

# ENDOCRINOLOGÍA Y CORRELACIONES ENDOCRINAS DE LAS GLÁNDULAS GENITALES DESDE EL PUNTO DE VISTA FARMACÉUTICO

Discurso leído por el

EXCMO. DR. D. LUÍS PÉREZ DE ALBÉNIZ

Académico de Número,

en la Solemne Sesión Inaugural de Curso 1945-1946

el día 16 de diciembre de 1954,

EXCELENTÍSIMO SEÑOR:

SEÑORES ACADÉMICOS:

SEÑORAS, SEÑORES:

Uno de los académicos más modestos de esta Corporación, ofreciendo su aportación a la labor científica de esta Real Academia de Farmacia, ha sido encargado de desarrollar el discurso reglamentario correspondiente a la apertura del curso académico actual.

Tarea grande es para nosotros la empresa, pero contando con vuestra benevolencia ocuparé vuestra atención para mostrar la complejidad de conocimientos del farmacéutico como naturalista, como químico y como biólogo, que le permiten ejercer con toda competencia y autoridad su profesión, fabricando medicamentos, misión que por los derechos y prerrogativas de su título universitario es exclusivamente suya, a pesar de las elásticas interpretaciones que en merma de sus privilegios se dan en estos últimos tiempos.

Nosotros venimos hoy a esta sesión a realizar el acto de afirmación de esos derechos de nuestra querida profesión, y eligiendo un tema dentro de la Endocrinología, exponer el de la "Endocrinología y correlaciones endocrinas de las glándulas genitales desde el punto de vista farmacéutico", tema que, aunque muy tratado, como todos los de endocrinología, por su complejidad y por el interés que suscita a profesionales y a profanos, lo hemos elegido para mostrar la competencia del farmacéutico en cuestiones biológicas.

Ahora bien: hemos de tener entendido que nosotros siempre respetaremos lo que consideramos propio de otras profesiones, y por igual razón reclamamos igual respeto para la nuestra, y cuando mostremos en nuestro discurso asuntos pertenecientes a otras, sólo será para demostrar que el farmacéutico precisa estar enterado de ellos para el mejor conocimiento y desempeño de su profesión, que es la de preparar medicamentos, y debe, por lo tanto, tener conocimientos de esta índole, ya que de lo contrario se convertiría en un mozo de laboratorio ilustrado, que no sabría por qué ni para qué hacía los medicamentos.

Es decir, que los médicos y veterinarios, con sus clínicas y laboratorios, deben tratar de curar a sus enfermos y de acercarse lo más posible al eterno secreto de la vida y de la muerte, y nosotros, en nuestros laboratorios de investigación y de producción de medicamentos, en este caso endocrinos, prepararlos, ensayarlos y valorarlos.

Es preciso que el farmacéutico, dejando a un lado su modestia, utilice sus profundos conocimientos de técnica farmacéutica y los que precise de las ciencias auxiliares, sean de la procedencia que sean, para que, elevando su "complejo de superioridad" en biología, sea el más competente en la preparación de toda clase de medicamentos, incluso los biológicos, sin ayudas ni tuteladas interesadas.

Para que nuestro discurso resulte más breve y conciso, no detallaremos procedimientos de obtención de productos endocrinos, ensayos ni valoración, etc., y sólo mencionaremos la bibliografía más interesante al final de nuestro discurso.

## **ENDOCRINOLOGÍA Y CORRELACIONES ENDOCRINAS DE LAS GLÁNDULAS GENITALES DESDE EL PUNTO DE VISTA FARMACÉUTICO**

Existen en el cuerpo unos órganos denominados glándulas, formados por una reunión de células, que transforman las sustancias contenidas en la sangre y en la linfa que las rodean en compuestos determinados, que después, en diversas partes del organismo, producen una o más funciones biológicas.

Según su disposición, estas glándulas son de dos tipos: unos contienen un conducto por el que vierten sus secreciones a determinados órganos (lagrimal, sudorífica, gástrica, biliar, etc.); otras no tienen conducto, son *endocrinas* y su secreción interna se libera directamente a la sangre o a la linfa que las circunda o atraviesa.

Estas secreciones internas contienen sustancias químicas, que Bayliss y Starling han llamado hormonas, que significa excitar por el efecto que producen sobre otras glándulas, órganos o sistemas del cuerpo; y así como las glándulas con conducto para la secreción externa se cuentan por millones, las de secreción interna, o *glándulas endocrinas*, apenas llegan a una docena, a pesar de lo cual se destacan por la importancia y complejidad de sus efectos.

Del mismo modo que existe una correlación funcional del sistema nervioso, existe otra correlación funcional del sistema endocrino, y ambos sistemas se influyen mutuamente entre sí.

En el sistema nervioso podemos considerar dos partes: la central (cerebro, cerebelo, bulbo y médula) y la periférica, en la que distinguiremos el sistema nervioso somático de los movimientos voluntarios, y el sistema nervioso autónomo o involuntario de la vida vegetativa.

El sistema nervioso autónomo (involuntario) consta de dos partes, que contribuyen a su equilibrio o regulación, por una especie de acción contrapuesta: la porción simpática o *sistema nervioso vegetativo simpático*, y la porción parasimpática, o *sistema nerviosos parasimpático o vago*.

A su vez, debido a la *correlación funcional del sistema endocrino*, el funcionamiento de cada una de sus glándulas no es independiente de las demás, todas trabajan coordinadamente, constituyendo el sistema *endocrino* o *incretor*. La experimentación farmacológica y la clínica nos muestran las *correlaciones endocrinas* que existen entre las glándulas de secreción interna.

Las correlaciones endocrinas se muestran esquemáticamente en el siguiente grabado

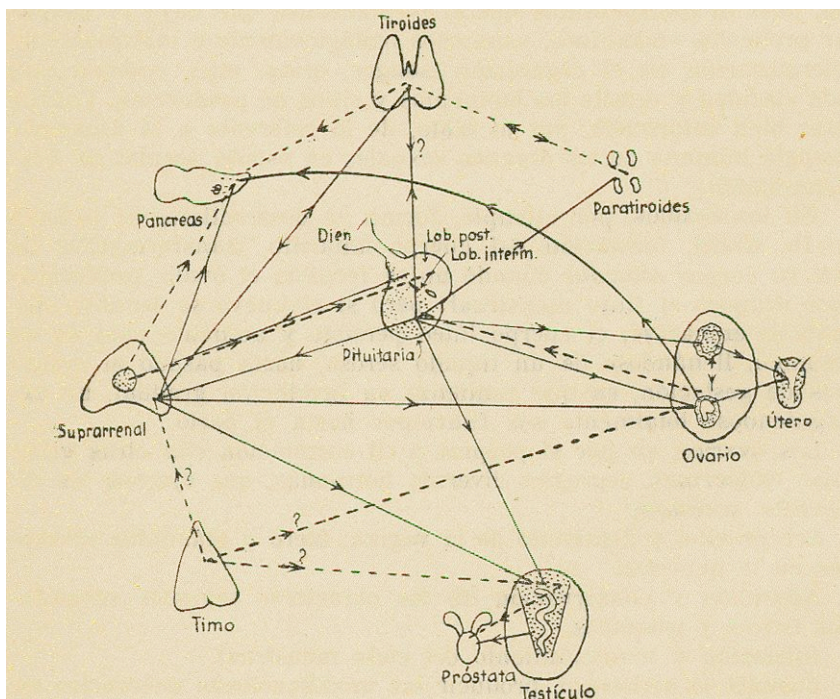


Diagrama ilustrador de las más importantes correlaciones endocrinas. Las líneas continuas indican sinergia o estímulo. Las líneas punteadas indican antagonismo o inhibición. Las flechas señalan la dirección de cada reacción. Los interrogantes indican posibilidades sin prueba confirmada.

Para mayor claridad de nuestra tesis, dividiremos los conocimientos de endocrinología referentes a las glándulas sexuales que interesan al farmacéutico en los tres grupos siguientes:

Grupo 1º: *Anatomo-histo-fisiología normal de las glándulas sexuales.*

Grupo 2º: *Química, obtención y valoración de las hormonas sexuales.*

Grupo 3º: *Correlaciones endocrinas, e hipo o disfunciones de las glándulas sexuales, y su farmacología hormonal.*

## GRUPO 1º: ANATOMO-HISTO-FISIOLOGÍA NORMAL DE LAS GLÁNDULAS SEXUALES.

El contenido de este grupo nos informa acerca de la fisiología normal del sistema sexual endocrino y de sus relaciones endocrinas más importantes con las demás glándulas inductoras del organismo, pues es indispensable que el farmacéutico que haya de preparar productos endocrinos, valorarlos biológicamente o interpretar su determinación en el organismo (sangre, orina, etc.), conozca con toda claridad y detalle los momentos y sitios de producción. Deberá estar bien informado, por lo tanto, de lo referente a la anatomo-biología humana de los órganos sexuales en estado normal de funcionamiento.

En los OVARIOS, por ejemplo, forma de desarrollarse el folículo de De Graaf, formación del cuerpo amarillo, transformación de éste en *corpus albicans* cuando no se fecunda el óvulo, produciéndose después el flujo menstrual; pero si el huevo se fecunda durante el embarazo, el cuerpo lúteo persiste y aumenta más de su volumen, llenándose de un líquido seroso, hasta pasado el quinto mes de gestación, en que comienza su involución gradual, no extinguiéndose totalmente sus funciones hasta el parto.

Los ovarios, ya por sí propios o en correlación con otras glándulas endocrinas, segregan diversas hormonas, que ejercen las siguientes acciones:

Crecimiento y desarrollo de la vagina, útero y glándulas mamarias en la pubertad.

Aparición y conservación de los caracteres sexuales secundarios físicos y psíquicos.

Iniciación y mantenimiento del ciclo menstrual.

Durante el embarazo, producir las modificaciones necesarias en el cuerpo para la nidación, formación placentaria y preparación de las glándulas mamarias para su secreción láctea.

Inhibición de las hormonas gonadotrópicas de la hipófisis anterior.

Para comprender cómo realizan las misiones anteriores las hormonas ováricas, se las distribuye en los dos grupos siguientes: 1º. Estrina, 2º. Progestina.

1º. La *estrina (foliculina)*. -Se considera que es la hormona producida en el folículo, que gobierna el crecimiento y desarrollo del tracto genital, de los caracteres sexuales secundarios y de las características físicas y mentales del sexo femenino.

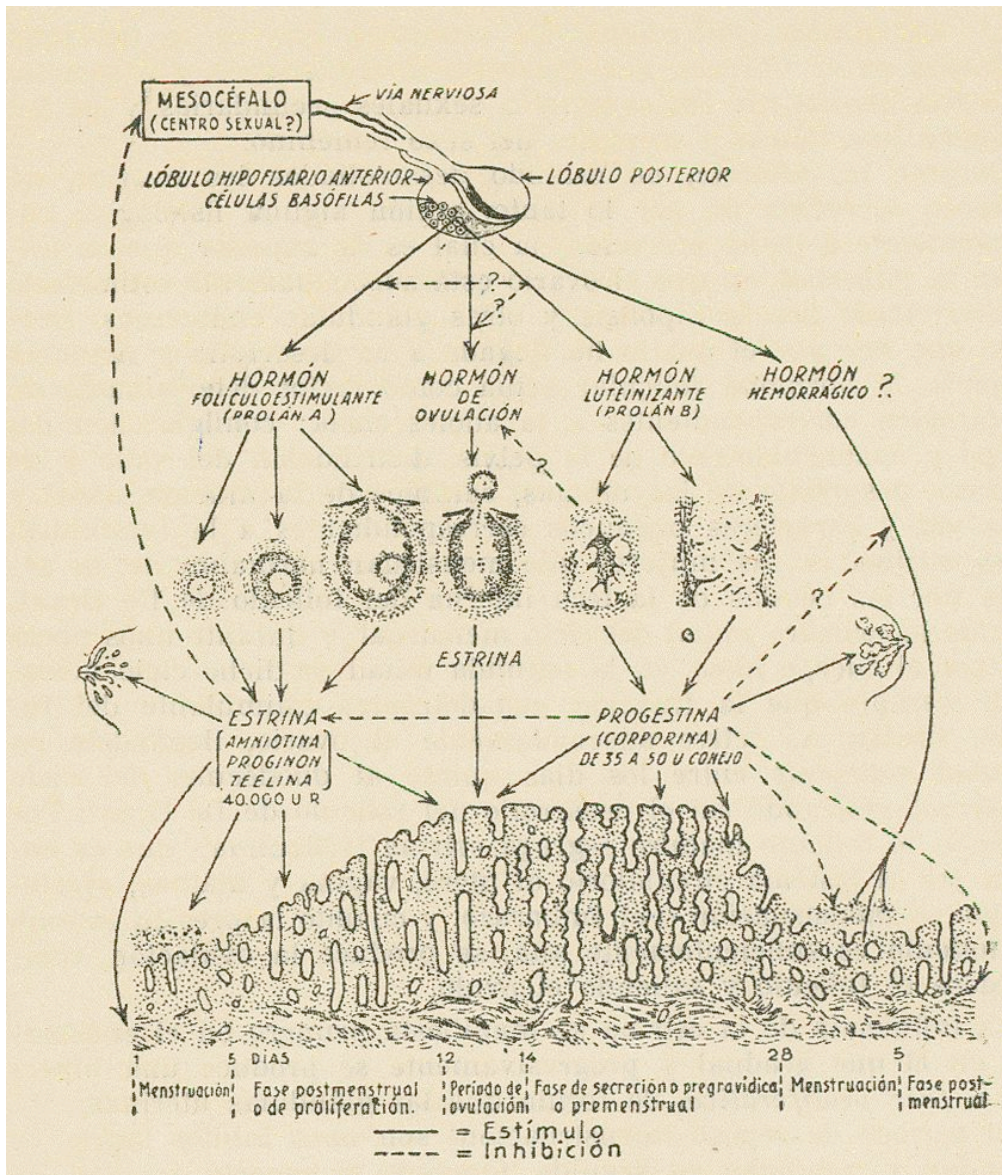
Durante la infancia, no estando desarrollados los ovarios, no producen secreción ni, por lo tanto, acción alguna fisiológica correspondiente a dicha secreción, la cual es de suponer que se inicie en la pubertad, en que el ovario está adecuadamente estimulado y desarrollado por la hipófisis y otras glándulas endocrinas. Después, una vez que el ovario ha llegado a su desarrollo y madurez completa, la hormona folicular actúa como factor determinante de los cambios correspondientes a la adolescencia: configuración del cuerpo y ensanchamiento de la pelvis, distribución del vello y de la grasa, desarrollo de las mamas, cambios de la mucosa nasal y de la voz y caracteres psíquicos correspondientes a la feminidad.

La estrina, en las mujeres que menstrúan normalmente, se segrega por las células de la teca interna del folículo de De Graaf, durante la primera mitad del ciclo menstrual, y durante unos pocos días por el cuerpo lúteo, en la segunda mitad de dicho ciclo menstrual, siempre que la fracción gonadotrópica estimulante del folículo, Prolán A, active adecuadamente el ovario, llegando a cantidad suficiente entre los días quinto al duodécimo del ciclo menstrual, iniciando así el desarrollo del folículo de De Graaf. Por su parte, el folículo maduro segrega estrina (foliculina),

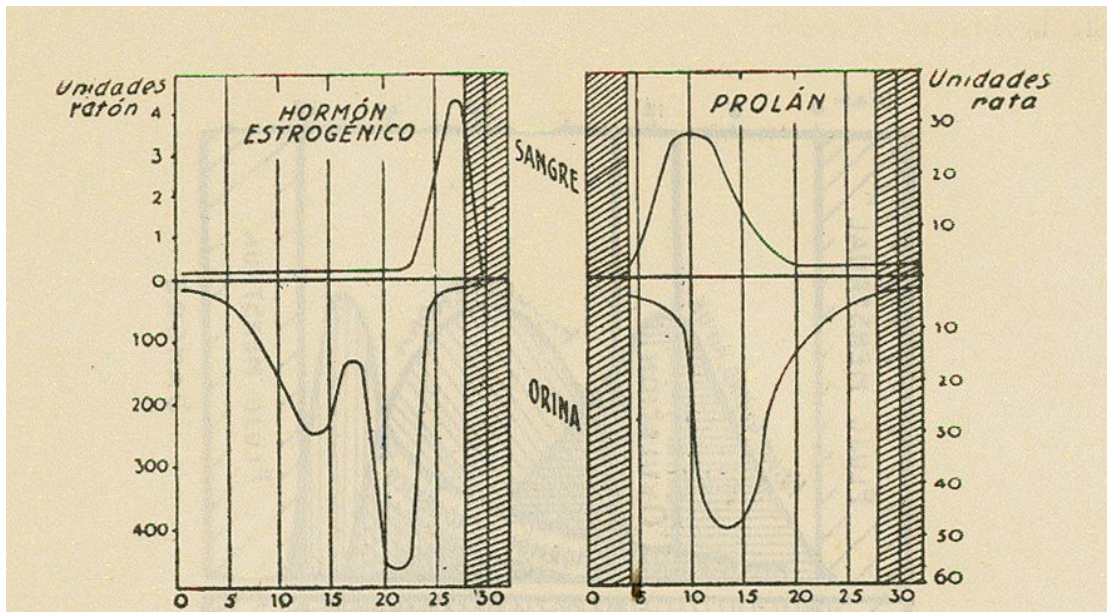
que es enviada por el sistema circulatorio al útero, vagina y mamas, afectadas por la menstruación o el embarazo, y cuando la presión interna del folículo es suficientemente alta, se produce la ovulación, rompiéndose el folículo y saliendo el óvulo.

La influencia de la estrina se manifiesta primero en el endometrio, en el que gradual y progresivamente se produce una hiperplasia, *fase proliferativa*, de forma que las glándulas uterinas, que en el periodo de reposo (menstruación) son unos tubitos lacios, se agrandan y ramifican en seguida, tomando el aspecto de sacacorchos, en las proximidades de la ovulación, y a continuación de esta entran en su *fase secretoria* bajo la influencia del cuerpo luteo.

En la segunda mitad del ciclo menstrual sigue segregándose la estrina, pero no se manifiesta su acción hasta el veinticuatroavo día del ciclo, en que deja de predominar la progesterona u hormona luteinica y asciende rápidamente la cantidad de foliculina, que espesa las mucosas uterina y vaginal y aumenta la capacidad de contracción uterina.



La proporción relativa de las hormonas gonadotrópica hipofisaria (Prolán), de la estrogénica (foliculina) y de la lutéinica (progesterona), que se encuentran en la sangre y en la orina, durante la menstruación normal de la mujer, se muestran gráficamente en la figura siguiente:

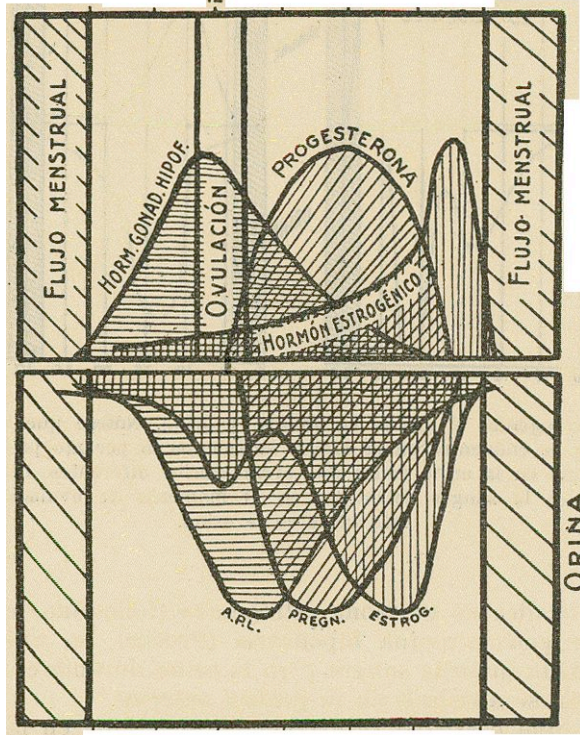


Hormón estrogénico y prolán en sangre y orina. Nótese que el hormón estrogénico se encuentra en la sangre solamente en periodo premenstrual, mientras que la orina acusa dos promontorios diferentes. El prolán se encuentra en la sangre solamente en el momento de la ovulación y algo más tarde en la orina.

Las cantidades de hormona estrogénica (foliculina) en unidades ratón, y de gonadotropina hipofisaria (Prolán), en unidades de rata, que se encuentran en la sangre y en la orina durante el ciclo menstrual normal, se aprecian en la gráfica anterior.

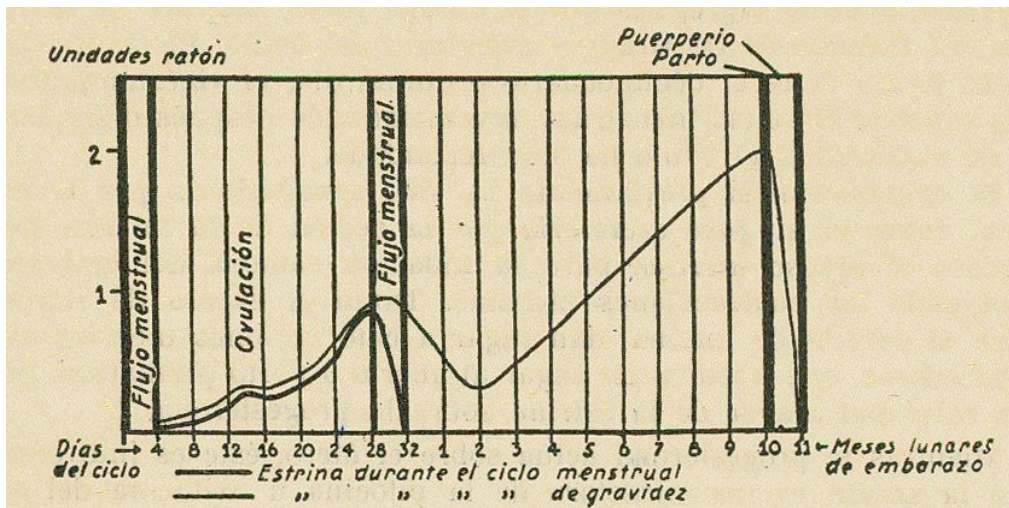
La foliculina o estrina se excreta normalmente en la mujer por la orina, en la proporción de 15-80 unidades ratón por litro, de forma que resulta sospechoso si dicha proporción pasa de 100 unidades, que esto sólo ocurre tres a seis días antes de presentarse la menstruación, en que puede llegar a eliminarse por litro de orina 400 unidades ratón, habiendo sufrido un pequeño aumento la eliminación de la foliculina por la orina (20-30 unidades ratón por litro), trece a diez y seis días antes del comienzo del flujo menstrual, calculándose que durante un ciclo menstrual completo se elimina por la orina más de 15000 unidades ratón por litro, en forma de ácido glucorónico de estriol.

En la sangre la estrina sigue una marcha semejante, si bien no se puede apreciar como en la orina, especialmente durante la ovulación, pues con los métodos actuales de valoración no es posible apreciarla hasta la última semana del ciclo menstrual, en que la sangre llega a contener 1-2 unidades ratón en 40 c.c. de sangre. Durante el flujo menstrual, la estrina eliminada por esta sangre se hace a una concentración quince a veinte veces mayor que la de la sangre venosa.



Ciclo hormonal en la mujer que menstrúa normalmente. Obsérvese el ascenso súbito del hormón estrogénico en sangre inmediatamente antes de la menstruación y el subsiguiente descenso brusco. En la orina se produce una elevación análoga casi en el mismo momento (de uno a tres días antes) y una adicional, menos pronunciada, que coincide con la ovulación. El hormón gonadotrófico hipofisario acusa un aumento simple en sangre y orina en el momento de la ovulación. La curva correspondiente a la progestina en sangre se basa sólo sobre probabilidades. No se ha demostrado todavía su presencia en la sangre y se la encuentra en la orina en forma de pregnandiol.

Durante el embarazo, la concentración de la orina en estrina sigue subiendo, de 1000 a 3000 unidades ratón por litro de orina, que tiene el primer mes, a 5000 en el tercero y 10000 al terminar el embarazo, bajando rápidamente la concentración de estrina en la orina de 30-80 unidades ratón a los diez días del parto.



Curva correspondiente al contenido de hormón estrogénico en sangre durante un ciclo menstrual durante un embarazo normal. En el gráfico menstrual los máximos valores, hasta llegar a una unidad ratón en 40 centímetros cúbicos de sangre, coinciden con los seis días que preceden al principio de la menstruación; a continuación se produce un descenso brusco debido a la pérdida que acompaña a la expulsión sanguínea menstrual. Durante el embarazo el valor máximo se observa en el momento del parto y a continuación se registra también un descenso puerperal brusco. Se nota asimismo una disminución durante los dos meses primeros de la gestación debido a excesos de excreción. En la curva de embarazo no se toman como medida las unidades ratón.

En la *sangre* sufre la *estrina* un aumento similar, pero en cantidad mucho menor que en la orina, llegando a la concentración de 1000 unidades ratón por litro de sangre, concentración que baja bruscamente inmediatamente después del parto o de muerte prematura del feto, lo cual tiene una gran importancia práctica, ya que los valores elevados de la estrina y el prolán urinarios, característicos del embarazo, pueden permanecer invariables después de la muerte del feto, siendo entonces una señal positiva de la muerte fetal o del aborto inadvertido el descenso de estrina hemática. La falta de estrina incapacita al útero para contraerse y expulsar el feto muerto o tejidos residuales de un aborto malogrado, lo que se consigue administrando la cantidad de estrina adecuada, lo que no debe hacerse para provocar el aborto mientras el feto vive, pues además lo impide la progesterona producida durante el embarazo, y que disminuye al término de él, en cuyo momento surgen las contracciones uterinas y el parto, por la acción de la estrina y de la hormona oxicítica del lóbulo posterior de la hipófisis.

2°. *Progesterona (luteína)* u *hormona del cuerpo lúteo* – Es la hormona ovárica segregada por el cuerpo lúteo, después de la rotura del folículo de De Graaf y la expulsión del óvulo. El cuerpo lúteo se forma entre el décimo cuarto o quinto día, al vigésimo primero o segundo del ciclo menstrual, involucionando después o siguiendo en aumento si el óvulo ha sido fecundado.

El endometrio, si previamente ha sido sensibilizado por la estrina, entra en su *fase secretora* por la acción de la luteína que procura el *reposo uterino*, para la nidación cómoda del embrión, inhibiendo las contracciones uterinas. Tanto el exceso de estrinas como el defecto de luteína dan lugar a contracciones uterinas entorpecedoras, que pueden dar lugar al aborto o parto prematuro, por una actividad mayor de la estrina sobre la progesterona.

Mientras la progesterona actúa sobre el útero, este es indiferente a la acción excitocontractora de la pitocina u oxicina del lóbulo posterior de la hipófisis, por lo que durante el embarazo o el pseudoembarazo la pituitrina (extracto total del lóbulo posterior de la hipófisis) o la oxicina no provocan el aborto, hecho que se utiliza para la *prueba de la actividad de la progesterona*, suspendiendo una tira de útero de cavia en suero Ringer y agregando porciones determinadas de progesterona y de pituitrina. La no contracción del útero muestra, que la progesterona es activa al neutralizar la acción contráctil de la pituitrina sobre el útero.

Tanto la estrina como la progesterona actúan sobre la glándula mamaria, la primera estimulando el desarrollo de los conductos y la segunda el de los acinis, elementos fundamentales para la futura lactación.

Cando durante el ciclo menstrual no se fecunda el óvulo, el cuerpo lúteo involuciona, y al cesar de producirse la progesterona, la estrina produce contracciones uterinas al final del ciclo menstrual, desprendiéndose en masa el endometrio en casi su totalidad, dando lugar al flujo sanguíneo menstrual durante tres a cinco días; por el contrario, si el óvulo se fecunda, persiste el cuerpo lúteo y por lo tanto, la secreción de progesterona, que *inhibe la ovulación siguiente*, y que hace refractario al útero contra la acción contractora de la estrina y de la pituitrina, permitiendo al embrión desarrollarse sin dificultades. Pero la producción de progesterona ha de ser en la proporción debida, ya que si lo es en *cantidad insuficiente*, al predominar la estrina se producen las contracciones antes del término del embarazo, y con ello la muerte del embrión y el aborto precoz; y, por el contrario, si la progesterona se produce en exceso, se retarda el parto; o si no, o si no hay embarazo y prosigue la producción de progesterona ( quiste del cuerpo lúteo) se inhibe la ovulación, y permaneciendo el endometrio en fase secretoria, se produce la amenorrea.

La progesterona se excreta por la orina, en la segunda mitad del ciclo menstrual, en forma de *pregnandiol*, en la proporción de 5-40 miligramos por día, suspendiéndose esta excreción dos a tres días antes de comenzar el flujo menstrual. Durante el embarazo se encuentran grandes



cantidades de pregnandiol en la orina, índice de la actividad y grado de la misma, del cuerpo lúteo, según la cantidad de pregnandiol eliminada.

La progesterona como tal sólo se halla en pequeñas cantidades en el cuerpo humano, incluso durante el embarazo; únicamente la *placenta humana* la contiene en abundancia, sobre todo durante los meses sexto a octavo, inclusive, del embarazo, Antes del sexto mes la cantidad de progesterona es muy pequeña, y en el último mes su proporción declina para dejar actuar a la estrina y a la pituitrina en el momento del parto, de forma que cuando el embarazo se prolonga, la placenta contiene un exceso de progesterona, De la *corteza suprarrenal* se ha aislado en grandes cantidades la progesterona, siendo segregada por la suprarrenal en cantidades desacostumbradas en los casos de virilismo.

El *prolán sanguíneo* no se puede poner de manifiesto hasta después de los ocho o diez días de empezar el flujo menstrual, en la proporción aproximada de una unidad rata en 40 c. c. de sangre. En la *orina* sólo se encuentra durante la ovulación (días once a catorce del ciclo), en la proporción de 5-25 unidades rata en la orina de veinticuatro horas.

Todas las variaciones que se produzcan en el ciclo menstrual, ya sea por aceleración en su frecuencia, o, al revés, por su prolongación (escasez o aceleración del flujo menstrual), suelen deberse a trastornos de la secreción ovárica o hipofisaria, siendo de gran importancia para su diagnóstico y tratamiento la valoración de las hormonas sexuales e hipofisarias en la sangre y en la orina, que indicará, con la hormona que falte (estrina o prolán), la glándula que está enferma.

En la amenorrea su pronóstico es desfavorable cuando en el análisis de la sangre o de la orina no se observan las subidas o bajadas del ciclo estrínico, pudiendo constituir las cantidades de estrina y prolán encontradas excelentes guías para apreciar el funcionalismo del ovario y de la hipófisis. El aumento de estrina puede ser debido a un estímulo excesivo de la hormona hipofisaria (prolán), a una ligera hiperactividad o a un quiste folicular, observándose también este aumento en el embarazo, o unido a manifestaciones de masculinización en la hiperplasia córticosuprarrenal.

La secreción insuficiente de estrina puede ser debida a una función defectuosa de la hipófisis, o a insuficiencia folicular, difereciándose estos dos procesos porque en el primer caso no se encuentra prolán si hay insuficiencia hipofisaria, y en el segundo, cuando el ovario es el afectado, se encuentran grandes cantidades de prolán.

El prolán B, u hormona luteinizante del lóbulo anterior de la hipófisis, que se produce en grandes cantidades durante el *embarazo*, y la progesterona segregada por el cuerpo lúteo, que inhibe las contracciones uterinas oponiéndose a la acción de la oxitocina producida por el lóbulo posterior de la hipófisis, hacen que se mantenga el *estado progestatorio del útero*; y cuando involuciona el cuerpo lúteo en la segunda mitad del embarazo y va cesando gradualmente su suministro de progesterona, la placenta la sigue proporcionando, manteniendo el embarazo hasta su término, en cuyo momento se combinan, para iniciar el parto, las acciones hormonales, química y neuromuscular.

Al principio del embarazo, desde la segunda semana al segundo mes, empiezan a aumentar de volumen las *mamas*, por hipertrofia de los acinis y acumulación de secreciones, debido primero a la acción sobre los conductos de grandes cantidades de estrina, y después la progestina actuando sobre los sacos glandulares preparan a la mama para la secreción láctea, pudiendo observarse desde finales del embarazo, y aun desde la duodécima semana, la salida de calostro por el pezón. Pero el estímulo final para que la secreción láctea comience se produce después del parto, por la acción de la *prolactina* segregada por el lóbulo antehipofisario, al descender bruscamente la

concentración estrínica, ya que durante el embarazo el exceso de estrina impide la acción de la prolactina.

La *cortilactina*, fracción de la hormona córticosuprarrenal, influye también en la actividad galactógena de la glándula mamaria, pareciendo ser indispensable para la lactación, y también se ha visto que la *testosterona* u hormona masculina produce el desarrollo mamario, y aun la secreción láctea, en animales normales o castrados, machos o hembras.

Durante la ovulación, la mujer normal no embarazada excreta 10-80 unidades ratón por litro de orina, de A. P. L. (anterior pituitari-like principie- principio análogo al pituitario anterior), que algunos suponen sea la fracción gonadotrópica luteinizante, prolán B, pero que muchos hechos experimentales demuestran que el A. P. L. encontrado en la orina de la embarazada no es idéntico a la hormona antehipofisaria, de efectos análogos, según creyeron Aschheim y Zondek, puesto que la acción de la orina de embarazada sobre los gonadas de animales hipófisoprivos es nula o casi nula, ya que ni forma cuerpos lúteos en los ovarios, ni produce la reacción de Aschheim-Zondek, positiva en ausencia de la hipófisis; mientras que el extracto del lóbulo anterior de la hipófisis es siempre activo sobre las ganadas, y a grandes dosis en los hipófisoprivos puede provocarles hiperfunción gonadal, suponiendo muchos autores que la sustancia activa de la orina de embarazada procede de la placenta.

Durante el embarazo, la cantidad de A. P. L. llega desde 5.000 hasta 20.000 unidades ratón por litro, fuera de las cuatro a ocho primeras semanas, en que pueden eliminarse por la orina 100-500 veces más A. P. L. que las cantidades anteriores. A finales del embarazo, cantidades superiores a 20.000 unidades ratón deben considerarse muy sospechosas de mola hidatiforme o de corioepitelioma, en los que pueden eliminarse hasta 500.000 unidades ratón, siendo muy buen porcentaje en las primeras semanas de embarazo 2.000 unidades ratón por litro, mientras que el prolán se elimina en cantidades máximas entre los treinta a cincuenta días de embarazo, y después de los tres meses va disminuyendo; la estrina sigue una marcha inversa, aumentando progresivamente durante el embarazo, llegando al máximo durante los tres últimos meses.

Los TESTÍCULOS, órganos reproductores masculinos, ejercen dos funciones: una, la producción de espermatozoos para la fecundación de los óvulos femeninos; y otra, la elaboración por las células intersticiales, o de Leydig, de la secreción hormonal interna o *testosterona*, encargada de la producción y mantenimiento de los caracteres sexuales secundarios: líbido y potencia viril, formación esquelética, tipo y aptitudes psíquicas masculinas, etc.

La *secreción externa testicular*, que forma parte del líquido espermático, contiene espermatozoos móviles, en número de unos 200.000.000 por eyaculación o copulación, de los cuales el 80 por 100 deben estar normalmente configurados para que la fecundación del óvulo se produzca por uno de ellos, debido a las múltiples causas que hay para la debilitación o muerte de los espermatozoos. De la *secreción interna u hormonal* hablamos después, en la parte química de las hormonas sexuales.

La secreción de la testosterona, de la misma forma que la hormona sexual femenina, se produce a consecuencia del estímulo que le envía el *lóbulo anterior de la hipófisis*, circunstancia por la que esta secreción es posible solamente si el testículo es capaz de responder a los estímulos hipofisarios, lo que ocurre por vez primera en la pubertad o muy poco antes. Las fracciones gonadotrópicas, o prolanes A y B, que en la hembra dan lugar respectivamente a la rotura folicular y luteinización, en el macho parece que el primero (prolán A) actúa sobre la proliferación de las células de los tubos seminíferos y acrecienta la espermatogénesis, y el prolán B actúa sobre las células intersticiales, y por éstas sobre los caracteres sexuales secundarios y los órganos sexuales accesorios.

Las *glándulas suprarrenales* también parecen ejercer un estímulo sobre la secreción testicular, ya que después de la extirpación de las suprarrenales, se atrofia el testículo y su hiperfunción da lugar a un desarrollo sexual prematuro y a una exageración de los caracteres masculinos, incluso en la mujer. Al tratar de la química de las hormonas sexuales masculinas veremos que la adrenosterona se produce en las cápsulas suprarrenales.

## **GRUPO 2º: QUÍMICA, OBTENCIÓN Y VALORACIÓN DE LAS HORMONAS SEXUALES.**

Los asuntos de más interés para el farmacéutico comprendidos en este grupo son los siguientes:

### **Hormonas sexuales femeninas**

#### *A.- Hormonas estrógenas:*

- 1.- Foliculina y benzoato de foliculina.
- 2.- Dihidrofoliculina y benzoato de dihidrofoliculina.
- 3.- Hidrato de foliculina.
- 4.- Hormonas equinas: aquilina, hipolina, dihidroequilina, equilenina.
- 5.- Estrógenos sintéticos: combinaciones 17 etínicas, derivados fenantrenicos y benzantracénicos, *pregne-in-on-3-ol-17* y estrógenos sintéticos sin estructura fenantrenica (estilbenos).

*Métodos de valoración de las hormonas estrógenas:* físicos, químicos, biológicos; unidades ratón, rata e internacional; dosificación biológica (*test* de Allen-Doisy y de Doisy-Curlius); determinación del prolán y de la sustancia estrógena en la sangre y en la orina.

*Pruebas biológicas o de reacción del embarazo:* reacciones de Aschheim-Zondek y Friedman

#### *B.- Hormonas luteales:*

- 1.- Luteína.
- 2.- Relaxina o movilisma.
- 3.- Hormona mucificante.

*Métodos de valoración biológica (test* de Corner-Allen y de Clauberg; unidades conejo e internacional); determinación del pregnandiól en la orina.

## Hormonas sexuales masculinas

- 1.- Androsterona.
- 2.- Testosterona.
- 3.- Trans-dehidroandrosterona.
- 4.- Androsterona.

*Valoración de las hormonas sexuales masculinas* métodos biológicos de la cresta de gallo y de las técnicas citológicas (Löwe y Voss); unidades capón e internacional.

\* \* \*

El contenido de este grupo es netamente farmacéutico. De la descripción de las propiedades físicas, químicas y biológicas de las hormonas se deducen las razones de sus procedimientos de extracción o de obtención; de los métodos de caracterización, ensayos y valoración por métodos físicos, químicos y biológicos, las de sus incompatibilidades, y de su conservación para la preparación de medicamentos hormonales en sus diversas formas farmacéuticas y especialidades.

Por comprender en este grupo propiedades o determinaciones físicas, químicas y ensayos o valoraciones biológicas, el farmacéutico debe dominar toda clase de conocimientos y conocer con detalle la anatomía y fisiología de los animales de laboratorio (ratones, ratas, gallos, etc.), para poder realizar e interpretar debidamente los ensayos biológicos que efectúe.

Para la exposición de las HORMONAS SEXUALES FEMENINAS las distribuiremos en las dos secciones siguientes: A. *Hormonas estrógenas* y B. *Hormonas luteales*.

Entre las *hormonas estrogénicas naturales* más principales se consideran la foliculina o estrona, el estradiol y el estriol, y otras de menor categoría, como las equinas.

1. FOLICULINA (Zondek), llamada también amniotina, *cetohidroxiestrina* (Marrián), estrina, estrona, femenina, folestrina, follicormona, gynestril, hormona folicular, hormona ovárica, hormovarina, menformona (Laquer), oestrina, oestrona, ovarina, oophorina, progynona (Butenandt), theelina (Doisy) y 3-hidroxi-17-ceto-1-3-5-estratrieno.

Esta sustancia, que se supone derivada del estradiol o dihidroestrina, se ha obtenido, cristalizada, de la orina, principalmente de embarazadas, y se le atribuye como acción fundamental la de producir la madurez de los folículos de De Graaf, y por último, su ruptura y expulsión del óvulo, determinando el ciclo menstrual.

Allen y Doisy, en 1923, al ver que inyectando el líquido folicular a ratas y ratones castrados se les producía el ciclo estral completo, supusieron la existencia de este líquido en la hormona folicular e idearon su famosa prueba, ensayo o test para descubrir la existencia de foliculina en el ovario y otras partes del cuerpo; y Aschheim y Zondek, en 1927, encuentran esta hormona en la orina organizándose con este motivo la extracción de la hormona folicular de dicho líquido, de excreción tan abundante.

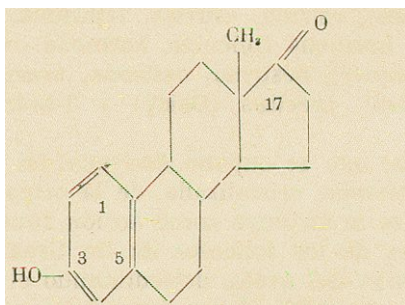
La estrina se encuentra en la proporción de 3 miligramos por litro en la orina de embarazadas, y también existe en la orina masculina, si bien en menor proporción. La placenta humana y el líquido folicular también contienen foliculina en la proporción de 0,3 mgr. por kilo o litro, de modo que de 50 toneladas de ovario puede obtenerse un gramo de esta hormona; el cuerpo lúteo no contiene más que la mitad, y los testículos de caballo, cerca de dos miligramos de foliculina por kilo. Por esto se comprenderá que fuese la orina la primera materia que se utilizó para su obtención, siendo la de yegua preñada la que más estrina contiene (30 mgr. por litro), y la de garañón o caballo padre, casi *dos centigramos* por litro, pudiendo eliminar en el año, por la orina; hasta 60 gramos de foliculina.

La foliculina se presenta como un polvo cristalino, incoloro e inodoro, apenas soluble en agua (1 por 500.000 en frío y 7 miligramos por litro a la temperatura del cuerpo humano), muy poco en el éter de petróleo (1 por 10.000), poco soluble en el benceno (1 por 1.000); en el alcohol absoluto se disuelve en la proporción de 3-4 por 1.000, y lo mismo en el éter etílico; en la acetona, cloroformo y sulfuro de carbono, lo hace en mayor proporción; en el aceite de olivas, en la proporción de 1 por 500. Sus mejores disolventes son la pirídina, el metilglicol, el acetato de etilo (1 parte en 6,4) y el dioxano.

Es insoluble en las disoluciones acuosas de los bicarbonatos alcalinos, pero por su función fenólica *se disuelve en los hidratos alcalinos*.

Es insoluble en las disoluciones acuosas de los bicarbonatos alcalinos, pero por su función enólica *se disuelve en los hidratos alcalinos*.

Su fórmula empírica es  $C_{18}H_{22}O_2$ , y desarrollada:



Es, por lo tanto, la 3-hidroxi-17-ceto-1-3-5-estratrieno.

Por su función fenólica presenta un carácter ácido débil, al que debe la *solubilidad en los álcalis la foliculina*. Es sensiblemente inalterable fuera del contacto del aire; *el aire y los agentes oxidantes la oxidan, con bastante facilidad. Sus disoluciones alcohólicas se alteran lentamente*, produciendo una materia resinas a parda, pero se conservan al abrigo del aire y de la luz.

Esterificando su oxhidrilo fenólico con el ácido acético, da un acetato, fusible a 125°,5 C, y con el ácido benzoico, un *benzoato*, fusible a 217°,5 C, *más activo que la foliculina y oficial en la Farmacopea francesa*.

Todas estas propiedades nos sirven para darnos cuenta del porqué de los procedimientos de extracción, conservación e incompatibilidades de la foliculina en sus preparados farmacéuticos, y la razón del uso de sus ésteres.

*Reacciones coloreadas.*-Por su naturaleza fenólica, con el reactivo de Millon da la reacción positiva del fenol, pero no característica.

Aplicando la reacción de Liebermann para la coleslerina (anhídrido acético y ácido sulfúrico), la foliculina da una coloración roja con fluorescencia verde.

Según Kober, si se calienta dos minutos en el baño María hirviente una mezcla de 5 YYYYY de foliculina con 0,2 c. c. de una mezcla de partes iguales de ácido sulfúrico y benceno sulfónico, se deja enfriar, se añaden 0,2 e. c. de agua, se lleva de nuevo al baño maría y diluye con agua hasta 1 c. c., se produce un líquido que por enfriamiento inmediato se pone rojo, pudiendo dosificarse la filiculina, por comparación en un colorímetro, con una solución patrón de rojo de cresol, y hacer valoraciones en orina de embarazadas.

*Obtención de la foliculina.*- Se extrae de la orina de embarazadas por multitud de procedimientos. El de Marrián consiste en acidularla con ácido sulfúrico y extraer la foliculina con éter; los extractos etéreos se purifican por saponificación débil, y separan mediante la potasa acuosa todas las sustancias fenólicas al estado salino. Después satura con CO<sub>2</sub>, extrae con éter, disuelve en alcohol acuoso el extraído anterior y agota con cloroformo, obteniendo un líquido al que agrega hidrato sódico acuoso, y que agota finalmente con éter. Destilando en el vacío el extracto etéreo, pasa la foliculina a 140-160° C.

*Benzoato de foliculina.* -Según la F.F. de 1937, es un éster benzoico de la función fenol, en posición 3 de la foliculina.

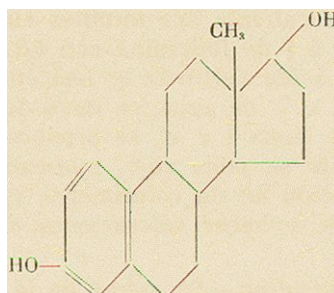
Se presenta en cristales blancos, fusibles a 218,5-221°; es menos soluble en el alcohol y más en el benceno que la foliculina, y es dextrógiro.

El benzoato de folieulina, que lleva en su molécula un grupo CO, da las reacciones de la foliculina y presenta las mismas reacciones coloreadas.

Su *actividad fisiológica* cualitativamente es parecida a la de la foliculina, pero sus *condiciones de reabsorción*, sin embargo, no son iguales que las de la foliculina, valorándose biológicamente según diremos después, comparándole con benzoato de foliculina preparado especialmente para este objeto.

2. DIHIDROFOLICULINA, llamada también *dihidroestrina*, *dihidrotheetina*, hormona dihidrofolicular, *estradiol*, etc., es probablemente la hormona más activa producida por el foliculo de De Graaf, unas siete veces superior a la de la foliculina, se ha aislado de la origina de yegua embarazada, del liquido folicular, y por síntesis en el laboratorio, por hidrogenación de la foliculina. Su acción es rápida y transitoria, pero se puede prolongar intensamente, esterificando su función fenólica con ácido benzoico, que da *benzoato de estradiol*, en cuya forma se descompone más lentamente en la sangre, produciendo los efectos de una dosificación prolongada y constante (acción fisiológica protraida).

Su fórmula empírica es C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>, y desarrollada:



Es, por lo tanto, el 3-16-dihidroxi-1-3-5-estrieno. En realidad, es el alcohol secundario correspondiente a la foliculina obtenido por hidrogenación de su función cetona.

Existen dos isómeros:  $\alpha$  y  $\beta$ . El primero es el más activo biológicamente, 5-7 veces mayor que la estrina, y es precipitable por la digitoxina: es 17-trans, mientras que el  $\beta$ -estradiol es de configuración 17-cis, de mucha menor actividad fisiológica y no precipitada por la digitoxina.

El  $\alpha$ -estradiol es usado por su mayor actividad fisiológica. Por su grupo fenólico puede esterificarse por el ácido benzoico, dando monobenzoato correspondiente, de gran interés por su

acción fisiológica, mayor que la del  $\alpha$ -estradiol, de forma que se utiliza como un *segundo preparado "standard" internacional*.

Es un polvo cristalino blanco fusible a 174-175°, soluble en agua (1 p. en 250.000), en alcohol absoluto (1 en 3,8), y cristaliza de sus disoluciones alcohólicas con media molécula de alcohol. Es igualmente soluble en dioxano, dando una solución dextrógira.

Puede formar mono y diésteres por sus funciones fenol (en 3) y alcohol secundario (en 17), conociéndose el monoacetato y monobenzoato en 17, y el diacetato y dibenzoato.

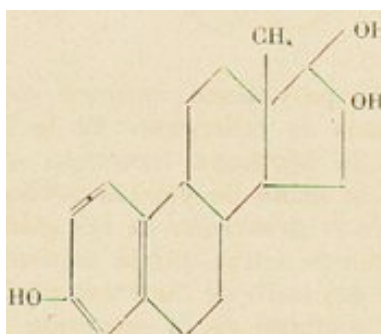
La hidrofoliculina presenta las mismas reacciones coloreadas, propiedades y valoración fisiológica que la foliculina, y según algunos sería la verdadera hormona folicular, con actividad estrógena 5-7 veces mayor que la foliculina, según hemos dicho, con la ventaja de ser aproximadamente seis veces más activa que la foliculina, administrada por vía bucal. Es un sucedáneo de la foliculina.

*Benzoato de dihidrofoliculina*. Proginón B.- Es el monoéster benzoico de la función fenol en 3 de la dihidrofoliculina  $C_6H_5-CO \cdot O(O-C_{18}H_{24})$ .

Es un polvo cristalino blanco, apenas soluble en agua, soluble en alcohol y en el dioxanos, y con las mismas reacciones coloreadas que la foliculina.

Según la F.F. de 1939, debe presentar un poder estrógeno idéntico al del benzoato de dihidrofoliculina patrón, del que 0,1 representa la unidad internacional de actividad específica, debiendo titular 10000 U.I. por miligramo. Es un sucedáneo de la dihidrofoliculina.

3.- HIDRATO DE FOLICULINA, llamada también estriol y oestriol, follicoldiol, theelol o teelol, trihidroxiestrina, etc. Se encuentra juntamente con la foliculina en la orina de las embarazadas, de la que se obtiene por métodos semejantes a los utilizados por la foliculina. También se extrae de la placenta humana. Su fórmula empírica es  $C_{18}H_{21}(OH)_3$ . Y desarrollada:





Es por lo tanto, el 3-16-17-trihidroxi-1-3-5 estratrieno; posee, por lo tanto, tres ,oxidrilos, uno fenólico en 3 y dos alcohólicos secundarios en 16 y 17, diferenciándose de la foliculina por una molécula de agua.

Hace unos años. Collip extrajo de la placenta humana fresca una sustancia que llamó Enmenina, que consideró como una hormona gonadotropa extraída de la placenta, pero que realmente es el hidrato de foliculina o theelol, y que se la puede preparar por síntesis a partir de la foliculina.

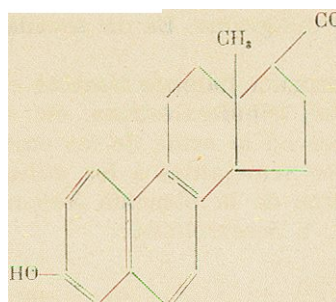
Es una sustancia cristalina, fusible a 282° C, apenas soluble en agua (0,003 por 100), algo en el éter de petróleo, poco en el éter etílico, más en el alcohol, cloroformo y acetona; bastante soluble en la piridina. *Se disuelve lentamente en la KOH acuosa, de la que precipita por el CO<sub>2</sub> y no se disuelve en las soluciones de carbonato sódico.*

Da reacciones coloreadas semejantes a las de la foliculilla: de Millon, xantoproteica y con ácido sulfúrico.

Sus acciones fisiológicas cualitativamente son análogas a las de la foliculina, pero es 2-5 veces menos activo frente al *test* de Allen-Doisy, y más eficaz en relación al *test* de Doisy-Curtius. Es un sucedáneo de la foliculina.

4. HORMONAS EQUINAS.- Se descubrieron por Zoudek en la orina de yegua preñada en proporción 40 veces mayor que en la orina de mujer. Como más importantes consignaremos las siguientes:

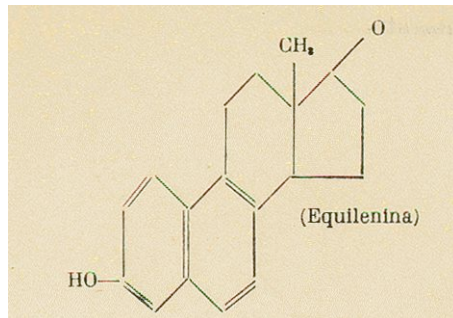
*Equilina*, C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub> de constitución:



Lo que muestra su parentesco químico con la foliculina, que tiene dos átomos menos de hidrógeno. Es la 3-hidroxi-17-ceto-1-3-5-estatetreno, siendo la hormona femenina que se encuentra en mayor proporción en la orina de yeguas preñadas.

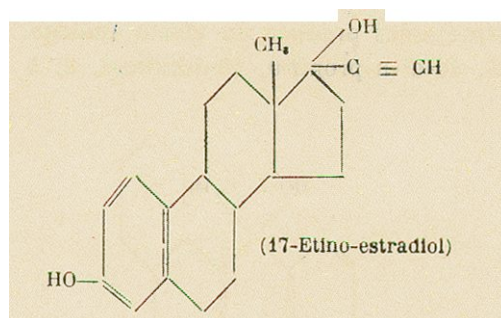
*Hipulina*, que es un isómero de la aquilina; la dihidroequilina, C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>, que se produce por hidrogenación de la aquilina, muestra una actividad fisiológica muy semejante a la aquilina, con el test de Allen-Doisy; y la

*Equilenina*,  $C_{18}H_{18}O_2$ , que con la aquilina y la hipulina son tres hormonas estrógenas que por hidrogenación pueden pasar a estrina.



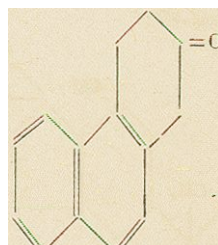
5.- ESTRÓGENOS SINTÉTICOS: Por síntesis se obtienen otras combinaciones que también tienen acción estrógena; tales son:

A.- Las *combinaciones 17-etínicas* de la estrina, equilina y equilenina: que por vía oral y subcutánea poseen una acción estrogénica mucho más fuerte que las hormonas femeninas o las 17-dihidrohormonas



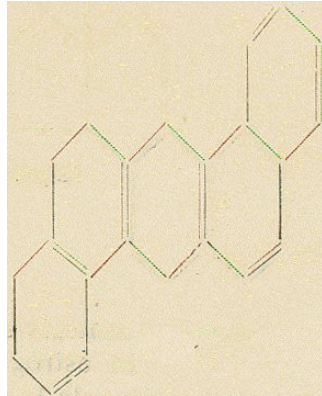
B.- Los *derivados fenantrénicos y benzantracénicos* poseen una acción marcadamente estrogénica, a pesar de no poseer el esqueleto fundamental ciclopentanofenantrénico. Entre estos derivados tenemos los siguientes:

1-ceto-1,2,3,4, tetrahydrofenantreno:

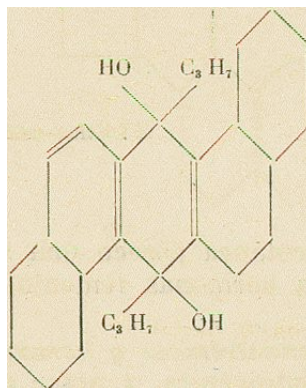


que a la dosis de 100 miligramos produce el efecto total en ratonas castradas.

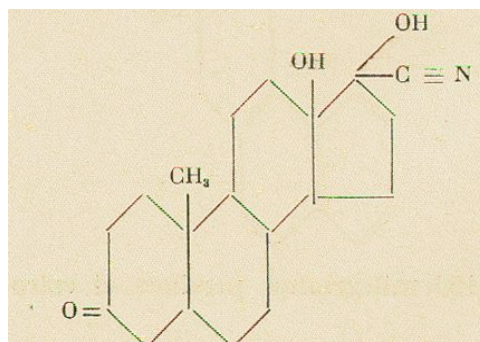
1,2,5,6 – dibenzantraceno: que en dosis semejantes produce un efecto análogo.



9,10-dioxi-9, 10-di-n-propil-9, 10-dihidro-1,2,5,6-dibenzantraceno: que a la dosis de 3  $\gamma$  produce una acción fisiológica comparable a la del hidrato de foliculina o estriol.



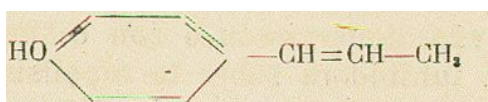
C.- El pregnen-in-on-3-ol-17:



D.- Otros estrógenos sintéticos sin estructura fenantrénica (estilbenos).

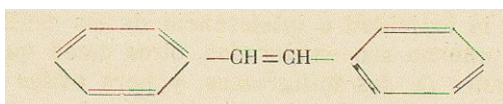
La actividad estrogénica no se pierde en la hormona folicular con la descomposición del quinto anillo, como se ve en el ácido fenildicarbónico procedente de la foliculina, que en la prueba de Allen-Doisy da aproximadamente 100000 unidades ratón. Por la misma razón, cuerpos de menor parecido químico, como la ergosterina, neoergosterina y vitamina D, administrados a dosis elevadas de 100 o más miligramos, producen estro. Diversos autores ingleses, Dodds, Cook, etc, obtuvieron gran número de derivados fenantrénicos que producían el estro en ratas castradas, etc.

Pero encontraron otras sustancias que, sin tener el núcleo fenantrénico, producían también el estro; tales son, entre otras, el 1-2-hidroxi-1-2-di- $\alpha$ -naftil-acenafteno y el p-hidroxi-propanilbenceno (anol):

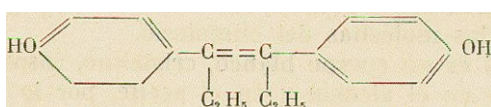


y el 4-4'-dihidroxi-difenilo, que son los cuerpos estrogénicos sintéticos de constitución más sencilla, sin núcleo fenantrénico; pero de estos compuestos los más interesantes han sido los estilbenos, algunas de cuyas combinaciones, como el dietiloxiestilbeno y sus ésteres, poseían y aun las propiedades de las hormonas sexuales femeninas, y cuya constitución es la siguiente:

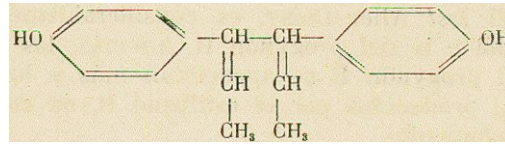
Estilbeno:



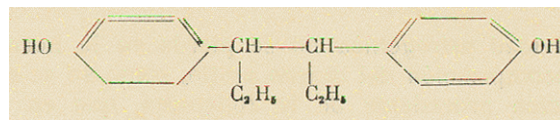
Dietilestilbestrol o 4-4'-dioxi- $\alpha$ - $\beta$ - dietil estilbeno:



Hexadieno:



Hexoestrol:



La razón de la predilección de los estrógenos sintéticos sobre los naturales, es que mientras éstos, que han demostrado su eficacia en el síndrome menopáusico grave, en la vaginitis infantil y senil, y en la amenorrea, jaqueca e hiperplasias anormales, tienen los inconvenientes de su precio y pérdida de potencia por vía oral, mientras que los *estrógenos sintéticos* son más económicos, y *por vía Oral, veinte veces más activos que la foliculina y cinco-seis veces más que el benzoato de estradiol*, obteniéndose además con estos estrógenos b resultados excelentes en las amenorreas, jaquecas y vulvovaginitis inespecíficas de las jóvenes, y en las menopáusicas con graves síntomas vasculonerviosos o con diabetes, la cual disminuye por su acción inhibidora sobre la hipófisis.

Se admite que su equivalencia con la foliculina sería la siguiente:

*Vía parenteral:*

1°.- En inyección oleosa única: 1  $\gamma$  de dietilbestrol = 3  $\gamma$  de foliculina = 30 U.I.

2°.- En inyección acuosa fraccionada en tres dosis; 1  $\gamma$  de dietilestilbestrol = 2  $\gamma$  de foliculina = 200 U. I.

*Vía bucal:*

1  $\gamma$  de dietilbestrol = 20  $\gamma$  de foliculina = 2000 U.I.

En cuanto a la toxicidad o intolerancia de los estilbenos, mientras unos dicen que no son exageradas, otros dicen que se presentan con inyecciones de dos miligramos, y para evitar estas molestias (cefalalgias, mareos, náuseas, vómitos) se han preparado sus ésteres (diacetato y

dipropionato), que al desintegrarse paulatinamente en el organismo no producen dichos efectos secundarios. El hexadieno y el hexoestrol parecen ser más tolerables y eficaces en el tratamiento de las molestias del climaterio.

El hexoestrol es un cuerpo blanco, cristalino, insoluble en agua, pero fácilmente en el alcohol y en el aceite, por lo que en el comercio se dispensa en comprimidos para su ingestión oral, o disuelto en aceite de olivas, en ampollas, para inyectarlo.

La actividad estrogénica del estilbestrol simple y del dipropionato, utilizando el *test* Allen-Doisy, es considerablemente menor que la del estradiol o la del progynón B. Además, los fenómenos provocados por el progynón B se aproximan más a los del ciclo menstrual que los producidos por el estilbena B, de curso menos normal y más prolongado.

Otros autores afirman que la intolerancia que presentan los estilbenos, en grados tan variables, no se consigue evitar ni aun esterificándolos, dependiendo dicha intolerancia del estado neurovegetativo o de momentos hormonales críticos, observándose que durante el embarazo la tolerancia es perfecta. Los fenómenos de intolerancia los atribuyen a un desequilibrio hormonal, por entrada brusca y masiva del estilbena; y para aumentar la tolerancia de los estilbenos se han asociado a *sustancias con protección hepática*, habiéndose obtenido de esta forma resultados satisfactorios con un derivado de dietilestilbestrol, a dosis únicas de 2,5 miligramos. La *asociación de los estilbenos con la colina*, mediante un doble enlace, parece haber disminuido los casos de intolerancia sin variar la capacidad estrógena del estilbena.

MÉTODOS DE VALORACIÓN DE LAS HORMONAS ESTRÓGENAS.- Se dividen en tres grupos: físicos, químicos y biológicos.

*Métodos físicos.*- Se fundan en determinar el espectro de absorción en la zona ultra violeta del problema en medio acuoso o alcohólico, comparativamente con el que muestra el producto patrón en las mismas condiciones. La medida espectrométrica debe hacerse mediante célula fotoeléctrica, observando las soluciones a la concentración de 1 : 50.000, con un espesor constante de 1 cm.

Métodos químicos.-Ya los indicamos al tratar de la reacción coloreada de Kober para la foliculina.

Tanto en los métodos físicos como en los químicos debe operarse con soluciones pequeñas de foliculina muy puras, pues cantidades muy pequeñas de impurezas (fenólicas, ácido benzoico, etc.) falsean las determinaciones al compararlas con la solución patrón de foliculina, por lo que no se pueden emplear más que en los estadios últimos de la fabricación, cuando el hormón estrógeno está muy purificado.

*Métodos biológicos.*- Los inconvenientes de estos métodos de valoración son lo engorrosos y caros que resultan, ya que precisan un *stock* considerable de ratas hembras, criadas en el mismo sitio, castradas y a continuación normalizadas según su sensibilidad a la foliculina, normalización que hay que recomenzarla cada seis meses, pues las ratas envejecen muy rápidamente y hay que renovarlas frecuentemente; pero a pesar de todos estos inconvenientes, el dosificado biológico es el único utilizable, no pudiendo introducir sin su control ninguna modificación importante en la marcha de las purificaciones durante su preparación, pues el dosificado biológico es más seguro que el físico o el químico.

Como punto de referencia para comprobar o valorar la actividad de la foliculina se utiliza el hecho de que esta sustancia provoca el *estro* en ratas y ratonas castradas, reconocible por el examen microscópico del moco vaginal.

Actualmente se considera como *unidad ratón* la cantidad más pequeña de sustancia estrógena que eyectada subcutáneamente es capaz de producir estro en ratonas castradas, administrada en seis dosis, durante cuarenta y ocho horas. La unidad ratona se designa con las iniciales U.r., o con las de M. E. (iniciales de las palabras alemanes *Maüse- Einheit*). La *unidad rata* se define como la cantidad más pequeña de sustancia estrógena, que inyectada subcutáneamente es capaz de producir estro en ratas castradas, administrada en dosis durante cuarenta y ocho hora. Se expresa con las iniciales U.R. o las R.E. (en alemán, *Ratten-Einhibit*).

El Comité de Contrastación de la Sociedad de las Naciones aprovechó la foliculina cristalizada para establecer la *Unidad internacional* como actividad estrogénica de 0,1  $\gamma$  (0,1 gamma=0,0001 miligramo, o sea, una diezmillonésima de gramo) de cetohidroxiestrina ( estrona o foliculina). Es decir, que de acuerdo con esta definición de unidad internacional, se concede arbitrariamente al miligramo de foliculina el valor de 10000 U.I.

La actividad de las demás sustancias estrógenos se mide comparativamente en relación con la cantidad de foliculina patrón (standard). Una unidad internacional (U.I.) equivale aproximadamente a una unidad ratón, pero la unidad rata, debido a la respuesta tan variable de estos animales , se estima entre 3 y 30 unidades internacionales.

Para la *dosificación biológica* de las sustancias estrógenos es preciso conocer de antemano los *test* propuestos, siendo los más corrientemente usados los siguientes:

*Test de Allen-Doisy*, que consiste en provocar en un roedor hembra castrada cambios citológicos característicos en su secreción vaginal, análogos a los observados normalmente en el momento de la puesta ovular, es decir, de ruta o de oestro.

*Test de Daisy-Curtius*, que consiste en observar que la apertura de la vagina, normalmente

cerrada en la rata impúber, puede ser provocada prematuramente, por inyección de líquido folicular, en ocasión que no se debe producir bruscamente más que en el tiempo de la maduración sexual del animal.

El ensayo biológico de la foliculina se describe minuciosamente en la *Farmacopea francesa* de 1938, pues los resultados pueden variar con la especie, raza de animales y modo de inyección.

La solución patrón oleosa de foliculina adoptada titula 1 por 50000, y se prepara disolviendo en el B:M: 6 miligramos de foliculina cristalizada en 10 c.c. de éter monometílico del glicol y diluyendo hasta 500 c.c. de aceite de coco con un 1 por 100 de hidroquinona (para evitar el enranciamiento). Esta solución madre contiene 12  $\gamma$  de foliculina por c.c. y titula 120 unidades internacionales. En general, una dosis de 0,25 c.c. de esta solución tipo correspondiente a 30 unidades internacionales inyectada en una sola vez, debe dar 60-70 por 100 de resultados positivos (keratinización total).

Estos ensayos se imponen, pues con demasiada frecuencia ocurre que las preparaciones encontradas en el comercio no tienen más que una acción terapéutica débil.

También es muy interesante, según hemos visto en el Grupo 1º, saber las cantidades de prolán y de sustancias estrógenas existentes en la sangre y en la orina humana para controlar su proporción durante el ciclo ovárico normal, anormal y patológico, estados intersexuales, etc., para lo que existen procedimientos químico-biológicos de laboratorio.

Como durante el embarazo, muy poco después de la primera falta, aparecen en la sangre y en la orina las hormonas gonadotrópicas (A. P. L.) prehipofisarias, y los estrógenos o foliculina, y se mantienen hasta poco después del parto, se ha utilizado su demostración en la orina como *pruebas biológicas o de reacción del embarazo* por diversos autores (Aschheim-Zondek, Friedman y Frank), de las cuales las dos primeras indican la presencia del prolán hipofisario B, y la de Frank la de la hormona estrógena.

El fundamento de la *reacción de Aschheim-Zondek* estriba en que la excreción de A. P. L. (hormona coriónica de embarazo) por la orina se alimenta considerablemente durante el embarazo, de forma que si se inyecta la orina a ratones blancos impúberes o infantiles, de 6-8 gramos de peso y de 3-4 semanas de edad no determina la formación del estro, pero sí la maduración de los folículos, de modo que matándolos a las cien horas y observando los ovarios se ve que éstos, maduros, presentan puntos hemorrágicos.

La modificación de la prueba de Aschheim-Zondek, hecha por *Friedman*, es la más aceptada por dar un porcentaje más elevado de resultados ciertos (el 90 por 100), dando reacción positiva a los tres o cuatro días de la primera falta menstrual en caso de embarazo. La reacción de la foliculina



no parece ser tan exacta para el diagnóstico precoz del embarazo, pero es esencialmente útil para saber si el feto está vivo o muerto, pues en este último caso la reacción se hace negativa; sin embargo, mientras continúe funcionando el tejido coriónico, las reacciones de prolán seguirán siendo positivas, es preferible la reacción de la foliculina en los casos de embarazo ectópico, pues la degeneración o muerte de las vellosidades da un porcentaje negativo elevado con la reacción de Friedman.

La *reacción de Fridman* está fundada en los tres hechos siguientes: el ovario de la coneja separada del macho no contiene cuerpos lúteos ni hemorrágicos, por no ovulación sino después del coito; la orina de mujer embarazada contiene una sustancia (A.P.L.), o que iguala el efecto a la del lóbulo anterior de la hipófisis; y que el ovario de la coneja responde rápidamente a la inyección de la orina de embarazada, produciendo cuerpos lúteos y cuerpos hemorrágicos.

B. HORMONAS LUTEALES.- Como hormonas contenidas en el extracto del cuerpo amarillo se consideran las siguientes:

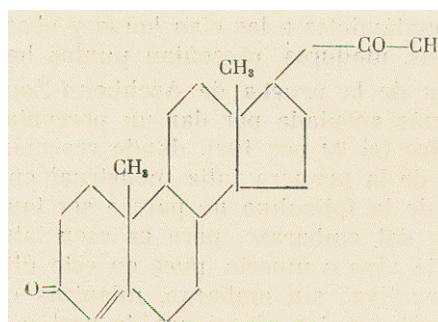
1. LUTEINA, que está constituida por una mezcla de varios productos liposolubles de constitución conocida, con función cetona,  $C_{21}H_{30}O_2$ , que intervienen para inhibir la ovulación, asegurar el desarrollo del óvulo fecundado y contribuir a la producción de la secreción láctea.

2. La "RELAXANINA" o "MOVILISINA", de naturaleza química indeterminada, constituida probablemente por un péptido, que es soluble en el agua y en las soluciones ácidas y alcalinas, autooxidable y termolábil, destruyéndose a  $50^\circ$  en forma seca y a  $80^\circ$  en solución, y que la descomponen el formaldehído y las enzimas proteolíticas, pero resiste a la acción de los agentes oxidantes débiles. Provoca el relajamiento de los ligamentos de los huesos de la pelvis; y

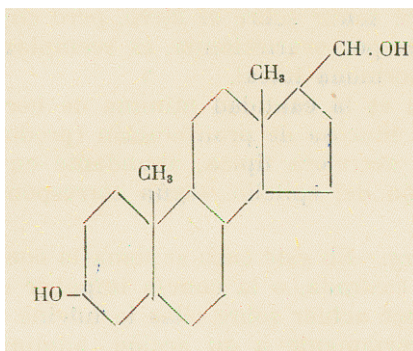
3. La "HORMONA MUCIFICANTE", también mal conocida, que es hidro y liposoluble y que determina la mucificación de la mucosa vaginal en la rata impúber o castrada,

LUTEÍNA (Hisaw), llamada también corporina (Hisaw), factor B, lúteosterona, *progesterona*, progestina (Corner), prolutón y pregneno-4-diona -3-20, 3-ceto-17- metil-ceto-4-estraeno.

Es una diacetona no saturada, que se ha encontrado en el cuerpo amarillo y en la placenta y cuya fórmula empírica es  $C_{21}H_{30}O_2$ , y esquemática:



Se extrae de los cuerpos lúteos por diversos procedimientos, siendo el método de Allen el más seguido, y que fundamentalmente consiste en tratar con alcohol absoluto los cuerpos lúteos de los ovarios de trucha, que son los más ricos en luteína, destilar los líquidos alcohólicos y agotar el extracto por éter para separar la grasa. El residuo tratado por acetona y cloruro magnésico y los líquidos acetónicos evaporados al vacío dejan un extracto que después de diversos tratamientos con metanol, éter de petróleo, etc., y destilación al vacío (140-160°), da la progesterona cristalizada. También puede obtenerse por síntesis a partir de la estigmasterina o del *pregnandiol*, que acompaña a la foliculina en la orina de embarazadas y es inactivo:



*Propiedades.-* Slotta y Huschig aislaron de los extractos de cuerpo lúteo cuatro sustancias cristalinas, que denominaron lúteoesteronas A, B, C, y D, de las cuales la C y la D son isómeras y las únicas activas.

La lúteoesterona C se presenta agujas rómbicas, fusibles a 128, 5 ° y es destrógrira. Ligeramente soluble en agua, *más en los líquidos alcalinos*, que la descomponen rápidamente; soluble en acetona, metanol y elanol, éer, béndol, cloroformo, piridina, aceites, y muy poco en el éter de petróleo. Sus disoluciones en los ácidos no oxidantes y. en el alcohol absoluto *son estables*. Se oxida fácilmente.

Como dicetona produce una dioxima y una mono y disemicarbozona. Es un compuesto ciclopentanofenántrico, muy parecido a las demás hormonas sexuales, especialmente a la androsterona, por tener dos metilos laterales en 10 y en 13, y a la foliculina, por tener un doble enlace en uno de los ciclos, teniendo de común con ambas hormonas una de sus funciones cetónicas, y diferenciándose de ambas por tener una función cetónica en la cadena lateral del pentágono -CO-CH<sub>3</sub>, y en no tener grupo fenólico o alcohólico OH, sino uno quetónico, CO, en su lugar.

Se descubre en la proporción de 50 milésimas de miligramo de lúteoesterona, con la reacción de Zimmermann, haciendo actuar el metadinitrobenzeno en medio alcalino, que con la luteína da coloración violeta

Desde el momento de la rotura folicular aumenta el contenido total de lipoides del cuerpo lúteo,

llegando al máximo entre el noveno y décimo octavo día de la rotura folicular, al contrario de lo que ocurre en la foliculina, ya que los lipoides y la foliculina son directamente proporcionales en el contenido folicular.

Para valorar la luteína se utilizan los siguientes ensayos biológicos:

*Test de Cornen-Allen*, que se realiza sobre la coneja adulta que haya sufrido un coito fecundante, en la cual el efecto de la fase folicular se hace sentir sobre el útero, pero cuya fase luteínica normal, suprimida por ovariectomía, es reemplazada por la administración de la hormona luteal.

La *unidad coneja* es la cantidad mínima de hormona luteínica capaz de cambiar la mucosa de proliferación (producida por la foliculina) en mucosa secretora típica, abundante en tubos glandulares y con relajación del epitelio, según corresponde a la acción de la luteína.

*Test de Clauberg*.- En este caso se toma la coneja adulta después de un mes de castrada, o la coneja impúber de 800-900 gramos de peso, y se hace actuar sobre ellas la luteína después de haberlas preparado previamente a su acción, administrándolas por inyección subcutánea, durante seis días consecutivos, 0,2 c.c. de solución oleosa conteniendo 25 unidades internacionales de foliculina (2,5 gammas). Las inyecciones de foliculina producen en el útero las modificaciones correspondientes al estro o fase proliferativa (aumento considerable de su tamaño, pero con un revestimiento interno como el de un útero infantil).

Al séptimo día se comienza a administrarles cada día 0,05-0,1 miligramos de progesterona, y durante cinco días consecutivos, sacrificando las conejas al día siguiente de la quinta inyección, y se examinan al microscopio unos cortes del útero previamente coloreados, haciendo esto en lotes de conejas, tratados unos con la solución oleosa patrón de progesterona y otros con la preparación problema. (El detalle del procedimiento puede verse en la Farmacopea Francesa de 1938).

La cantidad mínima de progesterol que después del tratamiento previo con foliculina produzca el desarrollo rápido del útero y la proliferación de su mucosa con repliegues en forma de *encaje* o *puntilla*, se considera como *unidad coneja*.

El Comité de Contrastación de la Sociedad de las Naciones ha establecido las bases para una *unidad internacional de progesterona*, entendiendo como tal la equivalente a un miligramo de hetaprogestero (la de punto de fusión más bajo). Dicha cantidad equivale en potencia de acción a una unidad conejo (Clauberg) o 1/2 unidad conejo (Corner-Allen).

Para deducir la producción de hormona luteínica en la mujer se hace la *determinación del pregnandiol en la orina*, por el método de Venning y Browne, cuyo fundamento es el siguiente: el pregnandiol es un producto de transformación de la progesterona, que se elimina por la orina al

estado de glucuronato de pregnandirol, extrayéndose éste por medio del alcohol butílico normal, purificándole después por extracciones sucesivas con agua, butanol, solución N/10 de NaOH y butanol. La solución en alcohol butílico, centrifugada, evaporada, y depurando el residuo por tratamientos con agua, acetona y alcohol etílico, nos deja por evaporación un residuo de pregnandirol purificado, que se puede pesar.

### **Hormonas sexuales masculinas**

Se consideran como tales aquellas sustancias químicas de composición definida, producidas o no en las glándulas sexuales, y que tienen como función, el desarrollo de los órganos masculinos y de las glándulas anejas, así como la aparición en los machos de los caracteres sexuales masculinos secundarios. Tales son las siguientes hormonas:

1°.- ANDROSTERONA, llamada también androstina, erugón, hombreol, hormona masculina o testicular, testosán etc., que se encuentra principalmente en los testículos y glándulas seminales, en la orina del hombre, antes de los sesenta años, en la de los animales jóvenes (en el toro, antes de los diez años de edad), y también en la orina y en la sangre de las mujeres embarazadas y en la de las hembras embarazadas, pudiéndose extraer de los testículos y de la orina,

La separación de la androsterona de la foliculina, que siempre acompaña a la primera en la orina, se funda en que la hormona masculina es soluble en el éter en medio alcalino, mientras que la foliculina sólo se disuelve en medio ácido. De 100000 litros de orina pueden lograrse 20-25 miligramos de hormona pura.

La *preparación por síntesis* puede hacerse a partir de la colesantina, que se transforma en colestano (cetona saturada de la colesantina), que por hidrogenación pasa a epihidrocolesantina, y ésta, por acetilación y oxidación subsiguientes, da lugar a la androsterona.

*Propiedades.*- Pura, se presenta en polvo cristalino, blanco, apenas soluble en agua, bastante en el alcohol y en la acetona, poco soluble en los éteres de petróleo y en el etílico, cloroformo, benceno, etc. Funde a 182-184°,5 y es dextrógira.

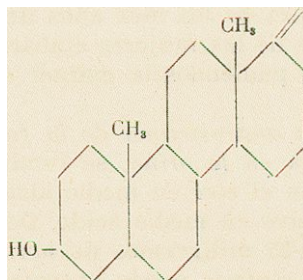
Pura y seca puede destilarse a un vacío elevado; es *relativamente estable, destruyéndose apenas su extracto cuando se la esteriliza a 110°*.

Su composición es  $C_{19}H_{30}O_2$ , y contiene un *grupo oxihidrido alcohólico* y otro acetónico, demostrable el primero por poderse esterificar como acetato y propionato, y el grupo cetónico por poder formar con él la oxima y la semicarbazona. La molécula de androsterona no tiene dobles

enlaces, y por eso el oxhidrilo, al estar unido a un anillo del ciclo hexano, tiene *carácter alcohólico neutro*, lo que le da a la hormona la propiedad de *no disolverse ni reaccionar con las bases* (diferencia con la foliculina), y por el carácter secundario de este oxhidrilo con el anhídrido crómico, da una acetona. Por no tener dobles enlaces en su molécula, no es capaz de lijar bromo ni yodo, ni reacciona con el tetranitrometano. Es bastante resistente a la acción de los ácidos y de los álcalis.

Cuando reacciona la androsterona con la hidroxilamina, produce una oxima muy activa fisiológicamente, de aspecto cristalino, fusible a 215°, soluble en el alcohol diluido y que por la acción de los ácidos se descompone regenerando la hormona. Por hidrogenación, se cambia el grupo cetónico de la androsterona en alcohol secundario, pasando a dihidroandrosterona o androsterol más activo fisiológicamente.

La *androsterona* tiene el núcleo ciclopentenofenantrenico, como la colessterina, de la que hemos dicho podía obtenerse por síntesis y teniendo en cuenta lo expuesto anteriormente, se le asigna la siguiente fórmula de constitución:

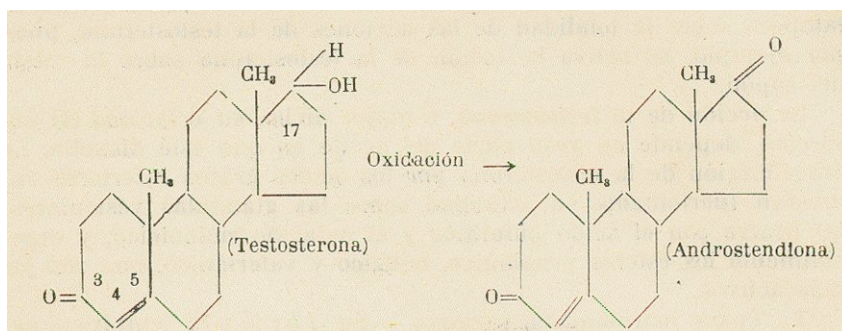


Es, por lo tanto, el 3-hidroxi-17-ceto-10-13-dimetil-ciclopentanofenantreno, o el 3-hidroxi-17-ceto-10-metil-estrano, considerándola derivada del estrano, hidrocarburo hipotético, de la misma estructura que la androsterona.

En dicha estructura, en el eslabón 3 lleva el radical OH, y en los eslabones 3,5,8 y 9, el H, pueden estar situados delante o detrás del plano determinado por los centros de gravedad de los carbonos integrantes de los ciclos, o bien unos delante y otros detrás, lo que constituye la *isomería epi*, cuyos compuestos son los activos.

La actividad fisiológica de la androsterona no se muestra por vía bucal, sino solamente en inyección subcutánea o intramuscular, equivaliendo 100  $\gamma$  (gammas) o milésimas de miligramo de androsterona cristalizada, a una unidad capón.

2.- TESTOSTERONA.- Su composición se deduce de su fórmula empírica, C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub> siendo la desarrollada:



Es, por lo tanto, una oxiacetona tetracíclica no saturada, que da por oxidación una dicetona: la androstendiona.

La fórmula de la testosterona corresponde, pues, a la 3-ceto-17-hidroxi-dehidroandrosterona, o sea la 3-ceto-17-hidroxi-10-13-dimetil-4:5-dehidroestrano. Se diferencia por tanto de la androsterona por tener un grupo alcohólico en C-17, y el quetónico en el 3, y además por tener un doble enlace entre los carbonos 4 y 5; además, por este doble enlace no pertenece a la serie *cis* ni a la *trans*.

Se ha obtenido de los testículos por diversos procedimientos. Por síntesis se obtiene a partir de la colesteroona, oxidando ésta con el anhídrido crómico, que la transforma en androstendiona, y una pequeña cantidad de progesterona. La androstendiona, reducida por fermentación con levadura, da la testosterona.

**Propiedades.**-Polvo blanco, cristalino, en agujas y prismas cortos, fusible a 154° C. Es dextrógira, y su espectro de absorción presenta una banda con un máximo a 238 mμ (2.380 Å).

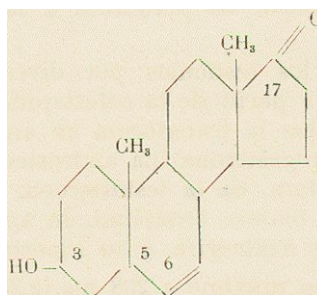
La testosterona actúa sobre el desarrollo de las glándulas sexuales anejas de una manera notable y específica. Frente al test capón, es unas sesenta veces más activa que la androsterona. La actividad biológica de la testosterona corresponde a 10 γ por unidad capón, lo que significa que hay 100.000 unidades por gramo de testosterona. La actividad fisiológica de los ésteres de la testosterona es más elevada que la de la hormona, creciendo desde los primeros términos hasta el propionato y disminuyendo después. El propionato de testosterona se utiliza en terapéutica con el nombre de "Sterandryl", correspondiendo un miligramo de esta sal a 100 unidades capón. La 17-metil-testosterona, que funde a 163-164°, es todavía más activa que la testosterona.

En los extractos testiculares existe una *sustancia X* o activadora de la testosterona, que exalta la actividad fisiológica de esta hormona y de la 17-metil-testosterona y cuerpos análogos, pero que no es activa por sí misma, ni sobre la androsterona, no actuando tampoco sobre la totalidad de las acciones de la testosterona, pues, por ejemplo, no activa la acción de la testosterona sobre la cresta del capón.

La acción de la *testosterona*, o mejor dicho, su *velocidad de absorción*, depende en gran parte del aceite en que esté disuelta. La esterificación de la testosterona por los ácidos grasos inferiores aumentan fuertemente su actividad sobre las glándulas vesiculares; tal ocurre con el ácido palmítico y el oxiácido ricinoleico, y especialmente los ésteres propiónico, butírico y valeriánico, que son los más activos.

3°- *Trans-dehidroandrosterona*.- Su fórmula empírica es:  $C_{19}H_{28}O_2$ , pudiéndose considerar como un producto de desintegración de la androsterona, de la que se diferencia por poseer un doble enlace entre los carbonos 5 y 6, del ciclo B, y por ser un isómero *trans*. Puede obtenerse por síntesis a partir de la clorocetona tratándola por el benzoato sódico.

Por su fórmula desarrollada, es la *trans* -  $\Delta^{5-6}$  hidroxi- 3 etio-colenona-17, o el dehidroandrosteronol-3-ona-17:



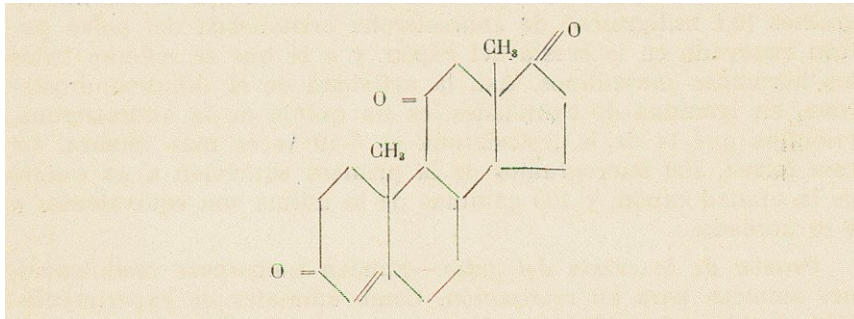
*Propiedades*.- Es un polvo cristalino blanco, apenas soluble en el agua; soluble en el alcohol, en la acetona y en la mayoría de los disolventes orgánicos usuales, excepto el éter y el tetracloruro de carbono. Se presenta en dos formas cristalinas: en agujas, fusibles a 137-140 °, y en tabletas, fusibles a 148-152°.

Con la digitonina produce un cuerpo insoluble, precipitando de sus disoluciones, dando un digitonósido, como hace análogamente la coleterina, propiedad que permite separarla fácilmente de la androsterona durante su obtención, ya que la última no forma el digitonido.

Por hidrogenación reglada, fija dos átomos de hidrógeno sobre la ligadura doble, dando isonandrosterona o transandrosterona,  $C_{19}H_{30}O_2$ , isómera de la hormona natural, que tiene también, por otra parte, una actividad biológica muy neta.

La dehidroandrosterona es, según se ha indicado, el punto de partida para la síntesis de la testosterona. Posee la tercera parte de actividad biológica que la androsterona, según el *tést capon* 600  $\gamma$ . Según Péneau, intervendría a la vez como hormona masculina y femenina débil.

4°.- Androstenrona.- De composición  $C_{19}H_{24}O_3$ , ha sido asilada de las cápsulas suprarrenales. Por su fórmula desarrollada, es un alfa-beta-dicetona no saturada.



Es una sustancia soluble en éter, del que cristaliza en agujas y si la cristalización se hace de la solución alcohólica, lo hace en laminillas. Funde a  $222^{\circ}$ , es dextrógira, y a la luz ultravioleta presenta una banda de absorción a las 240  $m\mu$ . Se sublima por calefacción.

Reduce las sales plata, y con la semicarbácida da una semicarbazona.

Es cinco veces menos activa fisiológicamente que la androsterona.

Valoración de las hormonas sexuales masculinas.- El método basado en las variaciones de tamaño que experimenta la cresta del capón al inyectar hormonas o cuerpos de acción andrógena es el recomendado por la Conferencia internacional de Londres de 1935, pero existe también un gran número de métodos, no oficiales, basados en las modificaciones de los órganos sexuales anejos (vesículas seminales, próstata, glándulas prepuciales, conductos deferentes, etc.). Para la valoración cuantitativa sólo se toma en consideración, además del método de la cresta del capón, el basado en el estudio citológico de la vesícula seminal de los redores, especialmente del ratón castrado, necesitándose para la regeneración de sus vesículas seminales los andrógenos extraídos de 3,5 litros de orina masculina, equivalentes a 4-5 unidades capón, y bastando 2-3 unidades capón para mantener la próstata de la rata macho castrado.

Las valoraciones se realizan comparativamente con el *estándar* internacional de androsterona cristalizada, sintética, en polvo, fusible a  $183,5-184^{\circ},5$  e (corregido), etc. Esta *androsterona* *resiste sin alterarse una calefacción a  $150^{\circ}$  durante veinticuatro horas*, lo que facilita su disolución en aceite.

La *unidad capón* u *unidad ave* es la cantidad de sustancia que dividida en cinco dosis, e inyectada diariamente a capones, les produce en seis días un desarrollo de 3-7 milímetros en longitud y anchura de la cresta, en cinco aves de cada diez inyectadas. Como *unidad*



*internacional*, la Sociedad de las Naciones la fijó en 100 microgramos (0,1 miligramo) de androsterona cristalizada del polvo patrón ensayado en la cresta del capón, y a la que se refieren todos los hormonas masculinos. Así, la actividad de la dihidroandrosterona, en igualdad de cantidades, es un quinto de la androsterona, mientras que la de la testosterona es 6-10 veces más intensa. De esta forma, 100 microgramos de la primera equivalen a un quinto de la unidad capón, y 100 gammas de la última son equivalentes a 6-10 unidades.

*Prueba de la cresta del gallo.*- Existen numerosas modificaciones técnicas para su realización. Como animales de experimentación se utilizarán gallos que tengan una cresta adecuada, grande y delgada, pues si es ancha y con numerosos mamelones pequeños, no son utilizables. La raza más empleada es la de Leghorn, blanca, utilizando gallos castrados antes de los cinco meses para que la mortandad sea mínima.

El disolvente más apropiado para el ensayo de esta hormona es el aceite, pero también puede emplearse el agua y el propilen-glicol, teniendo en cuenta que no es indiferente la clase de disolvente para los resultados de la prueba, y que, por lo tanto, para el patrón internacional se deberá emplear precisamente el mismo disolvente que el utilizado para la preparación u hormona que se valora.

Como es diferente la actividad para la testosterona y otros derivados esterificados de estas hormonas, debe tenerse en cuenta al valorar estos preparados que la unidad capón de la testosterona está contenida en 15 gammas, que para el formiato, acetato y propionato de testosterona lo está en 20 gammas, para el butirato en 60 gammas, y que los demás ésteres son menos activos..

*Técnicas citológicas.*- Aunque no han sido adoptadas oficialmente por el Comité de Contrastación Biológica, son muy empleadas por sus resultados rápidos. La valoración de las hormonas masculinas en roedores pequeños (ratón y rata) sólo tiene valor cuantitativo cuando se fundan en las variaciones histológicas de los órganos anejos, y si bien no coinciden sus resultados con los de la cresta del gallo, con preparados de origen distinto (testículo u orina) se pueden seguir cuando no se dispone de capones, pues además, por otra parte, las técnicas citológicas son más baratas.

*Técnica de Lowë y Woss.*- Se funda en la aparición de fenómenos histológicos de generación de los epitelios de las vesículas seminales de ratones castrados por la inyección de hormonas masculinas.

### **GRUPO 3º: CORRELACIONES ENDOCRINAS E HIPO O DISFUNCIONES DE LAS CLÁNDULAS SEXUALS Y SU FARMACOLOGÍA HORMONAL**

En este grupo se muestran en primer término las correlaciones endocrinas entre las glándulas sexuales con las demás del organismo, con miras a su interpretación en los casos de hipo o disfunción y su terapéutica hormonal, circunstancias que debe conocer y tener en cuenta el farmacéutico al elaborar y dosificar los medicamentos endocrinos.

Después se estudian las diversas vías de absorción de los medicamentos endocrinos sexuales, que tienen un interés enorme para las tres profesiones médicas, y en especial para el farmacéutico, para la elección de las formas farmacéuticas más adecuadas, según el uso en cada caso particular, y para la dosificación de los mismos preparados. Termina este grupo con la indicación de algunas de las incompatibilidades que pueden presentarse al preparar la medicación hormonal y las formas farmacéuticas más convenientes en cada caso particular.

#### **Correlaciones endocrinas entre las glándulas sexuales y con las demás del organismo**

Ya sabemos que la secreción de la foliculina y de la luteína, los procesos de ovulación y de luteinización, así como los cambios uterinos dependientes de la función ovárica, sólo se producen normalmente cuando las correlaciones entre el ovario y la hipófisis, tiroides y suprarrenales son correctas.

El lóbulo hipofisario anterior segrega los prolanes, que constituyen el primer estímulo para el desarrollo de las glándulas sexuales en la pubertad, cuando la riqueza de esta hormona en la sangre es suficiente para estimular el desarrollo ovárico y comenzar las menstruaciones, desde cuyo momento el folículo madurador, prolán A, que se segrega los días 5-12 del ciclo menstrual, da lugar a la producción de foliculina y desarrollo del folículo de De Graaf, hasta su rotura y expulsión del óvulo, en cuyo momento la hipófisis comienza a segregar el prolán B, que produce la luteinización de las células foliculares y secreción por éstas de la luteína. Se comprenderá, por lo tanto, que si la secreción de prolanes es insuficiente o desordenada se alterará la producción normal o correlativa de las hormonas foliculínicas o luteínicas y sobrevendrá un tipo de trastorno menstrual.

*Si se administran prolongadamente las hormonas gonadotrópicas hipofisarias, o la hipófisis las produce en cantidad excesiva, al principio estimularán al ovario, pero después darán lugar a su involución o regresión por el agotamiento ovárico que le ha producido la sobreexcitación hipofisaria. Es decir, que las hormonas ováricas inhiben la actividad hipofisaria, y al disminuir ésta la función ovárica se reduce a su vez, y al cesar su acción inhibitoria sobre la hipófisis, ésta vuelve a estimular el ovario, asegurándose así la correlación funcional entre ambas glándulas.*

Cuando es *insuficiente la intensidad de la secreción ovárica*, la hipófisis elabora y segrega mayores cantidades de hormonas gonadostimulantes para despertar la actividad ovárica, estímulo que en estado normal se produce adecuadamente; pero si el ovario no responde debidamente, los prolanes se acumulan en el organismo en cantidad enorme, dando lugar a una serie de síntomas, como ocurre con el hipoovarismo y en la menopausia, natural o artificial.

Durante el embarazo, el *corion embrionario* da lugar a grandes cantidades de *gonadotropina luteinizante*, que por su origen se llama *coriónica*, que se pueden descubrir en la sangre y orina de las embarazadas.

El prolán A, o gonadotropina hipofisaria, al actuar sobre el epitelio germinal de la hembra, activa la multiplicación de las células de la granulosa y la maduración folicular, e indirectamente, a través del ovario, hiperplasia el útero y las glándulas mamarias; y en el macho, actuando sobre el epitelio germinal, activa la producción de espermatozoos, e indirectamente, a través del testículo, hipertrofia las vesículas seminales y la próstata.

Existen muchos motivos para suponer una estrecha *correlación entre el cuerpo lúteo y la corteza suprarrenal*, y una mutua dependencia entre las secreciones de una y otra, acaso por el hecho de que ambas derivan de una sustancia común fenantrénica, siendo posible que ambas hormonas puedan sustituirse mutuamente. La acción ginecogénica de la desoxicorticosterona, parecida a la de la luteína o progesterona, se ha observado por H. Spaert en hembras castradas de monos Rhesus, en las que la desoxicorticosterona, a la dosis diaria de 10 mgrs., da lugar a una descamación vaginal, desarrollo de la glándula mamaria, coloración sexual de la piel, que juntamente con otras perturbaciones sexuales observadas en la enfermedad de Addison y otras, indican su semejanza con ciertas hormonas de constitución química parecida y la aplicación de dichas hormonas en dichos casos terapéuticos. Y, por razón parecida, la corticosterona existente en el testículo y en el cuerpo lúteo ejerce cierta acción protectora sobre la supervivencia de ratas y ratones epinefrectomizados, según los trabajos realizados por Botella Llusía en 1941, confirmando las relaciones inter-renal-genitales que acabamos de exponer.

La *foliculina* y la *insulina* actúan hasta cierto punto sinérgicamente, ya que con frecuencia se observa que administrando a los diabéticos la foliculina, se reducen sus cifras de glucemia, aumentando la tolerancia para el azúcar; de aquí que algunas diabetes que se manifiestan durante la menopausia, se corrijan mediante la administración de foliculina.

La *correlación tiro-ovárica* queda establecida por los estudios y trabajos de diversos autores, que atribuyen al tiroides una acción específica más importante que la que se ha atribuido hasta ahora al lóbulo anterior de la hipófisis sobre las glándulas sexuales, dándole al tiroides la misma función rectora sobre la producción cíclica de las hormonas sexuales, ya que De la Peña ha observado que tiroidectomizando ratas infantiles se producían en sus ovarios, observados a los treinta días,

alteraciones de forma proliferativa y aspecto de atrofia senil, que impedía el desarrollo cíclico de los folículos de De Graaf.

La *terapéutica hormonal en los casos de hipo o disfunción de las glándulas genitales y extragenitales*, se rigen por las siguientes orientaciones:

En las *amenorreas*, si se deben a una etiología constitucional o endocrina, pero con ciclos más o menos adecuados en sangre y en orina de las hormonas sexuales femeninas, se procurará el tratamiento que establezca la estructura y la función de los órganos sexuales, de forma que en los casos de hipoplasia se restauren las menstruaciones normales cuando los órganos que la producen, hipófisis, ovario, útero, hayan adquirido la capacitación necesaria.

Para esto, en los casos de marcada *hipoplasia genital* se estimulará el desarrollo de la vagina, útero, etc., hasta su normalidad de función y tamaño, administrando conjuntamente la hormona folicular y un estrógeno sintético. Si se trata de estimular el desarrollo de los ovarios, se utilizará la gonadotropina hipofisiaria, durante doce-catorce días, en inyección intramuscular, alterna o diaria, de 250-500 U.I.

En los casos de amenorreas subsiguientes a un ciclo hormonal de escasa intensidad, pueden responder muy bien a una terapéutica combinada de gonadotropina hipofisiaria y de hormona folicular, y en algunos casos, de gonadotropina coriónica (A.P.L) y de progesterona, pocos días antes de la menstruación; en casos muy leves de alguna falta mensual, suelen bastar cantidades pequeñas de foliculina y luteína poco antes de la menstruación.

En las *menorragias* (aumento de flujo menstrual) de la pubertad y de la juventud, existe un exceso de hormona folicular, que se debe combatir por un tratamiento de la fase secretoria (segunda del ciclo), con gonadotropina coriónica, 500-1.000 U. I., y luteína, 1-5 mgrs. En las mujeres adultas no menopáusicas, existe una hipofunción de la hipófisis, y probablemente una hiperactividad del ovario, en cuyo caso el tratamiento sería, como en los anteriores, a base de prolán B y luteína o testosterona; en las menopáusicas ocurre lo contrario, puesto que la falta de actividad ovárica requiere una hiperactividad compensadora de la hipófisis, haciendo tratamientos muy discretos con las dosis mínimas precisas de foliculina.

Las *dismenorreas* (menstruación dolorosa) suelen ir asociadas a hipofunción ovárica, y raramente es secundaria a hipofunción hipofisiaria.

En la *hipofunción ovárica*, con hipoplasia uterina o insuficiencia de la fase proliferativa, se emplea con éxito la *terapia estrínica*, a dosis adecuadas, 2.000 U. I. diarias, por boca, o 10.000 unidades internacionales en inyecciones alternas, cinco días antes de la regla, y así se inhibe la acción hipofisiaria, evitando la secreción estrínica excesiva de la última semana del ciclo. Son

mucho más numerosos los casos en que la insuficiencia ovárica se manifiesta en la fase secretoria, estando indicadas entonces las inyecciones de *luteína* (1-5 mgrs.), diarias o alternas, ocho días antes del flujo menstrual, e interrumpiéndolas uno o dos días antes.

Si la dismenorrea se debe a *insuficiencia hipofisaria*, mejorará con la hormona sexual del lóbulo anterior, a la dosis de 200 unidades rata o más, dieciocho días antes de la menstruación, y ocho días después.

El *extracto tiroideo* a pequeñas dosis (5-10 centigramos diarios), es muy, beneficioso en dismenorreas con metabolismo ligeramente bajo, y asociado a la foliculina cuando sólo se aprecia hipoovarismo.

La *emmenina* (extracto de placenta) suprime los dolores en el 80 por 100 de los casos. Las pacientes desnutridas, con dismenorrea, se mejoran con pequeñas dosis de *insulina*.

*Menopausia o climaterio.*- En el primer período de la menopausia natural existe un exceso de foliculina en la sangre y en la orina, y, por lo tanto, está contraindicada la terapéutica ovárica. Pero pasado este período, que es muy corto, al descender la producción de hormona folicular en la menopáusica, los mejores resultados se obtienen con la administración de la foliculina o sus derivados (endoestroma, estriol, Hobbes, teelina, teelol, etc.), que actúan suprimiendo la actividad hipofisaria, a dosis de 500-5000-10000-50000 unidades internacionales, una a siete veces por semana, según la intensidad de los síntomas y el resultado de los frotis vaginales, procurando de todos modos que la dosis sea lo más pequeña posible, empezando por 200-300 U. I. y aumentándola gradualmente hasta obtener resultados francamente positivos.

Es conveniente intercalar entre las inyecciones, foliculina por vía oral (proginón DH o teelol), a la dosis de 600-1.200 U. I. diarias, divididas en tres porciones, o la emmenina (extracto de placenta) en forma líquida, a cucharadas pequeñas, en cápsulas o tabletas, tres veces al día, antes de las comidas, lo que da excelentes resultados. Un efecto semejante al de la foliculina, y a veces mayor, se obtiene con el A. P. L. (principio análogo al del lóbulo antehipofisario), semejante al prolán B, extraído de la orina de embarazadas, a la dosis de 100-500 unidades rata, tres o cuatro veces por semana, suponiéndose que por fundamento de esta terapéutica está basado en la creencia de que este hormón exógeno hipofisario inactiva la hipófisis de la paciente, haciendo decrecer sus síntomas, de forma que el hormón hipofisario puede administrarse incluso aun cuando en la sangre y en la orina exista exceso de él, pues hace disminuir su contenido en la sangre y en la orina, al deprimir la función hipofisaria de una manera similar a como lo hace la foliculina.

Los *extractos totales de ovario* se han usado durante muchos años a la dosis de 20-60 centigramos, pero la mayoría de los especialistas los han abandonado, porque su acción, comparada con la de las sustancias estrógenas modernas, resulta poco precisa e incontrolable. No

obstante, la casa Ciba prepara un extracto alcohólico de ovario, llamado *sistomensina*, que utilizado en la terapéutica menopáusica juntamente con otros elementos, parece dar buenos resultados.

Actualmente empieza manifestarse la tendencia a discriminar las indicaciones de los extractos ováricos totales, de las de la foliculina de modo que en este caso de farmacología excitosecretora y substitutiva, el extracto total o residual de ovario es el mejor estimulante del ovario en hiperfunción, mientras que la foliculina se comportaría como elemento substitutivo y hasta como antagonico de la acción farmacodinámica correspondiente a los extractos ováricos no específicos. Por otra parte, las clásicas *ovarinas*, o extractos totales de ovario, son indispensables en el tratamiento de los trastornos metabólicos de la menopausia y de la castración, ya que aumentan el metabolismo basal a través del tiroides y modifican la calcemia, por intermedio de las paratiroides, cosa que no ocurre en los animales tiroideo y paratiroidoprivos, etc., lo que no hacen la foliculina ni la diidrofoliculina, y que demuestra lo improcedente de querer medir la actividad terapéutica de un extracto ovárico en utilidades internacionales de foliculilla, ya que en una ovarina residual, a la que se hayan separado, por lo tanto, las hormonas estrógenos, pueden tener unas indicaciones clínicas muy concretas, con un alto valor terapéutico.

Los *extractos tiroideos*, a la dosis de 2-6 centigramos, tres veces al día, antes de las comidas, están indicados en los casos de metabolismo basal bajo y colesterinemia alta, siendo conveniente en muchos casos *asociarlos con extractos de hipófisis*, a la dosis de 12-30 centigramos por día, corrigiéndose así los síntomas hipotiroideos, la tendencia a la obesidad y las jaquecas, tan frecuentes en las menopáusicas, En las *sofocaciones* da buenos resultados la tintura de digital (cinco gotas, o menos), asociada a la tintura alcohólica de cornezuelo de centeno, y el *estado de vasomotricidad* suele mejorar notablemente administrando vitaminas A y D, y compuestos de calcio.

*Embarazo.*- Sus correlaciones endocrinas se manifiestan por los siguientes cambios glandulares: la *hipófisis* aumenta de volumen, especialmente el lóbulo anterior; se desarrollan las células cromóforas de embarazo y se produce hipersecreción de hormonas, especialmente de profanes. El *tiroides* aumenta de volumen, de secreción y de almacenamiento de coloide; disminuye el yodo en el tiroides y aumenta en la sangre; el metabolismo basal está generalmente aumentado y el aborto es frecuente en el híper e hipotiroidismo. Los *paratiroides* aumentan de vascularización y se edematizan; se reduce la calcemia y aumenta la irritabilidad nerviosa y muscular. El *ovario* aumenta de volumen: se produce el cuerpo lúteo desde la primera mitad del embarazo, el desarrollo atrésico de los folículos, y aumentan las secreciones de foliculina y de luteína. En las *suprarrenales* aumenta de volumen la porción cortical, y su insuficiencia temporal puede dar lugar a náuseas y vómitos; la médula suprarrenal refuerza la actividad del simpático. El *páncreas* se relaciona con la glucosuria de embarazo, alterándose toda la tolerancia hidrocarbonada materna y produciéndose el aborto, parto prematuro y mortalidad fetal elevada. En la *placenta* se producen o

almacena prolanes y estrina. Durante el embarazo, parto y puerperio, pueden surgir diversas perturbaciones: aborto, toxemias, hemorragias, etc. El tratamiento puede ser profiláctico y activo:

Con el *tratamiento profiláctico* puede evitarse en muchos caso el *aborto*, administrando la *hormona luteínica*, ya que su ausencia impide la implantación del óvulo, dando lugar al aborto. El prolutón, administrado a la dosis de 1-2 U.I., en el período en que produjo el aborto anterior y durante el tiempo y espaciamiento adecuados, detiene la acción de la pituitrina e inhibe las contracciones uterinas. Y también da resultados satisfactorios para proteger el embarazo y evitar el aborto, la *vitamina E*. administrando a las mujeres que abortan dosis muy grandes de *aceite de gérmenes de trigo*. También se emplean los *extractos tiroideos* a dosis pequeñas, para evitar el aborto habitual de causa desconocida. En los lugares de *bocio endémico* o adenomatoso, se empleará el yodo para contrarrestar la acción estimulante del embarazo sobre el bocio: y en los casos de insuficiencia tiroidea. se administrarán extractos de tiroides. En los últimos meses del embarazo, y especialmente durante la lactancia, en que suele existir un *balance negativo del calcio*, se añadirá a la dieta *sales de calcio y vitamina n*.

Con el *tratamiento activo* pueden aliviarse o evitarse los trastornos de los *vómitos y toxemias del embarazo*, que se atribuyen a déficit de foliculina o de hormona córticosuprarrenal, inyectando 200-600 U. I. de hormona folicular, de modo que la dosis compense la insuficiencia de hormona folicular, pero que no produzca contracciones uterinas. La *hormona o los extractos de corteza suprarrenal*, y el régimen de alimentación, vitaminas, etc., a veces da resultados excelentes.

La *diabetes* es causa de muchos abortos, partos prematuros y fetos muertos, por lo que a las embarazadas diabéticas se las someterá a un tratamiento discreto y adecuado de *insulina* (protamina-cinc-insulina) y dietético, sobre todo en las proximidades del parto.

El *parto, expulsión de la placenta y hemorragia subsiguiente* se facilitan o corrigen con la *pituitrina*, administrada en el momento y dosis adecuados.

Para calmar la *motilidad y dolores uterinos*, posteriores al parto (entuetos), se puede emplear con éxito la *luteína*, que ejerce un efecto sedante inmediato al procurar una circulación adecuada y calmar la motilidad uterina.

En los casos de *lactación excesiva*, o que convenga suprimirla (muerte del feto o del niño), se acudiría a la estrina, estilbenos o al propionato de testosterona a grandes dosis, para contrarrestar el hormón lactogénico hipofisario e inhibir la secreción láctea. Por el contrario, en los casos de *lactación retrasada o escasa*, puede utilizarse la hormona galactógena.

Esterilidad.- La insuficiencia de la glándula tiroides es una de las causas más frecuentes de la esterilidad femenina, ya que en las hipotiroideas se producen menorragias con hiperplasia del

endometrio y menstruaciones prolongadas con abortos repetidos, perteneciendo a este grupo los llamados *casos pluriglandulares*, en los que se involucran múltiples irregularidades del tiroides, ovario, hipófisis y diencefalo.

La *insuficiencia o hipofunción ovárica*, sea primaria o secundaria, es causa de hipoplasia genital y desarreglos menstruales, con menstruación escasa e irregular o amenorrea, que en los exámenes hormonales muestran un contenido bajo o nulo de foliculina, aun antes de comenzar el flujo menstrual, en que la reacción de la foliculina debiera ser positiva; y cuando esto ocurre suele presentarse una hiperactividad compensadora de la hipófisis, demostrable en un 50 por 100 de los casos de esterilidad ovárica. También se ha observado que es raro el embarazo en mujeres con un *ciclo menstrual menor de veinticinco días*, lo que se comprende fácilmente, porque un cuerpo lúteo incapaz de mantener el endometrio después de la ovulación, en su fase secretaria, hasta completar los veintiocho días del ciclo menstrual, no está tampoco en condiciones de mantener el endometrio impregnado y estabilizar el embarazo.

La *insuficiencia hipofisaria anterior*, probablemente la principal causa de endocrinopatía de las mujeres estériles, es causa de una secreción hormonal insuficiente, que se comprueba por la reacción negativa de la hormona gonadotrópica (prolán) en la sangre y en la orina, unida a una disminución de la foliculina al contrario de lo que ocurre en la hipofunción ovárica primitiva, en la que a la falta de hormona estrógena se asocia una reacción fuertemente positiva de la hormona hipofisaria.

La *insuficiencia córticosuprarrenal* es raro que sea la causa de esterilidad, ya que los exámenes hormonales pueden mostrarnos cantidades elevadas de foliculina en la sangre y en la orina.

Aunque no se trate de insuficiencias hormonales hemos de indicar como causa de esterilidad la *insuficiencia de las vitaminas A y E*; la primera, por dar lugar a la queratinización o cornificación del epitelio de la mucosa vaginal; la insuficiencia de vitamina E, porque aunque no afecte seriamente al óvulo, influye sobre la decidua fetal, impidiendo la proliferación celular en el embrión que se desarrolla, siendo un factor determinante de aborto.

La *hiperacidez vaginal* puede ser causa de esterilidad, pues un medio ácido es espermaticida, y el empleo de lubricantes ácidos puede ejercer efectos parecidos. La *esterilidad en el hombre* puede ser debida a un *factor endocrino*, generalmente una *hipofunción del lóbulo anterior de la hipófisis*, que, suficientemente baja, puede ser causa de una espermatogénesis insuficiente o nula (oligo o zoospermia), y por esta razón puede lograrse a veces estimular la función espermatogénica con inyecciones de sustancia hipofisaria. Igualmente, el *hipotiroidismo* puede ser otro factor causal de defectuosa espermatogénesis, y de aquí que los extractos tiroideos, al mismo tiempo se normalicen el metabolismo basal bajo, restablezcan la fecundidad. También la *insuficiencia de vitamina E* puede ser un factor poderoso al impedir la maduración de los ele-



mentos seminíferos, dando lugar a la ausencia de líquido, y también por dificultar seriamente la multiplicación celular durante la primera parte del desarrollo embrionario, motivando el aborto temprano, en el caso no imposible de fecundación del óvulo.

El *tratamiento principal* es el *profiláctico*, para prevenir insuficiencias glandulares intensas en los primeros tiempos de juventud. En la *esterilidad hipotiroidea* se administrarán extractos tiroideos en la dosis tolerable, y aun cuando el metabolismo basal sea normal, *pequeñas dosis de extracto tiroideo* pueden ser un coadyuvante poderoso de otros tratamientos, glandulares, al estimular la actividad celular del organismo, y por tanto, de los órganos endocrinos. En los casos de esterilidad femenina, con menstruación normal pero con *ovulación sospechosa*, se puede emplear gonadotropina coriónica (antitruína S. A. P. L. - prolán B- Physex. etc.), en inyección, a la dosis de 250-500 U.I. rata, desde diez días antes del comienzo de la regla, hasta uno o dos días antes del flujo menstrual. En la esterilidad de mujeres con *amenorrea* síganse los tratamientos indicados para este síndrome, con sustancia estrógena. La *insulina* a la dosis de 10 unidades, media hora antes del desayuno y cena, actúa favorablemente en la esterilidad de fondo endocrino, aumentando el peso de las pacientes desnutridas y mejorando la función genital. En el *aborto habitual* se consigue la continuidad del embarazo con la administración de 1-3 U. I. de luteína sola o asociada con la A. P. L. En la *insuficiencia córticosuprarrenal*, se intentará el estímulo glandular, con extractos tiroideos desecados y con los suprarrenales corticales.

En la *esterilidad masculina*, con morfología espermática anómala e insuficiencia en el número y motilidad de los espermatozoos, da buen resultado el prolán A, procedente de la orina de castración o menopausia (prephysín, Antex o Anteri-Cole), a la dosis de 300-600 U. I., cada cuatro días, hasta un total de unas 5.000 U. I., habiéndose observado resultados más rápidos y destacados agregando gonadotropina coriónica, prolán B (antitruína, A. P. L., crinotropín, physex) a las inyecciones citadas. La *criptorquidia*, que depende de una *insuficiencia testicular*, se corrige en muchos casos inyectando 600-800 U. I. de gonadotropina coriónica Physex, dos veces por semana, obteniéndose invariablemente el descenso testicular. En la *impotencia genital* se ha utilizado la hormona Physex asociada a la testosterona, con excelentes resultados.

El *eunuquismo* es el estado patológico resultante de la ausencia de testículos, que se caracteriza por unas proporciones antropométricas peculiares, ausencia de caracteres sexuales secundarios, impotencia, nipotricosis y que carece de secreción testicular. En el *eunucoidismo* existe secreción testicular, pero es defectuosa, produciendo característicos cambios en las proporciones antropométricas, ausencia o disminución de los caracteres sexuales masculinos, marcada tendencia hacia las características psíquicas y silueta femeninas y alteraciones de los tejidos y funciones testiculares. Como tratamiento de sustitución tenemos la hormona testicular, inyectándola dos a siete veces por semana, a la dosis de 5-25 miligramos, y también, como tratamiento de sostén o alternando, la absorción percutánea, por fricciones en los brazos, de soluciones oleosas o pomadas de testosterona, conviniendo reforzar la acción de la hormona testicular con preparados endocrinos

del lóbulo anterior de la hipófisis, a la dosis de 100-150 unidades rata, y pequeñas dosis de sustancia tiroidea.

La *próstata* es una de las glándulas del aparato sexual masculino que, hipertrofiándose de los cincuenta a los sesenta años, se manifiesta por síntomas de retención urinaria; constituye una afección muy corriente en el hombre, conocida con el nombre de *hipertrofia de la próstata*, que parece ser debida a un desequilibrio entre la hipófisis y los testículos, cuando éstos empiezan a declinar en su actividad, por cuya razón son muchos los clínicos que utilizan la testosterona para su tratamiento, a la dosis de 10-25 miligramos, en inyecciones intramusculares, dos a cinco veces por semana, obteniéndose curaciones en el 50 por 100 de los casos. También se han logrado excelentes resultados con la gonadotropina coriónica (Physex), a la dosis de 1.500 U. I., en días alternos, por vía intramuscular, con un total de diez inyecciones.

Este ligero resumen de terapéutica intragonadal, que en primer termino interesa al médico y al veterinario, que la han de aplicar, le interesa también al farmacéutico, ya que es al que corresponde exclusivamente, por su facultad, la preparación de los medicamentos, y, por lo tanto, debe conocer la razón farmacológica de su uso, dosis y forma de aplicarlos, para prepararlos de acuerdo con dichas necesidades.

Y ahora vamos a tratar de un punto a nuestro juicio interesante en la endocrinología. Nos referimos a si cuando se proscriben más de una hormona simultáneamente se deben emplear separadas o juntas.

Al principio de la opoterapia, se tenía un conocimiento poco profundo de la endocrinología, consistiendo la medicación en la ingestión de las glándulas, jugos o diversos extractos de dichos órganos, y después, cuando fue progresando la técnica farmacéutica, se les fue dando diversas formas farmacéuticas de comprimidos o grageas, soluciones, inyectables, etc., para su aplicación más adecuada.

Pero se observará que el empleo total de la glándula, que en los primeros tiempos de la Farmacia galénica tenía razón de ser, poco a poco fue perdiendo su seguridad al fracasar en algunos casos, como ocurrió en la diabetes, en la que los preparados órgano u opoterápicos de páncreas no dieron el resultado de los preparados de tiroides en los casos de insuficiencia tiroidea. Por otra parte, el descubrimiento de la insulina por Banting, que mostró la forma para el tratamiento de la diabetes, que ha llegado hasta la preparación de las insulinas retardadas, los productos extraídos del tiroides de la hipófisis, etc., marcaron una ruta para la preparación de productos endocrinos cada vez más seleccionados, hasta llegar a las hormonas cristalizadas, algunas con su composición y estructura bien definidas, y hasta obtenidas por síntesis, según hemos visto. Es decir, del galenismo y complejidad de los primeros preparados organoterápicos, se llegó a la especie química.

Por otra parte, hemos visto en el decurso de este trabajo las relaciones que existen entre todas las glándulas del organismo normal y la perturbación que se produce en el sistema endocrino cuando se perturba su sincronía, ya que todas envían hormonas a todo el organismo, y todos los sistemas, órganos y glándulas del organismo influyen sobre dichas glándulas. Además, puede afirmarse que la perturbación casi nunca es de una sola glándula endocrina, pues en los casos de hipo, híper o disfunción son varias las perturbadas o que se perturban cuando en el maravilloso concierto endocrino desentona una de ellas; y no hay más que fijarse para comprender esto en lo que ocurre al declinar las glándulas sexuales en el hombre y en la mujer, sobre todo en esta última. Si las glándulas endocrinas se comportan bien, el organismo, automáticamente, adopta nuevas pautas de equilibrio entre su sistema endocrino, nervioso, etc.; pero no es raro que esto no vaya tan bien, pues unas glándulas por más fuertes y otras por más débiles, antes, y sobre todo en la menopausia y declinación sexual, desentonan y dan lugar a las perturbaciones correspondientes, a enfermedades o tipos morbosos endocrinológicos que conocemos, de diabetes, hipo e hipertiroidismo, etc., que se tratan de corregir con la medicación endocrina adecuada, que supla o contrarreste la perturbación hormonal.

Además hemos visto que las perturbaciones endocrinas no suelen depender sólo de una glándula, sino de varias, y que cuando se emplea una sola hormona para su tratamiento se puede perturbar el funcionalismo de otras, resultando, como hemos visto en el resumen terapéutico que hemos presentado, que la medicación hormonal en muchos casos es compleja, tanto más cuanto mejor explorado esté el enfermo, y por esto hay que pensar si algún día la farmacología hormonal será integral, de acuerdo con los diversos tipos morbosos o enfermedades, para hacer tratamientos más complejos y menos molestos para el enfermo. Y además, hay que considerar si en los tratamientos hormonales se debería emplear la complejidad que manifiesta el organismo, es decir, en vez de foliculina sola emplear todas las hormonas que se encuentran en el folículo en la cantidad adecuada y de un modo semejante; en vez de luteína, las hormonas que se encuentren en el cuerpo lúteo, y para las enfermedades dependientes del testículo todas las hormonas andrógenas, etc.

### **Absorción de las hormonas sexuales y de sus preparados farmacéuticos**

Ya hemos visto durante la exposición de nuestra tesis que la absorción variaba enormemente según la forma de esterificar la hormona, como ocurre con el benzoato de estradiol, cuya acción era mucho más prolongada y constante (acción protídica) que la de una cantidad similar de estradiol, y que lo mismo ocurría con el benzoato de foliculina respecto a la foliculina sin esterificar; y al tratar de la valoración de la hormona masculina por el método de la cresta del gallo se vió que la vía preferida para la absorción del preparado era la subcutánea, pudiendo también emplearse la intramuscular; que la inyección diaria doble producía mayor efecto que la misma dosis de una vez; que con la pincelación de la cresta se obtenía un crecimiento mayor que por inyección con dosis cinco veces menores; que la cresta de gallina era diez veces más sensible que la del gallo, y que la comparación del preparado hormonal con el patrón debía hacerse empleando

el mismo disolvente para los dos, ya que el grado de absorción y, por lo tanto, de actividad de la hormona que se valoraba variaba según el disolvente empleado. Que la velocidad de absorción de la testosterona dependía del aceite en que estuviese disuelta, y que la esterificación de la testosterona por los ácidos grasos inferiores aumentaba fuertemente su actividad sobre las glándulas vesiculares, viéndose que con los ácidos palmítico y oxiácido ricinoleico, y especialmente con los ácidos propiónico, butírico y valerianico, resultaba mayor.

La VÍA BUCAL fue la primera que se utilizó para absorber las hormonas sexuales. introduciéndose éstas en el organismo a través de la mucosa bucal en muy pequeña proporción, y en su mayoría por la mucosa estomacal e intestinal; después, cuando se progresó en la elaboración de los preparados farmacéuticos, se aplicaron en inyecciones para su absorción por VÍA PARENTERAL SUBCUTÁNEA.

Refiriéndose a la foliculina, el Dr. Walter Hohlweg, dice que desde hace tiempo se sabe que disuelta en agua tiene una actividad de menor duración que disuelta en aceite, por cuya razón, para titular la foliculina se recurre a la administración fraccionada de soluciones acuosas o a la inyección única de la solución oleosa. Subdividiendo las dosis de foliculina en solución acuosa se puede obtener el estro con menores cantidades que las necesarias en solución oleosa, pero esto no tiene importancia para la terapéutica, porque la solubilidad en agua de la foliculina es demasiado baja para poder alcanzar concentraciones eficaces. Por otra parte, el repetir varias veces al día las inyecciones es algo que no agrada a las pacientes.

Por esto, para el empleo parenteral de las hormonas tienen gran importancia los hechos siguientes: 1.º Que la dosis a administrar sea clínicamente eficaz. 2.º Que el disolvente solubilice la cantidad máxima de hormona en el menor volumen posible, sin producir irritación; y 3.º Que el efecto de la inyección no debe ser fugaz, sino duradero.

De todo esto se deduce que la foliculina en solución acuosa no puede tener importancia en la terapéutica ginecológica, pues desde las experiencias de Kaufmann sabemos que para obtener la fase proliferativa de la mucosa uterina en mujeres castradas se requieren por lo menos 100 miligramos de estrona a 0,20 miligramos de estradiol, y el Dr. Walter Hohlweg vió que 1 c. c. de foliculina en solución acuosa concentrada, inyectada de una vez, no posee actividad alguna en el ratón.

Para poder emplear dosis activas en terapéutica es necesario recurrir a un disolvente mejor que el agua, no pudiendo usarse, porque son irritantes, el alcohol, la acetona u otros disolventes orgánicos que solubilizan mayores cantidades de foliculina, debiendo recurrir al aceite, que cumple las dos primeras condiciones indicadas, pero no la tercera, pues la hormona pura, aun en solución oleosa, se elimina tan rápidamente que su acción es muy fugaz, hecho que, sin embargo, puede subsanarse esterificando el estradiol con ácido henzoico, proporcionando así el mayor rendimiento

terapéutico con el mínimo de inyecciones el benzoato de estradiol en solución oleosa.

Pero la ADMINISTRACIÓN POR VÍA BUCAL sufrió una modificación notable al estudiar diversos investigadores por qué parte del tubo digestivo se absorbía el preparado y el camino que seguía el medicamento por el interior del organismo.

Giesen dice que el paso de la foliculina por el hígado anula su actividad, a cuya acción hepática contribuye el sistema retículoendotelial, lo que nos explica en parte los resultados que se obtienen según el modo de administración del preparado.

<i>Modo de administración</i>	<i>Dosis</i>	<i>Efecto</i>
Inyección intramuscular ..	25 mgr. benzoato estradiol.	Proliferación endometrial.
P tabletas (tragadas) .....	450 " estradiol .....	Ningún efecto endometrial.
Gotas tragadas, sin diluir	180 " " .....	Proliferación endometrial.
Id. (absorción perlingual)..	180 " " .....	" "

Esto nos demuestra que la ingestión de grageas o tabletas sin disolverse en la boca es absolutamente inútil. La *absorción por vía perlingual* es tan segura y constante que Albers dice que puede servir como *test* para conocer la acción de la hormona folicular; de esta forma, el autor observó que el progynón gotas “fuerte”, a la dosis de 2 miligramos diarios de estradiol, por vía perlingual, produce igual acción que un miligramo de benzoato de estradiol por vía intramuscular, lo que demuestra la posibilidad de emplear la terapia hormonal perlingual hasta en los tratamientos de trastornos genitales graves.

Greenblatt, Mc Call y Torpin, tratando 30 enfermas de dismenorrea funcional, con anhidroxiprogesterona, por vía oral, a la dosis de 5-15 miligramos por día, durante 2-20 días antes de la menstruación, consiguieron que el 50 por 100 de las enfermas quedasen libres de molestias, que el 22 por 100 mejorasen mucho y que el 28 por 100 no consiguiesen nada; lo que prueba el posible aprovechamiento de esta vía de absorción para la luteína. Y se ha observado que los mejores éxitos de esta vía de absorción se han conseguido con las hormonas sexuales (foliculina, luteína, androsterona, testosterona, etc.), así como todas aquellas otras sustancias del núcleo esteroide.

Por otra parte, Gysi y K. Herrnberger demuestran que son mucho más intensas las modificaciones que se producen en la mucosa uterina de castración cuando se absorbe por las mucosas de la boca, faringe y esófago la solución alcohólica de benzoato de estradiol, que cuando se injiere en comprimidos o grageas.

La absorción sublingual es proporcional a la concentración, cantidad y duración del tiempo de aplicación de la sustancia medicinal, absorbiéndose tanto los cuerpos hidrosolubles como los

liposolubles, pero mejor estos últimos, no pareciendo influir la temperatura ni el pH de la solución. Las soluciones alcohólicas, por su acción vasodilatadora, facilitan o refuerzan su absorción.

La vía sublingual aventaja a la parenteral por su comodidad al evitar lo pinchazos de las inyecciones. Para su administración se utilizan dos formas farmacéuticas: la *sólida*, llamadas tabletas perlinguales, que al colocarlas debajo de la lengua se disgregan rápidamente, y la forma *líquida*, en la que el medicamento va disuelto, aplicándolo en gotas en el mismo sitio. Pero ha de advertirse que el medicamento utilizado así no ha de diluir ni deglutir, sino colocarlo debajo de la lengua y dejarlo absorber, tomándolo por lo menos quince minutos antes de las comidas o bebidas.

Debido a la riqueza vascular de la *mucosa nasal* puede utilizarse también esta vía para la absorción de hormonas sexuales y tiroidea, habiéndola utilizado Huetteroth para el tratamiento hormonal de los trastornos del embarazo y de la menstruación, época en que las mujeres que padecen de *ocena* presentan mayor hedor. Además, por la mucosa nasal no hacen daño las dosis elevadas de hormonas, que por otra parte pueden usarse para acciones inespecíficas. Así, la hormona folicular, por su acción estimulante sobre las glándulas y por la hipereuriante sobre la red capilar de la pituitaria, puede usarse en la *rinitis atrófica*, y con el mismo fin puede utilizarse también la hormona del cuerpo lúteo y el testovirón, ocupando este último un lugar intermedio entre la hormona folicular y el progesterón. Huetteroth emplea una pomada de hormona folicular al 0,1 por 100, o de progesterón al 0,1-0,2 por 100, para el tratamiento, aplicando dicha pomada en la mucosa nasal sucesivamente y a la par del ciclo menstrual, consiguiendo así que desapareciesen las costras y el hedor del *ocena* de cuatro a seis semanas.

Parkes y Deanesly, en 1937, comunicaron que la implantación subcutánea de la estrona o testosterona en forma de cristales o tabletas mantenía su acción durante un tiempo más largo del que se pudiera suponer. Se efectúa fácilmente bajo anestesia local, haciendo una incisión de un centímetro de profundidad. Allen, Mac Bride Freedman y Loeffel implantaron subcutáneamente en la región lumbar, a seis mujeres castradas, bolitas de unos 100 miligramos de dipropionato de estilbestrol esterilizadas, comprobando por pesada una absorción diaria de 2500-5000 U.I (0,127-0,25 miligramos), resultando este tratamiento más económico, ya que su acción duraba unos seiscientos días o más. Y si bien esta absorción lenta y constante de hormonas se consideraba como una ventaja por algunos autores, teniendo en cuenta que las hormonas gonadotropas, foliculares y luteínicas actúan alternativamente en cada ciclo menstrual, parece que no debe tener aplicación en Ginecología usadas de esta forma. Por otra parte, en los trabajos de Deanesly (1939) se observó que la implantación de la tabletas de estrona o estradiol en ratas dio lugar a la producción de tumores hipofisarios de 23-35 centímetros, y no hay que olvidar que la implantación de tabletas estrógenas inhibe diversas funciones hipofisarias, retardando su desarrollo somático, produciendo las alteraciones regresivas en sus órganos genitales hasta esterilizarlas.

Vest y Howaerd han obtenido mayor resultado que con otras terapéuticas no quirúrgicas, por la implantación de comprimidos de testosterona en niños criptoquídicos.

Foss, Giesen y otros autores hacen aplicación con éxito del método de implantación subcutánea de hormonal, evitando inyecciones repetidas en tratamientos de larga duración, introduciendo en la pared abdominal, bajo anestesia local, discos de estrona o testosterol para corregir o evitar los trastornos crónicos debido a la leucoplasias, craurosis y prurito vulgar menopáusico, síntomas climatéricos, etc.

Según Petersen y Bjergaard, no es tan ventajo la absorción de los estrógenos por implantación subcutánea, porque el 90 por 100 de la estrona pasada por la vena porta se inactiva por el hígado.

Hussley afirma que las soluciones de estradiol por vía sublingual resultan tan activas como por *aplicación percutánea* en fricciones, dando buenos resultados en castradas, en las que fricciones de 150 miligramos de solución alcohólica de estradiol produce la menstruación, cosa que también se consigue en las amenorreas secundarias. Las vías sublingual y percutánea se emplean también para la absorción de la hormona masculina.

Bolerup Madsen y Petersen Bjergaard, examinando la acción de diversas sustancias estrógenos (extracto de orina, estrona, hexadín y monobenzoato) sobre ratas y ratones, las encuentran de acción cutánea, en oposición a las investigaciones de Lyons y Templeton (1936), que afirman que la estrona y el monobenzoato de estradiol, por vía vaginal, son 500 y 200 veces, respectivamente tan activos como inyectados subcutáneamente.

Véase también lo que hemos dicho al comparar la actividad de los estilbenos con los estrógenos naturales al administrarlos por vía oral, así como la de los estilbenos y sus ésteres.

### **Formas farmacéuticas, incompatibilidades y conservación de las hormonas sexuales**

La *foliculina*, por el carácter ácido, debido a su función fenólica, se disuelve en los álcalis, propiedad que se utiliza en su extracción y separación de los líquidos orgánicos en que está contenida. Pero como toda función fenólica, y más si se encuentra en un medio alcalino, es fácilmente oxidable por el aire y los agentes oxidantes, debe tenerse en cuenta esta propiedad en sus preparaciones medicinales acuosas (soluciones, inyectables), para protergerlas con algún reductor, como bisulfitos alcalinos, etc., y mantenerlas en un medio de reacción muy poco ácida, como se hace para la conservación de los inyectable de adrenalina, morfina, etc.

Asimismo, la solución de foliculina cristalizada disuelta en una pequeña cantidad de etilglicol y diluida en aceite de coco, empelada para la valoración de esta hormona, lleva un 1 por 100 de hidroquinona para evitar el enranciamiento, lo que se debe tener presente al preparar soluciones

inyectables oleosas de estrógenos de estructura fenantrénica; soluciones que pueden esterilizarse por calefacción de la autoclave a 1,5 atmósferas durante quince minutos.

En la *lúteoesterona* ha de tenerse en cuenta que es ligeramente soluble en el agua , y más en los líquidos alcalinos, pero que estos la descomponen rápidamente, por lo que en sus preparaciones medicinales no deberá asociarse a soluciones acuosas alcalinas, que la descompondrían. Por el contrario, sus disoluciones en ácidos no oxidantes y en alcohol absoluto son estables.

La androesterona es relativamente estable, destruyéndose apenas sus extracto cuando se la esteriliza a 110° C.



Con esto damos por terminado nuestro discurso, que , como hemos dicho al principio, no ha tenido otra finalidad que demostrar la profundidad de conocimientos que posee el farmacéutico en biología y farmacología, que los precisa para la preparación, ensayo y valoración de medicamentos, aquí endocrinosexuales, y acemas, para hacerlos con toda competencia, debe poseer los conocimientos necesarios de anatomía y fisiología, tanto en los seres a quienes se les han de aplicar o se han de extraer, como en los animales de laboratorio que ha de utilizar para ensayarlos y valorarlos.

He dicho