

La importancia de las Hormonas del Lóbulo anterior de la Hipófisis (prolanes) para la función genital, el embarazo y el problema de los tumores.

*Por el Prof. Dr.
Bernhard Zondek
(Berlín)*

Atendiendo a la amable invitación de la Redacción, me complazco en informar con la brevedad posible sobre los estudios realizados por mí en los últimos años en el dominio de la hormonas. En 1925 conseguí, con la colaboración de Brahn, la obtención de la hormona folicular en solución acuosa (la actual "foliculación"), por lo que esta hormona se encuentra ya en uso clínico desde hace varios años. Con la foliculina podemos provocar el estado de celo (oestrus) tanto en el roedor infantil, como en el adulto castrado. Al investigar los ovarios de estos animales puestos artificialmente, por la foliculina, en estado de madurez sexual prematura, comprobamos, con gran sorpresa, que los ovarios mismos no eran influidos para nada por la foliculina. El impulso de la función ovárica no debía de provenir, por lo tanto, del ovario mismo, por lo que tenía que buscarse fuera de éste, en otra región del organismo. En efecto, lo encontré en el lóbulo anterior de la hipófisis. Implantando a un animal infantil un trocito de lóbulo anterior de la hipófisis —el lóbulo poste-

rior y las demás glándulas resultan inactivos— de hombre o animal, de un organismo masculino o femenino, joven o en envejecimiento, se producen en las 100 horas siguientes modificaciones enormes del animal infantil. Este alcanza la madurez sexual. Pero implantando el lóbulo anterior a un animal infantil castrado, no se produce efecto alguno sobre el aparato sexual. Resulta, pues, que el lóbulo anterior sólo actúa por vía de la glándula sexual. No entraré aquí en detalles sobre las investigaciones, limitándome únicamente a exponer las conclusiones que sacamos de estos experimentos con la hipófisis: el lóbulo anterior de la hipófisis es el motor de la función sexual; las hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis son las hormonas sexuales no específicas, generales y directoras. Las hormonas del lóbulo anterior son lo primario; las hormonas sexuales, lo secundario.

La aportación de sustancia de lóbulo anterior provoca en el ovario del roedor infantil (ratón, rata, conejo) un trías de modificaciones morfológicas y funcionales, a saber:

HVR I—Madurez folicular y celo.

HVR II—**Hemorragias** múltiples en el dilatado folículo (puntos hemáticos).

HVR III---Formación de cuerpos amarillos (**luteinización**).

Lo importante práctico es el hecho de que estas tres reacciones (HVR—III) pueden ser empleadas como método exacto para la comprobación de las hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis (Prueba de Zondek-Aschheim), lo que permitió la importancia de las mismas para el organismo.

Con ayuda de esta prueba se consiguió preparar la hormona de lóbulo anterior de hipófisis

que he llamado "**Prolán**", Clínicamente, el Prolán ha dado resultado en las alteraciones de la función ovárica, especialmente en la amenorrea e hipomenorrea; en estos casos doy la preferencia a un tratamiento combinado con Prolán y foliculina—los primeros 10 días. Prolán (1 ampolla diaria por vía intramuscular) ; después, foliculina sola o acompañada de Prolán.—. Esta hormonoterapia me ha dado buenos resultados también en los casos de esterilidad **por** hipoplasia del útero. El Prolán provoca hiperemia específica de todos los órganos genitales femeninos. Esta acción hiperemizante del Prolán ha sido aprovechada por mí para el tratamiento de las afecciones inflamato-

rias de los anexos. En estos casos el Prolán determina hiperemia de la pelvis, con la consiguiente acción curativa. En los casos de tumores agudos piógenos de los anexos, elimino por punción el pus e inyecto 10 días seguidos 1 ampolla (— 100 unidades de rata) de Prolán. En los casos de tumores subagudos y crónicos de los anexos, se emplea sólo Prolán, habiéndose demostrado que así es acertada notablemente la curación. Según han demostrado H. Zondek y Kohler, un tratamiento de meses por el Prolán influye favorablemente sobre el grave síndrome de la caquexia hipofisaria.

En el lóbulo anterior de la hipófisis son producidas 2 hormonas sexuales directoras: la hormona de la madurez folicular (A) y la de la luteinización (B). La dualidad de los Prolanes no demuestra que en el ovario son producidas dos hormonas: la del folículo y la del cuerpo amarillo. Según esto, la hormona provocada de la madurez folicular (HVH-A) es la hormona sexual directora, que mediante la foliculina provoca la fase de proliferación; en tanto que la hormona luteinizante que produce el lóbulo anterior (HVH-B) es la hormona sexual directora que mediante el cuerpo amarillo provoca la fase de secreción en el aparato sexual femenino y al mismo cuida del mantenimiento del óvulo fecundado.

El Prolán tiene acción también sobre el aparato sexual masculi-

no, pero no de manera tan pronunciada como sobre el femenino —como hemos podido comprobarlo nosotros, de acuerdo con P. E. Smith, Steinach y Kun, Borst, Doderlein y Gustimirovic—. Con el Prolán podemos provocar cierto aumento del tamaño de los testículos y fuerte aumento del desarrollo de la próstata y sobre todo de las vesículas seminales; también es excitada la espermatogenia del animal infantil; pero no se consigue la provocación de una madurez espermática prematura plena. Con el empleo de dosis elevadas de Prolán se puede aumentar el crecimiento de los testículos, pero por hipertrofia del tejido intersticial, no por aumento del generativo. La acción del Prolán sobre el aparato sexual masculino se produce, lo mismo que en el ovario, por vía de la glándula sexual. El Prolán es inactivo en el macho castrado. De acuerdo con las investigaciones efectuadas con la colaboración de Boters, supongo que la hormona de la madurez folicular que produce el lóbulo anterior de la hipófisis (A) actúa sobre el aparato generativo; la de la luteinización (B), sobre el aparato¹ intersticial y los órganos accesorios.

Nuestra hipótesis considerando el lóbulo anterior de la hipófisis como el motor de la función sexual, no ha quedado sin refutar. Ha sido colocado el óvulo en madurez en el centro del proceso de la generación y ha presta-

do al cuerpo amarillo un papel director. Como ya he manifestado en mi libro, es indudable que el lóbulo anterior de la hipófisis es influido también por las hormonas del ovario, por lo que la foliculina puede actuar también como impulso y freno de las hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis. Dada la mutua dependencia de las glándulas endocrinas y la delicada graduación de los productos químicos suministrados por las glándulas, no nos debe sorprender que las mutuas relaciones de las glándulas sean muy variadas e íntimas. El motor de la función sexual —como me he expresado— puede ser regulado por la sustancia que produce el mismo. Pero persiste el hecho de que el lóbulo anterior de la hipófisis desenvuelve influencia sobre el proveso sexual, como se desprende de los experimentos siguientes: extirpando el lóbulo anterior de la hipófisis, cesa la vida funcional de la glándula sexual; sin lóbulo anterior no hay madurez folicular, ni es posible la fecundación; extirpando la glándula sexual, en cambio, no sólo continúa la vida funcional del lóbulo anterior, sino que además empieza sobre-

producción de Prolán; con el Prolán podemos provocar experimentalmente todas las fases del fenómeno sexual; el folículo madura y salta, los óvulos pascán por las trompas al útero. Además de esto he conseguido, con la colaboración de Boters, provocar la fecundación del óvulo madurado por el Prolán, del animal infantil, es decir, así ha sido posible el provocar gravidez en el organismo infantil, alcanzando de esta manera el punto máximo de la función genital: con el Prolán puede ser quebrantada la ley de la **latencia** de la función ovárica durante el embarazo, provocando nueva maduración de óvulos en el animal grávido; la dormida función ovárica del animal senil puede volver a ser puesta en marcha con el Prolán, lo que determina la reanudación rítmica del celo. Los citados hechos, comprobados por el experimento, demuestran, a nuestro juicio, lo acertado de nuestra hipótesis considerando el lóbulo anterior de la hipófisis como glándula sexual directora. La prueba para la comprobación de la hormona, de lóbulo anterior—las reacciones HVR II y III— constituye la base de

un método de diagnóstico, de la reacción hormonal del embarazo en la orina (Aschheim-Zondek). La orina matutina filtrada y, si es alcalina ligeramente acidulada, se inyecta en dosis ascendentes (6x0,2—6x0,4c. c.) a 5 ratones infantiles de 3 a 4 semanas y 6 a 8 gr. de peso. Si a las 100 horas se puede comprobar en algún ovario algún punto hemático (HVR II) o algún cuerpo amarillo (HVR III), se puede establecer de ello el diagnóstico embarazado. Según la literatura mundial, las comprobaciones correspondientes han demostrado que este método tiene una seguridad de 98 a 99%, lo que se puede considerar como el óptimo de una reacción biológica. El método tiene dos inconvenientes: 1. No todas las orinas pudieron ser analizadas, por la acción tóxica que acusaban algunas. Por eso no se pudo someter a la prueba un 6 a 7% de las orinas. 2. La reacción dura 4 días. Estos inconvenientes he podido eliminarlos agitando la orina con **éter**, con lo que las sustancias tóxicas pasan al éter. Después se añade a la orina 3% de glucosa. De esta manera pueden ser investigadas todas las orinas y la reacción no dura ya 4 días, sino 3. Ahora empleo con toda regularidad mi método de azúcar-éter. Los americanos Friedmann y Schneider han señalado una modificación para acelerar todavía más la reacción del embarazo, y que consiste en inyectar la orina no a ratones por vía subcutánea, sino

a conejos por la intravenosa. Se inyectan 7.5 a 10 cc. de orina matutina por vía intravenosa, se vuelve a inyectar la misma dosis a las 24 horas y se lee el resultado al cabo de otras 24 horas. La reacción dura, por lo tanto, 48 horas. No creo recomendable acortar todavía más la reacción, porque los resultados pierden entonces exactitud. Con la reacción hormonal podemos diagnosticar el embarazo a los 5 o 6 días de no manifestarse la menstruación, de modo que se trata de un diagnóstico precoz.

Debemos recalcar que también se puede diagnosticar por la orina el embarazo patológico, tanto la mola hidatídica y su estado consecutivo, el epiteloma del **cortón**. Bajo esta degeneración patológica de las vellosidades del corión se produce una fuerte sobreproducción y notable aumento de la eliminación del Prolán por la orina, con lo que los análisis hormonales cuantitativos de la orina permiten establecer el diagnóstico mola o epiteloma de corión. Durante el embarazo normal son eliminadas 5.000 a 30.000 unidades de ratón de Prolán por litro de orina, en tanto que durante el embarazo patológicamente alterado se eleva esta eliminación hasta 500.000 unidades por litro. El diagnóstico es tanto más seguro, cuanto más pasa el contenido hormonal de la orina de 100.000 unidades por litro. Si es posible provocar ya la reacción con 0,005 cc. de orina (=200.000 unidades de

ratón por litro), queda confirmado, según mis resultados, el diagnóstico "mola" o "epitelioma de corión". Sólo la reacción positiva es aprovechable para el diagnóstico. Después de la expulsión de la mola hidatídica el médico está obligado a practicar la reacción del embarazo a intervalos regulares. Si la reacción negativa se vuelve positiva sin haber nuevo embarazo, es que hay epitelioma de corión. De esta manera **estamos** en condiciones de diagnosticar esta maligna enfermedad en sus estados iniciales, caso que hasta ahora no era posible.

La mayor eliminación de Prolán en el epitelioma de corión, me conduce al problema de los tumores. En los estudios sobre los tumores logré adelantar sólo por el conocimiento de que aquí se trata de un problema hormonal cuantitativo, de que la eliminación del Prolán en los enfermos de tumor se encuentra entre la eliminación fisiológica, por un lado, y la mayor excreción durante el embarazo. Según mis análisis, la eliminación fisiológica de Prolán importa en la mujer sana 5 unidades de ratón por litro, durante el embarazo aumenta en mil veces y en los enfermos de tumor está aumentada sólo 20 a 30 veces frente a

lo normal. Los enfermos de tumor eliminan por término medio 100 a 150 unidades de ratón por litro de orina. Conviene advertir que con la orina de mujeres carcinomatosas sólo se pudo conseguir en general la reacción HVR I y raras veces las **HVR II** y **III** en el ratón infantil, de modo que en la orina de las cancerosas solamente está aumentada la hormona de la madurez folicular (A), no la de la luteinización (B). La mayor eliminación hormonal por la orina de las cancerosas, no se puede aprovechar en general para diagnóstico, porque a veces la registramos también en los casos de tumores benignos. Pero aquí ocupan un lugar excepcional los tumores malignos de los órganos genitales; en efecto, en los casos de tumores genitales benignos de la **mujer**, se registra en el 20% mayor eliminación de Prolán; este hallazgo podemos hacerlo igualmente en el 36% de los casos de carcinoma extragenital de la mujer, en tanto que la cifra se eleva al 80% de casos en el tumor genital maligno de la mujer. Vemos pues que en la reacción hormonal no interviene sólo el tejido carcinomatoso, sino también el asiento de carcinoma en cierto órganos, aquí en los genitales. De todo esto se despren-

de la cuestión de si estas condiciones hormonales excepcionales se refieren sólo al carcinoma genital de la mujer o al carcinoma genital en general. Por eso hubo que hacer investigaciones también en hombres. Los análisis urinarios resultaron negativos en los casos de carcinoma extragenital y de la próstata, pero positivos en los de tumor maligno de los testículos. Si la orina del paciente da HVR I positiva en el ratón infantil, ello significa que hay que sospechar la existencia de tumor maligno de los testículos. Si con la orina nativa y concentrada 5 veces podemos provocar en el ratón las reacciones HVR II y III, puede aprovecharse el hallazgo para el diagnóstico del tumor maligno del testículo (1). Las reacciones, o sea las HVR II y III, que nos señalan en la mujer la existencia de un embarazo, permiten diagnosticar en el hombre la existencia de un tumor maligno del testículo. Lo correspondiente es aquí el hecho de que la mayor eliminación de Prolán en la orina del hombre se produce principalmente en los casos en que se trata de un epiteloma de corión del testículo, aunque en casos raros pueden dar también una reacción positiva los tumores testiculares de células grandes (seminomas). En dos casos pude establecer con seguridad el diag-

(1) Según demostró E. J. Kraus, se pueden encontrar a veces condiciones análogas en los casos de tumor cerebral y presión cerebral.

nóstico "tumor maligno del testículo" por la comprobación del Prolán en el líquido hidrocelico, en tanto que el anatomista patólogo (Prof. Anders) no pudo conseguir ningún punto de apoyo para el diagnóstico de tumor maligno, pues los métodos citológicos ordinarios no permitieron comprobar células de tumor en el material de la punción. En estos dos casos resultó superior el aquí descrito método biológico-hormónico.

Si se provocan las reacciones HVR II y III, mediante la implantación de pequeños trozos de tumor (0,05 a 0,1 gr.) o pequeñas cantidades de extracto de tejido tumoral, se puede establecer sobre esta base el diagnóstico de la malignidad del tejido investigado. Con todo esto se ha colocado la primera piedra para el desenvolvimiento de un método al *que quisiera denominar "tisudiagnosis hormonal"*. De los procesos biológicos provocados en el cuerpo animal —la hemorragia folicular (HVR II) y la formación del cuerpo amarillo (HVR III)— podemos deducir en determinadas condiciones el género de crecimiento del tejido tumoral humano implantado, es decir, hacer la determinación de su malignidad.

La importancia del Prolán para el problema de los tumores, se desprende ya de la posibilidad de paralizar en alto grado el desarrollo del carcinoma experimental del ratón (Ehrlich) con dosis elevadas de Prolán, como

ha sido demostrado por H. Zondeck y Hartoch. Los tumores resultan debilitados de tal manera en su vitalidad, que en su trasplante ulterior (segundo pasaje) prenden poco o nada.

Finalmente hemos de señalar una posibilidad de diagnóstico basada en la comprobación de la eliminación exagerada de la hormona de la madurez folicular (HVH-A) en los adultos. Como he demostrado, la hipófisis secreta mayor cantidad de hormona de la madurez folicular en el momento en que las glándulas sexuales interrumpen su función. Si se castra por operación una mujer de sexualidad madura—cosa que los ginecólogos estamos obligados a hacer muchas veces con motivo de modificaciones patológicas de los ovarios—, comprobamos en la inmensa mayoría de los casos la presencia de la hormona de la madurez folicular en la orina a las 2 semanas de la operación. Si el caso nos permitió dejar un resto de ovario, el análisis hormonal de la orina nos permite sacar conclusiones sobre la función del mismo, que en un hombre joven que tuvo que ser castrado por operación, se comprobó. Igualmente el aumento del Prolán de la orina a las 3 semanas de la operación. El aumento de la eliminación urinaria de la hormona parece constituir, por lo tanto, una ley biológica en el hombre. En la orina de ratones y bovinos castrados no pude encontrar aumento de la eliminación

hormónica, pero sí en la de ratas y caballos castrados.

¿Cómo podemos explicar los hallazgos del Prolán después de la castración? —1) El Prolán actúa sobre el ovario. Cuando falta el tejido ovarial y así el punto de acción del Prolán, es de comprender que el Prolán producido entonces inútilmente sea eliminado por la orina. 2) Las glándulas sexuales pueden actuar también, según se ha dicho, como frenos del lóbulo anterior de la hipófisis. Faltando el aparato de freno, es de comprender que el lóbulo anterior produzca en mayor medida sus hormonas, que entonces son eliminadas por la orina. Esta hipótesis es confirmada por la comunicación de Evans, quien manifiesta que las hipófisis de los animales castrados acusan un contenido hormonal mucho mayor que las otras —comprobación hecha con nuestro método—. Es posible que ambas causas coincidan, es decir, la falta de los sitios de actuación de la hormona de la madurez folicular y del freno de la hipófisis por las glándulas sexuales después de la castración. Mediante el análisis hormonal de la orina (hormona de la madurez folicular — HVH-A) podemos comprobar en el hombre que ha llegado a la interrupción tanto la función sexual, como la falta de las glándulas sexuales.

(Tomado de la Revista Médica Germano-Ibero-Amecirana).