

ACCIONES ANTIGONADOTROPICAS POR EL USO DE GONADOTROPINAS CORIONICAS (1)

DR. M. SAN MARTÍN Y P. P. LEDESMA

Laboratorio Cooperativo de Genética Experimental
(Instituto de Biología Andina y Facultad de Medicina Veterinaria)

La inhibición de las respuestas ováricas ante el empleo repetido de las gonadotropinas, obtenidas del suero sanguíneo de yeguas preñadas y de orina de mujeres embarazadas, ha sido descrita por varios autores (1 al 12). Entre las posibilidades planteadas para explicar esta acción antigonadotrópica se ha mencionado la de un obstáculo mecánico en la superficie ovárica (5): la del agotamiento ovárico (4): la de la acción inhibitoria que ejercería la presencia de cuerpos amarillos activos (1-6): la de una antihormona de acuerdo con el sistema planteado por Collip (12): y por último, la posibilidad de una reacción de antígeno - anticuerpo (3-10).

Con el fin de dilucidar este punto, hemos realizado en conejas, un experimento de inducción repetida del crecimiento folicular y de la ovulación, mediante la administración de 120 ó 240 U. I. de Gestyl y 500 U.I de Pregnyl respectivamente. Este tratamiento se repitió, en el mismo animal, por 3 veces consecutivas y a un intervalo constante. En todos los casos, 24 horas después de la inyección de Pregnyl, se practicaba una laparatomía con el fin de observar los ovarios y ver el número de folículos maduros, de hemorrágicos y de puntos de ovulación.

Los resultados y análisis estadísticos están consignados en los cuadros a continuación:

Nuestros agradecimientos a los laboratorios N. V. Organón, Holanda, por habernos facilitado los productos hormonales utilizados en este trabajo.

(1) Trabajo presentado al Primer Congreso Mundial de Fertilidad y Esterilidad. Mayo 1953. Nueva York. U. S. A.

C U A D R O I

RESPUESTA OVÁRICA AL ESTIMULO REPETIDO DE GONADOTROPINAS CORIÓNICAS

Grupo	Intervalo entre tratamiento	PRIMER TRATAMIENTO			SEGUNDO TRATAMIENTO			TERCER TRATAMIENTO		
		Total Foliculos Maduros	Puntos de Ovulación	%	Total Foliculos Maduros	Puntos de Ovulación	%	Total Foliculos Maduros	Puntos de Ovulación	%
I	16 dias	138	82	59.42	78	43	55.12	35	21	60.00
II	16 dias	209	95	45.45	41	17	41.46	34	18	52.91
III	20 dias	140	63	45.00	54	30	55.55	41	19	46.34
IV	24 dias	237	108	45.56	78	48	61.53	46	24	52.17
Promedio por animal en grupo:	I	27.6±4.94	16.4±3.20	15.6±2.71	8.6±1.65	7.0±0.51	4.2±0.58
	II	41.8±4.47	19.0±4.79	8.2±0.61	3.4±0.68	6.8±0.61	3.6±0.54
	III	28.0±2.14	12.6±1.06	10.8±0.83	6.0±0.94	8.2±0.39	3.8±0.57
	IV	47.4±8.10	21.6±1.50	15.5±2.48	9.6±1.42	9.2±0.89	4.8±0.39

NUMERO DE ANIMALES POR GRUPO: 5

DOSIS DE GESTYL POR ANIMAL: 120 U.I. en el grupo I.

240 U.I. en los grupos II, III y IV.

DOSIS DE PREGNYL POR ANIMAL: 500 U.I. en todos los grupos.

Gestyl se administró por vía subcutánea en 3 fracciones, una cada 24 horas.

Pregnyl por vía endovenosa en una sola vez.

CUADRO II

ANALISIS DE VARIANCIA ENTRE GRUPOS TRATADOS CON DIFERENTES DOSIS DE GESTYL PERO A INTERVALOS CONSTANTES DE 16 DIAS

Origen de la variación	Grados Libertad	Suma Cuadrado	Cuadrado Promedio	Valor "F"
TOTAL.....	89	4,208.73
DOSIS.....	1	12.11	12.11	0.00
FOLICULOS.....	2	674.96	337.48	15.72'' ''
TRATAMIENTOS.....	2	1,464.10	732.05	34.62'' ''
DOSIS X TRAT.....	2	203.61	101.80	4.74
DOSIS X FOL.....	2	38.45	19.22	0.90
FOL. X TRAT.....	4	192.76	48.19	2.24
D. X F. X T.....	4	77.51	19.37	0.90
ERROR.....	72	1,545.20	21.46

CUADRO III

ANALISIS DE VARIANCIA ENTRE GRUPOS TRATADOS CON IGUAL DOSIS DE GESTYL PERO A INTERVALOS VARIABLES DE 16, 20 Y 24 DIAS

Origen de la variación	Grados Libertad	Suma Cuadrado	Cuadrado Promedio	Valor "F"
TOTAL.....	134	6,811.70
DIAS.....	2	179.30	89.65	4.04''
FOLICULOS.....	2	835.56	417.78	18.85'' ''
TRATAMIENTOS.....	2	2,885.16	1,442.58	65.07'' ''
DIAS X TRAT.....	4	204.84	51.21	2.31
DIAS X FOL.....	4	108.30	27.07	1.22
FOL. X TRAT.....	4	209.37	52.34	2.36
D. X F. X T.....	8	100.69	12.58	0.61
ERROR.....	108	2,394.20	22.16

Podemos ver que en el primer análisis de variancia, Cuadro II, al comparar los grupos tratados con 120 y 240 U. I. de Gestyl, ambos a intervalos de 16 días, se obtienen valores altamente significantes para el número de folículos que crecen y para el número de veces que se repite

el tratamiento hormonal. Resultados idénticos da la comparación de grupos sometidos a la misma cantidad de gonadotropinas, 240 U. I de Gestyl, pero administradas con intervalos de 16, 20 y 24 días, Cuadro III, pero en este último caso, también se obtiene un valor estadísticamente significativo para los días de intervalo entre tratamientos hormonales. Estos resultados nos indican que la repetición del tratamiento tiene un efecto positivo sobre la disminución del número de folículos que crecen, disminución que es independiente de la dosis de gonadotropina inyectada, pero que guarda cierta relación con el momento que se repiten las inyecciones hormonales. En otras palabras, el análisis estadístico nos inclina a pensar más en una reacción antígeno-anticuerpo que en una antihormona del sistema de Collip, ya que de existir esta última deberíamos obtener valores estadísticos significantes al emplear distintas dosis de gonadotropinas. Además, al obtener valores significantes en función del tiempo que duró el intervalo entre tratamientos hormonales, nos hace pensar que la presencia de cuerpos amarillos en regresión puede guardar cierta relación con las respuestas ováricas disminuidas.

Al observar el cuadro I, se aprecia, que con la repetición del tratamiento hormonal no sólo disminuye el número de folículos que crecen sino que también lo hace el de los puntos de ovulación, pero esta disminución sólo es relativa pues al calcular el porcentaje de ovulación, en relación con el número de folículos que maduraron, se observan resultados que no tienen significancia estadística.

En cuanto a la posibilidad de que pueda existir un obstáculo mecánico para el crecimiento folicular y ovulación, tal como lo constituiría la gran cantidad de tejido esclerosado distribuido en la superficie ovárica como consecuencia de estímulos realizados previamente, hemos podido constatar que después de un reposo de 80 días, al estimular por cuarta vez el crecimiento folicular y la ovulación, se obtienen cifras que semejan a los resultados del primer estímulo. Lo mismo podemos decir en relación con un posible agotamiento ovárico, ya que los estudios histológicos de los ovarios, después de 3 tratamientos hormonales, nos muestran oogonias y oocitos de primer orden en los que se esboza el antrum folicular y por consiguiente susceptibles a ser estimulados por las gonadotropinas.

El factor que ejercería la acción antigonadotrópica está contenido en el suero sanguíneo de los animales tratados, pues cuando inyectamos éste, a ratones infantiles, se inhibe el crecimiento ovárico esti-

mulado por el Gestyl. Este factor antigonadotrópico sólo se encuentra en el suero sanguíneo por períodos relativamente cortos, ya que sueros obtenidos después de 75 días de suprimido el tratamiento hormonal, no son capaces de inhibir el crecimiento ovárico en ratones infantiles estimulados con Gestyl.

En resumen, podemos concluir, por las evidencias obtenidas y por el resultado de los análisis estadísticos, que el tratamiento repetido con gonadotropinas corionicas, en especies heterólogas, produce una reacción inhibitoria que tiene más características de ser producto de la acción de un anticuerpo que de una antihormona, si se considera esta última de acuerdo con la teoría de Collip. Además, cuando los tratamientos hormonales se repiten en períodos cortos, parece que los cuerpos amarillos en regresión podrían acentuar ese efecto antigonadotrópico.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—HAMMOND J.: *The Problem of Fertility*. Edited by E. T. Engle. 62 - 63. Princeton University Press, 1946.
- 2.—LEATHEM J. H.: *Endocrinology*. 36:67 - 70, 1945.
- 3.—ZONDECK B. y SULMAN F.: *The Antigonalotropic Factor*. The Williams & Wilkins Comp., Baltimore, 1942.
- 4.—TURNER C. D.: *General Endocrinology*. 359 - 465. Edited by Saunders Comp. Philadelphia, 1948.
- 5.—BEST Ch. H. y TAYLOR N. B.: *Bases Fisiológicas de la Práctica Médica*. Vol.: II: 445 - 495. Editora Cultural S. A. Habana. Cuba, 1944.
- 6.—DEMPSEY E. W.: *Am. J. Ani Sci.* 3:23 - 27, 1944.
- 7.—SEGALOFF A. W., STERNBERG H. y GASKILL C. J.: *Endocrinology*. 49:945 - 946, 1951.
- 8.—LEONARD S. L.: *Proc Soc. Exp. Biol. and Med.* 31:1157 - 1158, 1934.
- 9.—CASIDA L. E.: *J. of Dairy Sci.* 3:101 - 108, 1938.
- 10.—ZONDECK B. y SULMAN F.: *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 36:708, 1937
- 11.—PASQUALINI R. Q.: *Endocrinología*, 29. Editor: "El Ateneo", Buenos Aires, 1951.
- 12.—COLLIP J. B.: *Ann. Int. Med.* 9:150 - 160, 1935.