granulosa, dosificable por bioensayo y de naturaleza proteica (GRADY, 1982).

Resumiendo la amplia literatura existente, se sabe que producida por la granulosa en el folículo actúa sobre la hipófisis inhibiendo selectivamente la síntesis y la liberación de FSH sin afectar la de la LH. Su acción es dosis-dependiente (y hay cambios cíclicos de su nivel en sangre ovárica y periférica). Sería una nueva hormona proteica ovárica a la que se ha llamado también foliculostatina, existe en el folículo y es vertida a la sangre, demostrable en la vena ovárica y en sangre periférica con cambios cíclicos de su nivel con valor bajo en fase folicular precoz, aumento en tardía y disminución en fase lútea. En el momento del pico LH hay ausencia.

Su existencia permite una explicación de hechos poco claros en el control del ciclo como son la ausencia o menores pulsos de FSH respecto los de LH, los cambios en la relación FSH/LH, la pubertad, y maduración de los ciclos ováricos. Posiblemente actúe a través de la substancia P cerebral.

Dada la existencia indiscutible de la foliculostatina, se puede dar una explicación de su función cooperante en la regulación del ciclo (según HODGEN, 1982).

Se sabe que en el ciclo hay una primera elevación del nivel FSH perimenstrual con el que se inicia el crecimiento de una cohorte de folículos en el ovario. Simultáneamente con esto se produce un aumento en la producción de foliculostatina, aumento que ocasiona la inhibición selectiva de FSH hipofisaria, lo que a su vez modera, reduce un exceso de estimulación de crecimiento folicular, impediría una «hiperestimulación» fisiológica, o sea un crecimiento folicular incontrolado y excesivo, como se puede ver en la administración terapéutica de gonadotrofinas (ya en un trabajo propio antiguo usando gonadotrofinas séricas con gran predominio de FSH logré la maduración hasta de 12 folículos).

Existe, pues, un retrocontrol granulosa-hipofisario no esteroideo que sólo permite crecer, «dentro de un orden», a un solo folículo dominante, deteniéndose los demás con producción creciente de estradiol. En la fase preovulatoria hay una disminución de foliculostatina, con lo que cesa la inhibición FSH, lo que junto con el retrocontrol positivo del estradiol desencadena la descarga FSH y secundariamente la LH al eliminarse la refractariedad del gonadotropo que ocurriría si la FSH fuera creciente (en la inducción artificial de la ovulación no se produce pico LH) y se impide la poliovulación.

Quedan muchos puntos ignorados, por ejemplo, el cómo actúa, si directamente sobre hipófisis o sobre hipotálamo, su acción sobre la GnRH, sobre el retrocontrol del estradiol, pero el estudio de su función ofrece un campo prometedor a la investigación para explicar la regulación del

ciclo y para explicar algunos fenómenos patológicos como el ofrecido al aclarar la fisiopatología de la anovulación crónica del ovario poli-quístico.

Acción Gonadal directa de la GnRH. El mecanismo de la regulación sexual se complica aún más cuando se considera el muy reciente hallazgo de que este péptido hipotalámico, además de todo lo expuesto, tiene una acción directa, extrahipofisaria, sobre la gónada.

Se creía que en la GnRH actuaba solamente sobre la hipófisis y a través de ella ejercía su acción. Como ya se ha descrito antes el tratamiento continuado con GnRH o sus agonistas, a la larga provoca un bloqueo o inhibición de la función gonadal y eso tanto en la mujer como en varón. Esto puede explicarse por el ya mencionado fenómeno de «desensibilización» del gonadotropo y consecuente reducción en la producción de gonadotrofinas. Pero también por una acción directa del péptido sobre el ovario sin alterarse los niveles de gonadotrofinas, hipótesis ésta recientemente bien demostrada por el grupo HSUEH y JONES desde 1979.

In vitro, en cultivo de células granulosas, se ha demostrado que la GnRH directamente bloquea la actividad esteroidogénica de estrógenos y progesterona provocada por la FSH y LH e inhibe la formación de receptores ováricos a la LH y PRL. La inhibición queda eliminada al añadirse al cultivo un antagonista GnRH. In vivo igualmente se inhibe la estimulación ovárica de la FSH (crecimiento, actividad aromatasas, receptores LH) en animal hipofisectomizado. Son ya varios los investigadores que han comprobado estas acciones inhibitorias directas tanto in vitro como in vivo (CLAYTON en 1979, BEHRMAN en 1980, TURECK en 1982) y actualmente es ya un efecto plenamente reconocido.

Por otra parte, se ha demostrado la existencia de receptores específicos de alta afinidad al GnRH en la granulosa y células luteínicas que se suponen son los mediadores de esta acción directa sobre la gónada.

La interpretación de estos hallazgos es aún difícil, se supone que es un mecanismo central-periférico de modulación de la acción gonadotrófica sobre la función gonadal y regulación de la esteroidogénesis, puesto que la GnRH actúa directamente sobre los enzimas de ésta inhibiendo la biosíntesis de progesterona y sus derivados, y estimulando además la conversión de aquélla a metabolitos inactivos como la 20-hidroxipregnenona.

Esta acción inhibitoria directa ofrece otra explicación del efecto terapéutico favorable de la administración pulsátil de dosis fisiológicas contra el fracaso de la dosis continua.

Existen también otras acciones extrahipofisarias de la GnRH de difícil explicación, tales como su inhibición directa del crecimiento uterino, su existencia en placenta, en donde existen receptores, estimulando la liberación de HCG, en glándula mamaria, en páncreas. Se sugiere su papel paracrino, es decir, secreción y efecto local, pues se ha demostrado su secreción en testículo y en placenta e incluso un papel en la maduración de los ovocitos. Es otro campo abierto a la investigación.

CONCLUSION

Este repaso, aunque necesariamente elemental, ya nos enseña lo intrincado de las relaciones centrales y periféricas en la regulación y mantenimiento del automatismo reproductor. A su estudio nuestro grupo ha dedicado largo tiempo, convencidos de la importancia que la endocrinología sexual —y la neuroendocrinología— tienen en el quehacer del ginecólogo.

Los conocimientos adquiridos por los investigadores ha representado un largo esfuerzo en el curso de los últimos treinta años que ha fructificado en un notable avance y comprensión de los mecanismos fisiológicos. Este ha repercutido como al principio de esta exposición se apuntaba, en dos líneas de actuación pragmática que con la misma base fisiológica persiguen dos fines distintos, hasta opuestos.

Primero corregir el fracaso de la función reproductora. Para ello se intenta imitar a la fisiología, al mecanismo de regulación central, bien mediante la administración aislada o conjunta de las hormonas producidas por la estación intermedia, las gonadotrofinas, o bien por la administración, obligadamente pulsátil, episódica, de la neurohormona. O buscando el efecto del retrocontrol central del esteroide periférico. Cuando en los últimos tiempos el ginecólogo llega a un preciosismo extremo, se abre el campo de la recuperación de ovocitos y fertilización *in vitro*, entonces la aplicación de los conocimientos fisiológicos se hace imprescindible.

En segundo lugar, otra derivación clínica sería la actuación opuesta, la supresión intencionada de una función reproductora normal con la finalidad de evitar la descendencia; es decir, la planificación familiar. Esto ha tenido y tiene una enorme repercusión social y política, aspectos que no se intentan discutir, pero que están presentes en la sociedad actual.

La supresión de la función reproductora ha utilizado clásicamente el efecto del retrocontrol negativo de los esteroides periféricos o sus análogos. Como vía alternativa empieza a vislumbrarse otro método aparentemente más fisiológico empleando directamente los análogos agonistas de las neurohormonas en búsqueda de conseguir artificialmente este estado refractario central y lo que se llama «castración médica», cuya realidad podría abrir posibilidades en el tratamiento de afecciones como la endometriosis y el cáncer.

Investigación apasionante. Utilización clínica positiva y de actualidad real. Dos motivos que nos han conducido a una dedicación en nuestro trabajo y como consecuencia a esta exposición. He dicho.

DISCURSO DE CONTESTACION

POR

ILMO. SR. PROF. DR. D. FRANCISCO BONILLA

Querido Manolo:

No ignoro que el discurso de contestación al pronunciado por un académico electo ha adquirido un rango, si no académico, al menos protocolario, debido a una inveterada costumbre. Pero los muchos años de convivencia, que nos aportaron sincera amistad y mutuo afecto, me han impulsado a recurrir al estilo epistolar. Espero que el Excmo. Sr. Presidente de esta Corporación, los Ilmos Sres. académicos las señoras y señores, amén de condiscípulos y amigos que han acudido a este fausto acontecimiento sepan disculpar estos devaneos propios de mi senectud.

Probablemente no recordarás ya que nuestro contacto comenzó antes de conocernos. Me hallaba yo por las atalayas de las tierras manchegas cuando me solicitaron un tema para una tesis doctoral, a realizar por un alumno aventajado que eras tú precisamente. Tal proyecto no se llevó a cabo, pero no cabe duda de que fue una premonición, porque al poco me incorporaba yo a esta Facultad, con lo que se materializaron nuestros contactos.

Era lógico que sentados aquí mis reales, me propusiera remodelar el servicio y mi primer paso fue el estimularlos. Un día, terminada la tarea mañanera de pasar visita, nos hallábamos de pie, en el centro de la sala, cambiando impresiones, cuando se acercó Monmeneu con una revista alemana entreabierta, solicitando mi opinión sobre un artículo. Ni recuerdo el título de la revista ni el contenido del trabajo, pero inmediatamente me di cuenta de que sólo pretendía que yo me percatara de que conocía el alemán. Todo ello hubiera sido algo intrascendente si no fuera porque entre los concurrentes os hallabais Salvatierra y tú y ello fue un punzante aguijón que os espoleó, a la chita callando, a estudiar la lengua teutona, hasta el punto de que al cabo de pocos meses estabais en condiciones, supongo que con mucha paciencia y mucho diccionario, de informaros de lo que pasaba en el mundo científico.

A ti te deslumbró la citología vaginal utilizada para el diagnóstico endocrino, ayuno por entonces en nuestra especialidad y para la detección precoz del cáncer genital. La metódica tenía una gran ventaja técnica, pues no requería más que un microscopio, pero llevaba aparejada una dificultad: la interpretación correcta de las imágenes citológicas, dificultad como tantas otras que suelen paliarse ordinariamente en nuestro país recurriendo a la petulancia.

Una beca para trasladarte a París te permitió transformarte en un experto de la colpocitología y a nuestra Facultad aprovecharse de esta reciente e importante metódica exploratoria. Curiosamente a nuestro Hospital, con sus salas amplísimas, destartaladas e innumerables espacios muertos, le faltaban cubículos pequeños, habitaciones recogidas, lugares, en una palabra, idóneos para instalar laboratorios, salas auxi-

llares de exploración... En un pequeño recinto, sin ventilación y sin luz directa, sobre un banco adosado a la pared, teníamos colocado el único microscopio de que disponíamos y que debíais utilizar conjuntamente Monmeneu y tú. Todos los días se establecía una lucha sorda pues a ti te molestaban las bandejas de preparaciones y a Monmeneu las cubetas de tus reactivos, que más de una vez estuvieron a punto de ser arrojadas al cubo de la basura. Pero trabajabais con seriedad, tanto que los resultados de tus investigaciones en pacientes amenorreicas eran tan significativos que, junto con otras comunicaciones, los presentamos en el congreso de la Sociedad Alemana de Ginecología que se celebró en Bad Pyrmont.

Cuando se domina una técnica queda expedito el camino para innumerables investigaciones. Acostumbrábamos los ginecólogos a tratar con aplicaciones intrauterinas de radium las metropatías climatéricas e incluso pequeños miomas, apoyándonos en la inocuidad y facilidad técnica y en el supuesto teórico de que, dada la distancia a que se hallaban los ovarios, para nada se afectaba la actividad de los mismos, lo que era de suma importancia en casos de pacientes jóvenes. Sin embargo, tus controles citológicos demostraron de modo concluyente que todo era cuestión de dosis.

Pero no sólo la citología hormonal, sino múltiples publicaciones acerca del diagnóstico citológico del cáncer genital, así como la significación pronóstica de las alteraciones celulares te consagraron en nuestro país, **rara avis**, como un experto. Y el reconocimiento oficial vino con tu nombramiento como ponente en el congreso de Zaragoza y más tarde en el de Málaga.

Muchos ginecólogos se han recluido en esta parcela citológica, interesante sin lugar a dudas por su novedad, apasionante por su utilidad y atrayente por su comodidad. Y estoy convencido también de que hubieras acabado codeándote con STOLL, DE BRUX, BAJARDI, SMOLKA, PUNDEL, ZINSER, STAEMMLER... Sin embargo, como tu inquietud científica era incompatible con los campos trillados, te metiste en los terrenos de la histoquímica que estaban prácticamente en barbecho. Tu decisión tenía que asombrarnos, pues los ginecólogos estábamos ayunos en estas sutilezas y no comprendíamos cómo podías iniciar tales investigaciones sin la menor asistencia técnica ni consiliar. Lo cierto es que lograste investigar históquimicamente la vagina, el endometrio, la trompa, el amnios, los huevos abortivos, la decidua, la mola vesicular, el corioepitelioma... Algunos de estos trabajos eran completamente inéditos, con lo que te escabulliste de tratar problemas harto manoseados y monótonamente repetidos, como es lo usual entre nosotros.

Con tu colaboración muchas publicaciones de la clínica adquirieron un tinte original. No puedo por menos que recordar aquella ponencia sobre la «Patología de las gonadotrofinas en Obstetricia», que llevamos al congreso de Oporto, por ser el trabajo de muchos de vosotros, quedar patente que no parecía que las células de Langhans segregaban las gonadotrofinas y demostrar tú que vellosidades coriales, con un epitelio histológicamente normal, estaban afectas de un envejecimiento funcional precoz, según indicaban ciertas alteraciones histoquímicas.

La ponencia y el desplazamiento a Oporto tuvieron su pequeña anécdota. Como vuestra economía era algo precaria os regalé un jamón que colgasteis en la trasera del autobús, pero fueron tantos los tientos amorosos que le prodigasteis durante el trayecto que cuando llegamos a la frontera se había quedado literalmente en el hueso. Ignoras con toda seguridad la instancia que dirigí al Ministerio de Asuntos Exteriores solicitando una ayuda económica, amparándome en mi calidad de ponente, cuyo importe pensaba repartirlo entre vosotros. No tuve contestación. En cambio, llegó un estipendio a nombre de Bedoya, también ponente oficial, pero que por entonces sólo era profesor adjunto. A decirte verdad no me sorprendió la discriminación típicamente madrileña.

Lógico era, dados tus indiscutibles méritos científicos, que aspiraras a mayores empresas y de ahí las diversas oposiciones a cátedra que, como ya es habitual, tuviste que afrontar. En cambio, conseguías a las primeras de cambio la dirección de la Maternidad Provincial de esta población. La verdad es que las Beneficiarias han sido siempre un lastre para las Diputaciones, por lo que rara vez los servicios han estado dotados con la idoneidad que merecen. Si tenemos en cuenta que aquí, en Valencia, todavía persiste el criterio francés de separar la Obstetricia de la Ginecología, es comprensible que el nuevo puesto de trabajo no te complaciera y volviesses a insistir en las oposiciones a cátedra.

No te pongas moños, Manolo, porque si al fin te dieron una cátedra se debe a que el presidente del tribunal era Barcia. Bueno, en realidad conmigo pasó lo mismo, sólo que el presidente se llamaba Rodríguez Fornos. Y te fuiste a Cádiz.

Creí que tu estancia en dicha Facultad sería definitiva. A tu indiscutible vocación docente e idónea situación familiar, se unían tus aficiones marineras y la proximidad de los Astilleros de la Carraca y la Escuela Superior de la Armada que te harían añorar ancestrales recuerdos castrenses. No parecía que podría repetirse el caso del berlinés Ludwig Aschoff que sentó sus reales en Freiburg, rechazando las cátedras de Viena, Zurich y el propio Berlín, que más tarde le ofrecieron. La verdad es que Aschoff consiguió crear un magnífico Instituto de Anatomía Patológica y Cádiz lo único que te ofrecía era el vetusto Hospital Mora, ejemplo de edificios debidos a la munificencia del filántropo que el organismo oficial que lo hereda, no ha sabido, o no ha querido o no ha podido adecuar a las necesidades cambiantes de los tiempos.

Verdad también que no es ejemplo único. No comprendía Ingiulla, con quien coincidí en Salamanca en uno de esos cursillos a que frecuentemente nos invitan, convocados sin más finalidad aparente que satisfacer la vanagloria del organizador, cómo estando tan deteriorada la enseñanza de la Medicina en España, según le informábamos, no destinaban a Facultad de Medicina el moderno edificio de la Seguridad Social que se veía a través de los ventanales del salón donde estábamos tomando café:

—Pues porque la sanidad del país ha estado generalmente en manos de memos.

Su gesto de extrañeza indicó que no había entendido nada, comprensible porque en italiano el memo le llaman **sciocco**. Hubo que recurrir a las sinonimias: inepto, inexperto, incapaz, tonto, simple, mentecato... Por lo visto le gustó el epíteto, porque preguntó:

—¿Y todos eran memo?

—Bueno, algunos eran sectarios mandarines.

—¡Ah!

Ingiulla no tuvo oportunidad de enterarse de que en España funcionarían Facultades de Medicina que no impartirían enseñanza clínica por no disponer de los establecimientos necesarios, pues entonces hubiera soltado un

¡Oooohhh...!

en todos los diapasones de la escala musical. Y no digamos si llega a saber que edificios terminados y pertrechados, construidos incluso para tal fin, siguen celosamente clausurados.

Yo comprendo que te dejaras seducir por los cantos de sirena de la Seguridad Social cuando te ofrecieron, nada menos, que la dirección de la Maternidad que se construiría en Valencia. Las ventajas eran inmensas; los perjuicios prácticamente nulos. Entre las primeras en poder diseñar el servicio y su organigrama. Y a fé que lo hiciste a la perfección. Pero además, y por si fuera poco, el disponer de los medios auxiliares que necesitaras y un material humano capaz de colmar todos los deseos. Reconozcamos que la Facultad de Cádiz nunca te hubiera proporcionado todo esto.

Siempre di por descontado el rendimiento de tu servicio. Que muchos colaboradores suspenden la actividad científica cuando se emancipan es observación diaria, no atribuible, como suele decirse, al corte del cordón umbilical, sino a la falta de interés científico una vez logrado el empeño. Que proseguiste en la misma trayectoria lo indican las tesis doctorales y los innumerables artículos que llenan las revistas de nuestra especialidad. No hay congreso internacional que no figure tu nombre y, desde luego, puedes estar satisfecho de que tu departamento es de los pocos que funcionan correctamente.

Me doy cuenta ahora de que no he comentado todavía tu discurso como es lo preceptivo. Puedo anticiparte que comencé su lectura con cierta ilusión y bastante recelo. Ilusión porque tu narración comienza por los años en que yo era un diletante de la Endocrinología; recelo por el temor a ser incapaz de comprender los intrincados avances científicos de la sexualidad. Y es que los conocimientos experimentan en la actualidad tal expansión que resulta prácticamente imposible enterarse aunque sólo sea de una pequeña parte de lo mucho que se escribe. Mas no es esto sólo, sino el cambio sustancial que ha experimentado la Endocrinología invadiendo el terreno neurológico. En mis tiempos surgió la sorpresa cuando se demostró que el lóbulo posterior de la hipófisis, formación enteramente neurológica, era capaz de segregar hormonas,

mas lo que no podíamos sospechar es que el concepto de neurosecreción se extendería y vendría a explicarnos conocimientos indudables, pero inespecíficos de tiempos pasados. Y, ya enfrascados en este terreno, nos enteramos de que las bases de esta neurosecreción son las neuronas peptidérgicas y las aminérgicas, así como otros muchos péptidos que continuamente están descubriéndose. De esta forma el ginecólogo ha de convertirse en un neurofisiólogo, lo que realmente no es fácil, por no estar habituados a la complejidad neurológica con la intrincada red de axones portadores de aminas en contacto con somas y axones de otras neuronas peptídicas. Aparte de que sabe mucho de las modulaciones endocrinas del ciclo sexual, pero ignoramos por qué se producen.

Comprensible es que mis recelos se confirmaran y cuando me introduje en la maraña del bosque neuroendocrinológico me perdiera. Y no porque tu descripción fuera confusa, sino porque mis conocimientos quedaron obsoletos y no soy capaz de comprender lo que escribiste. Pocos ginecólogos se atreverían a darnos una visión global de los mecanismos imperantes en la regulación del ciclo sexual. Hay que agradecerte, por tanto, la síntesis magnífica que has hecho.

Termino esta epístola y ya que no fui protocolario al comienzo quiero serlo ahora felicitándote por tu incorporación a esta docta Academia y a nuestra Corporación por albergarte en su seno. De ti ha de esperar siempre lo mejor.

Recibe, junto con estos augurios, un fuerte abrazo de este tu amigo que lo es...