



ARTÍCULO DE REFLEXIÓN

## ENDOCRINOLOGÍA Y EPISTEMOLOGÍA. EL EJE HIPOTÁLAMO, HIPÓFISIS-OVARIO REVISITADO\*

### EPISTEMOLOGY AND ENDOCRINOLOGY. THE HYPOTALAMIC-HYPOPHYSIS-OVARY AXIS REVISITED

Guillermo Henao, M.D.\*\*

Recibido: agosto 1/2003 – Revisado: septiembre 2/2003 – Aceptado: septiembre 24/2004

#### RESUMEN

La historia del descubrimiento del eje hipotálamo-hipófisis-ovario y su papel en los sistemas nervioso, endocrino y reproductivo se correlaciona con las concepciones sobre la existencia de sutiles sustancias en un comienzo denominadas espíritus animales y recientemente con diversos nombres, entre ellos hormonas y neurotransmisores. Se ha seguido un modelo de serie lineal A...B, acorde con el principio «una causa, un efecto», si bien su descubrimiento fue al contrario, «efecto, causa». El esquema se rompió con los descubrimientos de la retroacción hormonal, en la cual el efecto puede convertirse en causa, y la participación aleatoria de múltiples factores externos al eje, unos internos al organismo, otros externos a él. Hay superposición entre los sistemas exocrino, endocrino, inmunológico y nervioso, de tal manera que en ciertos momentos se borran los tradicionales límites entre ellos, por lo cual las interdependencias pueden sobrepasar la capacidad de los métodos diagnósticos y terapéuticos en uso. Esto tiene consecuencias prácticas no

solo terapéuticas sino también éticas, por lo que se requiere precaución en el acto médico.

**Palabras clave:** hormonas, neurotransmisores, causalidad, codependencia, factores biológicos.

#### SUMMARY

History of the discovery of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis and its role in nervous, endocrine and reproductive systems is related to conceptions about the existence of subtle substances formerly named animal spirits and recently as hormones, neurotransmitters, and others. This research usually follows a lineal series model, A...B type, according to the «one cause, one effect» principle. Nevertheless, its discovery was performed in a contrary sense, «effect-cause». This scheme was broken for another discoveries: hormone feedback –one effect may acts on its own cause-, and multiple factors, including outside the system, have a random influence. Therefore, there are superpositions between exocrine, endocrine, immunologic and nervous systems and its traditional limits may don't appear. So, diagnostic and therapeutic methods may be insufficient for its purposes. There are practical consequences related to treatment and ethics in medical exercise.

**Key words:** hormones, neurotransmitters, causality, codependence, biologic factors.

\* Ponencia presentada en el pre-congreso sobre Neurociencias del Tercer Congreso Colombiano de Filosofía de la Ciencia, Medellín, Colombia, 6 al 9 de noviembre de 2002.

\*\* Profesor Titular VI Distinguido (jubilado). Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. Correo electrónico: genao@epm.net.co

## OBJETIVO

Buscar que los médicos modifiquen y amplíen la mirada determinista del proceso reproductivo, lo que puede enriquecer la investigación y las conductas terapéuticas.

## INTRODUCCIÓN

Dentro de una reflexión sobre el cerebro, las células nerviosas y sus sinapsis, tema central en este merecido homenaje a nuestro ilustre profesor Jairo Bustamante Betancourt, de quien todos en nuestra Facultad de Medicina estamos orgullosos y agradecidos, puede encajar una reflexión menor sobre un tema relacionado, cual es el de la endocrinología en general y, en nuestro caso, el de la endocrinología ginecológica, desde una perspectiva histórica y epistemológica.

La mujer no sólo es el centro de la preocupación de muchas profesiones sino ante todo el centro del mundo. Desde los tiempos más remotos su organismo, con sus peculiares modos de comportarse, le ha conferido preeminencia en la reflexión de quienes han investigado la φύσις o el άνθρωπος o ambos, núcleos de todo lo existente.

De distintas maneras y desde diversos ángulos de observación, los organismos vivos se presentan con varias características constantes: generación, construcción, reconstrucción, corrupción, degeneración y muerte. Esto es percibido y conocido por todos los hombres mediante el simple ejercicio del vivir y algunos de ellos tornan hacia ello el interés de su reflexión. Pero estos procesos no son meramente lineales sino que están sometidos a un incesante e inacabable juego de contrarios -construcción y destrucción, disolución y reconstrucción sustitutiva-, que permite conservar a veces y por un tiempo esa frágil y fugaz luminiscencia que denominan vida o, mejor aún, individuos vivientes.

Los hombres en todas las épocas han estado ocupados tratando de esclarecer este conflicto vital, ya que se relaciona con la suerte de cada uno. Pero es una tarea larga, difícil y siempre inacabada. En esta ocasión se comentarán someramente algunos aspectos

neuroendocrinos del eje hipotálamo-hipófisis-ovario en relación con el proceso reproductivo.

## ALGUNAS PROPIEDADES DE LOS ORGANISMOS VIVOS

Estos se caracterizan fundamentalmente por la asimilación y la desasimilación; esto es, por tratar de hacerse y de mantenerse semejantes aunque de todas maneras terminen desemejantes, desaparezcan. En el interregno se sobrevive con propiedades peculiares, de las cuales la reproducción es la principal. La asimilación requiere de la participación activa del individuo; la desasimilación se lleva a cabo a pesar de su resistencia.<sup>1</sup>

En Grecia se lleva a cabo por médicos, filósofos y naturalistas una concienzuda investigación de los fenómenos naturales, en particular de los del cuerpo humano, con base en una fuerte arquitectura lógica que le confiere estabilidad y autoridad. Se echa mano, como recurso metodológico, de la analogía, la semejanza, la diferencia, la suposición y la extrapolación del comportamiento de los fenómenos observables a aquellos que son invisibles. De esta manera se modela, encauza y desarrolla un corpus doctrinario de largos alcances cuyo peso perdura por milenios. En cada época y en todas las sociedades se da la constante de que este proceso está limitado por las posibilidades ofrecidas por los medios disponibles. Estos suelen ser más limitados que la gama de interpretaciones, ya que en estas participan elementos exotéricos provenientes de la cultura, de los mitos y de las creencias religiosas; pre-juicios y juicios que se involucran advertida o inadvertidamente en las conclusiones y en la práctica subsecuente.

Es bien difícil observar la estructura del cuerpo humano sin acceso a su interior, lo que en aquellas épocas solía ocurrir escasamente y de manera parcial en circunstancias bélicas y azarosas. La disección animal se hizo siempre por motivos de supervivencia y rara vez con propósitos investigativos. Aristóteles y más tarde Galeno y otros pocos representan felices excepciones. Las semejanzas interespecies conducen

a las extrapolaciones y, lo que es más peligroso, a extender las interpretaciones de las piezas anatómicas a las acciones de los órganos. De estos, los que son más accesibles a la construcción de teorías son el estómago, los pulmones y el corazón en primer lugar, puesto que son vitales, y por otra parte los músculos, que permiten estudiar el movimiento animado. El sorprendente fenómeno de la reproducción no se escapa a las preocupaciones e inquietudes investigativas, a pesar de su más difícil acceso. Entre los muchos méritos como gran naturalista, Aristóteles se preocupa enormemente por tratar de esclarecerlo.

La inhalación de aire,  $\pi\nu\epsilon\upsilon\mu\alpha$  origina interrogantes sobre la manera como contribuye a la supervivencia. De ahí la elaboración de suposiciones explicativas. Hipócrates, por ejemplo, afirma:<sup>2</sup>

“Por estas venas precisamente recogemos la mayor parte del aire, ya que ellas son los respiraderos de nuestro cuerpo, al atraer hacia ellas el aire exterior; y luego lo distribuyen por el resto del cuerpo a través de las venas menores, y lo refrescan y de nuevo lo expelen”.

“El cerebro tiene el mayor poder en el hombre. Pues es nuestro intérprete, cuando está sano, de los estímulos que provienen del aire. El aire proporciona el entendimiento”.

“Pues en todo el cuerpo hay entendimiento, en tanto que hay participación del aire, pero el cerebro es el transmisor de la conciencia”.

El  $\pi\nu\epsilon\upsilon\mu\alpha$  es sutil e invisible pero de naturaleza material; además, también es alimento.<sup>3</sup> Y en cuanto a la digestión propiamente dicha, poco puede saberse sobre ella: los alimentos ingeridos desaparecen y se desconoce lo que ocurre con ellos de ahí en adelante. Se inhala aire,  $\pi\nu\epsilon\upsilon\mu\alpha$ , se ingieren líquidos y sólidos diversos, se exhala el mismo o diferente  $\pi\nu\epsilon\upsilon\mu\alpha$ , se eliminan orina, materias fecales, sudor, semen. Y en el caso de la mujer, las perplejidades son mayores: la menstruación, las demás secreciones vaginales, el embarazo, el parto y la lactancia, con las transformaciones que implican en la apariencia y en la auto-percepción del cuerpo, constituyen formas especiales de los procesos de excreción que son difíciles de

asociar con los de la asimilación. ¿Qué ocurre con el aire y con los alimentos? ¿De dónde provienen las excretas? Surge una preocupación por encontrar dónde y cómo ocurre la cocción y la combustión necesarias para dichas transformaciones. Algunos vasos rotos dejan fluir la sangre, otros están vacíos, es decir, contienen aire. Se perciben las variaciones de la actividad cardíaca, centro del fuego de la vida, los movimientos respiratorios de la caja torácica y los cambios de temperatura. La refrigeración de la sangre en los pulmones, supuesta mas no observada, puede explicar gran parte de las inquietudes. En el  $\pi\nu\epsilon\upsilon\mu\alpha$  y en la sangre, que no se mezclan entre sí, han de estar los productos de los alimentos, los cuales han sido convertidos mediante la masticación en partículas menores que del estómago pasan al hígado; en él se transforman en sangre y ésta, al circular, lleva a los órganos pequeñas partículas sutiles que no se ven. Es plausible la presunción de su existencia y de que producen cambios en el cuerpo. Son los espíritus animales.

## ESPÍRITUS ANIMALES

Desempeñan un papel preponderante en los intentos por interpretar cómo se mantiene vivo el cuerpo humano. Para Galeno (130-200) son contenidos y transportados por la sangre. En el corazón se convierten en espíritus vitales, los cuales viajan por la *rete mirabile*, ramas terminales de las carótidas en la base del cerebro, y allí se transforman en espíritus animales, que son fluidos sutiles que se distribuyen a todo el cuerpo a través de los nervios tubulares.<sup>4</sup>

Con Vesalio (1514-1564) se produce una revolución radical en la medicina basada en los hallazgos macroscópicos logrados con la disección de cuerpos humanos. Sin embargo, no permiten comprender cómo se sostienen vivos los seres humanos y, en cuanto a los componentes sutiles, léase microscópicos, sólo puede atenerse a las suposiciones, nuevas o viejas. Por ello continúa sosteniendo la concepción tradicional de los espíritus animales.

Con la irrupción del mundo romano primero y del cristiano después, no sólo hay cambios de

mentalidad sino también del lenguaje y del significado de las palabras. El término *πνεύμα* es sustituido por el de *spiritu*, con fuerte sentido de inmaterialidad, no solo en la teología y en la metafísica sino también en el lenguaje común. Todavía en Antoniana Margarita (1554), notable esfuerzo investigativo por construir una metodología científica no aristotélica, los espíritus animales, aquí denominados *phantasmata*, conservan naturaleza inmaterial y participan de manera fundamental en la formación del pensamiento abstracto. Dice Gómez Pereira (1500-1558):<sup>5</sup> “Los phantasmas son ciertos corpúsculos inmateriales influidos de una forma oculta por los objetos externos, originados en ausencia de estos, y que actúan en la parte anterior del cerebro para conducir a los hombres al conocimiento de lo que en otro tiempo ya fue conocido; y estos, los phantasmas, mientras no llegan a la parte citada, se mantienen en la zona posterior del cerebro donde se aloja la memoria –para poder deducir, cuando nos apetezca, aquellas cosas que obran sobre la parte anterior del órgano mencionado, y que es con la que se conoce lo abstracto”.

Sin embargo, simultáneamente también persistió la tendencia de identificar los espíritus animales con sustancias particulares que ejercen acciones *sui generis* en el cuerpo humano. Uno de los esfuerzos de la alquimia fue la búsqueda de espíritus externos utilizables como fármacos para mejorar el comportamiento del organismo. Fueron muchas las sustancias descubiertas a las que bajo ese nombre se le adjudicaron diversas propiedades curativas. Entre ellas pueden recordarse: espíritu de sal común, de sal dulce, de sal ligero, fijo, metálico, volátil, de cobre, de éter clorado, de madera, de nitro dulce, de patatas, de remolachas, de vino, mefítico, muriático etéreo, sólido, de mindero y otros.

Para los alquimistas del siglo XIII, los espíritus eran sólo las sustancias fluidas que podían transformarse en metales y más tarde su uso se restringió a los líquidos y particularmente a la parte volátil del vino. Sin embargo, en época tan tardía como 1704, el alquimista Isaac Newton menciona en la *Optica*

diversos espíritus materiales: en la cuestión 10, la destilación de espíritus calientes y el espíritu del nitro; en la cuestión 31, el espíritu del vitriolo, el del vino, los espíritus ácidos del azufre y del nitro, de la sal, de la sal marina, del hollín y el espíritu de la orina. En esta cuestión 31 hace una detallada y extensa exposición de experimentos alquímicos y algunas de las conclusiones son:<sup>6</sup> “Todas las partes de los animales y vegetales están compuestas por sustancias volátiles y fijas, fluidas y sólidas”.

“De ahí que también pueda ocurrir que las partes de los vegetales y animales preserven sus diversas formas y asimilen su alimento, al cambiar fácilmente su textura el alimento blando y húmedo, debido a un movimiento y calor suaves, hasta que se haga como la tierra densa, dura, seca y perdurable del centro de cada partícula”.

Con la alquimia, sin embargo, no se resuelve la pregunta por las posibles acciones que los espíritus animales, incorporados o tal vez producidos en el organismo, lleven a cabo entre asimilación y desasimilación y que permiten preservar la forma. Un temprano intento de respuesta lo ofrece doña Oliva Sabuco de Nantes y Barrera (1562-1590), en su libro *Nueva filosofía de la naturaleza del hombre, no conocida ni alcanzada de los grandes filósofos antiguos, la qual mejora la vida y la salud humana*, publicado en 1587. En él se sostiene que el orden afectivo de la mente produce consecuencias físicas benéficas, así como su desorden conduce a enfermedades. Hay interdependencia entre mente y cuerpo. El organismo es un árbol al revés en el cual el cerebro es la raíz y los miembros sus ramas.<sup>7</sup> En el cerebro reside “la raíz, la causa y principio y oficina del bueno y del mal jugo, de las enfermedades y la salud”. Doña Oliva explica lo anterior de la siguiente manera:<sup>8</sup> “El jugo o quilo blanco de la raíz del cerebro, que nutre o vivifica, por su recta acción, a todo el árbol invertido, por una vía va blanco, por otra va rojo; va por la piel, los nervios y telas y por las películas o membranas de las venas y arterias, y vuelve rojo de las tres oficinas [hígado, corazón y bazo] para la irrigación del árbol a través de las cavidades o alveolos de las venas y

arterias. Mas viciado, esto es, corrompida su acción, penetra todas las vías y no guarda el orden de la naturaleza”.

Sin conocer o sin tener en cuenta estos aportes, Descartes (1596-1650) recurre de nuevo a los viejos espíritus animales para explicar cómo actúa el cerebro sobre el resto del organismo y cómo establecer una explicación de las pasiones del alma.

## LOS ESPÍRITUS ANIMALES DE DESCARTES

En *El tratado del hombre*<sup>9</sup> la formación de los espíritus animales es ubicada en el cerebro. En relación con algunas de las partes de la sangre que llegan a alcanzar el cerebro, no sólo sirven para alimentar y conservar su sustancia, sino principalmente para producir allí un viento muy sutil o, más bien, una llama muy viva y muy pura, llamada Espíritus Animales.

El quilo de la alimentación se transforma en sangre en el hígado y de allí va a la aurícula y al ventrículo derechos. De este pasa por expansión a los pulmones, donde es “activada” al reaccionar con el aire y sirve entonces de combustible al horno del ventrículo izquierdo. Las partes más activadas ascienden por las carótidas al cerebro. La sangre penetra a través de las sustancias del cerebro y allí los espíritus animales, provenientes de la glándula pineal, se filtran a los ventrículos cerebrales, de los cuales pasan a los nervios a través de poros.<sup>10</sup>

En *Las pasiones del alma*,<sup>11</sup> se intenta explicar con ellos, si bien se reconoce que es difícil, la génesis del comportamiento humano. Toda la sangre que sale del corazón por la gran arteria se dirige en línea recta hacia el cerebro. Las partes más vivas y sutiles de la sangre, que el calor ha rarificado en el corazón y constituyen los espíritus animales, entran continuamente en gran cantidad en las cavidades del cerebro. De aquí salen por los nervios, que son como unas cuerdecitas o como unos tubitos. Y aclara Descartes:<sup>12</sup>

*“Lo que aquí llamo espíritus no son sino cuerpos, y no tienen otra propiedad que la de ser cuerpos muy pequeños y*

*que se mueven muy rápidamente. No se detienen en ningún sitio. A medida que algunos entran en la cavidad del cerebro, salen también algunos otros por los poros que hay en esa sustancia, los cuales los conducen a los nervios, y de aquí a los músculos, lo que les permite mover el cuerpo de todas las diversas maneras como puede ser movido”.*

Descartes se ve precisado a encontrar la manera como se unen el alma y el cuerpo y encuentra la solución en los espíritus animales, a pesar de su naturaleza material. El sitio del cuerpo donde ello ocurra ha de estar en el centro del cerebro y no ser doble,<sup>13</sup> como las otras partes conocidas por él. Por ello la pineal es la sede del alma y de allí todo irradia al resto del cuerpo por medio de los espíritus, de los nervios y hasta de la sangre. La glándula está suspendida entre las cavidades que contienen los espíritus, y puede ser movida por ellos de tantas maneras diferentes como diferencias sensibles hay en los objetos. Cuando es movida por el alma o por cualquier otra causa, impulsa los espíritus que la rodean hacia los poros del cerebro, que los conducen por los nervios a los músculos.<sup>14</sup>

William Harvey (1578-1657) en *De circulatione sanguinis, exercitatio altera* de 1649<sup>15</sup> hace una extensa crítica a las concepciones de los espíritus animales, naturales y vitales, tanto corpóreos como incorpóreos, confrontando tanto “las personas comúnmente ignorantes” como también a Hipócrates y Galeno. Sin embargo, no ofrece en cambio explicaciones para los procesos que transcurren entre asimilación y desasimilación. Afirma que la sangre es igual en las venas y en las arterias; pero esta afirmación retarda una mejor comprensión de los fenómenos propios de los seres vivos. Y tampoco, como ocurre con Descartes, tiene en cuenta las consideraciones de Gómez Pereira y sobre todo las de doña Oliva Sabuco.

Con Francis Bacon (1561-1626) irrumpe una propuesta investigativa que deja de lado la especulación y se enraiza en la experimentación empírica, en el estudio de lo particular como punto de partida. Se abre paso, entonces, un nuevo estilo de pensamiento cuyos innumerables logros no han terminado. De la

alquimia se pasa a la química. Se postula la teoría del flogisto en 1702 (Georg Ernest Stahl, 1660-1734), luego el aire desflogisticado en 1772 (Joseph Priestley, 1733-1804), nombre sustituido luego por el de **oxígeno** en 1774 (Antoine Laurent Lavoisier, 1743-1794); nacen los métodos cuantitativos, resurge la teoría atómica.<sup>16</sup> Se llega poco a poco a la determinación de la estructura química de incontables partículas visibles e invisibles, naturales externas al organismo o intrínsecas a él, sintetizadas o creadas *de novo*. Los espíritus animales renacen, rejuvenecidos, enriquecidos, multiplicados, identificados y caracterizados mediante el método científico. Ahora quedan comprendidos bajo el nombre genérico de sustancias químicas.

## EL PROCESO REPRODUCTIVO Y EL SISTEMA ENDOCRINO

Ahora se ilumina toda reflexión sobre lo que acontece a los seres vivos, reflexión que, como se dijo, nunca ha faltado ni terminado. Con diversas modalidades específicas en sus manifestaciones, las características del proceso vital son similares para todos los organismos, con una notable distinción para aquellas que constituyen el proceso reproductivo dependiente de la cópula heterosexual. Emergen innumerables y decisivas diferencias que condicionan para siempre la existencia de los individuos y de su comunidad. La eyaculación masculina constituye un tipo particular de excreción ( $\kappa\rho\iota\nu\omega$ ) sin relación directa conocida con la ingestión alimenticia. Cuando se la llega a asociar con la procreación y con las transformaciones que produce en la mujer, se establece una correspondencia entre excreción e increción, no fácil de comprender en primera instancia. En relación con el proceso reproductivo, ¿cómo pueden pensarse la *excretio* y la *incretio* o, mejor, la exocrinia y la endocrinia? La comprensión de estos fenómenos implica enfrentar el problema de identificar sustancias intermediarias entre la ingestión y la excreción, no siempre derivadas de los procesos de transformación de lo ingerido sino a lo mejor producidas por el mismo organismo.

Claude Bernard (1813-1878) elabora el concepto de secreción interna a mediados del siglo XIX. En 1848, Berthold induce en animales la involución de los caracteres sexuales secundarios mediante la extirpación de las gónadas. En 1889, Brown-Séquard (1817-1894) describe los andrógenos. En 1898, Prenant atribuye al ovario la condición de órgano de secreción interna. En 1899, Knauer demuestra su acción endocrina. En 1905, Bayliss y Starling acuñan el término **hormona** ( $\omicron\rho\rho\mu\omega\nu$ ,  $\omicron\rho\rho\mu\alpha\omega$ , excitar, mover) para designar las sustancias descritas por Claude Bernard. En 1923, Deisy aisló los estrógenos en el ovario y en 1930 Browne los aísla en la placenta.<sup>17</sup>

No es el lugar para consignar toda una historiografía de cada uno de los descubrimientos de todas las hormonas y sustancias que participan en la reproducción. En resumen, se descubren las hormonas ováricas y testiculares, las suprarrenales, las tiroideas, las hipofisarias y finalmente sustancias del sistema nervioso central que rigen las acciones de todo el organismo. En este caso, las neurohormonas y los neurotransmisores relacionados con la actividad del hipotálamo.

## HORMONAS Y EJE NEUROENDOCRINO

El concepto clásico de hormona se refiere a una sustancia segregada a la circulación sanguínea a partir de una glándula de secreción interna, esto es, sin conducto anatómico diferenciado; sustancia que es reconocida a distancia por órganos específicos («diana» o «blanco») que responden de manera característica. Ahora se sabe que regulan el crecimiento, el desarrollo y las acciones de muchos tejidos. Tienen relación estrecha con el sistema nervioso en la coordinación y equilibrio del organismo. Su acción se hace a distancia, mediante señales químicas en sitios específicos de células «blanco», las cuales incorporan el mensaje recibido y reconocido y lo utilizan en procesos internos mediados genéticamente para la producción de nuevas sustancias con acción posterior en otros tejidos.

Las hormonas de origen ovárico y testicular, así como las de las suprarrenales, son esteroides. Se originan a partir del colesterol, el cual, con todos sus derivados, tienen como modelo estructural el ciclopentanoperhidrofenantreno. Requieren gran cantidad de enzimas en su esteroidogénesis, en su metabolismo, incluyendo muchos precursores, pasos intermedios, desdoblamientos y metabolitos. Las hormonas tiroideas, en cambio, presentan otra estructura molecular diferente, de tipo amínico asociado a yodo: triyodotironina ( $T_3$ ) y tiroxina ( $T_4$ ).

Schneider y Lower en el siglo XVII piensan que hay sustancias que de la hipófisis pasan a la circulación sanguínea.<sup>18</sup> Esta inquietud era válida, pues ha de buscarse qué hace actuar a las glándulas periféricas. La hipófisis, pequeña glándula ubicada en la base del cerebro, produce en efecto hormonas que estimulan la producción en glándulas mayores, tales como el tiroides, las suprarrenales y las glándulas sexuales. Son hormonas de grandes cadenas de péptidos; son polipéptidos largos pero de fácil ruptura, por lo cual una vez secretadas se ligan a proteínas más estables para poder llegar a los órganos específicos. Entre tales hormonas se encuentran la foliculoestimulante (FSH), la luteinizante (LH) y la prolactina (PRL), identificada mucho después que las otras dos; todas ellas tienen una notable acción en la reproducción.

Así como el descubrimiento de las hormonas ováricas condujo a indagar qué sustancias estimulaban al ovario, también el descubrimiento de las acciones hormonales de la hipófisis llevó a buscar sustancias que la estimularan a ella. La relación entre cerebro e hipófisis se ha buscado desde hace mucho tiempo. Galeno propuso que “impurezas del cerebro drenan a la nasofaringe a través de la hipófisis”. En 1913, Stieve demuestra que las gallinas en presencia de un zorro dejan de poner huevos. En 1912, Ashner produce atrofia ovárica al lesionar el hipotálamo, con lo cual comprueba la relación entre él y las glándulas de secreción interna. En 1932, Hohlewg y Junkman sugieren la existencia de un centro cerebral que regule la reproducción. En 1937, Green y Harris

logran inducir la ovulación en animales mediante estimulación eléctrica de la eminencia media del hipotálamo. En 1946, Markee y cols. sospechan la existencia de sustancias producidas por el hipotálamo que son transportadas a través del sistema portahipofisario hasta la hipófisis y estimulan en ella la producción hormonal.

Todas estas sospechas –y muchas otras– no podían avanzar de manera adecuada ni independientemente de las investigaciones sobre la acción del cerebro y del sistema nervioso en general sobre otras partes del organismo tan necesarias para la supervivencia como la locomoción. La principal preocupación por relacionar la actividad muscular con el sistema nervioso se concentra en las investigaciones sobre el movimiento reflejo. Georges Canguilhem realiza una crítica muy concienzuda del tema en su libro *La formación del concepto de reflejo en los siglos XVII y XVIII*.<sup>19</sup> Para Descartes, “el movimiento reflejo es el efecto periférico de un motor central, con dirección central accionado desde la periferia”. Para Thomas Willis, “es la manifestación en la periferia, en el músculo, de una energía transportada o propagada que proviene de la periferia, es decir, del órgano del sentido”. Cualquiera sean los sentidos en los que ocurra la conducción del impulso nervioso, su estudio cobra un significado nuevo cuando Luigi Galvani (1737-1798) evidencia la existencia de electricidad animal y su posible relación con la excitación muscular. Posteriormente Carlo Matteucci (1812-1865) y Emile DuBois-Reymond (1818-1896) establecen la naturaleza eléctrica de la señal nerviosa. Actualmente, en el control motor<sup>20</sup> la actividad neurofisiológica se lleva a cabo entre otras maneras mediante procesamientos en serie y en paralelo. En el primero hay una disposición secuencial de elementos, en la cual la activación del primero ocasiona la activación del segundo y así sucesivamente. Concuerta con la concepción lineal como aplicación del concepto “una causa, un efecto”. En el procesamiento en paralelo hay una pirámide “funcional” en la cual los diversos niveles son activados en serie, lo cual amplía de manera casi ilimitada la posibilidad de organi-

zación. El diseño de redes neuronales artificiales se basa en la creación de flujos de información ya no meramente unidireccional sino también bidireccional entre diferentes sectores de la red y permite una explicación más plausible de la conectividad neuronal. Aunque ello representa un avance, no puede darse por sentado el control de todas las variables. Permite, sin embargo, avanzar a las actuales concepciones de la neurofisiología y a una relación más comprensible entre la actividad cerebral y la endocrina y reproductiva. En este punto, y para todo el desarrollo de las neurociencias, han sido decisivos los conocimientos logrados sobre las sinapsis neuronales y la producción, a partir del impulso eléctrico, de sustancias químicas con propiedades emergentes especiales. Existen tres formas químicas de neurotransmisores:<sup>21</sup> aminoácidos, monoaminas y neuropéptidos. Los aminoácidos actúan a través de excitación e inhibición. Las monoaminas comprenden el grupo de las catecolaminas (adrenalina, noradrenalina y dopamina) y serotonina. Los neuropéptidos incluyen las hormonas liberadoras de tirotrópina (TRH), de gonadotropinas (GnRH), de corticotropina y urocortina, del crecimiento y la somatostatina.

Existen muchas otras sustancias producidas en diversas partes del sistema nervioso central, incluyendo la pineal, que participan en acciones neuroendocrinas. Pero no es el propósito de este trabajo detallar la neurofisiología relacionada con el eje hipotálamo-hipófisis-ovario. Baste resaltar que, aunque se carece de muchos pormenores y puntualidades, se cuenta ya con un marco investigativo más claro y de horizontes más delimitados. De una concepción de serie lineal tipo A...B se ha pasado a conocer retroacciones, estableciendo otra serie lineal tipo B...A que regula la primera, con lo cual el concepto «una causa un efecto» empieza a llenarse de otros significados y posiblemente a borrarse. Se han reunido muchos hallazgos en ese sentido: la liberación hormonal puede ser periódica o rítmica y está sujeta a cambios que dependen del medio interno hormonal y humoral, como también

de la ingesta y el medio externo en general. Salvo excepciones, como ocurre en la espermatogénesis, los niveles hormonales circulantes están regulados de manera directa o indirecta por la propia hormona a través de circuitos de retroacción negativa o positiva que responden según los casos entre unos pocos minutos o varias horas. La concentración de la hormona indica la necesidad de aumentar o disminuir su producción. En ocasiones participan otras sustancias o situaciones fisicoquímicas en esta regulación. La retroacción puede ser excitatoria o inhibitoria, inmediata o diferida. En la inmediata se encuentran eventos ocurridos, por ejemplo, en una misma neurona, o por liberación de moléculas de comunicación retrógrada, como el óxido nítrico. En la diferida pueden presentarse varias maneras; una de ellas mediada por neurohormonas o factores neurohumorales y por sustancias mensajeras de diversa naturaleza y acción. Además, la secreción hormonal no es continua sino episódica; es decir, depende no sólo de condiciones internas de la glándula originaria sino también del ciclo circadiano, del estado de ánimo, de otras sustancias que estén en circulación en ese momento, de la ingesta y de otras condiciones externas como el día y la noche.

Todas las hormonas actúan a través de su unión con receptores, que son moléculas que reconocen de manera específica la llegada de la hormona a la célula y responden transmitiendo una señal al interior de la célula. Los receptores de la membrana plasmática reconocen neurotransmisores, péptidos y proteínas. La activación puede ser directa, por receptores que constituyen canales iónicos o enzimas, o indirecta por la transducción de señales a través de proteínas especiales. Hay receptores que al activarse forman un canal en su estructura para el paso de algunos iones a través de la membrana.<sup>22</sup> Los canales iónicos se componen de proteínas que forman túneles macromoleculares a través de la membrana plasmática. Controlan el flujo de partículas cargadas eléctricamente (iones) hacia el interior o el exterior de las células, para lo cual dichos canales pueden estar abiertos o cerrados, de acuerdo con

condiciones aleatorias o por cambios en el potencial de membrana, es decir, canales iónicos sensibles a voltaje; pero también mediante interacciones específicas o estímulos físicos.<sup>22</sup> La comprobación de canales en las membranas celulares confirma la suposición de Descartes sobre la existencia de poros en las células.

Todos estos fenómenos varían considerablemente según el eje endocrino que se considere, ya que el reproductivo no es el único. Sólo en la sangre se conocen por lo menos 30 tipos de hormonas, sin tener en cuenta precursores, metabolitos, enzimas y catabolitos. Otras sustancias con acción que pudiera considerarse hormonal no podrían llamarse tales si se aplica la definición clásica: hay sustancias paracrininas, que se difunden de una célula a las contiguas; autacrininas, que son producidas por una célula y actúan sobre receptores de su misma superficie; e intracrininas, que sin ser secretadas se unen a receptores propios intracelulares.<sup>17</sup>

Además, la presencia de anticuerpos, sustancias propias del sistema de defensa —o inmunológico— al mismo tiempo que enriquece las acciones hormonales también las limita y las expone a circunstancias azarosas y a una amplia gama de variaciones individuales.

## NEUROENDOCRINOLOGÍA Y TELEOLOGÍA

La presencia de glándulas endocrinas lleva a pensar en un diseño perfecto para la síntesis hormonal. Sin embargo, la mayoría de las hormonas también se producen en otros tejidos cuyas acciones principales son diferentes. Se las encuentra sintetizadas, por ejemplo, en cerebro, tubo digestivo, adipocitos, piel, y hasta en pulmón. Y más extraño aún, hasta en plantas. Todo lo cual está en contra de un diseño teleológico.

En cuanto al ovario, lo primero que se supo es que no sólo secreta hormonas femeninas, sino también andrógenos y otros esteroides. Luego se encontraron péptidos, tales como inhibina, activina y folistatina. En el microambiente del folículo

existen polipéptidos que modulan la proliferación y diferenciación celular; factores de crecimiento, como el IGF -I y II-, de transformación, fibroblástico, angiogénico, plaquetario; interleucina 1, factor de necrosis tumoral- $\alpha$ . También otras sustancias, tales como prorrenina, *B*-endorfina, hormona anti-mülleriana, inhibidor de la maduración de oocitos, proteína plasmática A asociada al embarazo, endotelina-1.<sup>23</sup> Además se está descubriendo que sobre el ovario actúan sustancias que hasta ahora no tenían ninguna acción de tipo reproductivo; el caso más sobresaliente es el de la insulina: ya se sabe que participa de manera importante en la ovulación y en la anovulación.

Pero las hormonas, los neurotransmisores y demás mensajeros químicos, tanto intra como extracelulares, como todos los espíritus animales, no han salido de la nada. Ha habido un origen a partir de sustancias precedentes y una evolución. Cuando se habla de evolución, la primera idea que surge es la existencia de un ordenado proceso secuencial, serial, de lo simple a lo complejo, acorde con un plan pre-establecido y que culmina en el ser perfecto de la naturaleza, el hombre. Aun cuando esto está refutado de muchas maneras en muchas áreas de la investigación biológica, los mensajeros químicos son un bello ejemplo adicional. Sería largo e innecesario desarrollar acá toda una biología y una epistemología comparadas que den cuenta de toda la historia de la evolución de tales sustancias en las distintas especies. Baste decir que los innumerables mensajeros químicos en referencia no permiten en su mayoría detectar características específicas. Las sustancias encontradas a lo largo del eje hipotálamo-hipófisis-ovario (recuérdese que su descubrimiento fue a la inversa, del efecto a la causa, es decir, ovario-hipófisis-hipotálamo-área límbica-corteza cerebral), suelen considerarse como el final de un largo progreso evolutivo que, como tal, deben corresponder a características especie-específicas. Mas no es así. Se han hallado algunas hormonas peptídicas en invertebrados multicelulares no solo complejos sino también simples, aun en ausencia

de unidades anatómicas que pudieran asociarse con los sistemas endocrino y neuroendocrino. Se han encontrado sustancias similares a la insulina en algunos protozoarios, hongos y en algunas cepas de *Escherichia coli*. También un sinnúmero de otras sustancias propias de las llamadas especies superiores. Entre otras: somatostatina, ACTH, B-endorfina, en protozoarios. Un material similar a la gonadotropina coriónica humana, b-hCG (propia del embarazo), en extractos bacterianos. Igualmente, neurotransmisores tales como catecolaminas, serotonina, acetilcolina. En levaduras y otros microbios eucariontes se han identificado moléculas mensajeras del tipo de los péptidos y las glicoproteínas. En numerosas plantas y vegetales se han encontrado sustancias con la estructura del ciclopentanoperhidrofenantreno, es decir, de tipo esteroidal, y entre ellas muchas con la trienización del anillo bencénico A, propia de la acción estrogénica.

El grupo de Roth y col.,<sup>23</sup> del Beth Israel Hospital de Boston, ha formulado con estas bases una propuesta diferente de la tradicional. Los dos sistemas dedicados a la coordinación, el endocrino y el nervioso, tradicionalmente se han visto como separados. Las neuronas aparecieron primero con los organismos multicelulares más simples y por ello se pensó que dieron origen al sistema endocrino. Así, las neuronas de la cresta neural darían origen a los precursores embriológicos de las glándulas que producen las hormonas gastrointestinales. Los autores en mención proponen que ambos sistemas provienen de otro ancestral común.

Además, aparte de las hormonas clásicas se ha descubierto un sinnúmero de sustancias que parecen hormonas y neuropéptidos pero no lo son, tales como factores de crecimiento parecidos a la insulina, el epidérmico, el neuronal, prostaglandinas, interferones, gastrina; y la lista continúa creciendo. Posiblemente se originaron como factores locales, algunos de los cuales al extender su acción se convirtieron en hormonas y neurotransmisores. Esto puede explicar el que algunas hormonas mayores, como la somatostatina, la insulina, el glucagón y

algunos neurotransmisores clásicos actúen en el mismo organismo como agentes paracrinos o como factores titulares.

Lo anterior conduce a que la relación entre célula secretoria y célula «blanco» no es realmente lineal «causa-efecto» y que ni siquiera el gran descubrimiento de la retroacción «efecto-causa», que ciertamente amplió el panorama de comprensión de la neuroendocrinoinmunología, da cabal cuenta de las múltiples interacciones multidireccionales de los sistemas de coordinación. Así, por ejemplo, en los organismos unicelulares hay superposición en las funciones exocrinas y endocrinas; en los complejos, después de muchos arreglos anatómicos, se crea, a partir de un origen unitario, una diferencia en ambos sistemas; sin embargo, las células de ambos conservan una apariencia muy similar y de hecho no siempre hay especificidad en las sustancias secretadas. De esta manera, moléculas mensajeras humorales están presentes y tienen acciones en fluidos exocrinos clásicos, tales como saliva, secreciones intestinales, leche, semen. Hay, pues, una superposición entre los sistemas exocrino y endocrino y entre el sistema endocrino en general y el nervioso.

Son tantos los factores y las variables que en un momento dado pueden estar participando en un evento neuroendocrino, que no es posible establecer una determinación precisa de él y hay que limitarse un manejo de acuerdo con las pocas variables conocidas a medias. Hasta las feromonas participan. Estas son sustancias de predominio en otras especies animales y que son detectadas mediante el olfato. En algunas son decisivas para el apareamiento y la reproducción. En la especie humana ya no tienen tanta predominancia; sin embargo, estudios recientes han detectado alteraciones inducidas por feromonas en la pulsatilidad de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), con repercusiones subsiguientes en la neurotransmisión, la respuesta autonómica, la relación entre LH y FSH, la esteroidogénesis y cambios de comportamiento inducidos por vía hormonal.<sup>24</sup> Esto implica un factor agregado de complejidad con fuertes componentes de aleatoriedad.

## FARMACOTERAPIA ENDOCRINOLÓGICA

El esfuerzo por identificar nutrientes adecuados y sin posibles efectos indeseables ha sido y sigue siendo tarea fundamental para la supervivencia, labor que no ha terminado y que se ha estado construyendo con base en el ensayo, el error y la eliminación del error. De hecho, cocinar hizo al hombre, como dijo Faustino Córdón.<sup>25</sup> Igual ha acontecido en la búsqueda de medicamentos con el máximo de beneficio y el mínimo de posibles efectos indeseables. La utilización azarosa primó por largo tiempo y dio lugar a la persistencia de algunos de tales remedios obtenidos de esta manera y que se han sostenido por sus efectos favorables más o menos constantes. La alquimia en un principio y luego la innegable preponderancia de la química científica mejoran resultados y desarrollos investigativos.

En el caso de la endocrinología, solo se logró una aproximación adecuada cuando la investigación pudo identificar la estructura química de las hormonas, al menos la de los esteroides ováricos, testiculares y suprarrenales. La fabricación de medicamentos con estructura similar a la de las hormonas naturales, es decir, a las producidas por el mismo organismo humano, es una de las grandes conquistas tecnológicas. La ingesta de sustancias sintéticas extrañas al propio organismo se tolera y acepta en cuanto sus resultados pueden ser beneficiosos en el control de enfermedades; el caso extremo de ello son los componentes de las quimioterapias contra el cáncer, con terribles efectos colaterales. Pero no es de esperar que lo mismo ocurra con una sustancia natural al organismo. Ya se sabe, por ejemplo, que el 17 *B* estradiol es la hormona femenina por excelencia producida por el ovario. Se conocen casi por completo los sitios de acción de dicha hormona en todo el organismo, cuando es producida por él mismo. Por lo tanto, su ingesta ha de ser segura e inocua. Pero sorprendentemente no es así. ¿Cómo es posible que en algunas personas aparezca cáncer, hipertensión y otras enfermedades que se pueden imputar a su consumo? Los efectos esperados

aparecen con algunas diferencias notables según los individuos y también en sitios no previstos por la teoría endocrina. Esto es bastante frecuente en la práctica médica y debe ser motivo de diversas y múltiples reflexiones, no solo por parte del paciente sino también del médico, del legislador, del investigador farmacológico y del biológico y, por qué no, del epistemólogo. Tanto la decisión de la ingesta de un medicamento como la de su prescripción se convierten en verdaderos desafíos. Se explican sus posibles beneficios y efectos colaterales con base en la información de los farmacólogos y de las casas productoras, pero ha de tenerse en cuenta que tales informes con el tiempo cambian de contenido y de sustentación. Se extrapolan las acciones llamadas fisiológicas, supuestamente conocidas, a las posibles de un medicamento que se dice que es exactamente igual al producido por el organismo pero que en todo caso proviene de una elaboración exterior a él y que se distribuye no siempre de manera idéntica a las sustancias elaboradas por el mismo organismo. Se dice que se conocen los sitios de producción, las vías de transporte, los sitios de acción y los de descomposición; y se extrapolan a los de aquellas sustancias externas cuya estructura de síntesis es similar a las de producción endógena pero que, debido a que ingresan al organismo por vía digestiva, por ejemplo, son sometidas a un proceso metabólico diferente. Esto demuestra una vez más que hay grandes brechas entre la formulación de teorías supuestamente completas y su aplicación práctica.

## CONCLUSIONES

Existe toda una historiografía del esfuerzo por comprender las acciones de los organismos de los seres vivos, en especial el humano. De acuerdo con Alexandre Koyré, su estudio pormenorizado y fidedigno puede mejorar la comprensión del estado actual de las ciencias y sus perspectivas.

En toda época las sendas de la investigación son sinuosas, se entrecruzan y por diversas circunstancias no siempre intrínsecas dejan tras de sí verdades y fal-

sedades del momento, algunas de las cuales no deben borrarse o incluso hay que rescatar de la trastienda de la historia. Las preguntas que pueden formularse, así como las respuestas tentativas, dependen de muchas circunstancias, tales como el estilo de pensamiento predominante, los prejuicios individuales y sociales, los soportes técnicos y metodológicos.

La imaginación, las suposiciones y hasta las fantasías han tenido y siguen teniendo gran importancia para la investigación. Ciertamente, hay que imaginar hipótesis.

Las investigaciones experimentales le confieren un sentido científico y mejoran los resultados de aquellas suposiciones e imaginaciones. Tanto unas como otras continúan teniendo validez y se siguen utilizando, pero con lenguajes que varían de acuerdo con la época y con el estilo de pensamiento más extendido en un momento dado.

En el conocimiento de la acción hormonal, así como el de las relaciones entre ésta y la acción nerviosa quedan clausuradas muchas controversias, al mismo tiempo que se abren otras, como ocurre en todo proceso de conocimiento. Uno de muchos ejemplos de ello es la supuesta oposición entre el modo eléctrico y el modo químico de transmisión del influjo nervioso.

Los espíritus animales son materiales y ya se conoce la naturaleza química de la mayoría de ellos. Queda abierta la búsqueda de información para tratar de cerrar la inmensa brecha entre los datos reunidos, la información genética disponible y la aún no abarcable complejidad de todo el organismo, en particular la de los medios de coordinación y de regulación y sobre todo la de la estructura y los modos de acción del sistema nervioso central.<sup>26</sup> La analogía cerebro-computador es engañosa en muchos sentidos: el cerebro no es una máquina, no es posible distinguir el jarduar del sofuar y la teoría computacional aún es muy rudimentaria si se la compara con lo poco que se sabe del cerebro. Como dice G. Bachelard:<sup>27</sup> “El niño nace con un *cerebro inconcluso*, y no con un *cerebro desocupado*, como afirmaba el postulado de la pedagogía antigua. La sociedad concluye realmente

el cerebro del niño; lo concluye mediante el lenguaje, la instrucción, por el adiestramiento. Su obra puede concluir de diversas maneras. En particular —y en esto consiste la ecuación no-aristotélica propuesta por Korzybski— debiera terminarse el cerebro del niño como un organismo *abierto*, como el organismo de las funciones psíquicas *abiertas*”.

A pesar de los nuevos campos abiertos por la biología teórica, la investigación biológica procede a partir de la experimentación que, aunque elaborada, planeada y ajustada a la más moderna metodología científica, y aun con base en la formulación matemática más avanzada, no deja de tener su fuente en la experiencia sensorial, sea inmediata o mediata, directa o indirecta. No puede, por lo tanto, eludirse el viejo recurso a la inducción aunque solo sea en las etapas iniciales. Lo particular, que ha de ser el punto de llegada por vía de la deducción, también es el punto de partida.

La construcción de modelos teóricos podrá ocultar pero no eliminar los presupuestos anteriores, al menos de manera permanente. La vieja pretensión de deducir lo particular a partir de lo general y de esperar en sus efectos prácticos una concordancia adecuada con lo particular concreto choca de continuo contra la azarosa realidad que trata de interpretar.

Las dos vertientes anteriores, de lo particular a lo general y de lo general a lo particular, recorren el mismo camino, no importa si unos lo empiezan por un extremo y otros por el opuesto. Aun cuando los paisajes que se vayan construyendo parecen diferentes, tienen un eje conductor común que es la serie lineal de los acontecimientos. Serie lineal que implica un principio y un fin y, entre ambos, un acaecer determinado.

Un buen ejemplo histórico de lo ajustado de las formulaciones anteriores se encuentra en la investigación del eje hipotálamo-hipófisis-ovario. El primer estadio corresponde al estudio del eje en la dirección ovario-hipófisis-hipotálamo-sistema límbico-corteza cerebral, con lo cual se llega a comprender el sentido de la acción de todo el sistema, sentido que termina en el extremo B de la serie. La

investigación endocrina es, por tanto, un claro ejemplo de que se parte de los fenómenos más próximos a la experiencia sensible y continúa alejándose de esta en un sentido lineal retrógrado.

El segundo estadio fue el hallazgo de retroacción hormonal a lo largo de todo el eje, lo cual empezó a derrumbar el viejo concepto «causa-efecto», toda vez que la acción retrógrada convierte al menos parcialmente el llamado «efecto» en causa de su «causa».

El tercer estadio es el descubrimiento de que tanto la acción como la retroacción no son cerradas: dado A entonces B y dado B entonces A. En realidad se trata de sistemas abiertos en los que los vectores en un momento predominante en la acción se encuentran azarosamente sometidos a otras acciones y retroacciones no previsibles. Por tanto, ya no es posible limitarse a un solo sistema de comunicación para un tipo determinado de organización celular. Existe un sistema abierto y complejo dentro del cual se interrelacionan sistemas de todos los tipos (cerrados, semicerrados, semiabiertos, abiertos) conectados de múltiples maneras entre sí y con el medio llamado externo.

De esta manera ya no puede hablarse de endocrinología ni de neuroendocrinología sino con más exactitud de neuroendocrinoinmunología, a lo cual hay que “agregar” más factores, tal como hace Edgar Morin, para poder tratar de comprender cómo opera la coordinación y la integración de las acciones de los diferentes tejidos y órganos, dado que la acción endocrina, entendida aun como la ejercida a través de la síntesis y la liberación de mediadores químicos mediante la circulación sanguínea, es interdependiente con el sistema nervioso central a través de neurotransmisores y con el sistema inmunológico a través de citocinas y otras sustancias producidas por los linfocitos.

La historia de la endocrinología y con mayor fuerza la apertura hacia un sistema complejo aun sin límites conocidos, enseñan que no hay caminos realmente rectos, que cada final de trayecto no permite vislumbrar el rumbo y que la naturaleza –incluidos los organismos vivos y por supuesto el cerebro hu-

mano- se comporta mediante una intrincada red de bifurcaciones, en la cual las múltiples series son lineales por muy breves períodos y luego producen emergencias de manera caótica o al azar, rutas en las cuales los fines pueden ser también principios y los efectos también causas.

Debe volverse entonces al calumniado y deliberadamente ignorado Epicuro. Suele haber diferentes causas de los fenómenos y por lo tanto diferentes explicaciones posibles, así aparentemente sean contradictorias, como aquellos también lo son. Por ello:<sup>28</sup>

“la investigación sobre la naturaleza no debe realizarse según axiomas y legislaciones vanas, sino de acuerdo con los hechos (...) según el método de las múltiples explicaciones basadas en los fenómenos, y admitiendo las que guarden verosimilitud”.

## REFERENCIAS

1. Hartmann N. Ontología. IV. Filosofía de la naturaleza. Teoría especial de las categorías. México: FCE; 1965. p. 33-37.
2. Hipócrates. Sobre la enfermedad sagrada. En: Tratados hipocráticos. Tomo I. Madrid: Gredos; 1983. p. 406, p. 417.
3. Tratados hipocráticos. Tomo III: sobre el alimento. Madrid: Gredos. p. 259.
4. Rudomin P. Conceptos teóricos y desarrollos metodológicos en las neurociencias: una revisión histórica. [http://www.hemerodigital.unam.mx/ANUIES/ipn/academia/12/sec\\_4.htm](http://www.hemerodigital.unam.mx/ANUIES/ipn/academia/12/sec_4.htm)
5. Gómez P. Antoniana Margarita, 1554, Universidad de Santiago de Compostela; 2000, p. 20.
6. Newton I. Optica, 1704. Madrid: Alfaguara; 1977. p. 333-34.
7. Popper K. Conocimiento objetivo, capítulo 7: La evolución y el árbol del conocimiento, 1972. Madrid: Tecnos, 1974. p. 241-243, 256.
8. Buxó JP. Oliva Sabuco de Nantes Barrera. Sabiduría femenina y condena social. Un caso de la España del siglo XVI. <http://www.sabuco.org/JPB.html>
9. Descartes R. El tratado del hombre (publicado en 1662). Madrid: Alianza; 1990, p. 34-38.
10. Smith CUM. El problema de la vida. Madrid: Alianza; 1975, 1977, p. 227.

11. Descartes R. *Las pasiones del alma* (1649). Buenos Aires: Aguilar; 1963, 1971.
12. Descartes R. *Las pasiones del alma* (1649). Buenos Aires: Aguilar; 1963, 1971. p. 50.
13. Descartes R. *Las pasiones del alma* (1649). Buenos Aires: Aguilar; 1963, 1971. p. 66.
14. Descartes R. *Las pasiones del alma* (1649). Buenos Aires: Aguilar; 1963, 1971. p. 67.
15. Harvey W. *De circulatione sanguinis* 1649. English translation, 1653. New York: Dover Publications; 1995. p. 155-62.
16. Gómez JA. Prólogo. En: Barón G. *Fundamentos de endocrinología ginecológica*. <http://www.encolombia.com/fundegine.htm>
17. Barón G. *Fundamentos de endocrinología ginecológica*. <http://www.encolombia.com/fundamentos-endocrinogine-capitulo2.htm>.
18. Canguilhem G. *La formación del concepto de reflejo en los siglos XVII y XVIII*, 1955. Barcelona: Avance; 1975.
19. Cárdenas F. *Bases neurofisiológicas y principios generales del control motor*. <http://www.psycologia.com/articulos/ar-fer01.htm>
20. Yen SCS, Jaffe RB, Barbieri RL. *Endocrinología de la reproducción*. 4<sup>o</sup> ed. Buenos Aires: Panamericana; 2001. p. 34-37.
21. García JA. Mensajeros químicos y comunicación celular. <http://lectura.ilce.edu.mx:3000/sites/ciencia/volumen1/ciencia2/28/htm/hormonas.htm>
22. Vega A, Félix R. Fisiopatología de los canales iónicos sensibles al voltaje. *Avance y Perspectiva* 2001;20:83-96.
23. Roth J, LeRoith D, Shiloach J, Rosenweig JL, Lesniak MK, Havrankova J. Química: los orígenes de las hormonas, neurotransmisores y otros mensajeros químicos extracelulares. *Evolutivos*. <http://www.genaltruista.com/notas/00000177.htm>
24. Kohl J. Human pheromones: mammalian olfactory, genetic, neuronal, hormonal and behavioral reciprocity and human sexuality. *Advances in human behavior and evolution*. <http://www.pheromones.com>
25. Cerdón F. *Cocinar hizo al hombre*. Barcelona: Tusquets; 1980, 1982.
26. Paláu LA. *Neurobiología y filosofía*. Sociología 22. Medellín: Universidad Autónoma Latinoamericana; 1999. p. 7-31.
27. Bachelard G. *La filosofía del no*, 1940. Buenos Aires: Amorrortu ed; 1972. p. 106-7.
28. Epicuro. *Obras, carta a Pitocles*. Madrid: Tecnos. Trad. Jufresa, Monserrat. 1991, 1994. p. 39