

LOS ESTROGENOS EN LAS AFECCIONES BUCALES⁽¹⁾

por el

Dr. Fermín Pérez González

Odontólogo

I

INTRODUCCION

LA terapéutica por las hormonas sexuales tiene dos modalidades: una, las acciones específicas sexuales, y otra, las acciones específicas no sexuales. Los autores franceses CHIRAY, MASCHAS y MOLLARD, exponen esta doble naturaleza hormonal del modo siguiente: "Hay en Medicina ideas que se aceptan con sentido crítico insuficiente, y que son tan perjudiciales para el avance científico como las más burdas supersticiones. Tal acontece con la opinión tan extendida sobre la especificidad genital de las hormonas sexuales. El pensamiento médico, basado en los conocimientos anatómicos, rechaza la idea de que la función ovárica intervenga en procesos no genitales. Pero no está lejano el día en que las hormonas sexuales curen con tanta facilidad una desarmonía del sistema nervioso vegetativo como una enfermedad intestinal de éste dependiente."

La importancia fisiológica de las hormonas sexuales es tal que se las considera como "substrato metabólico de las más elevadas funciones", estando en íntima relación con las vitaminas, las hormonas y las enzimas.

En lo que se refiere a los estrógenos, así como en los animales superiores, adquieren localizaciones en determinados órganos de un sentido sexual, en los animales inferiores son hormonas mucho más extendidas, sin una orientación en un órgano sexual determinado y cuya acción, más que con la sexualidad, está relacionada con el crecimiento.

(1) Publicado también por nuestro colega "Farmacoterapia Actual."

Y así vemos que los protozoarios tienen grandes cantidades de estrógenos y que existen en gran proporción en las bacterias. También existen en gran cantidad en las criptógamas, sobre todo en los hongos, helechos y algas. Se ha supuesto que el hallazgo de grandes cantidades de estrógenos en el ictiol, así como el alquitrán de hulla, es debido a que estos cuerpos existieron en riquísima proporción en la era secundaria. El gran crecimiento de plantas y animales en el período carbonífero podría estar en relación con la acción de esta gran cantidad de estrógenos, actuando como hormonas de crecimiento.

Dejaremos a un lado, en todo lo posible, la acción de los estrógenos sobre el sistema endocrino en general, pues en el organismo, como insistentemente dice el profesor VELÁZQUEZ, existe “una maravillosa correlación funcional”, que obliga al organismo a una respuesta más o menos intensa cuando alguna de sus partes constituyentes se han modificado. Y así, como la adrenalina en la pequeñísima cantidad que existe en el organismo es necesaria para mantener el tono en la transmisión del impulso nervioso, y toda modificación en su concentración origina alteraciones más o menos pasajeras, así también el aporte de una hormona en cantidad suficiente repercute sobre la totalidad del sistema endocrino, gracias a esa serie de interacciones hormonales.

Hoy día las hormonas se las clasifica entre los biocatalizadores, que son sustancias que actúan modificando y condicionando los procesos químicos del organismo vivo de una manera que es comparable al modo de obrar con los catalizadores en Química.

KAUFMANN, en un Congreso Ginecológico celebrado en Belfast en 1936, decía: “Apenas existen trastornos en el organismo femenino que no puedan ser originados por una producción hormonal insuficiente”.

Todas las sustancias capaces de producir *estro* (= celo) se agrupan bajo el nombre de estrógenos. Ahora bien: los estrógenos naturales son aquellos que de un modo normal se encuentran en la naturaleza, lo cual no es inconveniente para

que se hayan obtenido por síntesis, y en esta forma sea como se encuentran en el comercio. Los estrógenos artificiales son sustancias que no existen en la naturaleza, que proceden por completo de la síntesis química, pero que tienen acciones análogas a las de los naturales.

Otra de las acciones que sitúan en primer plano a los estrógenos es el ser regulados por la hipófisis y regularla a su vez, ya que, como se sabe, la hipófisis gobierna toda la constelación hormonal.

Las hormonas sexuales son los vehículos que traen y llevan vitalidad y juventud. A esta elevada función pertenecen sus innumerables acciones, interviniendo en todos los procesos fisiológicos. En ello se basa precisamente la amplitud de sus posibilidades y de sus correlaciones dentro de la alta esfera neuroendocrina, llegando hasta la activación de la circulación para aumentar el capital energético de la musculatura. Sin embargo, para el mantenimiento de la vida, las hormonas sexuales son superfluas.

Cuando en 1936 se publicaron las primeras comunicaciones del tratamiento de enfermedades internas por las hormonas sexuales, sobre todo por la foliculina, RATSCHOW se mostró escéptico (*Zentr. Bl. f. Inn. Med.*, 1937, pág. 839), por no haber obtenido ningún resultado valioso; hoy rectifica, y emplea cada vez más esta terapia al observar que aquellos primeros fracasos eran debidos a la utilización de dosis demasiado pequeñas.

OJEADA HISTORICA

El hombre, desde muy antiguo debió sospechar y buscar las acciones de las hormonas sexuales. Antiguas leyendas, supersticiones y prácticas religiosas, lo avaloran. Así, por ejemplo, el culto de los egipcios al dios de la fecundidad, el culto a "*Príapo*" (numen de la potencia sexual masculina; la creencia de algunos pueblos orientales en las propiedades que la orina de la embarazada transmite a la descendencia; hoy todavía en algunos lugares utilizan la orina de embara-

zada para calmar las odontalgias (dolor de muelas); y para que se vea hasta dónde llega el vulgo de sus prácticas supersticiosas, basta con la llamada bendición de San Francisco, que son tres bendiciones envueltas, como los Evangelios, en un saquito de tela colgadas al cuello de la parturiente; pero para calmar los dolores del parto es preciso disolverla en orina de la propia parturiente, y que ésta la tome.

Semeja la superstición, que consiste en escribir con la propia sangre del menstuo de la enamorada el nombre del hombre deseado, y hacer que éste lo trague para que sea correspondido de manera segura al amor latente de la dama.

La primera noticia de la utilización de estas sustancias la proporciona HUNTER, que relata el caso de un soldado que el año 1762, habiendo perdido en la guerra los testículos, se le injertó tejido testicular. No tuvo éxito la operación, y ya no se habló más de ello, hasta que en 1849 un fisiólogo de Göttingen, BERTHOLD, es el primero que en una publicación, "Sobre la trasplatación testicular", demostró experimentalmente que las glándulas genitales segregaban ciertas sustancias indispensables para el desarrollo y funcionamiento normal del aparato genital. Este experimento, célebre para todos los tiempos, demostró la certeza de la antigua suposición: los síntomas de la castración en los gallos retrocedían cuando se les implantaba testículo en la cavidad abdominal.

Hasta cuarenta años más tarde no descubre BROW SEQUARD, en su autoexperimento, una "acción dinámica" en las inyecciones acuosas de extractos testiculares, ensayo que no sólo no fué confirmado, sino ridiculizado. Estamos justamente en 1899.

KNAUR, en 1895, efectúa por primera vez la trasplatación ovárica en animales, si bien en el mismo año MORRIS la verifica en el hombre. MARSCHALL, en 1906, emplea por vez primera los extractos ováricos, consiguiendo con extracto ovárico de una perra en celo reproducirlo en otra perra. En 1910, STEINACH y LESPINASSEE hacen algunas experiencias de trasplataciones sexuales en las ratas. En 1913, FALLNER e ISOVESCO señalan que los lipoides extraídos de los ovarios desarrollan la misma acción que las trasplataciones. Con estos ensayos

comienza la serie ininterrumpida de experiencias encaminadas al hallazgo de las hormonas sexuales.

Aunque ya trabajos clásicos de HALBAN y ADLER habían atribuído una acción endocrina al folículo ovárico, la hormona pudo ser bien caracterizada gracias al descubrimiento de la reacción vaginal de los roedores por STOCKARD y PAPANICOLAU.

Todos los aislamientos de sustancias activas que se habían obtenidos hasta ahora, perdieron todo su crédito científico cuando SCHRÖDER y GERBIG, y poco después ZONDEK, demostraron que las pruebas biológicas de que se servían para apreciar la actividad de los extractos inyectados carecían de valor científico, pues hasta los extractos de hígado eran capaces de acrecentar el desarrollo del útero.

Fué decisivo el descubrimiento hecho en 1923 por ALLEN y DOLSY de un *test* utilizable, que continúa hoy en merecido auge, fundándose en la reacción de STOCKARD y PAPANICOLAU, y que consiste en el hecho de volver a la normalidad la mucosa vaginal de ratones o ratas castradas con la administración de hormona folicular, amén del restablecimiento del estro.

El hallazgo en el ovario de una segunda hormona sexual, la luteína o progesterona, es debido a U. FRAENKEL, que en 1902 señaló que la ablación del cuerpo amarillo en conejas preñadas llevaba consigo la interrupción de dicha preñez. Más tarde, en 1929, CORNER y ALLEN demuestran que el embarazo que cesaba por ablación del cuerpo amarillo podía llegarse a término si se inyectaba al animal de experimentación luteína.

KAUFMANN provocó, por vez primera en la historia de la Medicina, menstruaciones genuinas en mujeres ovariectomizadas, mediante la administración de foliculina y luteína.

GALLANGHER, en 1929, encuentra las acciones sobre la cresta del gallo castrado, para la valoración de las hormonas sexuales masculinas.

El hallazgo en la orina del macho de foliculina, fué realizado por STEINACH y ZONDEK.

El primero en realizar con buenos resultados la acción vascular periférica de la hormona folicular fué TEIGTE.

DOLSY, en América, y BUTENANDT, en Alemania, obtienen

la foliculina cristalizada de la orina de mujer embarazada (1929). Poco tiempo más tarde, y gracias a los trabajos de MARRIAN y BUTENANDT, se conoce su constitución química.

La hormona principal del folículo ovárico fué denominada por ZONDEK foliculina, proginona por BUTENANDT, theelina por DOLSY y estrona por MARRIAN.

Una vez conocida la estructura química de las hormonas sexuales, COOK, DODDS y colaboradores investigaron la actividad estrógena de compuestos orgánicos sintéticos. Comenzaron con los compuestos de tipo fenantrópico o antracénico; en seguida vieron que con cuerpos de estructura más sencilla conseguían la acción específica de la hormona sexual femenina, por ejemplo, un derivado fenólico del anetol: el p-anol. Hasta que en 1928 DODDS, GOLBERG, LAWSON y ROBINSON dieron a conocer en Inglaterra la noticia de haber obtenido por síntesis un cuerpo de propiedades estrógenas: el estilboestrol o 4-4'-di-oxi-estilbeno.

Todas estas sustancias estrógenas sintéticas, que tienen en su estructura química el estilboestrol como núcleo básico se conocen desde DODDS como *estilbenos*. El estilbeno recibió su nombre (del verbo griego stilbo = yo brillo) de su descubridor LAURENT (1844), por el brillo nacarado de sus cristales.

Las ventajas sobre la foliculina es su reducido precio y su actividad por vía oral (esto último se ha conseguido también para la foliculina con el empleo de preparados concentrados y de aplicación perlingual).

La introducción de las sustancias estrógenas sintéticas en la terapéutica humana fué realizada por GOLDBERG, que produjo una menstruación normal en una mujer ovariectomizada después de la administración de veinte miligramos de estilboestrol y treinta unidades conejo de progesterona sintética.

CONSIDERACIONES QUIMICAS

Aunque la hormona folicular es el estrógeno por excelencia, existen en la naturaleza muchos cuerpos con esta acción; y así, se han encontrado en el sauce, en la palmera, en la brea de hulla, asfalto, lignito, pizarras bituminosas, alquitrán, etcétera.

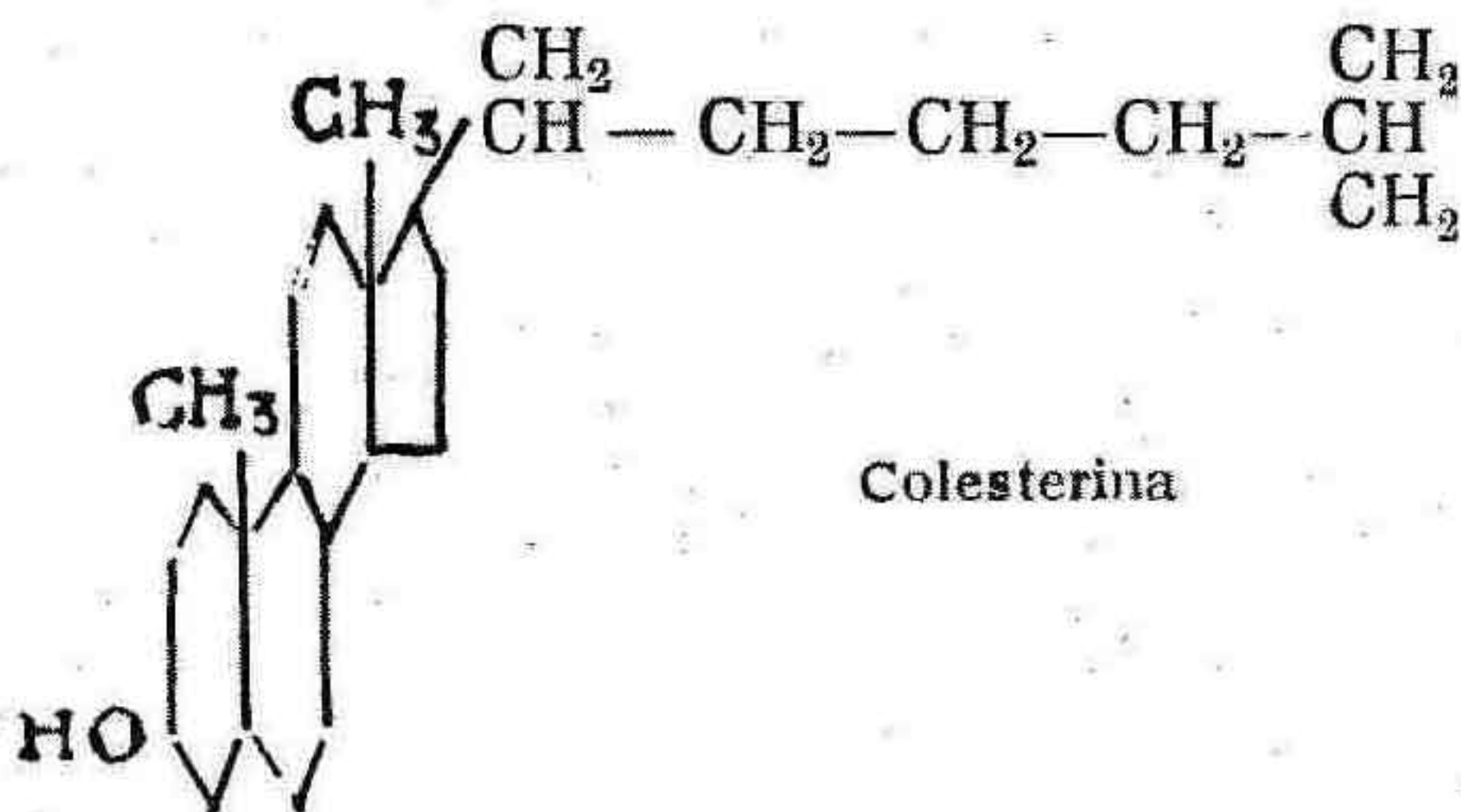
Muchos de estos cuerpos así obtenidos al estado de hidrocarburos, tenían, al mismo tiempo que la actividad estrógena, otra bien manifiesta: la cancerígena. El esfuerzo de los investigadores se empleó en este sentido, es decir, buscar cuerpos por síntesis que sin perder la actividad estrógena hubieran perdido su poder cancerígeno; a la hora actual puede decirse que esto se ha conseguido, pues aunque los cuerpos que se utilizan pueden producir acciones secundarias desagradables, no las producen, sin embargo, si se emplea una dosificación correcta y los cuerpos químicamente puros.

Hoy, en lugar de admitirse una sola hormona folicular, la foliculina o estrona, se admite un grupo, "el grupo de la estrona", que está constituido por una porción de sustancias química y farmacológicamente muy afines: estrona, estradiol, estriol, equilenina, equilina, etc.

Ya antes de aislarse la foliculina en forma cristalizada se sospechaban ciertas relaciones entre las hormonas sexuales y la colessterina, son isómeros de la esterina, perteneciendo, pues, a los esteroides.

Los esteroides representan hoy en el metabolismo un grupo de sustancias químicas de la misma importancia que los lípidos, aparecen combinados en distintas proporciones con cada una de estas sustancias.

Los esteroides son derivados del esterano (ciclopentanoperhidrofenantreno) por procesos de sustitución; los más importantes son: la esterina, la vitamina D, los ácidos biliares, la sustancia activa de la corteza suprarrenal, la hormona folicular y la hormona testicular. La esterina es un elemento esencial de toda célula, y su derivado más importante es la colestерina, ya aislada en el siglo XVIII.



Colesterina

Por acortamiento oxidativo de la cadena lateral de la coles-terina se obtienen los demás esteroides (con exclusión de la vi-tamina D).

Por acortamiento de seis átomos de carbono por oxidación se obtiene una cetona llamada pregnán. de la cual proceden la hormona córticosuprarrenal y la del cuerpo amarillo. En el tes-tosterón, el grupo diecisiete de la cadena lateral del esteroide es eliminado y sustituido por un oxhidrilo. El androsterón es un compuesto saturado que contiene un grupo metílico más que la foliculina; con dos hidrógenos menos y con la introducción de un enlace doble, es el dehidroandrosterón.

El primer estrógeno natural conocido fué la estrona; tiene tres dobles enlaces, un grupo cetónico y otro oxhidrílico; es una oxiacetona triple no saturada. Su actividad es de ocho a diez millones de unidades internacionales por gramo de sustancia. Otro estrógeno natural descubierto casi simultáneamente es el estriol, que se deriva del anterior por hidratación; en lugar del grupo CO lleva tres grupos oxhidrílicos (de alcohol secunda-rio). Tiene una actividad de 75.000 unidades por gramo, y ha sido identificado con el estrógeno descubierto en 1930 por Co-LLIP en la placenta, y que llamó "emmenina", y que supuso aná-logo a las hormonas gonadotropas. (La placenta humana tiene de cinco a diez mil unidades ratón de estrógeno por kilo-gramo.)

El más activo de los estrógenos que aparece en la mujer es el estradiol, con una actividad de seis a siete veces mayor que la de la estrona. Es semejante a los anteriores, pero con dos grupos oxhidrílicos solamente. En 1933, SCHWENK e HILDE-ERANT le obtuvieron sintéticamente. DOLSY, en 1935, le obtuvo del líquido de los folículos de Graff, considerándose este cuer-po desde entonces como la hormona folicular; para este autor, ésta sería la forma en que circula por el organismo. Resulta interesante el hecho de que se lograra químicamente antes de que se supusiese que es la sustancia producida por el folículo en el ovario. Su ester benzoico, el benzoato de estradiol, tiene el óptimo de acción estrógena, y es la forma en la que se encuen-tran por lo común estas hormonas en el comercio. Reempla-

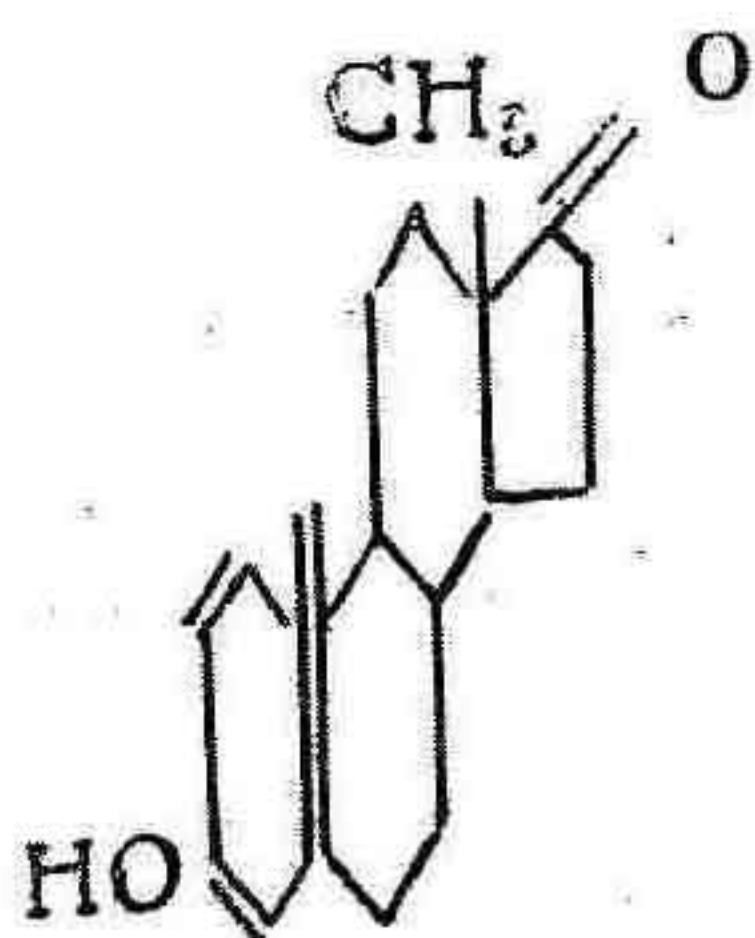
zando el H. del décimocuarto átomo de carbono del estradiol por un grupo etilínico, obtuvieron INHHOFFN y HOHLWEIG en 1938, el etinil-estradiol. Es quince-veinte veces más activo que el alfaestradiol. Activo por vía oral.

Estos son los estrógenos naturales de la mujer y de las hembras de los roedores; pero en la yegua se han descrito, además de éstos, otras tres sustancias estrógenas más, que son las siguientes:

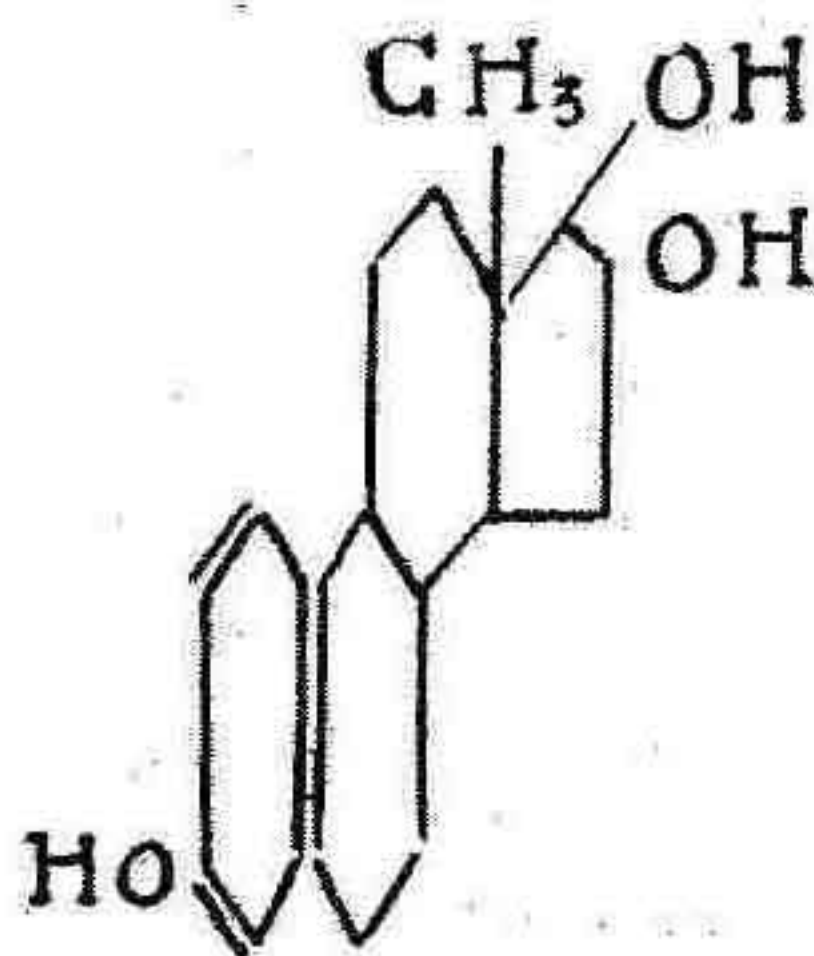
La equilina, descubierta, al mismo tiempo que su isómero la hippulina, en 1932 por GIRARD en la orina de yegua preñada, tiene un enlace doble más que la estrona, pero, al igual que ella, con un grupo cetónico y otro oxhidrílico. Su actividad es de millón y medio de unidades por gramo. La equilenina, con análoga fórmula estructural, pero con cinco enlaces dobles en su núcleo; por tanto, dos más que la estrona. Su actividad es de medio millón de unidades por gramo.

La hippulina, isómero de la equilina y con actividad semejante a ella.

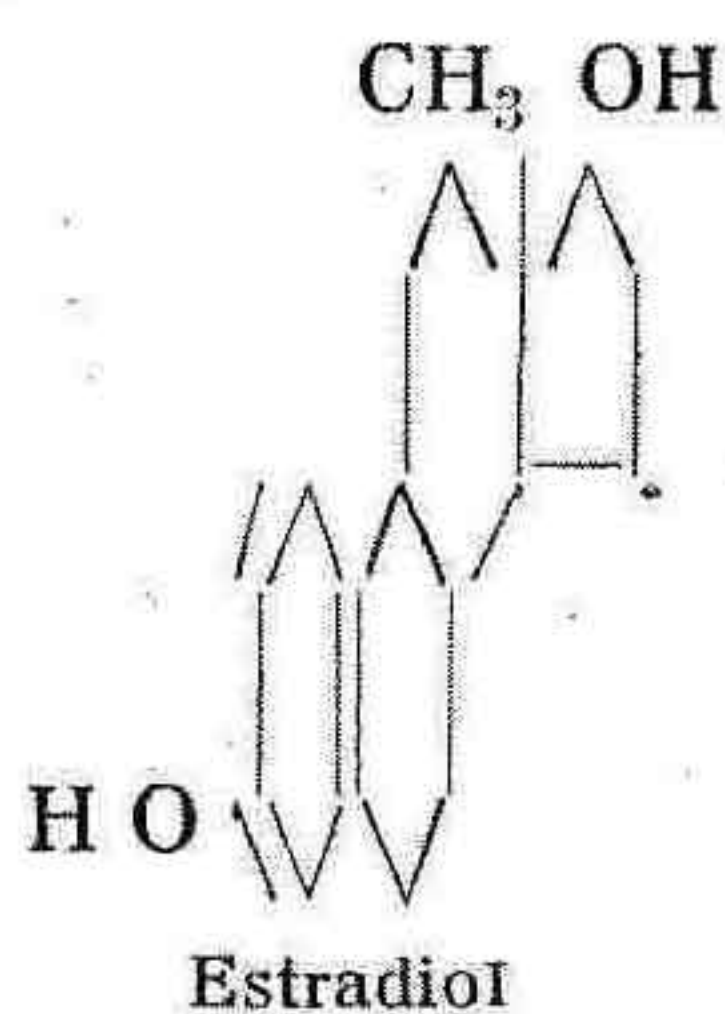
Una vez conocida la constitución química de las hormonas, fué posible su síntesis a partir de los esteroides; de éstos se encuentran en gran cantidad en el hombre y en los animales: colestерina, coproterina y ácido cólico; y en los vegetales, ante todo, la estigmasterina y los glucósidos cardiactivos.



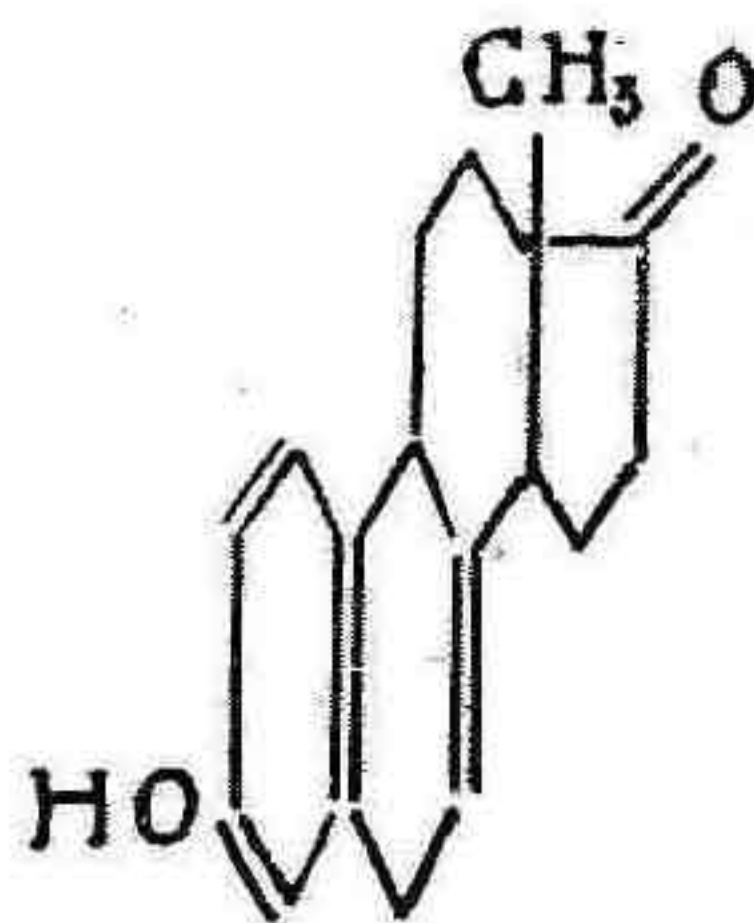
Estrona



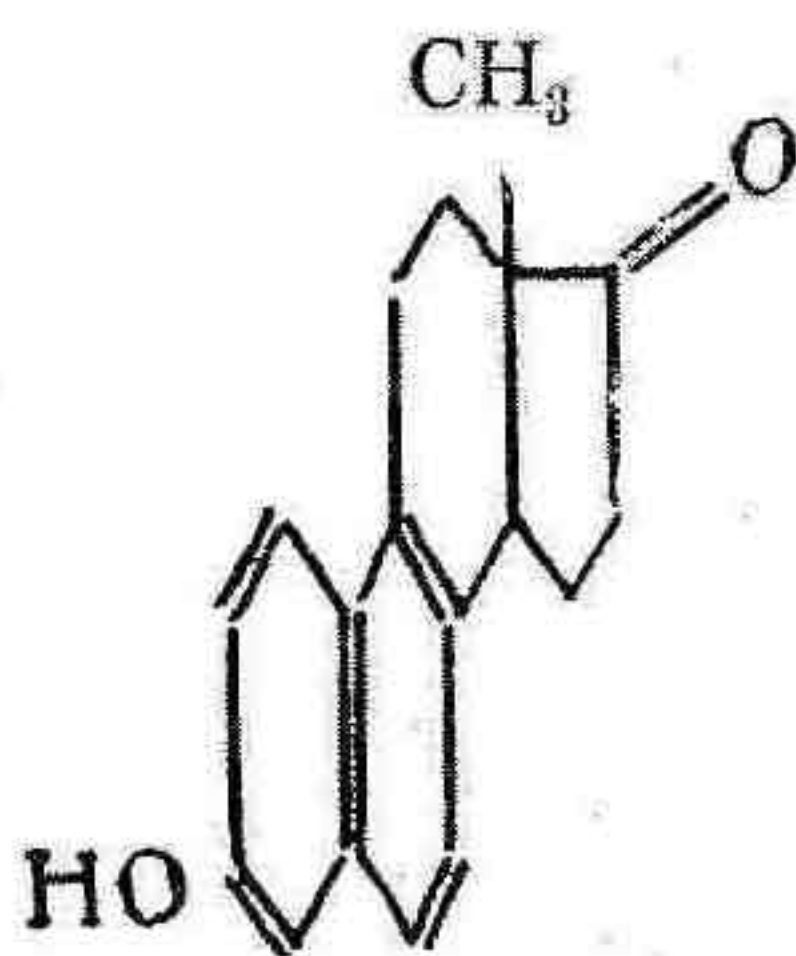
Estriol



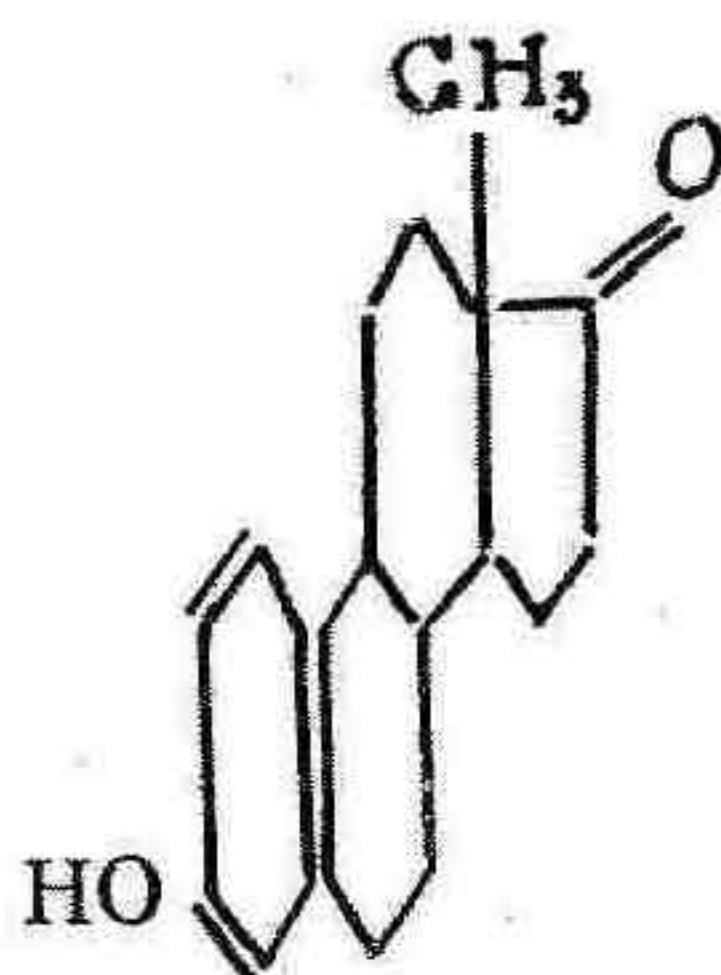
Estradiol



Equilina

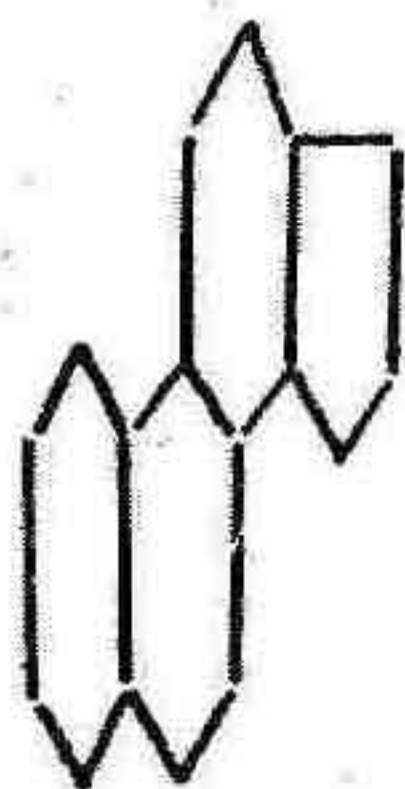


Equilenina



Hippulina

Como quiera que todas las hormonas sexuales tienen como núcleo fundamental el hidrocarburo cíclico de diecisiete átomos de carbono, el esterano ($C_{17} H_{28}$), los investigadores empezaron a ensayar los cuerpos que iban obteniendo de sus derivados. DODDS y sus colaboradores llegaron a la conclusión en estos primeros ensayos, que los efectos estrógenos recaían en el grupo fenantrénico del esterano.



Esterano (Ciclopentano-perhidrofenantreno)

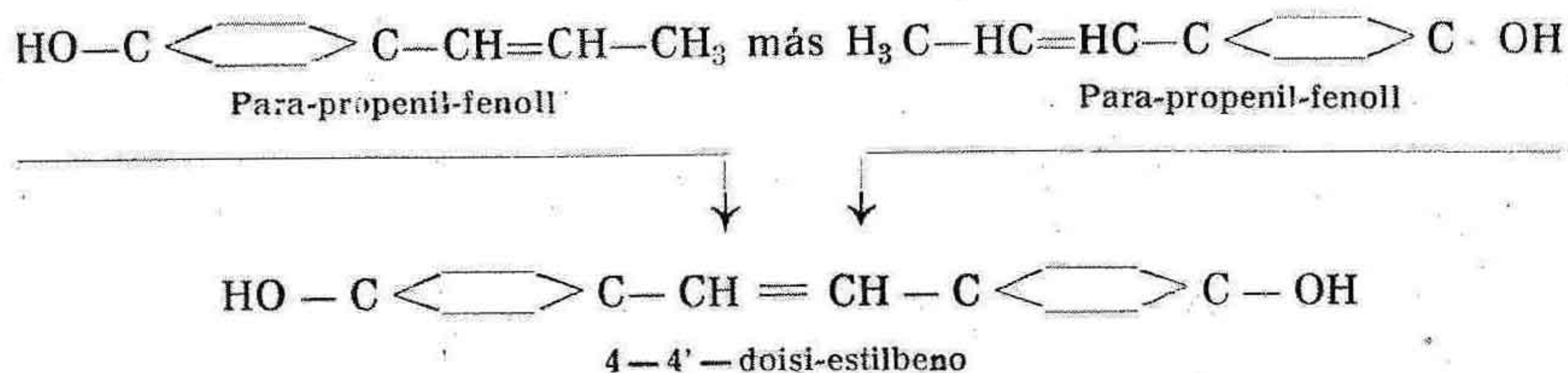


Fenantreno

Comenzaron experimentando compuestos de tipo fenantrénico, y vieron que el compuesto sintético más activo en la producción del estro en la rata castrada era el dihidroxi-di-n-propildihidro-dibenzantreno. Esta idea pronto la desecharon, al

ver DODDS y LAWSON, en 1936, que con cuerpos de estructura más sencilla, por ejemplo, el 4-4'-dioxi-difenil, $\text{HO}-\text{C} \langle \rangle \text{C}-\text{C} \langle \rangle \text{C}-\text{OH}$, era posible conseguir la acción específica de la hormona sexual femenina, aunque en proporción cien mil veces menor que la estrona. Establecido este principio, orientaron sus ensayos en esta nueva dirección, y obtuvieron una sustancia más activa, un derivado fenólico del anetol, que es el p-anol o p-oxipropenilbenzol, $\text{HO}-\text{C} \langle \rangle \text{C}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, y cuya acción estrógena fué comprada también por SERINI, STEINRUCK y KREITMAIR. Produce una reacción de Allen-Dolsy a la dosis de un milagro. Los ensayos sistemáticos con el p-anol demostraron que sus efectos no eran constantes, y al investigar el porqué de esto, vieron SERINI y STEINRUCK que aumentaban la eficacia estrógena reuniendo dos moléculas de p-propenilfenol con introducción en la molécula de dos radicales alquílicos, ya que la unidad rata podría encontrarse con él en cantidades que oscilaban entre cinco-diez gammas.

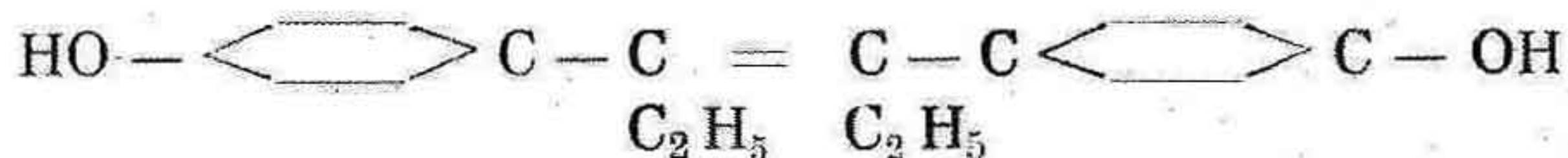
Este cuerpo era el 4-4'-dioxi-estilbeno, y la ecuación que da lugar a él es la siguiente:



De esta forma se llegó a un derivado del estilbeno o toluieno, químicamente difenil-etileno, de notable importancia biológica. Este estilbeno se usa desde hace mucho tiempo como colorante, y ya hemos dicho que recibió su nombre del verbo griego stilbo = yo brillo, de su descubridor LAURENT (1844), por el brillo nacarado de sus cristales.

DODDS y sus colaboradores vieron que una larga serie de derivados difeniletanos eran muy activos estrogénicamente. Establecieron, además, que la introducción de uniones etilénicas entre los carbonos alfa y beta en tales compuestos elevaba

considerablemente la acción estrógena, y señalaron que la sustancia más activa de la serie de derivados estilbénicos era el 4-4'-dioxi-alfa-beta-dietilestilbeno, cuya fórmula es:



DODDS, GOLDBERG, LAWSON y ROBINSON, que fueron los primeros en describirle, le llamaron "stilboestrol". Es una sustancia cristalina, blanca, funde a 167 grados, insoluble en el agua y soluble en los disolventes de las grasas y en las mismas grasas. Es activo a la dosis subcutánea de 0,3-0,4 gammas (lo que equivaldría a tres millones de unidades por gramo) esto es, tiene una actividad por esta vía dos o tres veces más pequeña que la foliculina natural; activa por vía oral a la dosis de una gamma para la rata, por esta vía ejerce una actividad de la misma duración que el estradiol y es veinte veces más activa que la estrona.

Este cuerpo fué experimentado ampliamente y con buenos resultados por DODDS, LAWSON, NOBLE, PARKES, FRIERZ y sus colaboradores. (El primer trabajo clínico de ensayo de los derivados del estilbeno es el de GOLDBERG.)

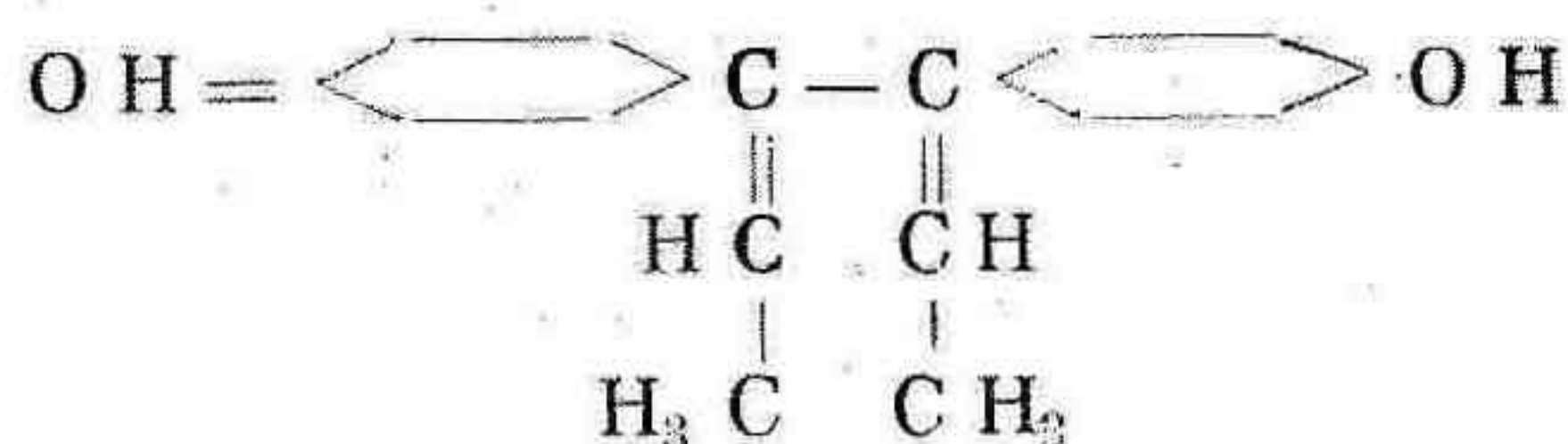
Antes de que se generalizasen las experiencias clínicas con los derivados del estilbeno, KREITMAIR y SIECKMANN estudiaron metódicamente su posible toxicidad, llegando a la conclusión que la dosis letal mínima se obtenía con cantidades que son cien o doscientas mil veces mayores que las dosis capaces de ocasionar estro. En las autopsias de las ratonas se encontraban úteros grandes y muy vascularizados. No encontraron la menor modificación histológica que hiciera pensar en una degeneración maligna de tipo canceroso.

El estudio ulterior del estilbestrol demostró que algunas veces produce intolerancia (náuseas, vómitos, dolores de estómago, etc.), pero que con sus esteres, sobre todo el dipropionato, es nula o muy escasa.

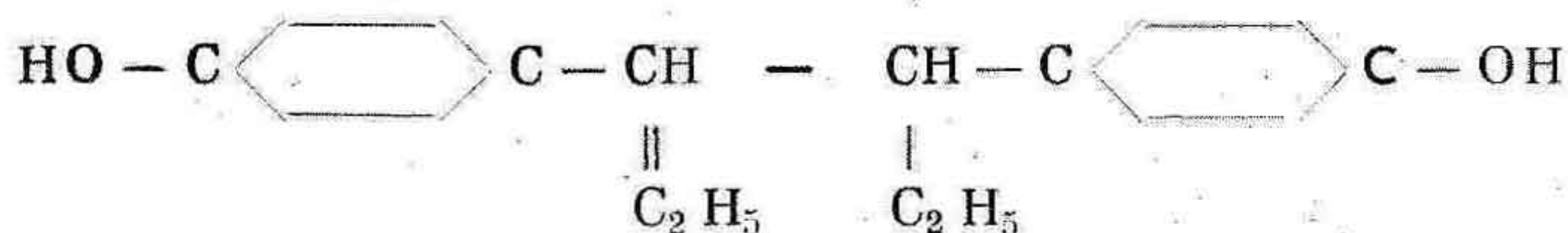
GIRAB fué el que observó que los derivados del estilbeno

en administración oral son más eficaces que el benzoato de estradiol.

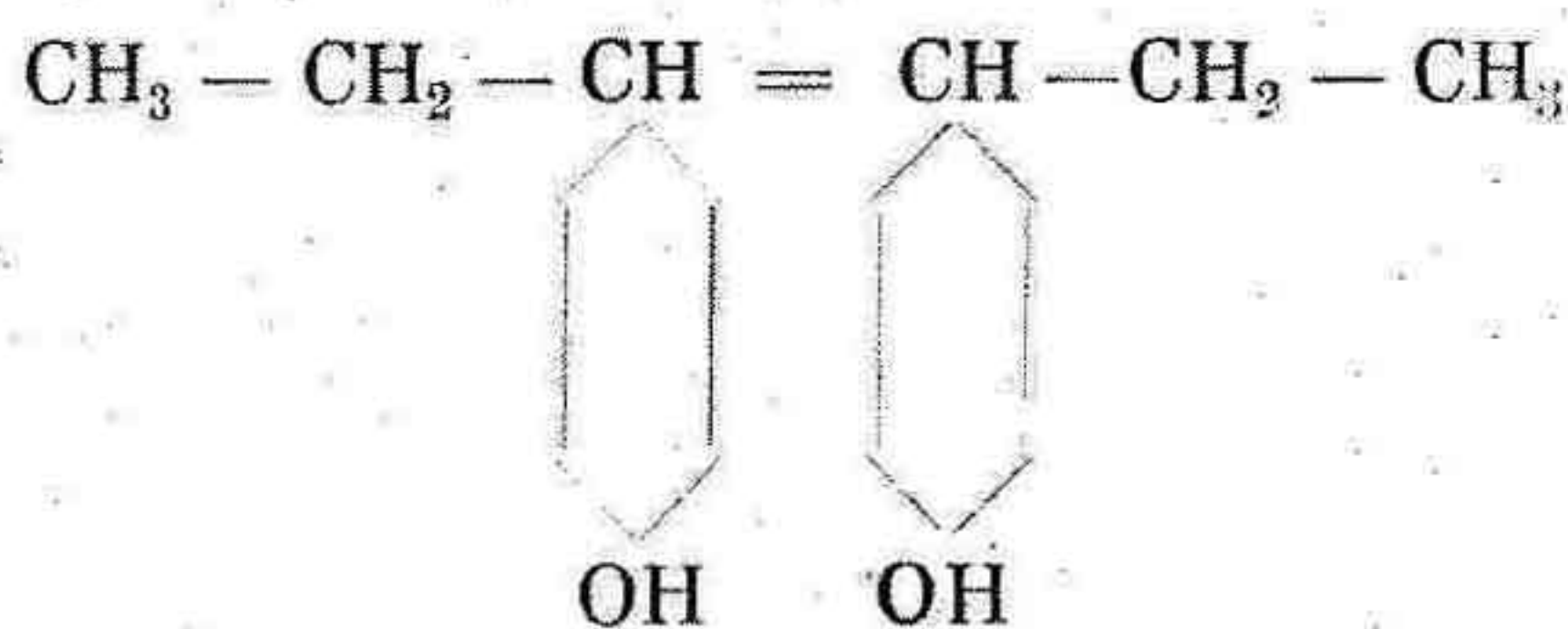
DODDS, GOLDBER, LAWSON y ROBINSON, en la misma serie de experiencias, ensayaron un derivado del butadieno: el dimetil-butadieno o exadieno.



DANSIL, MORELLI y SEMPRONJ determinaron la estructura química del producto acompañante como impureza del anol, en la obtención de este cuerpo a partir del anetol, era el dihidroestiboeltrol, al que dieron el nombre de "hexoestrol", y su fórmula desarrollada es:



Si consideramos la cadena acíclica en posición lineal, se ve que es un derivado del hexano o del difeniletano:

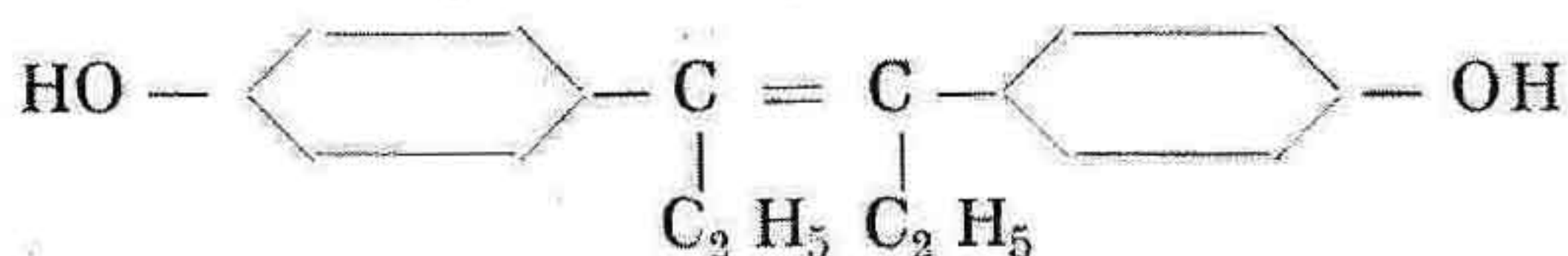


De interés para la química analítica de estos estrógenos es la reacción colorimétrica propuesta por DINGEMANSE para su caracterización; añadiendo unas gotas de una solución de pentacloruro de antimonio en cloroformo al 50 por 100 a unas gammas de dietilestilboestrol disuelto en cloroformo, se presenta una coloración rojofuchina.

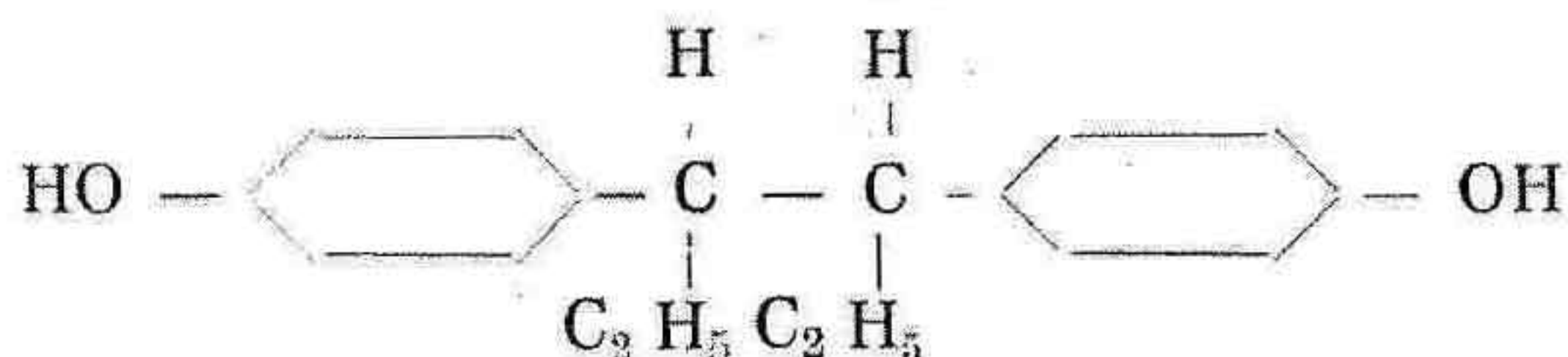
Hoy se puede aclarar la cuestión dentro del sin fin de cuerpos logrados con acción estrogénica.

Pueden admitirse los tres tipos estructurales siguientes para estos estrógenos de síntesis:

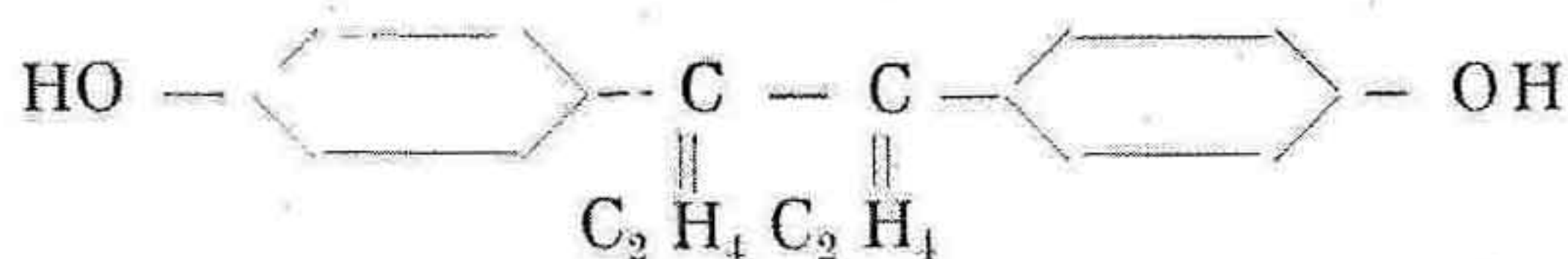
Estilbenos (Estilbestrol):



Hexestroles (Hexestrol):



Hexadienocompuestos:



Parece, pues, que dos grupos oxifenilos, unidos por un puente dicarbonado, al que van engarzados radicales etílicos o etilénicos, son fundamentales a estas acciones estrogénicas en los estilbenos sintéticos y cuerpos afines. Por esto se ha llegado a pensar si los estrógenos naturales no actuarían en el organismo bajo la forma contitucional con que se les conoce y aísla puros, esto es, bajo forma fenantrénica, sino después de haberse disgregado en núcleos parecidos a los obtenidos en los estrógenos de síntesis.

Hoy por hoy, *los mejor estudiados y conocidos son los estilbenos, y, sobre todo, el dietilestilbestrol.*

ORIGEN Y EFECTOS DE LOS ESTROGENOS

La foliculina es la hormona que en el organismo femenino gobierna el crecimiento y desarrollo del tracto genital, de los caracteres sexuales secundarios y de las características mentales y físicas propias del sexo. Su secreción parece iniciarse en el momento de la pubertad, cuando el ovario está adecuadamente estimulado por la hipófisis. Durante la infancia la secreción de foliculina, aun admitiendo que exista, no tiene efectos

fisiológicos, y si llega a tenerlos da origen a las pubertades femeninas precoces, de las cuales LENZ ha reunido 130 casos; HAYEN cita un caso de relaciones sexuales a los cinco años y medio; HALLER, el de una niña de ocho años cuyas relaciones sexuales con un tío suyo dieron lugar a un parto con feto muerto; y LUQUE BERTRAN describe el caso de una niña de cuatro años que menstrúa regularmente desde los tres años, con sus genitales externos, labios menores y mamas con aspectos de mujer adulta; el resultado positivo de las reacciones biológicas de Allen-Dolsy, de Ascreim-Zondek y la de comprobación de Allen-Dolsy, comprueban la existencia de hormona folicular. En el ovario existen numerosos folículos primordiales, alguno de los cuales han de sufrir la evolución necesaria para su maduración. En la pubertad, coincidiendo con ciertas alteraciones fisiológicas de la hipófisis, comienza a madurar uno de los folículos preformados y, conjuntamente, el óvulo en él encerrado. Se inicia el ciclo menstrual.

Al comenzar la evolución de un folículo el óvulo comienza a crecer y prolifera la capa de células granulosas, apareciendo el líquido folicular. Más adelante, en un punto de la capa de células de la granulosa, aparece un mamelón (*el cúmulos prolígerus*), en el centro del cual se encuentra el óvulo. Entonces sobreviene la ruptura folicular y, por tanto, la puesta ovular u ovulación. Esto ocurre, según OGINO, del décimosexto al duodécimo día antes de la menstruación en perspectiva; y según KNAUS, el décimoquinto día antes de la menstruación. (La ovulación sin menstruación es posible, como lo demuestra el hallazgo de cuerpos lúteos recientes en laparotomías de jóvenes que nunca habían menstruado, y el caso de aquellas mujeres que llegaron a ser madres sin haber observado jamás el período, o todo lo más con hemorragias vicariantes.)

Después el folículo se trasforma en cuerpo lúteo, previo paso por las siguientes fases: de proliferación, de florecimiento, y de regresión, que coincide con el comienzo de la menstruación o hacia el cuarto mes de la gestación si el óvulo ha sido fecundado.

Los folículos que no maduran sufren un proceso de atresia. Ya tenemos las fuentes de origen de las dos sustancias ac-

tivas que dominan el ciclo que se desarrolla en el endometrio: la hormona folicular (foliculina) y la hormona del cuerpo lúteo (luteína).

La hormona folicular es formada de un modo continuo durante todo el tiempo de la madurez sexual en los folículos, probablemente por la teca interna; y ciertamente también en aquellos numerosos folículos que no alcanzan el estado completo de madurez (folículos atrésicos).

El folículo, mientras está madurando, forma cada vez más hormona folicular, hasta que por la presión creciente de ésta sobreviene la ruptura del folículo, que deja en libertad un óvulo maduro, apto para ser fecundado.

De modo que el organismo está expuesto periódicamente a la influencia de cantidades crecientes de esta sustancia.

La maduración del folículo es provocada por el factor A gonadotropo del lóbulo anterior de la hipófisis.

El ciclo ovárico imprime una serie de modificaciones en el aparato genital, que en el útero se observan en su mucosa. En ésta, a partir de la hemorragia menstrual, comienzan una fase de regeneración y proliferación, que se corresponde con la fase de crecimiento y maduración folicular. A partir de la evolución, la mucosa uterina entra en la fase de secreción, fase premensual o pregavírica, preparándose para el anidamiento ovular. Se corresponde esta fase con la presencia del cuerpo amarillo en el ovario, y cuando no ha sido fecundado el óvulo y se inicia la regresión del cuerpo amarillo se produce el desprendimiento de la mucosa uterina con hemorragia: la menstruación.

Hay una estrecha relación entre el epitelio vaginal y el ciclo ovárico, y si efectuamos seriadamente frotis vaginales teñidos con hematoxilinaeosina o con el método de Giemsa-Romansky de una rata adulta, veremos las distintas fases del ciclo estral, en el que se pueden establecer cuatro estadios:

Primero. En el período de descanso o dioestrus, hay un gran predominio de leucocitos y escasas células epiteliales vaginales.

Segundo. En la fase de precelo o preoestrus, se observa

un predominio de células epiteliales con núcleo y desaparición casi total de leucocitos.

Tercero. En la fase de celo o estro, no se observa más que células epiteliales vaginales completamente queratinizadas, sin núcleo ("schollen" de ZONDEK).

Cuarto. En el metaestrus se encuentran leucocitos, células epiteliales nucleadas y células queratinizadas; éstas desaparecen rápidamente. En la hembra adulta castrada, los frotis vaginales muestran la fase de dioestrus.

La prueba de ALLEN y DOLSY, empleada en la valoración biológica de la foliculina, consiste en provocar la reacción vaginal correspondiente al celo en la rata o en el ratón hembra, castrados, mediante la inyección de ella, produciendo la descamación epitelial y el desprendimiento de los "shollen" o témpanos.

Esta reacción original de ALLEN y DOLSY ha sufrido modificaciones, pero sólo en los procedimientos extractivos y reparto de dosis, fundados en el mismo fenómeno; la reaparición de la fase de celo en la vagina de ratas o ratonas castradas, MAC PAIL emplea el útero en lugar de la vagina.

La valoración química, poco empleada, fué descrita primeramente por KOBER, habiendo sufrido numerosas innovaciones. Todas ellas se basan en reacciones coloreadas, que producen los estrógenos en presencia de los fenóles con el ácido sulfúrico.

Unidades.—Unidad rata es la cantidad mínima de estrógeno que, inyectada a una rata castrada adulta de 200 a 250 gramos de peso, en dosis fraccionadas durante seis días, provoca la reacción del estro.

La cantidad mínima para provocar en las mismas condiciones una reacción semejante en el ratón, se denomina unidad ratón.

La obtención de estrógenos cristalizados ha llevado al establecimiento, mediante un acuerdo internacional, de una unidad peso, que se denomina unidad internacional, y que equivale a una décima de gamma de estrona pura cristalizada.

Existe, finalmente, una unidad benzoica internacional, que es equivalente a una décima de gamma de benzoato de estradiol.

Las equivalencias de las diferentes unidades es la siguiente: una unidad rata=cinco unidades ratón=veinticinco unidades internacionales=cinco unidades benzoicas internacionales.

La unidad estrona es la décima de gamma (0,001 de miligramo). Tres unidades de estrona=una unidad rata. La unidad de estradiol es una décima de gamma.

Desde el punto de vista fisiológico, la hormona folicular es la que rige la primera fase del ciclo menstrual, principalmente la fase de regeneración y proliferación de la mucosa uterina. Prepara el terreno para la actuación de la hormona luteínica; no es capaz por sí sola de provocar un ciclo completo, como pretendían los autores de la escuela unicista, para los cuales bastaba el aumento o disminución de la foliculina para desarrollar las diferentes fases del ciclo.

Los efectos de la hormona folicular son los siguientes:

1.º Regula a través del diencéfalo la actividad del lóbulo anterior de la hipófisis: secreción de la hormona luteinizante, inhibición de la formación de la hormona de maduración del folículo y detención de la secreción de la hormona de la lactación ("prolactina").

2.º Favorece el crecimiento del útero, aumentando la disposición a sus contracciones.

3.º Aumenta la repleción sanguínea en la pelvis menor y en otras regiones vasculares (hiperemia).

4.º Favorece la curación de la herida menstrual y conduce al endometrio, a la fase de proliferación.

5.º Apoya a dosis pequeñas la acción de la luteína, pero a dosis algo grandes la inhibe.

6.º Impermeabiliza los capilares e influye también en el tono de las paredes vasculares.

7.º Aumenta el contenido en glucógeno del epitelio de la mucosa vaginal.

8° Favorece la formación del tejido de la glándula mamaria (sistema de los conductos lactíferos).

Es muy interesante la primera acción señalada, reguladora de la hipófisis, ya que ésta a su vez regula el conjunto endocrino.

Comparado con el carácter dominante de la hormona folicular, la hormona del cuerpo amarillo pasa a segundo término:

1.° Detiene la secreción de hormona luteinizante e impide con eso la ovulación.

2.° Disminuye el tono de los órganos genitales contráctiles, y con ello la disposición de las contracciones uterinas.

3.° Conduce al endometrio de la fase proliferativa a la secreción; y

• 4.° Toma parte en la formación del tejido de la glándula mamaria (sistema productor de la leche).

Prescindiendo del lugar de formación de la hormona folicular—pues hasta para los mismos que consideran que la foliculina no es una hormona del ovario propiamente dicho, y que sería un producto del metabolismo de todos los tejidos, el ovario intervendría en la acumulación, la transformación y la excreción de la hormona—, circula por la sangre y es eliminada después por la orina.

En la sangre se encuentran cantidades variables entre 0 y 100 unidades ratón por litro; el máximo de la concentración se encuentra en el momento de la ovulación, que, según BECLERC, es de 200-400 unidades internacionales. Durante el embarazo existe una verdadera inundación foliculínica, siendo preciso multiplicar por mil las cifras obtenidas del dosaje de la hormona en la sangre y en la orina de la mujer no embarazada para darse una idea de la tasa de la foliculinemia y de la foliculinuria en la embarazada.

En el curso de la gestación como fuera de ella, la orina es infinitamente más rica en foliculina que la sangre, existiendo un cierto paralelismo entre la cuantía de ambas, sin que este paralelismo sea constante. La eliminación de la foliculina pa-

rece hacerse a nivel de cierto dintel, variable en determinadas condiciones fisiológicas y patológicas.

Ya hemos visto que el máximo de foliculina en sangre corresponde a la mitad del intermenstruo, mientras que en la orina se alcanza días antes del menstruo.

Es normalmente excretada por la orina en forma de ácido glucorónicoestriol, en cantidad de 15-30 unidades ratón por litro, cifra que algunos elevan a 150; calculándose de 100 a 300 unidades ratón por litro la cantidad eliminada en un ciclo menstrual completo: en el final del embarazo se encuentran hasta 250.000 unidades ratón por litro (RUNGE).

En favor del papel que la foliculina pudiera tener en el desencadenamiento del trabajo del parto se puede citar el hecho de que en el octavo mes, de ese exceso de hormona que se produce, sólo un 1 por 100 se halla en estado libre y el 99 restante en estado combinado (insoluble en éter), habiendo un déficit de la hormona pura y activa (COHEN y MARRIAN); poco antes del parto se invierten las proporciones.

Respecto a la eliminación de la hormona folicular exógena es diferente, según su administración sea por vía oral o parenteral. La inyectada se elimina en la especie humana en un 3 por 100; en el mono, un 20 por 100, y en la rata, o por 100. Las heces contienen, aproximadamente, la mitad de la cantidad eliminada por la orina, y si se utiliza la vía oral se eleva a un 14 por 100, no hallándose hormona en la orina; si se administra en forma químicamente pura, su eliminación es muy pequeña.

Los estrógenos artificiales son eliminados por vía urinaria, comenzando su eliminación a las cinco horas de la inyección.

A los cuatro-cinco días se ha eliminado un 50-60 por 100 de la dosis inyectada. Esto indica la falta de efectos acumulativos.

Una parte de los estrógenos que el ovario segrega pasan directamente a la sangre, pero otra, al romperse el folículo, llegan al útero, donde son absorbidos para ingresar en el torrente circulatorio de esta manera indirecta. Esto es impor-

tante, porque las acciones de estas dos fracciones parecen ser diferentes. Así, por ejemplo, la acción de los estrógenos sobre el tiroides se pierde si el útero ha sido reseado. Del mismo modo debe desaparecer la acción hipofisaria, ya que si se quita el útero dejando los ovarios, éstos degeneran.

Se ha comprobado que el paso de los estrógenos a través del útero imprime a éstos ciertas modificaciones que los hace activos sobre el tiroides y la hipófisis. El útero desempeña, pues, un importante papel en el sistema hormonal sexual.

Pero es preciso tener en cuenta que si bien los estrógenos vertidos directamente en la sangre por el ovario es un ingreso constante, en cambio los procedentes de la ruptura folicular constituyen una oleada que ingresa en la sangre cada veintiocho días.

Habrà por tanto, una función vegetativa y otra generativa (SCHÖDER). La primera de ellas existiría, en mayor o menor grado, durante toda la vida. La segunda sólo en la época de la madurez sexual.

Los estrógenos que se encuentran en las heces parece ser que se trata de elementos allí llegados por la bilis; la bilis elimina abundantes estrógenos, pero una cantidad aún mayor se elimina en forma de ácidos biliares al ser destruidos los estrógenos en el hígado. Esto explica el porqué en las insuficiencias hepáticas hay una hipereliminación de éstos.

La estrona es inactivada principalmente en el hígado mediante un enzima específico que la transforma en estranediol A y B, y más tarde pasan al estado de ácidos biliares (ZONDEK y WESTERFEELD).

MARKER y sus colaboradores han demostrado que durante el embarazo la desintegración no es tan completa, lo cual, unido a la mayor producción, hace que haya una mayor eliminación urinaria.

La eliminación de los estrógenos artificiales (estilbenos) en el hígado se hace en forma de sulfoconjugados.

El metabolismo de los carbohidratos no parece modificarse esencialmente por las hormonas sexuales: SCHUMANN

comprobó que conducen al almacenamiento de glucógeno en el músculo, con preferencia en el miocardio.

SCHÖNE comprobó fuerte disminución del azúcar en la sangre y en la orina solamente con la combinación de la hormona folicular con la insulina en los casos de diabetes climática; la foliculina ahorra, pues, insulina.

En el mismo sentido, y para los estrógenos del grupo del estilbeno, se expresan los doctores ARMIJO VALENZUELA y GARCIA DE JALON, que en sus experiencias no han visto acción directa sobre la glucemia, digna de ser tenida en consideración, comprobando también un refuerzo en la acción de la insulina endógena y exógena.

SPIELGELMAN estudia la acción de la terapéutica estrógena en diabéticas, y a los dos meses de haber instituido el tratamiento estrógeno disminuye la dosis diaria necesitada de insulina en un 35 por 100.

Sobre la regeneración sanguínea y medula ósea no provocan trastornos ni la hormona folicular ni los estrógenos artificiales, pues aun cuando ARNOLD ha conseguido estos trastornos experimentalmente en perros, ha sido con dosis de 4-10 miligramos diarios de dietilestilbestrol, a los treinta-cuarenta días produce un estado semejante a la panmielotisis humana. Los estrógenos influyen en la regulación del cuadro hemático, con un ligero incremento, tanto de la serie roja como de la blanca.

Aunque ya en otros lugares de este trabajo se habla de los posibles peligros (tóxicos y carcinogenéticos) de la terapéutica por los estrógenos, diremos aquí algo sobre ello, después de haber hablado de sus acciones fisiológicas y farmacológicas.

MAZER e ISRAEL, con dosis elevadas de estrógenos—de 100.000 a 260.000 unidades rata—dadas en dosis repartidas en un período de dos o tres meses, no han visto alteraciones apreciables sobre el peso, metabolismo basal, la presión sanguínea, el recuento globular, el tiempo de coagulación y sangría y la química de la sangre y de la orina; señalan la posibilidad con estas dosis elevadas de una lesión ovárica indirecta.

ta por inhibición de la función gonadotropa del lóbulo anterior de la hipófisis, y una inhibición de la función diabetógena de la hipófisis.

GEIST y SALMON, con dosis hasta de 53.400.000 unidades internacionales, han establecido que no existe ninguna justificación para el temor de que la terapéutica estrogénica pueda causar el carcinoma genital.

Los trabajos de HANS LETTRE (1944-45) han demostrado que los hidrocarburos cancerígenos aromáticos se encuentran entre aquellos que son asimétricos, pero no la asimetría corrientemente entendida en Química (carbonos asimétricos), sino en cuanto que su fórmula desarrollada no pueda dividirse en dos mitades simétricas por medio de una línea media.

KREITMAIR y SIEZKMANN, utilizando en sus pruebas perros de pequeño peso ("foxterrier" de 10 kilogramos), no vieron graves consecuencias con 300 miligramos de estilbeno por vía subcutánea, lo que supone unos 3.000.000 de unidades rata de foliculina.

Por tanto, los peligros que se pueden presentar es con amplitud en el tratamiento y con magnitud en las dosis.

FUNDAMENTOS DEL TRATAMIENTO HORMONAL

Uno de los factores que gobiernan el conjunto de acciones del sistema vascular periférico es el hormonal, y, dentro de él, son precisamente las hormonas sexuales las que de un modo probablemente mucho más intenso que el hasta ahora supuesto, intervienen en este gobierno, en el sentido de dilatación vascular y aumento de la permeabilidad.

Demostrativo de esto es la mayor tendencia a sangrar durante la menstruación, la positividad del signo de Rumpel-Leede por esta época y las variadas anomalías irrigatorias durante la gravidez y el climaterio.

RATSCHOW señala los éxitos en los tratamientos de procesos ulcerosos mediante las hormonas sexuales, aparte de

poder compensar los espasmos vasculares con gangrena producidos por la ergotamina mediante su administración.

Otro hecho que corrobora los éxitos apuntados por RATSCHOW es el que en las enfermas de estomatitis ulcerosa coincide la agudización de su afección poco tiempo antes del comienzo de la menstruación, es decir, cuando hay carencia de foliculina, por estar entonces actuando la luteína.

Ya señaló STEINBACH que la acción hiperemiante de la foliculina no se limita al tracto genital, sino que alcanza a la totalidad del organismo.

Estudios de KOHNERT mediante el microscopio capilar, demuestran el aumento de temperatura de la piel, del número de capilares, dilatación de los mismos y mayor rapidez de la corriente sanguínea, siendo posible curar o mejorar procesos circulatorios periféricos, como la claudicación intermitente y la endoangitis obliterante, con los estrógenos sintéticos.

RATSCHOW y STECKNER suponen que el aumento de aflujo sanguíneo que producen las hormonas sexuales—sobre todo las femeninas—, se debe a una liberación de la acetilcolina (1).

Ya decíamos antes que la necrosis ergotamínica de la cola de rata se evita con la administración de las hormonas sexuales. Pequeñas cantidades de adrenalina acentúan el tiempo y la extensión de la necrosis. Las hormonas sexuales no tienen casi eficacia sobre la necrosis ergotamina-adrenalínica. El estrógeno sintético dioxi-dietil-estilbeno protege la mayor parte de los animales. La eupaverina, la atropina, la histamina, la vasopresina, no impiden, por el contrario, la necrosis ergotamínica.

La acetilcolina tampoco impide la necrosis ergotamínica si la inyección se realiza en el dorso o en la piel del abdomen

(1) Dato importante, ya que la transmisión del impulso nervioso es un proceso electroquímico con liberación de acetilcolina. Acetilcolina que se forma por un enzima, la colinoacetilasa, a expensas del radical acético, del ácido pirúvico y en presencia de la vitamina B. Una vez terminado el cometido de la acetilcolina, ésta se desdobla en acético y colina por otro enzima: la colinesterasa.

del animal, pero sí en casi todos los animales si la inyección se hace directamente en el lugar de la necrosis.

La administración simultánea de acetilcolina y vitamina B¹ protege contra necrosis ergatomínica en todos los casos, y casi en todos los casos de necrosis ergotaminoadrenalínica.

ARNDT y FRÖHLICH comprobaron el beneficioso efecto de la foliculina en los estados angioespásticos cutáneos;— SCHILLER demostró experimentalmente que su administración descendía la presión capilar de 50 a 100 milímetros de agua (1). El dolor menstrual es producido por el factor vascular a través del vasoespasmo, y buena prueba de ello es la reconocida eficacia de los estrógenos en el tratamiento de la dismenorrea.

REYNOLDS y FOSTER comprueban la acción de los estrógenos sobre el sistema vascular periférico por un marcado incremento en el volumen de los dedos tras la administración de aquéllos, no observando aumento apreciable de temperatura, llegando a la conclusión de que las sustancias estrógenas dilatan los pequeños vasos de la piel.

Tan interesante es la acción de las hormonas sexuales sobre el sistema cardiovascular que dió origen en los principios del estudio de investigación de estas hormonas, al establecimiento de la hipótesis de que todas sus acciones serían debidas, en mayor o menor grado, a una hiperemia reaccional. Hiperemia que hoy se sabe abarca a todos los órganos y tejidos, aumentando la circulación en volumen y en velocidad de un modo sorprendente.

La circulación más abundante se observa en los vasos de la piel, del cerebro y del corazón, mientras que la hiperemia esplácnica, según las investigaciones más recientes, quizá sólo sea un fenómeno pasivo. La confirmación de este hecho atribuye a las hormonas sexuales una acción sobre la distribución sanguínea que, en cierto modo, obedecería a la ley de

(1) FRANKE emplea el aparato de V. BORBELY para la determinación de la resistencia capilar, que en el brazo es de 14 a 10 milímetros de mercurio y en la región supraclavicular de 20 a 25. La relación entre ambos valores es la resistencia capilar, y es de 0,6-0,7.

Dastre-Morat. Esta dice que el sistema vascular de la piel, los vasos coronarios y los del cerebro reaccionan de una forma consecuente, mientras que los vasos esplácnicos se comportan de un modo contrapuesto.

El sistema vascular periférico tiene a su cargo la nutrición de los tejidos bajo la variación continua de sus requerimientos, el mantenimiento de las condiciones vitales de temperatura local, la creación de las fuerzas inflamatorias en las zonas dañadas y la regulación compensadora en el conjunto del organismo de las oscilaciones de temperatura.

Una de las primeras objeciones que se ha puesto a la terapia por los estrógenos es que al emplearlos en el hombre se iría contra natura, al aplicar a éste la hormona femenina, pero el hallazgo de ésta en la orina del hombre y aun en el testículo, echa por tierra este obstáculo. VARANGOT dice que si las hormonas sexuales hubieran sido descubiertas en un orden inverso, habría sido muy difícil el clasificar a la foliulina como la hormona sexual femenina.

Esto ha dado lugar al establecimiento de un cociente hormonal para indicar la relación entre los andrógenos y los estrógenos, que, según GALLACHÈR, es de 7-6.

MÉTODOS PARA LA HIGIENIZACIÓN DE LOS UTENSILIOS EN LOS RESTAURANTES

El autor presenta los resultados de una encuesta realizada en varios restaurantes y cantinas de una ciudad del Este de los Estados Unidos, en que se realizaron contajes bacterianos de los platos, tazas, cucharas, tenedores y vasos de cerveza. La numeración más baja obtenida fué de 2.800 en las cucharas de ocho heladerías; el más alto fué de 7.000.000 en vasos de cerveza en diecinueve cantinas. Cada cifra representa un promedio de frotos de diez utensilios, usando para el cultivo placas de petri con agar-sangre (conejo). Estas cifras son superiores a los 100 organismos "standard" por superficie de utensilio y demuestran la necesidad de mejorar los métodos de lavado de los platos. Una solución del problema consistiría en recomendar a los restaurantes que tuvieran suficientes platos para atender ampliamente el servicio durante las horas más ocupadas, sin verse obligados a lavar rápidamente y sin cuidado los platos y vasos. (Andrews, J.: *Pub. Health Rep.*, 1.103; 25 agosto 1944.)

Per Med. Esp.