

La Serie Universitaria de la Fundación Juan March presenta resúmenes, realizados por el propio autor, de algunos estudios e investigaciones llevados a cabo por los becarios de la Fundación y aprobados por los Asesores Secretarios de los distintos Departamentos.

El texto íntegro de las Memorias correspondientes se encuentra en la Biblioteca de la Fundación (Castello, 77. Madrid-6).

La lista completa de los trabajos aprobados se presenta, en forma de fichas, en los Cuadernos Bibliográficos que publica la Fundación Juan March.

Estos trabajos abarcan las siguientes especialidades: Arquitectura y Urbanismo; Artes Plásticas; Biología; Ciencias Agrarias; Ciencias Sociales; Comunicación Social; Derecho; Economía; Filosofía; Física; Geología; Historia; Ingeniería; Literatura y Filología; Matemáticas; Medicina, Farmacia y Veterinaria; Música; Química; Teología. A ellas corresponden los colores de la cubierta.

Edición no venal de 300 ejemplares, que se reparte gratuitamente a investigadores, Bibliotecas y Centros especializados de toda España.

Este trabajo fue realizado con una Beca de la Convocatoria de España, 1977, individual. Departamento de Medicina, Farmacia y Veterinaria. Centro de trabajo: Cátedra I de Fisiología. Facultad de Medicina de la Universidad Complutense. Madrid.

Fundación Juan March



FJM-Uni 93-Agu
Regulación de la secreción de LH y prolactina en cuadros anovulatorios experimentales Enrique Aguilar Benítez de Lugo, 1031564



Biblioteca FJM

Fundación Juan March (Madrid)

SERIE UNIVERSITARIA



Fundación Juan March

Regulación de la secreción de LH y prolactina en cuadros anovulatorios experimentales

FJM de Aguilar Benítez de Lugo

Uni-
93
Agu

93

Regulación de la secreción de LH y prolactina en cuadros anovulatorios experimentales Enrique Aguilar Benítez de Lugo

Fundación Juan March

Serie Universitaria



93

Regulación de la secreción de LH y prolactina en cuadros anovulatorios experimentales

Enrique Aguilar Benítez de Lugo



Fundación Juan March
Castelló, 77. Teléf. 225 44 55
Madrid - 6

Fundación Juan March (Madrid)

La Fundación Juan March no se solidariza necesariamente con las opiniones de los autores cuyas obras publica.

Depósito Legal M - 13624 - 1979
I.S.B.N. 84 - 7075 - 127 - 1
Ibérica, Tarragona, 34. - Madrid -

I N D I C E

	<u>Página</u>
1. PAPEL DEL OVARIO EN EL CONTROL DE LA SECRECIÓN DE LH	2
2. PAPEL DEL OVARIO EN EL CONTROL DE LA SECRECIÓN DE PROLACTINA	4
3. CUADROS ANOVULATORIOS EXPERIMENTALES	6
4. REGULACION DE LA SECRECIÓN DE LH Y PROLACTINA EN CUADROS ANOVULATORIOS.....	10
5. A.— LH	14
I.— Valores basales. Respuesta a la Ovariectomía	14
II.— Respuesta a la administración de estrógenos	20
III.— Respuesta a la administración de LHRH	24
6. B.— PROLACTINA	29
I.— Valores basales. Respuesta a la Ovariectomía	29
II.— Respuesta a la administración de estrógenos	34
III.— Respuesta al LHRH	36
BIBLIOGRAFIA	40

La rata hembra es el animal de laboratorio más utilizado para el estudio de los mecanismos implicados en el control de la función reproductora, y ello por tratarse de animales con ciclos de corta duración (4-5 días), de fácil estudio y por presentar, al igual que la mujer, ovulaciones espontáneas y cíclicas.

Las ratas presentan cambios en su epitelio vaginal que se repiten cada cuatro o cinco días. Estos cambios son consecuencia de modificaciones cíclicas de la función ovárica. La ovulación, acontecimiento primordial del ciclo reproductor, se produce cada 4-5 días, en la fase de proestro y coincidiendo con la etapa en que la hembra acepta al macho. El desencadenamiento de la ovulación es debido a una liberación brusca de LH por parte de la hipófisis. Esta liberación ocurre entre las 14.00 y 16.00 horas del día de proestro (1, 2). En esta fase del ciclo se registra un aumento del nivel de LH en plasma (3, 4, 5), así como una caída en el contenido hipofisario (6). La liberación de LH por la hipófisis está controlada por el LHRH (7).

Previamente a la ovulación, en la tarde de proestro, se produce igualmente elevación de los niveles plasmáticos de Prolactina (PRL), que alcanzan valores hasta 25 veces superiores a los encontrados en otras fases del ciclo. Esta elevación dura aproximadamente 12 horas (8, 9, 10).

Las modificaciones de los niveles plasmáticos de LH y PRL a lo largo del ciclo están interrelacionados con los cambios en la actividad secretora del ovario. Aunque fundamentalmente el eje hipotálamo-hipofisario controla la función ovárica (experimentos de destrucción de núcleos hipotalámicos, estimulación, administración exógena de hormonas hipotalámicas e hipofisarias lo demuestran ampliamente), no debe olvidarse que, asimismo, la actividad de este eje se encuentra influenciado por los niveles circulantes de hormonas gonadales (11).

PAPEL DEL OVARIO EN EL CONTROL DE LA SECRECIÓN DE LH.

a) - Feedback negativo.- Cuando se extirpan los ovarios en la rata, se produce un incremento en los niveles plas

máticos e hipofisarios de LH (12, 13). La respuesta en los machos es semejante y más rápida en su aparición (14). El hecho de que la ovariectomía vaya seguida de incremento en los niveles plasmáticos e hipofisarios de LH indica que está aumentada tanto la síntesis como la liberación de esta hormona, tal como se ha demostrado "in vitro" (15).

Si la ovariectomía provoca incremento de la síntesis y secreción de LH, la terapia sustitutiva invierte el cuadro hormonal: La administración de estrógenos inmediatamente después de la castración bloquea el ascenso de los niveles plasmáticos de LH (16), igualmente la administración de una dosis de estrógenos es capaz de disminuir los niveles plasmáticos de LH durante 2-3 días (17), fenómeno que se acompaña de disminución en la síntesis hipofisaria de la hormona (18).

b) - Feedback positivo. - En 1934 Hohwleg (19) demostró por primera vez una acción estimulante de los esteroides gonadales sobre la secreción de gonadotrofinas: observó que la inyección de estrógenos en ratas inmaduras provoca formación de cuerpos lúteos

en el ovario. Posteriormente se comprobó que en determinadas condiciones la administración de estrógenos y progesterona puede adelantar la ovulación en la hembra (20).

En animales intactos se ha conseguido provocar liberación de LH por administración de estrógenos en el día de estro (21) y tras administración de progesterona (22). En animales gonadectomizados, aunque algunos autores (21, 24, 25) han postulado que es necesario un "priming" de estrógenos para demostrar el efecto estimulador de una segunda dosis de estrógenos o progesterona sobre la secreción de LH, la realidad es que la administración de una dosis única de estrógenos es capaz de provocar picos de LH a las 17.00 h. de los días consecutivos a la administración de la hormona ovárica (25).

PAPEL DEL OVARIO EN EL CONTROL DE LA SECRECIÓN DE PROLACTINA.

En la rata hembra los niveles de PRL en plasma permanecen bajos hasta el comienzo del primer ciclo estral (26). Justamente antes de la ovulación, y posteriormente en la misma fase de cada ciclo, se produce una elevación de los ni-

veles plasmáticos de PRL (8, 27). Esta elevación parece deberse a una acción estimulante de los estrógenos, hipótesis avalada por los siguientes datos experimentales: a) la ovariectomía produce regresión de las glándulas mamarias (28) y caída de los niveles de PRL en hipófisis (29) y en plasma (30); b) el tratamiento con estrógenos provoca aumento de los niveles de PRL en plasma (27, 31) y en hipófisis (27, 31); c) la administración de anticuerpos antiestrógenos en la fase de diestro del ciclo abole la liberación de Prolactina en el día de proestro (32); d) experiencias "in vitro" (33) demuestran acción estimuladora de los estrógenos sobre PRL.

Los mecanismos por los que los estrógenos pueden estimular la secreción de PRL son variados (34):

1.- Acción directa sobre hipófisis, estimulando la síntesis y secreción de Prolactina, tal como se ha puesto de manifiesto por adición de estrógenos a incubaciones de hipófisis (33), por implantación estereotáxica (35) o por su administración a animales con trasplantes de hipófisis en cápsula renal (36).

2.- Inhibición de la secreción del "PIF"

hipotalámico (37), sugerido por el hecho de que la implantación de estrógenos en hipotálamo produce desarrollo de las glándulas mamarias, aunque no puede descartarse que los estrógenos pasen desde el sitio de implantación hipotalámico, por la circulación portal, hasta la hipófisis en donde realmente actuarían.

3.- Acción estimuladora sobre el "centro cíclico" hipotalámico, sugerida por la diferencia en la respuesta a la administración de estrógenos entre hembras y machos (38).

4.- Sensibilización del mecanismo de secreción de PRL a la acción de otros estímulos, tal como el stress (39).

CUADROS ANOVULATORIOS EXPERIMENTALES

En las ratas pueden conseguirse con relativa facilidad cuadros anovulatorios experimentales, mediante el tratamiento postnatal con esteroides (40, 41, 42, 43, 44) o iluminación constante (45). Estos cuadros anovulatorios experimentales se caracterizan por presentación de Estro Vaginal Constante, atrofia ovárica, ausencia de cuerpos lúteos (40).

En las ratas que envejecen se instaura igualmente un cuadro anovulatorio acompañado de estro vaginal constante en la mayoría de los casos (46).

El cuadro anovulatorio que se consigue por administración neonatal de esteroides tiene algunas características importantes:

A.- Si se obtiene por administración postnatal de estradiol, el estro vaginal constante y el cuadro anovulatorio se manifiesta desde el mismo momento de la pubertad.

Si se obtiene por administración neonatal de dosis altas de Propionato de Testosterona, el cuadro anovulatorio se instala igualmente con el comienzo de la pubertad, pero si las dosis son bajas (10 ug) hay toda una etapa en la que la hembra presenta ciclos vaginales, ovulaciones espontáneas y capacidad de quedar embarazada (47, 48, 49).

B.- En animales esterilizados por Propionato de Testosterona, la estimulación eléctrica de áreas hipotalámicas es capaz de desencadenar la ovulación (40), mientras que en cuadros anovulatorios por administración postnatal de estradiol, la estimulación hipotalámica se mues-

tra inefectiva (41).

El cuadro anovulatorio inducido por iluminación constante, se caracteriza porque se van presentando cronológicamente una serie de alteraciones durante el periodo que conduce a la instauración del estro vaginal constante (50). Igualmente el estímulo eléctrico desencadena ovulación (51).

¿Cuál es el mecanismo por el que se establece el cuadro anovulatorio?. Si admitimos que en las hembras funciona un mecanismo de regulación consistente en que los estrógenos estimulan la liberación de LH y se desencadena la ovulación, y que este "feedback" positivo se establece durante la etapa de "maduración sexual" que lleva a la pubertad y se establece de manera gradual (52) podemos suponer que los cuadros anovulatorios tienen como base la afectación del mecanismo "feedback" positivo entre estrógenos y LH. Mennin y Gorski (53) en estudios realizados en animales anovulatorios por iluminación constante o androgenización postnatal, señalan que la incapacidad de responder a los estrógenos administrados exógenamente con liberación de LH. El porqué desa-

parece el sistema "feedback" positivo no está aclarado. Teóricamente serían admisibles dos hipótesis:

1.- Los estrógenos no actúan a nivel central porque su "captación" estaría alterada, y ésta sería la afectación primaria. Los datos en este sentido son muy abundantes aunque no aportan una explicación taxativa. Así, mientras que en el caso de la esterilidad desencadenada por administración postnatal de andrógenos, sí aparece claramente disminución en la capacidad de actuar los estrógenos sobre el sistema nervioso central (11, 44), en el caso de los animales sometidos a iluminación constante, los datos, mucho más escasos, son evidentemente contradictorios (54, 55). Por otra parte si la esterilización es debida a incapacidad de acción de los estrógenos a nivel hipotalámico, es difícilmente explicable el mantenimiento de los sistemas de "feedback" negativo entre estrógenos y LH que se encuentra en las hembras esterilizadas (51).

2.- Una segunda posibilidad, al menos teóricamente, sería que la hipótesis de los animales esterilizados tuviera afectada su capa

cidad de respuesta al LHRH. No parece que este sea el caso de los animales esterilizados postnatalmente con testosterona (56), lo que es lógico si recordamos que en estos animales la estimulación eléctrica del hipotálamo desencadena elevación de los niveles plasmáticos de LH y ovulación.

REGULACION DE LA SECRECION DE LH Y PROLACTINA EN CUADROS ANOVULATORIOS.

Nuestro trabajo se ha encaminado a estudiar la regulación de la secreción de LH y Prolactina en los cuadros anovulatorios inducidos por la administración postnatal de benzoato de Estradiol y por periodos de iluminación constante. Hemos utilizado ratas hembra de cepa Wistar, criadas en nuestro laboratorio y divididas en cuatro grandes grupos de animales:

- 1) - hembras inyectadas en el día 5 de vida con 100 ug de benzoato de Estradiol (BE) disueltos en 0.1 ml. de aceite de oliva y mantenidas en régimen luminoso de 12 horas luz-12 horas oscuridad.
- 2) - hembras inyectadas exclusivamente con 0.1 ml. de aceite de oliva en el día 5 y mantenidas en régimen luminoso de 12 horas

luz-12 horas oscuridad.

3) - hembras mantenidas constantemente en régimen luminoso de 12 horas luz-12 horas oscuridad y no sometidas a ninguna manipulación postnatal.

4) - hembras mantenidas en iluminación constante durante diferentes periodos de tiempo.

Dentro de estos cuatro grandes grupos de hembras se ha modificado, según los experimentos, la edad en que se analiza la secreción de LH y PRL, el momento en que se inicia el periodo de iluminación constante (entre el día 1 y el día 60) y la duración de estos periodos (entre 20 y 120 días).

La instauración de los cuadros anovulatorios se comprueba por la presencia de estro vaginal constante, por comprobación del estado de los ovarios en el momento de la ovariectomía y, en algunos casos, por estudio histológico.

Los parámetros hormonales que se han medido son las concentraciones plasmáticas de LH y PRL en las siguientes condiciones:

a) Valores basales a las 10.00 horas.

La sangre se recoge en tubos heparinizados, se centrifuga durante 20 minutos a 3000 rpm y 4°C y el plasma se congela hasta su utilización a -20°C.

Los valores plasmáticos de LH y Prolactina se determinan, por duplicado, por RIA de doble anticuerpo, utilizando Kits suministrados por el NIAMD. El marcaje de LH y Prolactina (NIAMD-Rat-LH-I-4 y NIAMD-Rat-PRL-I-4 respectivamente) se hace con I^{125} por el método de la Cloramina T (57). El antisuero utilizado para LH se emplea a dilución 1/15000. El antisuero utilizado para PRL se emplea a dilución 1/2500. Los valores de LH y PRL se expresan en ng/ml ($\bar{x} \pm$ S.E.M.) de los preparados de referencia: NIAMD-Rat-LH-RP-1 y NIAMD-Rat-Prolactin-RP-1 respectivamente. En algunos experimentos la respuesta a la administración de estrógenos o LHRH se valora por los incrementos/decrementos producidos en relación a los valores preinyección.

Las variaciones intraensayo del RIA son 7% (LH) y 9% (PRL). Las variaciones interensayo son 10% (LH) y 13% (PRL).

El análisis estadístico de los datos, el número de datos mínimo de cada grupo experimental

es 5, se realiza por "t" de Student, el análisis de la varianza y el test de comparación múltiple.

A.- LH

I.- Valores basales. Respuesta a la ovariectomía.

1.- Efecto del tratamiento postnatal con Benzoato de Estradiol.

La tabla 1 muestra los valores de LH plasmático en hembra cíclicas (en estro y en diestro) y hembras estrogenizadas postnatalmente, antes de la castración (edad de los animales 80 días) y a los 14 días de la misma.

TABLA 1.

<u>CONTROLES</u>	<u>BASAL</u>	<u>POSTOVARIECTOMIA</u>
Estro	24.5 \pm 5.1(8)	130.9 \pm 12.0 (20)
Diestro	19.7 \pm 2.3(12)	
Estrogenizadas	33.7 \pm 2.7(24)	60.5 \pm 6.1 (24)
P	0.01	0.01

Se observa que en las hembras cíclicas no se encuentran diferencias en los valores obtenidos a lo largo del ciclo, cuando los valores se miden a las 10.00 h. y que las hembras estrogenizadas

tienen elevación significativa ($P < 0.01$) de los valores de LH. La ovariectomía va seguida de ascenso de LH en plasma, pero los valores alcanzados en las estrogenizadas son inferiores ($P < 0.01$) a los que se alcanzan en las hembras controles. Las diferencias en los valores previos a la ovariectomía que hemos encontrado parece ser que desaparecen cuando los animales alcanzan mayor edad (25,9). El menor aumento de los niveles de LH tras la ovariectomía en las hembras estrogenizadas coincide con resultados de otros autores (38,60).

2.- Efecto de la iluminación constante

La tabla 2 muestra los valores plasmáticos de LH en animales mantenidos en luz-oscuridad (L.O.) o iluminación constante (L.L.) a partir de los 50 días de edad. Se presentan los valores previos a la ovariectomía (edad de los animales 150 días) y a los 14 días de la misma.

TABLA 2.

	<u>BASAL</u>	<u>POSTOVARIECTOMIA</u>
L.O.	28.5 \pm 0.6 (28)	108.4 \pm 2.5 (27)
L.L.	30.7 \pm 0.4 (27)	189.7 \pm 2.6 (34)
P.	N.S.	0.01

No se encuentran diferencias en los valores basales de LH en relación al régimen luminoso, lo que concuerda con resultados obtenidos tanto en hembras prepúberes (61) como adultas (62). La ovariectomía produce elevación de los niveles plasmáticos de LH, pero los valores alcanzados en ratas en iluminación constante son inferiores a los que se obtienen en ratas en luz-oscuridad. Estas diferencias se siguen manteniendo a diferentes tiempos de la ovariectomía tal como se señala en la figura 1.

La duración de los periodos de iluminación constante o el momento de comienzo de los mismos no tiene influencia sobre los valores basales de LH, pero si condiciona parcialmente la respuesta a la ovariectomía (tabla 3), que es mayor en los animales más jóvenes (80 días) y disminuye con la edad (120 días) y cuando los periodos de iluminación constante han empezado desde el nacimiento.

Los resultados indican por tanto que EL MECANISMO "FEEDBACK NEGATIVO ENTRE ESTROGENOS Y LH SE ENCUENTRA AFECTADO TANTO EN LOS CUADROS ANOVULATORIOS INDUCIDOS POR TRATAMIENTO POST-

TABLA 3.

<u>Régimen Luminoso</u>	<u>Edad</u>	<u>Valor basal</u>	<u>Valor a los 10 días OVX</u>
L.O.	80	22.0 ± 3.7 (9)	159.0 ± 22.6 (9)
	100	18.8 ± 3.3 (8)	107.0 ± 14.2 (8)
	120	24.0 ± 4.6 (10)	90.5 ± 15.0 (9)
L.L. desde día 60.	80	27.4 ± 4.2 (7)	149.5 ± 22.8 (6)
	100	21.8 ± 5.3 (8)	90.3 ± 15.7 (10)
	120	28.8 ± 3.0 (8)	50.2 ± 15.0 (5)
L.L. desde día 1.	80	24.0 ± 6.0 (8)	103.0 ± 20.3 (9)
	100	25.7 ± 3.0 (10)	85.2 ± 5.1 (9)
	120	21.9 ± 3.0 (8)	49.9 ± 8.9 (9)

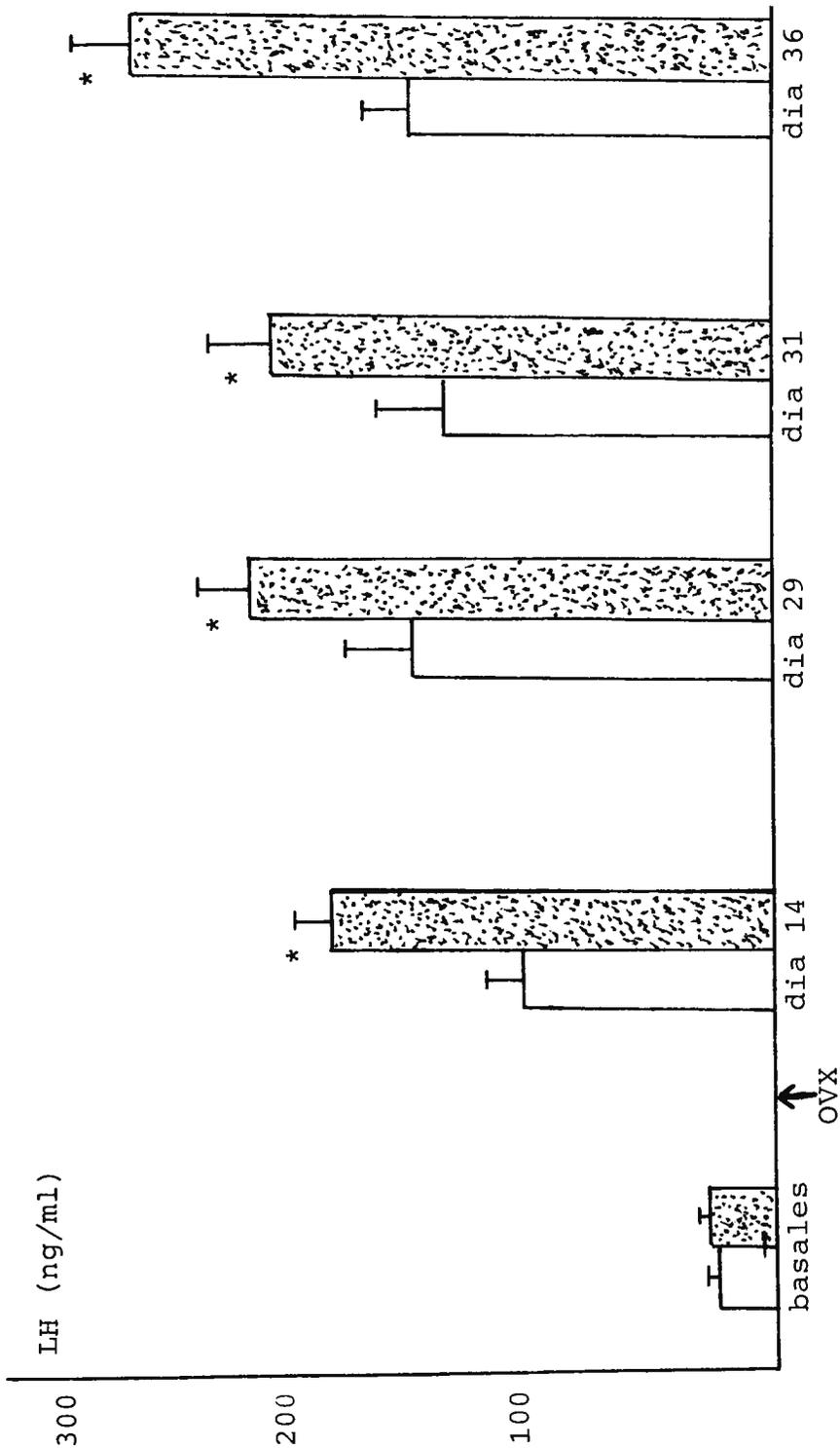


FIGURA 1.- NIVELES PLASMATICOS DE LH ANTES Y DESPUES DE LA OVARIECTOMIA EN HEMBRAS EN L.O. (BARRAS OSCURAS) Y EN L.L. (BARRAS CLARAS)

NATAL CON BE O POR ILUMINACION CONSTANTE. La alteración consiste en una menor respuesta a la ovariectomía.

Las causas que desencadenan esta afectación del mecanismo de "feedback" negativo entre estrógenos y LH no están aclaradas. En el caso de las hembras sometidas a iluminación constante, parece descartarse que pueda deberse a alteración en la captación hipotalámica de estrógenos (55). Nuestros datos (63) no señalan alteración en la respuesta hipofisaria al LHRH, lo que elimina esta posibilidad como causa de la afectación, hecho igualmente descrito por otros autores (64, 65). Como causas posibles cabría señalar los cambios en el contenido hipofisario de LH (66) o la afectación de la liberación endógena de LHRH por modificaciones en los niveles hipotalámicos de catecolaminas y serotonina (67). En el caso de las hembras estrogenizadas parece haber una disminución generalizada de la sensibilidad a los cambios en los niveles estrogénicos (68, 69).

II.- Respuesta a la administración de estrógenos.

1.- Efecto del tratamiento postnatal con BE.

La figura 2 muestra la respuesta a la administración de un pulso de 75 ug de BE. Los resultados se expresan en incrementos/decrementos en relación a los valores preinyección. Se observa en ambos grupos, aunque más atenuado en las hembras estrogenizadas, descenso de los niveles de LH ("FEEDBACK NEGATIVO") durante el primer día y la mañana del segundo día postinyección. Igualmente se aprecia en el grupo control un pico de LH a las 17.00 horas del segundo día postinyección ("FEEDBACK POSITIVO"), que está ausente en el grupo de hembras estrogenizadas postnatalmente. La desaparición del "feedback" positivo ha sido descrito por otros autores (53) y es posible que sea la causa del síndrome anovulatorio.

2.- Efecto de la iluminación constante.

La figura 3 muestra los resultados obtenidos por la administración de dos pulsos de BE en hembras sometidas a diferentes perio-

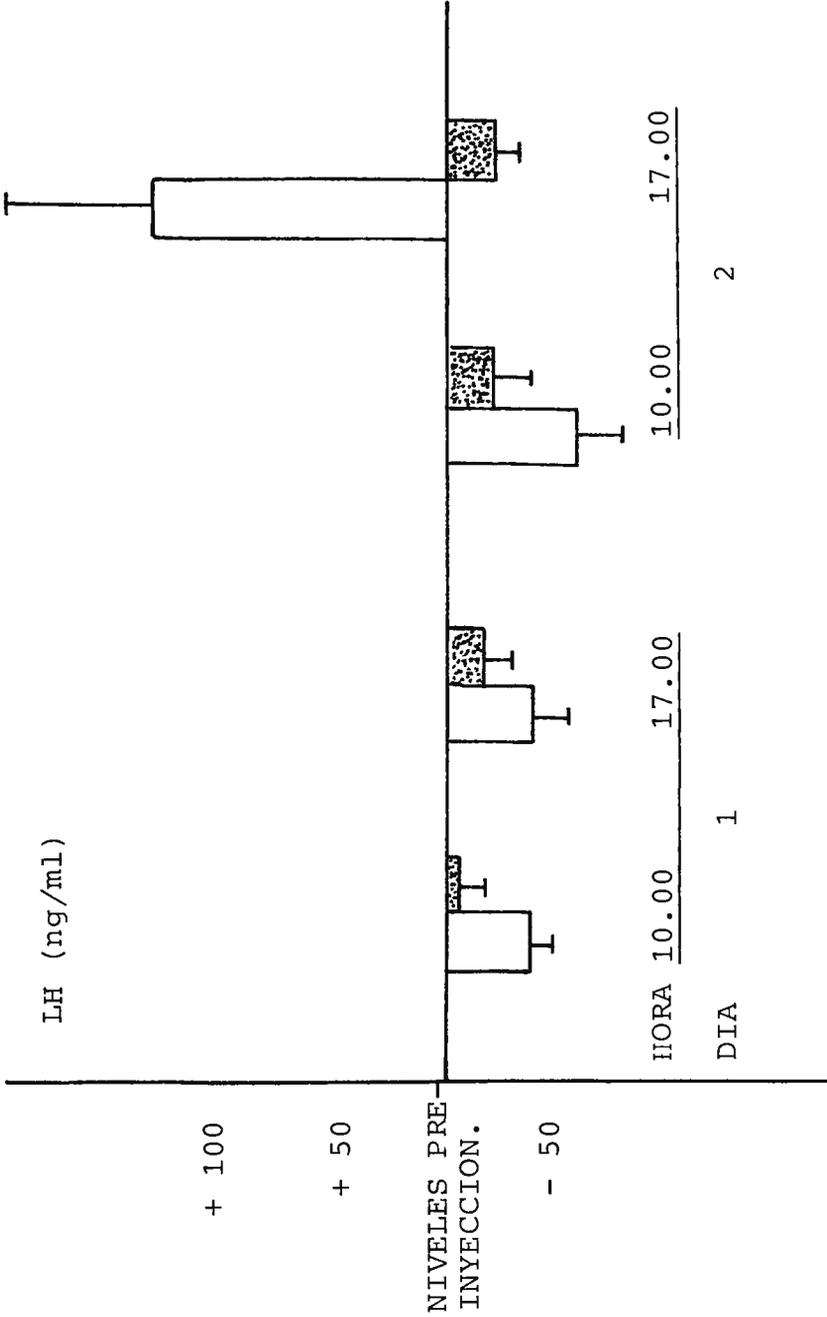


FIGURA 2.- EFECTO DE LA ADMINISTRACION DE UN PULSO DE B.E. SOBRE NIVELES PLASMATICOS DE LH EN HEMBRAS CONTROL (BARRAS CLARAS) Y ESTROGENIZADAS (BARRAS OSCURAS)

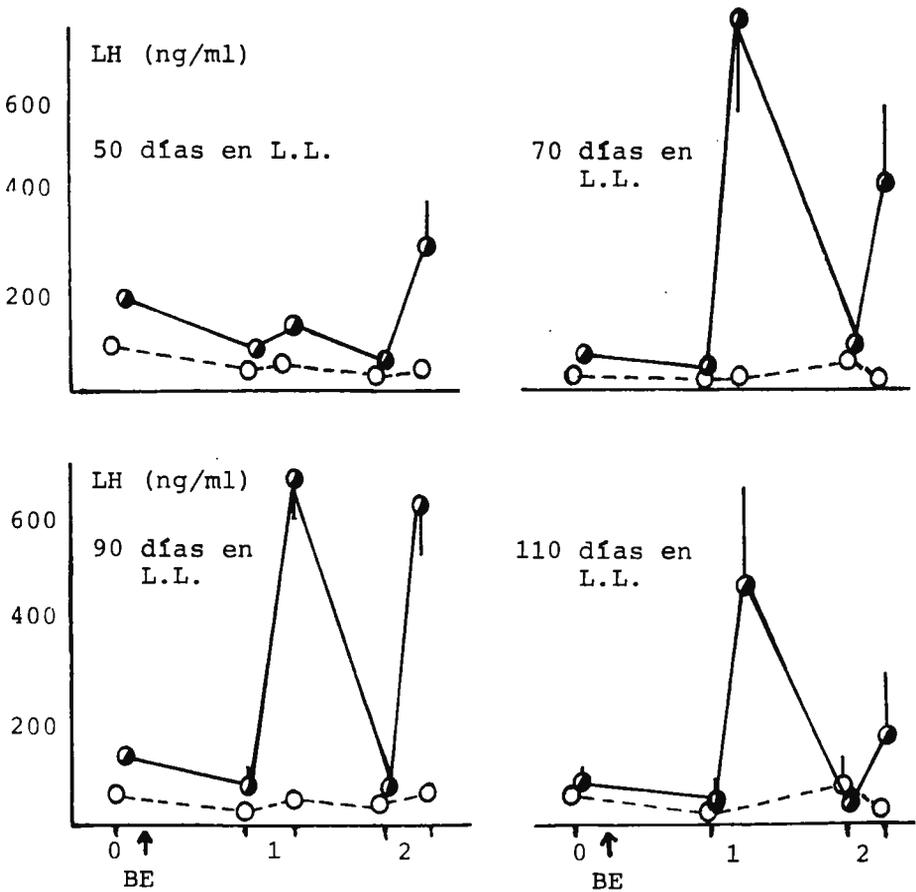


FIGURA 3.- EFECTO DE LA ADMINISTRACION DE DOS PULSOS DE B.E. SOBRE NIVELES PLASMATICOS DE LH. EL PRIMER PULSO (LINEA QUEBRADA) SE ADMINISTRA EN L.L. EL SEGUNDO PULSO (LINEA CON TINUA) TRAS 15 DIAS DE L.O.

dos de iluminación constante. El primer pulso (línea quebrada) se administra cuando los animales están en iluminación constante y el segundo (línea continua) en los mismos animales después de reincorporarlos durante quince días a luz-oscuridad. Se observa que todos los periodos de iluminación constante se acompañan de desaparición del "feedback" positivo estrógenos-LH, y que tras la reincorporación a luz-oscuridad se recupera el "feedback" positivo y la administración del segundo pulso de BE va acompañado de picos plasmáticos de LH a las 17 horas. La amplitud de la respuesta es mejor en los grupos sometidos previamente a periodos prolongados de iluminación constante.

La incapacidad de responder con picos de LH a las 17.00 horas a los estrógenos, las hembras en iluminación constante se mantiene aunque hagamos un tratamiento prolongado con estrógenos (administración durante siete días de 75 ug/día de BE) como se señala en la tabla 4.

La reaparición del "feedback" positivo entre estrógenos y LH después de reincorporar a los animales a luz-oscuridad explica la reaparición

de ciclos regulares (70) y señala que la alteración inducida por la iluminación constante no es permanente, a diferencia de lo que ocurre en el cuadro anovulatorio por administración postnatal de esteroides.

Los resultados indican por tanto que LOS CUADROS ANOVULATORIOS SE ACOMPAÑAN DE DESAPARICION DEL "FEEDBACK" POSITIVO ENTRE ESTROGENOS Y LH.

III.- Respuesta a la administración de LHRH

1.- Efecto del tratamiento postnatal con BE.

La figura 4 muestra como la administración exclusiva de solución salina produce, tanto en las hembras control como en las estrogenizadas postnalmente, un ligero descenso de los valores de LH, debido a la acción del stress inducido por la manipulación experimental y la anestesia, tal como ha sido sugerido previamente (71, 72). La administración de LH RH produce elevación de los niveles de LH, alcanzándose la máxima respuesta a los 15 minutos. Los valores alcanzados en las hembras estrogenizadas son menores que los alcanzados en las controles, aunque hay que tener en cuenta que és-

TABLA 4.-

	<u>Hembras en L.O.</u>	<u>Hembras en L.L.</u>
(*)		
Pretatamiento		
(10.00 h.)	241.2 ± 15.6 (32)	155.37 ± 11.5 (24)
Día 1 Posttratamiento		
(10.00 h.)	57.1 ± 5.3 (33)	58.2 ± 6.4 (27)
(17.00 h.)	170.1 ± 21.0 (28)	43.6 ± 3.6 (26)
Día 2 Posttratamiento		
(10.00 h.)	50.9 ± 3.1 (26)	45.5 ± 4.3 (25)
(17.00 h.)	212.1 ± 30.3 (28)	44.6 ± 3.3 (27)

(*) Los animales se encuentran ovariectomizados previamente y con valores elevados de LH, aunque son inferiores los del grupo en L.L.

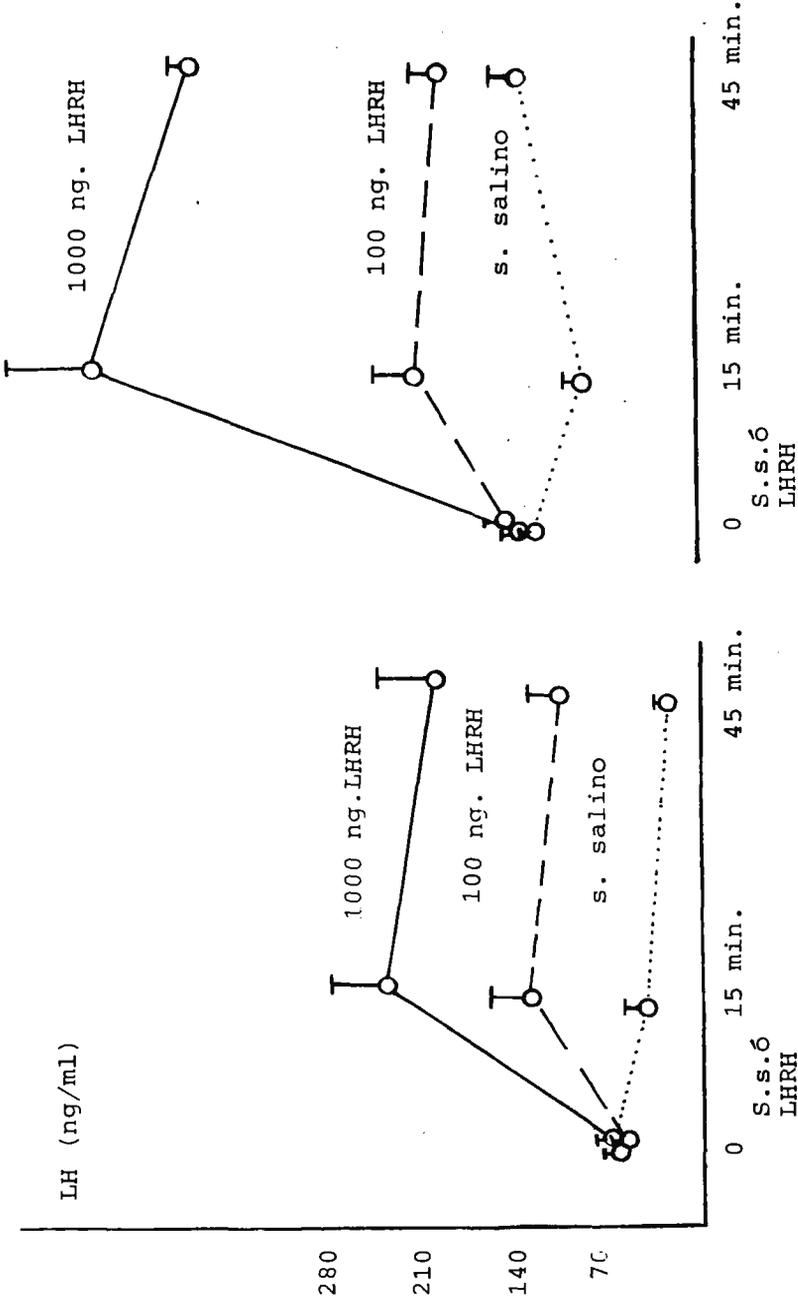


FIGURA 4.- EFECTO DE LA ADMINISTRACION DE S.S. Y LHRH EN HEMBRAS CONTROL (DCHA) Y ESTROGENIZADAS (LZDA).

tas parten de valores preinyección más bajos. Nuestros datos, obtenidos en hembras ovariectomizadas, coinciden con los de Uilembroek (73). En animales intactos la situación es diferente ya que parecen tener incrementada la respuesta al LHRH (74, 75), posiblemente porque los niveles elevados de estrógenos sensibilizan la hipófisis a la acción del LHRH (76).

2.- Efecto de la iluminación constante

La figura 5 muestra los efectos producidos en hembras adultas ovariectomizadas, a los 15 y 45 minutos de la administración de solución salina y LHRH. Se observa igualmente un ligero descenso de los niveles de LH a los 15 minutos de la administración de la solución salina, fenómeno debido probablemente al stress. Tanto en hembras en L.L. como en L.O., la administración de LHRH va seguida de elevación de los niveles plasmáticos de LH, con una evolución cinética semejante y alcanzándose valores similares. Los resultados muestran que EN LOS CUADROS ANOVULATORIOS NO HAY INCAPACIDAD DE RESPONDER AL LHRH, AUNQUE EN LAS HEMBRAS ESTROGENI

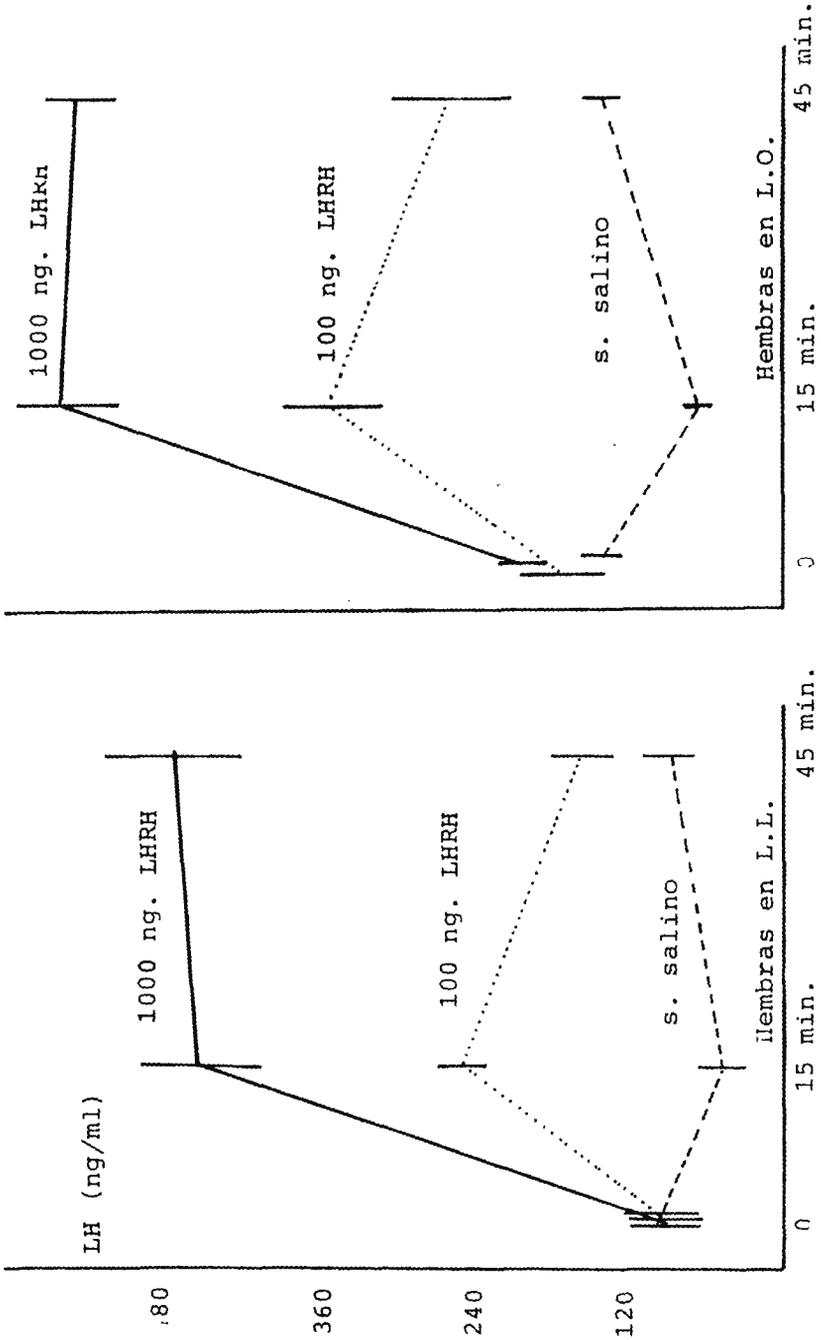


FIGURA 5.

ZADAS HAY DISMINUCION DE LA SENSIBILIDAD HIPOFISARIA.

B.- PROLACTINA

I.- Valores basales. Respuesta a la Ovariectomía.

1.- Efecto del tratamiento postnatal con BE.

La tabla 5 muestra como las hembras estrogenizadas presentan valores elevados de Prolactina plasmática y que no hay diferencias en las hembras controles en relación a la fase del ciclo. Elevación de los niveles plasmáticos de Prolactina se encuentra también en los cuadros anovulatorios espontáneos (77) y en los producidos por androgenización postnatal (77, 78), lesión supraquiasmática (79) o deafferentación frontal hipotalámica (77,80). Se ha postulado que estos niveles elevados de PRL serían debidos a la acción estimuladora de los estrógenos, aunque en algunos de los cuadros no se han detectado modificaciones en los niveles circulantes de estrógenos (78).

TABLA 5.

<u>CONTROLES</u>	<u>BASAL</u>	<u>POSTOVARIECTOMIA</u>
-Estro	45.6 \pm 11.3 (7)	26.3 \pm 2.8 (18)
-Diestro	42.1 \pm 9.7(11)	
<u>ESTROGENIZA</u> <u>DAS.</u>	403.4 \pm 43.3(21)	118.7 \pm 15.7 (21)
"p"	0.01	0.01

A los 14 días de la ovariectomía los valores de PRL descienden en ambos grupos, aunque en el grupo de hembras estrogenizadas se siguen manteniendo elevados. NEILL (38) ha encontrado, igualmente en hembras androgenizadas postnatalmente, que a las tres semanas de la ovariectomía los niveles de PRL en plasma se hallan elevados en relación a los de las hembras control.

2.- Efecto de la iluminación constante

La tabla 6 muestra los valores de PRL de hembras sometidas a diferentes regímenes luminosos. Se observa como en los grupos mantenidos en luz-oscuridad, no hay diferencias en relación a la edad. Otros autores (78) sí las en-

cuentran utilizando edades de 40, 90 y 150 días. En los grupos en los que la iluminación constante empieza en el día 60 se aprecia que tras periodos de 60 días de iluminación constante, se elevan los niveles plasmáticos de PRL, fenómeno que también se encuentra en los grupos sometidos a iluminación constante desde el día de nacimiento. Ha sido descrito (81) que periodos de iluminación constante de corta duración (8 días) provocan descenso en los niveles de PRL en plasma. En nuestros grupos, sometidos a periodos de 60-120 días de iluminación constante, los niveles de Prolactina se encuentran elevados, lo que concuerda con resultados obtenidos en otros cuadros anovulatorios (77, 78, 79, 80). El hecho de que periodos prolongados de iluminación constante sean capaces de provocar estro vaginal constante (50), sin afectar los niveles de LH (70) y modificando los niveles de PRL ha surgido que la afectación de la secreción de PRL es un buen índice para valorar la afectación del eje hipotálamo-hipófisis (78) en los cuadros anovulatorios.

TABLA 6.

<u>REGIMEN LUMINOSO</u>	<u>EDAD</u>	<u>VALOR BASAL</u>	<u>VALOR POSTCASTRACION</u>
L.O.	80	34.9 ± 10.2 (10)	20.6 ± 1.7 (8)
	100	31.4 ± 7.6 (6)	8.9 ± 1.6 (9) *
	120	28.2 ± 7.5 (6)	8.9 ± 0.8 (7) *
L.L. desde día 60	80	33.3 ± 4.8 (6)	24.8 ± 5.8 (6)
	100	34.7 ± 3.1 (10)	7.3 ± 1.3 (9) *
	120	121.2 ± 42.1 (6)	18.0 ± 6.4 (6) *
L.L. desde día 1	80	121.2 ± 14.2 (10)	44.1 ± 7.2 (9) *
	100	104.6 ± 16.0 (8)	22.3 ± 4.4 (9) *
	120	111.8 ± 29.9 (6)	20.6 ± 6.6 (7) *

Los valores postovariectomía se obtienen a los 10 días de la castración.

* = $P < 0.01$

La ovariectomía reduce, en todos los grupos, los niveles de PRL con independencia de la edad y el régimen luminoso. Sin embargo los datos postovariectomía indican, al igual que sucede en las hembras estrogenizadas, que los niveles de PRL se mantienen elevados en los grupos sometidos a periodos prolongados de iluminación constante.

Con valores semejantes de estrógenos circulantes puede haber diferencias en los niveles plasmaticos de Prolactina (78). Nuestros resultados indican que los niveles de PRL, a los diez días de la ovariectomía, se mantienen elevados en las ratas sometidas a iluminación constante. Esto indica que otros factores, además de los niveles de estrógenos, participan en la produccción de hiperprolactinemia; las drogas que bloquean la síntesis de catecolaminas (82, 83), así como la infusión de serotonina en el tercer ventrículo (84) producen elevación de los niveles plasmáticos de PRL, al mismo tiempo que las drogas que inhiben la síntesis de serotonina inhiben el aumento de PRL en respuesta al estímulo mecánico del pezón (85). En el cuadro anovulatorio producido por deaferentación (86) o por el envejecimiento (87) hay un déficit en el contenido hipo

talámico de catecolaminas. En las hembras sometidas a iluminación constante (67) hay aumento de los niveles hipotalámicos de serotonina y disminución de los de catecolaminas. Es posible por tanto que la hiperprolactinemia sea debida a elevación de los niveles de estrógenos y a modificaciones en los niveles de neurotransmisores implicados en el control de la secreción de PRL. Los resultados indican que EN LOS CUADROS ANOVULATORIOS HAY HIPERPROLACTINEMIA, Y QUE ESTA NO DEPENDE EXCLUSIVAMENTE DE LA ESTIMULACION ESTROGENICA.

II.- Respuesta a la administración de estrógenos.

1.- Efecto del tratamiento postnatal con BE.

La administración de un pulso de 75 ug de BE produce, durante dos días consecutivos, elevación de los niveles plasmáticos de PRL siendo superiores los valores alcanzados en las hembras estrogenizadas postnatalmente tal como se señala en la tabla 7. La mayor respuesta a los estrógenos contrasta con el deficit en la captación de esteroides a nivel hipotálamo-hipofisario que se encuentra en estos animales.

TABLA 7.

	<u>HEMBRAS CONTROL</u>	<u>HEMBRAS ESTROGENIZADAS</u>
Pretratamiento*		
(10.00 horas)	8.9 + <u>1.6</u> (9)	163.0 + <u>37.1</u> (7)
Día 1 Posttratamiento		
(10.00 horas)	42.8 + <u>8.0</u> (8)	422.0 + <u>84.8</u> (8)
(17.00 horas)	128.7 + <u>14.4</u> (7)	321.6 + <u>34.2</u> (7)
Día 2 Posttratamiento		
(10.00 horas)	83.57 + <u>22.9</u> (7)	387.1 + <u>77.3</u> (7)
(17.00 horas)	241.8 + <u>91.1</u> (6)	500.0 + <u>71.0</u> (8)

* Los animales se encuentran ovariectomizados.

2.- Efecto de la iluminación constante

En nuestra ratas sometidas a periodos prolongados de iluminación constante se encuentra igualmente una mayor respuesta, en la secreción de PRL, a la administración del BE. La respuesta más intensa se encuentra (figura 6) en el grupo de hembras sometidas desde el día 1 a iluminación constante. Otros autores (88) han encontrado una disminución en la respuesta a la administración de BE en las ratas mantenidas en periodos prolongados de iluminación constante aunque el tiempo transcurrido entre la administración de estrógenos y las tomas de muestras es sensiblemente superior que el utilizado por nosotros.

III.- Respuesta al LHRH

En ratas estrogenizadas postnatalmente y ovariectomizadas en la edad adulta, y con valores de PRL elevados, la administración de 100-1000 ng de LHRH provoca a los 15 y 45 minutos descenso de los niveles plasmáticos de PRL tal como se observa en la figura 7. En las ratas control, la inyección de LHRH no tiene ningún

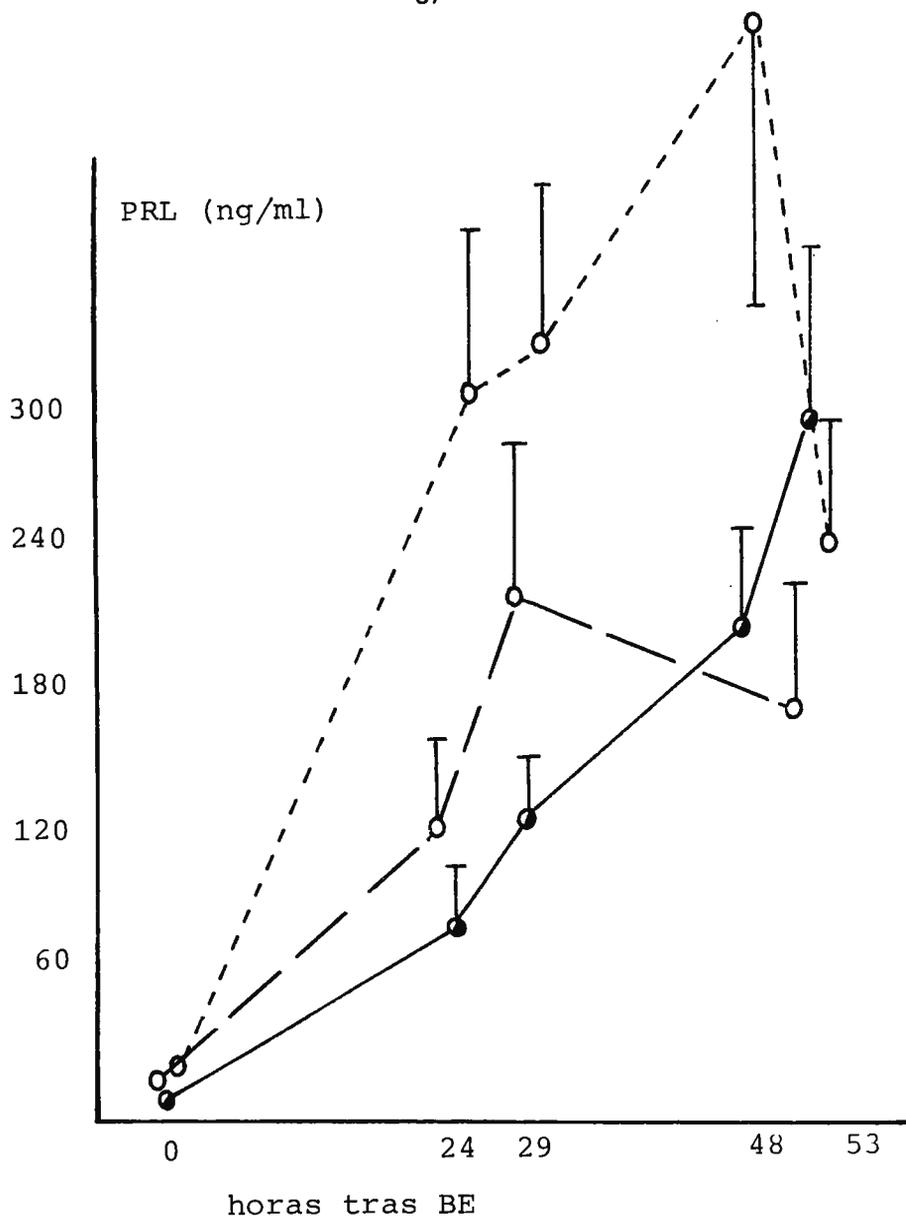


FIGURA 6.— EFECTO DE LA ADMINISTRACION DE UN PULSO DE BE SOBRE NIVELES PLASMATICOS DE PRL EN HEMBRAS EN L.O. (—), L.L. DESDE EL DIA 60 (---), Y L.L. DESDE EL DIA 1 (...). EDAD DE LOS ANIMALES 130 DIAS

efecto, lo que coincide con resultados obtenidos previamente (89,90). Estos resultados indican que el tratamiento postnatal con BE afecta los mecanismos de control de la secreción de PRL. Fujii y cols. (91) obtienen disminución de los niveles de Prolactina en respuesta al LHRH en hembras intactas androgenizadas.

En hembras estrogenizadas postnatalmente, intactas y obteniendo las muestras por decapitación, para obviar el efecto del éter, también se han confirmado estos resultados (92). En hembras sometidas a iluminación constante, el LHRH bloquea el ascenso de los niveles plasmáticos de PRL inducidos por stress (63). EN LOS CUADROS ANOVULATORIOS PARECE QUE EL LHRH JUEGA UN PAPEL EN EL CONTROL DE LA SECRECIÓN DE PROLACTINA CONSISTENTE EN DISMINUIR SUS VALORES PLASMATICOS O BLOQUEAR LA RESPUESTA AL STRESS.

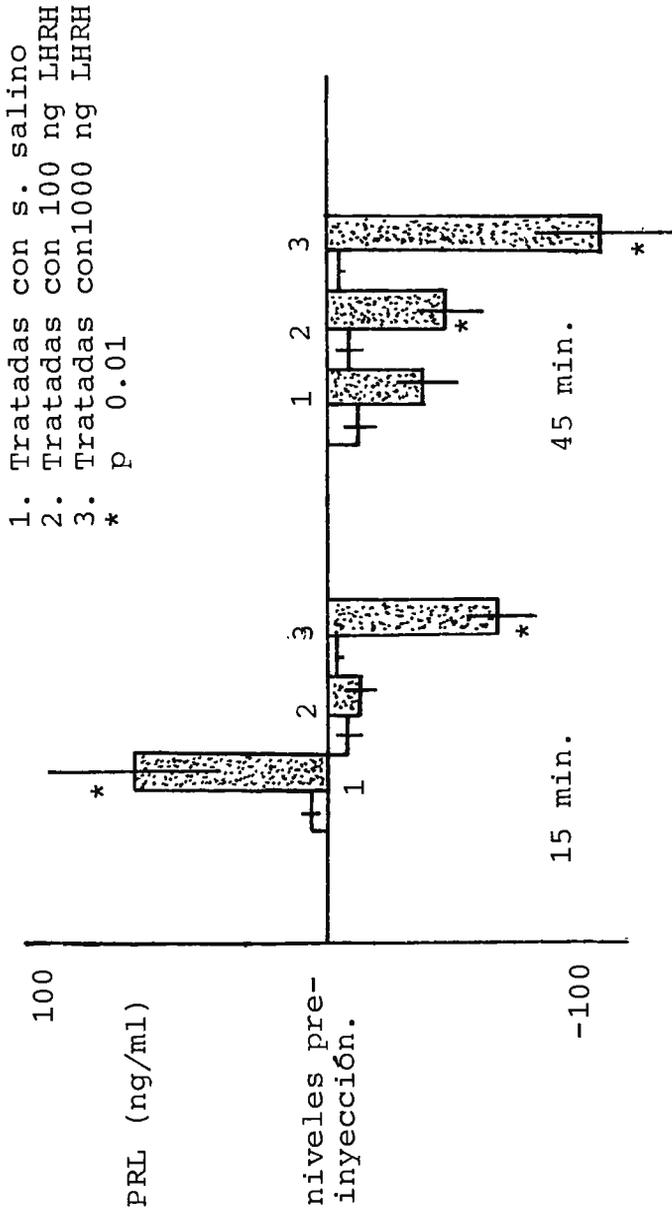


FIGURA 7.- EFECTO DE LA ADMINISTRACION DE S. SALINA Y LHRH SOBRE NIVELES PLASMATICOS DE PRL EN HEMBRAS CONTROL (BARRAS CLARAS) Y ESTROGENIZADAS (BARRAS OSCURAS)

B I B L I O G R A F I A

1. EVERETT, J.W.; SAWYER, C.H.; MARKEE, J.E.
Endocrinology, 44: 234 (1949).
2. EVERETT, J.W.
Physiological Reviews, 44: 373 (1964)
3. RAMIREZ, V.D.; McCANN, S.M.
Endocrinology, 74: 814 (1964)
4. ANDERSON, R.R.; McSHAN, W.H.
Endocrinology, 78: 976 (1966)
5. MIYAKE, T.
Endocrinologia Japonica, suppl. 1: 83 (1969)
6. SCHWARTZ, N.B.; BARTOSIK, D.
Endocrinology, 71: 756 (1962)
7. GUPTA, D.; VOELTER, W.
"Hypothalamic Hormones". Editado por Verlag
Chemie. Nueva York, 1978.
8. GAY, V.L.; MIDGLEY, Jr., A.R.; NISWENDER, G.D
Federation Proc., 29: 1880 (1970).
9. NEILL, J.D.
Endocrinology, 90: 568 (1972)
10. WUTTKE, W.; MEITES, J.
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 135: 648 (1970)
11. AGUILAR, E.; ORIOL BOSCH, A.
en "Reproducción"
Editorial Toray, pp. 27 (1973)

12. GAY, V.L.; MIDGLEY, Jr., A.R.
Endocrinology, 84: 1359 (1969)
13. YAMAMOTO, M.; DIEBEL, N.D.; BOGDANOVE, E.M.
Endocrinology, 86: 1102 (1970)
14. ZANISI, M.; MARTINI, L.
Acta Endocrinologica, 78: 683 (1975)
15. WAKABAYASHI, K.; TAMAOKI, B.I.
Endocrinology, 80: 409 (1967)
16. RAMIREZ, V.D.; McCANN, S.M.
Endocrinology, 72: 452 (1963)
17. McCANN, S.M.; KALRA, P.S.; SCHNEIDER, H.P.G.;
WATSON, J.T.; WAKABAYASHI, K.; FAWCETT, C.P.;
KRULICH, L.
en "Steroid Hormones and Brain Function". Ed.
por C.H. Sawyer y R.A. Gorski, pp. 311 (1972)
18. AJIKA, K.; KALRA, P.S.; FAWCETT, C.P.; KRULICH,
L.; McCANN, S.M.
Endocrinology, 90: 707 (1972)
19. HOHLWEG, W.
Klin. Wochnschr., 13: 92 (1934)
20. EVERETT, J.W.
en "Sex and International secretions". Ed. por
W.C. Young, vol. 1, pp. 497 (1961)
21. KALRA, P.S.; KRULICH, L.; QUIJADA, M.; FAWCETT,
C.P.; McCANN, S.M.
en "Hormonal Steroids", ed. por V.H.T. James y
L. Martini, pp. 708 (1971).
22. NALLAR, R.; ANTUNES-RODRIGUEZ, J.; McCANN, S.M.
Endocrinology, 79: 907 (1966)

23. CALIGARIS, L.; ASTRADA, J.J.; TALEISNIK, S.
Acta Endocrinol., 59: 177 (1968)
24. CALIGARIS, L.; ASTRADA, J.J.; TALEISNIK, S.
Endocrinology, 88: 810 (1971)
25. VATICON, Ma. D.; FERNANDEZ-GALAZ, C.; AGUILAR, E.; TEJERO, A.
Endocrinología, 1979 (en prensa)
26. VOOGT, J.L.; CHEN, C.L.; MEITES, J.
Am. J. Physiol., 218: 396 (1970)
27. AMENOMORI, Y.; CHEN, C.L.; MEITES, J.
Endocrinology, 86: 506 (1970)
28. TURNER, C.W.
en "Sex and internal secretions". Ed. por E. Allen, C.H. Danforth y E.A. Doisy, pp. 740 (1939)
29. SAR, M.; MEITES, J.
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 125: 1018 (1967)
30. AGUILAR, E.; TEJERO, A.
Ponencia Congreso SECF. Libro de Actas, 1977.
31. CHEN, C.L.; MEITES, J.
Endocrinology, 86: 503 (1970)
32. NEILL, J.D.; FREEMAN, M.E.; TILLSON, S.A.
Endocrinology, 89: 1448 (1971)
33. NICOLL, C.S.; MEITES, J.
Endocrinology, 70: 272 (1962)
34. NEILL, J.D.
en "Handbook of Physiology", sec. 7, vol. 4, pp 469 (1974).

35. KANEMATSU, S.; SAWYER, C.H.
Endocrinology, 72: 243 (1963)
36. CHEN, C.L.; AMENOMORI, Y.; LU, K.H.; VOOGT,
J.L.; MEITES, J.
Neuroendocrinology, 6: 220 (1970)
37. RAMIREZ, V.D.; McCANN, S.M.
Endocrinology, 75: 206 (1964)
38. NEILL, J.D.
Endocrinology, 90: 1154 (1972)
39. NEILL, J.D.
Endocrinology, 87: 1192 (1970)
40. BARRACLOUGH, C.A.
Endocrinology, 68: 62 (1961)
41. GORSKI, R.A.
Am. J. Physiol., 205: 842 (1963)
42. LUTTGE, W.G.; WHALEN, R.E.
Hormones and Behavior, 1: 265 (1970)
43. KINCL, F.A.; FOLCH PI, A.; MAQUEO, M.; HERRERA
LASO, L.; ORIOL, A.; DORFMAN, R.I.
Acta Endocrinologica, 49: 193 (1965)
44. AGUILAR, E.
Tesis Doctoral. Madrid, 1973
45. HOFFMANN, J.C.
en "Handbook of Physiology, sec. 7; vol. 2,
pp. 57 (1973)
46. CLEMENS, J.A.; MEITES, J.
Neuroendocrinology, 7: 249 (1971)

47. SWANSON, H.E.; VAN DER WERFF TEN BOSCH, J.J.
Acta Endocrinologica, 45: 1 (1964)
48. ERICSSON, R.J.; BAKER, V.F.
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 112: 88 (1966)
49. GORSKI, R.A.
J. Reprod. Fert., suppl. 1: 67 (1966)
50. LAWTON, I.E.; SCHWARTZ, N.B.
Endocrinology, 81: 497 (1967)
51. VELASCO, M.E.; TALEISNIK, S.
Endocrinology, 85: 1154 (1969)
52. FOSTER, D.L.; KARSCH, P.J.
Endocrinology, 97: 1205 (1975)
53. MENININ, S.P.; GORSKI, R.A.
Endocrinology, 96: 486 (1975)
54. ILLEI-DONHOFFER, A.; FLERKO, B.; MESS, B.
Neuroendocrinology, 14: 187 (1974)
55. HEFFNER, L.J.
Neuroendocrinology, 20: 319 (1976)
56. MENININ, S.P.; KUBO, K.; GORSKI, R.A.
Endocrinology, 95: 412 (1974)
57. GREENWOOD, F.C.; HUNTER, W.M.; GLOVER, J.S.
Biochemical Journal, 89: 114 (1963)
58. YAMANE, T.
"Statistics an Introductory analysis"
Ed. por Harper y Row, 1970

59. KAWAKAMI, M.; TERESAWA, E.
Endocrinol. Japon., 19: 349 (1973)
60. TURGEON, J.L.; BARRACLOUGH, C.A.
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 195: 821 (1974)
61. STEGER, R.W.; PELUSO, J.J.; MITCHELL, J.A.
HAFEZ, E.F.
Biol. Reprod., 13: 597 (1975)
62. BROWN-GRANT, K.; DAVIDSON, J.M.; GREIG, F.
J. Endocrin., 57: 7 (1973)
63. AGUILAR, E.; TEJERO, A.; VATICON, Ma. D.;
FERNANDEZ-GALAZ, C.
Revista Española de Fisiología (en prensa, 1979)
64. FINK, G.
J. Endocrinol., 65: 439 (1975)
65. SMITH, E.R.; DAVIDSON, J.M.
Neuroendocrinology, 18: 86 (1975)
66. BRADSAW, M.; CRITCHLOW, V.
Endocrinology, 78: 1007 (1966)
67. KLEDZIK, G.S.; MEITES, J.
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 146: 989 (1974)
68. JOHNSON, D.C.; WITCHI, E.
Endocrinology, 73: 467 (1963)
69. PETRUSZ, P.; FLERKO, B.
Acta Biol. Acad. Sci. Hung., 19(2): 159 (1968)
70. HOFFMANN, J.C.; CULLIN, A.M.
Neuroendocrinology, 17: 167 (1975)

71. BLAKE, Ch.A.
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 148: 813 (1975)
72. LIBERTUN, C.; ORIAS, R.; McCANN, S.M.
Endocrinology, 94: 1094 (1974)
73. UILENBROEK, J.Th.J.; GRIBLING-HEGGE, L.A.
Neuroendocrinology, 23: 43 (1977)
74. DEBELJUK, L.; ROZADOS, R.; DASKAL, H.; VILLEGAS, C.
Neuroendocrinology, 18: 48 (1975)
75. CASTRO-VAZQUEZ, A.; McCANN, S.M.
Endocrinology, 97: 13 (1975)
76. VILCHEZ-MARTINEZ, J.A.; ARIMURA, A.; DEBELJUK, L.
SCHALLY, A.V.
Endocrinology, 94: 1300 (1974)
77. RATNER, A.; PEAKE, G.T.
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 146: 680 (1974)
78. MALLAMPATTI, R.S.; JOHNSON, D.C.
Neuroendocrinology, 15: 255 (1974)
79. BISHOP, W.; KALRA, P.S., FAWCETT, C.P.;
KRULICH, L.; McCANN, S.M.
Endocrinology, 91: 1404 (1972)
80. CALIGARIS, L.; TALEISNIK, S.
Neuroendocrinology, 21: 138 (1976)
81. RELKIN, R.
Neuroendocrinology, 9: 278 (1972)
82. DONOSO, A.O.; BISHOP, W.; FAWCETT, C.P.; KRULICH
L.; McCANN, S.M.
Endocrinology, 89: 774 (1971)

83. DONOSO, A.O.; BANZAN, A.M.; BARCAGLIONI, J.C.
Neuroendocrinology, 15: 236 (1974)
84. KAMBERI, I.A.; MICAL, R.S.; PORTER, J.C.
Endocrinology, 88: 1288 (1971)
85. KORDON, C.; BLAKE, C.A.; TERKEL, J.; SAWYER, C.H.
Neuroendocrinology, 13: 213 (1973/1974)
86. WEINER, R.I.; SHRYNE, J.E.; GORSKI, R.A.;
SAWYER, C.H.
Endocrinology, 90: 867 (1972)
87. QUADRI, S.K.; KLEDZIK, G.S.; MEITES, J.
Neuroendocrinology, 11: 248 (1973)
88. MANN, D.R.; KOROWITZ, C.D.; MacFARLAND, L.A.;
COST, G.M.
Endocrinology, 99: 1252 (1976)
89. BLACKWELL, R.; VALE, W.; AMOSS, M.; BURGUS, R.;
MONAHAN, M.; RIVIER, J.; LING, N.; GUILLEMIN, R.
Amer. J. Physiol., 224: 176 (1973)
90. ZEBALLOS, G.; McCANN, S.M.
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 145: 415 (1974)
91. FUJII, T.; KATO, K.; WAKABAYASHI, K.
Endocrin. Japon., 23 (6): 535 (1976)
92. VATICON, Ma. D.; FERNANDEZ-GALAZ, C.; AGUILAR,
E.; TEJERO, A.
Experientia (en prensa, 1979).



FUNDACION JUAN MARCH
SERIE UNIVERSITARIA

Títulos Publicados:

1. — *Semántica del lenguaje religioso.* / A. Fierro
(*Teología. España, 1973*)
2. — *Calculador en una operación de rectificación discontinua.* / A. Mulet
(*Química. Extranjero, 1974*)
3. — *Skarns en el batolito de Santa Olalla.* / F. Velasco
(*Geología. España, 1974*)
4. — *Combustión de compuestos oxigenados.* / J. M. Santiuste
(*Química. España, 1974*)
5. — *Películas ferromagnéticas a baja temperatura.* / José Luis Vicent López
(*Física. España, 1974*)
6. — *Flujo inestable de los polímeros fundidos.* / José Alemán Vega
(*Ingeniería. Extranjero, 1975*)
7. — *Mantenimiento del hígado dador in vitro en cirugía experimental.* /
José Antonio Salva Lacombe (*Medicina, Farmacia y Veterinaria. España, 1973*)
8. — *Estructuras algebraicas de los sistemas lógicos deductivos.* / José Plá Carrera
(*Matemáticas. España, 1974*)
9. — *El fenómeno de inercia en la renovación de la estructura urbana.* /
Francisco Fernández-Longoria Pinazo (*Urbanización del Plan Europa 2.000
a través de la Fundación Europea de la Cultura*)
10. — *El teatro español en Francia (1935—1973).* / F. Torres Monreal
(*Literatura y Filología. Extranjero, 1971*)
11. — *Simulación electrónica del aparato vestibular.* / J. M. Drake Moyano
(*Métodos Físicos aplicados a la Biología. España, 1974*)
12. — *Estructura de los libros españoles de caballerías en el siglo XVI.* /
Federico Francisco Curto Herrero (*Literatura y Filología. España, 1972*)
13. — *Estudio geomorfológico del Macizo Central de Gredos.* /
M. Paloma Fernández García (*Geología. España, 1975*)
14. — *La obra gramatical de Abraham Ibn c Ezra.* / Carlos del Valle Rodríguez
(*Literatura y Filología. Extranjero, 1970*)

15. — *Evaluación de Proyectos de Inversión en una Empresa de producción y distribución de Energía Eléctrica.* / Felipe Ruíz López (Ingeniería. Extranjero, 1974)
16. — *El significado teórico de los términos descriptivos.* / Carlos Solís Santos (Filosofía. España, 1973)
17. — *Encaje de los modelos econométricos en el enfoque objetivos-instrumentos relativos de política económica.* / Gumersindo Ruíz Bravo (Economía. España, 1971)
18. — *La imaginación natural (estudios sobre la literatura fantástica norteamericana).* / Pedro García Montalvo (Literatura y Filología. Extranjero, 1974)
19. — *Estudios sobre la hormona Natriurética.* / Andrés Purroy Unanua (Medicina, Farmacia y Veterinaria. Extranjero, 1973)
20. — *Análisis farmacológico de las acciones miocárdicas de bloqueantes Beta-adrenérgicos.* / José Salvador Serrano Molina (Medicina, Farmacia y Veterinaria. España, 1970)
21. — *El hombre y el diseño industrial.* / Miguel Durán-Lóriga (Artes Plásticas. España, 1974)
22. — *Algunos tópicos sobre teoría de la información.* / Antonio Pascual Acosta (Matemáticas. España, 1975)
23. — *Un modelo simple estático. Aplicación a Santiago de Chile.* / Manuel Bastarache Alfaro (Arquitectura y Urbanismo. Extranjero, 1973)
24. — *Moderna teoría de control: método adaptativo-predictivo. Teoría y realizaciones.* / Juan Manuel Martín Sánchez (Ingeniería. España, 1973)
25. — *Neurobiología (I Semana de Biología. Conferencias-coloquio sobre Investigaciones biológicas 1977)*
26. — *Genética (I Semana de Biología. Conferencias-coloquio sobre Investigaciones biológicas 1977)*
27. — *Genética (I Semana de Biología. Conferencias-coloquio sobre Investigaciones biológicas 1977)*
28. — *Investigación y desarrollo de un analizador diferencial digital (A.D.D.) para control en tiempo real.* / Vicente Zugasti Arbizu (Física. España, 1975)
29. — *Transferencia de carga en aleaciones binarias.* / Julio A. Alonso (Física. Extranjero, 1975)
30. — *Estabilidad de osciladores no sinusoidales en el rango de microondas.* / José Luis Sebastián Franco (Física. Extranjero, 1974)

- 31.— *Estudio de los transistores FET de microondas en puerta común.*/ Juan Zapata Ferrer. (Ingeniería. Extranjero, 1975).
- 32.— *Estudios sobre la moral de Epicuro y el Aristóteles esotérico.*/ Eduardo Acosta Méndez. (Filosofía. España, 1973).
- 33.— *Las Bauxitas Españolas como mena de aluminio.*/ Salvador Ordóñez Delgado. (Geología. España, 1975).
- 34.— *Los grupos profesionales en la prestación de trabajo: obreros y empleados.*/Federico Durán López. (Derecho. España, 1975).
- 35.— *Obtención de Series aneuploides (monosómicas y ditelosómicas) en variedades españolas de trigo común.*/Nicolás Jouve de la Barreda. (Ciencias Agrarias. España, 1975).
- 36.— *Efectos dinámicos aleatorios en túneles y obras subterráneas.*/ Enrique Alarcón Alvarez. (Ingeniería. España, 1975).
- 37.— *Lenguaje en periodismo escrito.*/Fernando Lázaro Carreter, Luis Michelena Elissalt, Robert Escarpit, Eugenio de Bustos. Víctor de la Serna, Emilio Alarcos Llorach y Juan Luis Cebrián. (Seminario organizado por la Fundación Juan March los días 30 y 31 de mayo de 1977).
- 38.— *Factores que influyen en el espigado de la remolacha azucarera, Beta vulgaris L.*/José Manuel Lasa Dolhagaray y Antonio Silván López. (Ciencias Agrarias. España, 1974).
- 39.— *Compacidad numerable y pseudocompacidad del producto de dos espacios topológicos. Productos finitos de espacios con topologías proyectivas de funciones reales.*/José Luis Blasco Olcina. (Matemáticas. España, 1975).
- 40.— *Estructuras de la épica latina.*/M^a. del Dulce Nombre Estefanía Alvarez. (Literatura y Filología. España, 1971).
- 41.— *Comunicación por fibras ópticas.*/Francisco Sandoval Hernández. (Ingeniería. España, 1975).
- 42.— *Representación tridimensional de texturas en chapas metálicas del sistema cúbico.*/José Antonio Pero-Sanz Elorz. (Ingeniería. España, 1974).
- 43.— *Virus de insectos: multiplicación, aislamiento y bioensayo de Baculovirus.*/Cándido Santiago-Alvarez. (Ciencias Agrarias. Extranjero, 1976).
- 44.— *Estudio de mutantes de saccharomyces cerevisiae alterados en la biosíntesis de proteínas.*/Lucas Sánchez Rodríguez. (Biología. España, 1976).

45. – *Sistema automático para la exploración del campo visual.* José Ignacio Acha Catalina. (Medicina, Farmacia y Veterinaria. España, 1975).
46. – *Propiedades físicas de las variedades de tomate para recolección mecánica.* / Margarita Ruiz Altisent. (Ciencias Agrarias. España 1975).
47. – *El uso del ácido salicílico para la medida del pH intracelular en las células de Ehrlich y en escherichia coli.* / Francisco Javier García-Sancho Martín. (Medicina, Farmacia y Veterinaria. Extranjero, 1974).
48. – *Relación entre iones calcio, fármacos ionóforos y liberación de noradrenalina en la neurona adrenérgica periférica.* / Antonio García García. (Medicina, Farmacia y Veterinaria. España, 1975).
49. – *Introducción a los espacios métricos generalizados.* / Enrique Trillas y Claudi Alsina. (Matemáticas. España, 1974).
50. – *Síntesis de antibióticos aminoglicosídicos modificados.* / Enrique Pando Ramos. (Química. España, 1975).
51. – *Utilización óptima de las diferencias genéticas entre razas en la mejora.* / Fernando Orozco y Carlos López-Fanjul. (Biología Genética. España, 1973).
52. – *Mecanismos neurales de adaptación visual a nivel de la capa plexiforme externa de la retina.* / Antonio Gallego Fernández. (Biología Neurobiología. España, 1975).
53. – *Compendio de la salud humana de Johannes de Ketham.* / M^a. Teresa Herrera Hernández. (Literatura y Filología. España, 1976).
54. – *Breve introducción a la historia del Señorío de Buitrago.* / Rafael Flaquer Montequi. (Historia. España, 1975).
55. – *Una contribución al estudio de las teorías de cohomología generalizadas.* / Manuel Castellet Solanas. (Matemáticas. Extranjero, 1974).
56. – *Fructosa 1,6 Bisfosfatasa de hígado de conejo: modificación por proteasas lisosomales.* / Pedro Sánchez Lazo. (Medicina, Farmacia y Veterinaria. Extranjero, 1975).
57. – *Estudios sobre la expresión genética de virus animales.* / Luis Carrasco Llamas. (Medicina, Farmacia y Veterinaria. Extranjero, 1975).
58. – *Crecimiento, eficacia biológica y variabilidad genética en poblaciones de dípteros.* / Juan M. Serradilla Manrique. (Ciencias Agrarias. Extranjero, 1974).

59. — *Efectos magneto-ópticos de simetría par en metales ferromagnéticos.* / Carmen Nieves Afonso Rodríguez. (Física. España, 1975).
60. — *El sistema de Servet.* / Angel Alcalá Galve. (Filosofía. España, 1974).
61. — *Dos estudios sobre literatura portuguesa contemporánea.* / David Mourão-Ferreira y Vergilio Ferreira. (Literatura y Filología, 1977).
62. — *Sistemas intermedios.* / María Manzano Arjona. (Filosofía. España, 1975).
63. — *A la escucha de los sonidos cerca de T_λ en el ^4He líquido.* / Félix Vidal Costa. (Física. Extranjero, 1974).
64. — *Simulación cardiovascular mediante un computador híbrido.* José Ramón Farré Muntaner. (Ingeniería. España, 1976).
65. — *Desnaturalización de una proteína asociada a membrana y caracterización molecular de sus subunidades.* / José Manuel Andreu Morales. (Biología. España, 1976).
66. — *Desarrollo ontogénico de los receptores de membrana para insulina y glucagón.* / Enrique Blázquez Fernández. (Medicina, Farmacia y Veterinaria. España, 1976).
67. — *La teoría de los juegos semánticos. Una presentación.* / Juan José Acero Fernández. (Filosofía. Extranjero, 1974).
68. — *El problema de la tierra en el expediente de Ley Agraria.* / Margarita Ortega López. (Historia. España, 1976).
69. — *Razas vacunas autóctonas en vías de extinción. (Aportaciones al estudio genético).* / Miguel Vallejo Vicente. (Medicina, Farmacia y Veterinaria. España, 1976).
70. — *Desviaciones del sistema y de la norma de la lengua en las construcciones pronominales españolas.* / María Antonia Martín Zorraquino. (Literatura y Filología. España, 1974).
71. — *Sociología del ejército español en el siglo XIX.* / Fernando Fernández Basterreche. (Historia. España, 1977).
72. — *La filosofía hegeliana en la España del siglo XIX.* / Juan Francisco García Casanova. (Filosofía. España, 1976).

- 73.— *Procesamiento de datos lingüísticos. Modelo de traducción automática del español al alemán.* / Montserrat Meya Llopart. (*Literatura y Filología. Extranjero*, 1976).
- 74.— *La Constitución de 1931 y la autonomía regional.* / Adolfo Hernández Lafuente. (*Ciencias Sociales. España*, 1976).
- 75.— *El modelo constitucional español del siglo XIX.* / Miguel Artola Gallego. (*Historia*, 1979).
- 76.— *Estudio de la susceptibilidad magnetoeléctrica en el Cr₂O₃ policristalino, por el método de la constante dieléctrica.* / Rafael C. Martín Pérez. (*Ciencias Físicas. España*, 1970).
- 77.— *C-14 y Prehistoria de la Península Ibérica.* / M. Almagro-Gorbea, F. Bernaldo de Quirós, G. A. Clark, R. de Balbín-Behrmann, G. Delibes, J. J. Eiroa, U. Espinosa, M. Fernández-Miranda, M. D. Garralda, A. González, M. González, F. Gusi, P. López, B. Martí, C. Martín de Guzmán, A. Morales, A. Moure, C. Olaria, M. Sierra y L. G. Strauss. (*Reunión celebrada en la Fundación Juan March el día 14 de abril de 1978*).
- 78.— *Cultura en periodismo.* / Manuel Martín Serrano, Juan Ramón Masoliver, Rafael Conte Oroz, Carlos Luis Alvarez, Amando de Miguel, Manuel Seco, José Luis Abellán, André Fontaine. (*Seminario de "Cultura en periodismo", celebrado en la Fundación Juan March, los días 26 y 27 de junio de 1978*).
- 79.— *Las Giberelinas. Aportaciones al estudio de su ruta biosintética.* / Braulio M. Fraga González. (*Ciencias Agrarias. Extranjero*, 1976).
- 80.— *Reacción de Amidas con compuestos organoaluminicos.* / María Dolores Guerra Suárez. (*Química. España*, 1976).
- 81.— *Sobre Arquitectura Solar.* / Guillermo Yáñez Parareda. (*Arquitectura y Urbanismo. España*, 1974).
- 82.— *Mecanismo de las reacciones de iodación y acoplamiento en el tiroides.* / Luis Lamas de León. (*Medicina, Farmacia y Veterinaria. España*, 1977).
- 83.— *La Economía y la Geomatemática en prospección geoquímica.* / Carlos Díez Viejobueno. (*Geología. España*, 1976).
- 84.— *Nitrosación de aminas secundarias como factor de carcinogénesis ambiental.* / José Repollés Moliner. (*Química. Extranjero*, 1975).

- 85.— *Las enseñanzas secundarias en el País Valenciano.* / María José Sirera Oliag. (Ciencias Sociales. España, 1977).
- 86.— *Flora y fauna acuáticas.* / José Manuel Viéitez Martín, Ricardo Anadón Álvarez, Jesús Angel Ortea Rato, Isabel Moreno Castillo, Manuel Rubió Lois, José Carlos Pena Álvarez, María Rosa Miracle Solé. (II Semana de Biología. Conferencias-coloquio sobre Investigaciones biológicas 1979).
- 87.— *Botánica.* / Salvador Rivas Martínez, Arnoldo Santos Guerra, César Gómez Campo, Miguel Carravedo Fantova, Nicolás Jouve de la Barreda, Fernando Pérez Camacho. (II Semana de Biología. Conferencias-coloquio sobre Investigaciones biológicas 1979).
- 88.— *Zoología.* / Miguel Cordero del Campillo, Antonio Palanca Soler, Alfredo Salvador Milla, José M. Génis Gálvez, María Teresa Alberdi Alonso. (II Semana de Biología. Conferencias-coloquio sobre Investigaciones biológicas 1979).
- 89.— *Zoología.* / Juan Mayol Serra, Francisco Bernis Madrazo, Miguel Delibes de Castro, Isaiás Zarazaga Burillo. (II Semana de Biología. Conferencias-coloquio sobre Investigaciones biológicas 1979).
- 90.— *Master en Planificación y Diseño de Servicios Sanitarios.* / Francisco Pernas Gali. (Arquitectura y Urbanismo. Extranjero, 1977).
- 91.— *Ecología comparada de dos playas de las Rías de Pontevedra y Vigo.* / José M. Viéitez Martín. (Biología. España, 1976).
- 92.— *Estudios estructurales de la glucógeno fosoforilasa b.* / Manuel Cortijo Mérida y Francisco García Blanco. (Biología. España, 1973).

