

LA VASOAFINIDAD DE LAS HORMONAS SEXUALES (*)

M. RATSCHOW

Director de la II. Medizinischen Klinik der Martin-Luther-Universität Halle/s, (Alemania)

La vasoafinidad de las hormonas sexuales femeninas ha sido reconocida por todos los investigadores que se han ocupado a fondo de estas sustancias activas.

Ya STEINACH y sus colaboradores creyeron que la mayoría de los efectos que se podían obtener por medio de la hormona sexual femenina cabía atribuirlos a una vasoactividad de la misma. «La foliculina es, indudablemente, un cuerpo vasoactivo cuya importancia no se debiera menospreciar en la práctica.» A este resultado llegó OTFRIED MÜLLER basándose en sus conocidas observaciones sobre función capilar. También DOREN-SCHÖLLER-HOHLWEG y FAURE concluyeron, por sus experimentos, que las hormonas sexuales femeninas provocaban un aumento de la irrigación, una riqueza especial de sangre en los tejidos, particularmente marcada en los límites de los órganos sexuales. La finalidad de mis investigaciones de entonces fué conocer cómo se producía esta hiperemia, dando lugar a la comprobación de que los estrógenos no tenían una acción vascular directa. Al poner en contacto directo la foliculina con los vasos, no se observa acción vascular alguna en el mesenterio de la rana ni en el del conejo, ni tampoco se observan reacciones de dilatación en los vasos de la oreja del conejo. En el experimento de Trendelenburg referente a la irrigación de la oreja del conejo, tampoco se alteró la cifra de medición en el cuentagotas. Los experimentos efectuados en segmentos arteriales y venosos, tampoco produjeron efecto. A pesar de ello, nadie que haya visto, en un animal tratado con estrógenos, los vasos de la pelvis repletos de sangre, dudará de la actividad vascular de las sustancias de las glándulas sexuales. Además de los órganos sexuales de la pelvis, también los secundarios del sexo presentan una hiperemia tras la administración de foliculina. Así, la areola y el pezón de las cobayas albinas son, después de la

(*) Traducido por la Redacción del original alemán.

castración, extraordinariamente pálidas. Al administrar hormona folicular aparece un claro enrojecimiento con una mayor tendencia a la hemorragia. En esta mayor rubicundez local toman parte por igual las arteriolas y los capilares. A los tres días de la inyección de 0,3 mg. de progynon, es ya visible esta hiperemia.

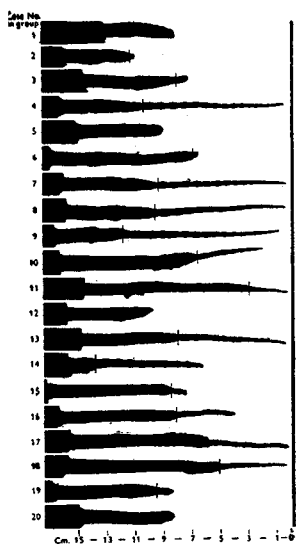


Fig. 1. — Valoración del «test» Adrenalina-Ergotamina en la cola de la rata blanca. Según Frederik Lund

McGRATH utiliza un método nuevo para abordar este problema, demostrando que la necrosis del rabo de la rata, que él obtiene por medio de la ergotamina, se puede evitar por medio de la administración previa de hormona folicular. En un trabajo conjunto con KLOSTERMANN encontramos una cierta confirmación de estos hallazgos, pero tuvimos que rechazar el «test», ya que sólo pocos animales reaccionaron a la ergotamina con necrosis del rabo. En otros trabajos efectuados con M. L. STECKNER pudimos mejorar verdaderamente el «test». Todos los animales que recibieron una pequeña dosis de adrenalina en la base del rabo reaccionaron, después de la inyección subcutánea de ergotamina, con necrosis; consiguiéndose por el empleo de inyecciones de 25 mg. por kg. de ergotamina y 0,01 mg. de adrenalina en la base de la cola de ratas machos y hembras. Esta prueba, efectuada por nosotros, ha sido confirmada por FREDERIK LUND, en 1951, en cuanto a su utilidad para analizar preparados vasoactivos. LUND modificó este método, inyectando la adrenalina en la punta de la cola. Los medicamentos antagónicos que quería analizar los inyectaba en la base de la cola. Sus cuidadosas y sólidas investigaciones, llevadas a cabo en varios grupos de ani-

males, se representan por siluetas de colas, donde se pueden leer los efectos aislados según cantidad y cifra, de forma conjunta. LUND, con su método, ha analizado todos los fármacos vasoactivos, valorando su diferente acción sobre la necrosis. Con los métodos utilizados por él, en la inyección de adrenalina en la punta de la cola no es posible evitar la gangrena con la hormona sexual femenina; tampoco se puede influir de modo esencial sobre una gangrena que ya se ha manifestado. Si se inyecta, no obstante, como nosotros hacemos, la adrenalina en la base de la cola, no se produce gangrena cuando los animales han sido tratados previamente con hormona sexual femenina o estilbenos.

Este hallazgo ha sido comprobado y analizado después muchas veces; y

confirmado, observando las condiciones precisas experimentales. Aludo a las investigaciones efectuadas por KARASEK y por NOLNAR y PETRANY. Por separado, encontramos que la hormona sexual femenina protege de la gangrena especialmente a las hembras, en cambio a los machos casi nada. En animales castrados la necrosis es más extensa y aparece con mayor rapidez. Los machos y hembras castrados se pueden proteger por medio de foliculina, casi por igual. La testosterona posee estas propiedades en forma más débil, y es inactiva en la mayoría de las hembras. En hembras castradas hasta empeora las consecuencias de la necrosis experimental. Con testosterona los machos quedan protegidos escasamente de la necrosis. En nuestros experimentos sólo ha producido efectos semejantes la acetilcolina en inyección local, cuando se han administrado 0,5 mg. por día. Dado que REYNOLDS había encontrado que en el útero, una hora después de la inyección de hormona folicular, se puede demostrar el contenido de acetilcolina aproximadamente unas diez veces mayor, atribuimos el efecto observado a una aumentada liberación de acetilcolina; interpretación que ha sido puesta en duda y, hasta hoy, no he podido demostrar. Según HIRSCHBERG, FROMMER y PIQUET (Schw. Med. Wschr., pág. 803, 1948) se puede demostrar un aumento del contenido en acetilcolina tras la administración de hormona folicular, a condición de que se inhiba con anterioridad la esterasa. Normalmente se desintegra en seguida de nuevo la acetilcolina aumentada.

Según mis observaciones, apenas es posible que ocurra de otra forma, ya que los estrógenos crean un estado de reacción parasimpático. A pesar de ello, no es seguro que podamos atribuir a las hormonas sexuales, en especial a las foliculares, una acción vasoactiva inmediata. Algunos autores la niegan, sin embargo, en absoluto. Así, OBAL refiere la propiedad, que ha denominado «elevación de la actividad capilar», de una intensificación de los reflejos vegetativos. Este autor no explica con gran detalle lo que él entiende por «intensificación de los reflejos vegetativos». Es verdad que el tratamiento prolongado con hormonas sexuales femeninas, en hombres y mujeres, conduce a una intensificación del estado de reacción parasimpático. Como expresión de la misma comprobamos una clara bradicardia, que anteriormente hubiéramos atribuido a un efecto de tipo digital. A ello se añade la disminución del azúcar en sangre, que se produce siempre en escasa cantidad, el descenso del metabolismo y la linfocitosis que aparece en el hemograma, con tendencia a la eosinofilia (FEUCHTINGER). Desde luego, esta parasimpaticotonía sólo se presenta de manera marcada con ciertas dosis fijas y en especial en mujeres en la primera mitad del ciclo. WÜSICKÉ ha comunicado, en 1950, que dosis muy elevadas de Cyren A (100-200 mg., implantados) han conducido en algunos casos a aumentos de la presión. En consecuencia no es un contrasentido plantear el problema de si todas las alteraciones de la dilatación vascular,

después de la administración de foliculina, son efectos parasimpáticos; tanto más cuanto que la irritación o estímulo del parasimpático yugula la irrigación sanguínea de la musculatura, mientras que la piel y las mucosas y especialmente los órganos esplácnicos demuestran un aumento de su irrigación. Nuestras observaciones efectuadas con el «test» adrenalina-ergotamina, lo

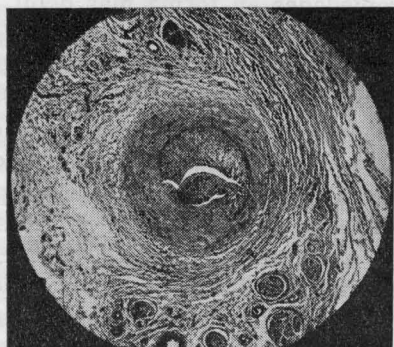


Fig. 2. — Arteria auricular sensibilizada con suero de cerdo. Lesión mecánica

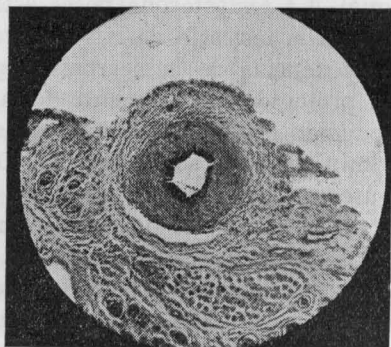


Fig. 3. — Arteria auricular. Cyren A local, implantado junto al vaso. La misma lesión que en la figura 2

mismo que los resultados clínicos obtenidos con estrógenos en las enfermedades vasculares orgánicas, requieren por ello una nueva interpretación.

Clínicos críticos han escrito «No se consigue influir con ningún otro método conservador con tanta seguridad sobre graves alteraciones de la circulación y sobre la gangrena incipiente, en forma curativa, como con las hormonas sexuales» (SCHITTENHELM). Yo nunca he atribuído los resultados clínicos, de los cuales no se puede dudar, a un componente difuso vasoactivo de los estrógenos «y no los he igualado a otras sustancias vasoactivas, mejor dicho, vasodilatadoras», sino que les he adjudicado una posición fija y especial en nuestro plan de tratamiento. A las hormonas sexuales les atribuímos la propiedad de poder provocar la regresión de los procesos edematosos de la íntima y probablemente poder influir con carácter regulador sobre la circulación del plasma. En 1941 escribía lo siguiente: Todavía no están aclaradas las acciones de las hormonas sexuales sobre los endotelios y superficies de contacto. Que existe una acción de este tipo nos lo han confirmado, en forma casi segura, los siguientes experimentos:

Se sensibilizan conejos con suero total heterógeno o, en experimentos aislados, con albuminas o abscesos bacterianos. Como es sabido, pequeñas heridas mecánicas de los vasos provocan en estos animales edemas de la íntima seme-

jante a las endangiosis. En varios animales que presentaban clara oclusión de la arteria auricular, se introdujo por debajo de la piel de la oreja del conejo, junto a la arteria lesionada, un microcomprimido de 0,5 mg. de Cyren. Durante los primeros 3-5 días, con excepción de un escaso enrojecimiento local, no se pudo observar reacción alguna. La pequeña partícula blanca de cristal, observable claramente con iluminación, yacía sin reacción en el tejido de la oreja. Sólo al sexto día se vió un discreto edema alrededor de la trasplatación. Se formaba un borde levemente rojizo alrededor del injerto, y en el curso de las siguientes cuatro semanas se pudo observar la desintegración del comprimido de Cyren.

Entre 10 animales de experimentación, el edema de la arteria regresó en 3, hasta tal punto que las vías colaterales que se habían desarrollado, carecían ya de circulación intensa. Los controles histológicos de estos animales dieron sólo por resultado una leve dilatación de la íntima. En los animales restantes persistía un edema de la misma; sin embargo, en contraste con los controles, en ningún animal se produjo la oclusión total de la luz. Al cabo de dos meses estas orejas tenían de nuevo un aspecto completamente normal. Los cuadros histológicos demostraron una dilatación de la íntima, debido a edema del endotelio, que también se puede observar después de la administración de hormona folicular. Si se implantaba el comprimido de Cyren antes de comenzar la sensibilización y antes de instituir el trauma junto a la arteria, se desarrollaba sólo este escaso edema de la íntima, sin reducción de la corriente sanguínea.

En el ya mencionado trabajo de LUND, en la página 56, figura 40, se ha reproducido una arteria central de la cola de la rata, veinticuatro horas después de la inyección de adrenalina y ergotamina. Se ve allí con claridad la íntima proliferada. Hasta lo que permite la reproducción, se observa que la media, edematosa, está también imbibida. Es natural que se piense en relacionar el efecto protector de la hormona sexual femenina, frente a la gangrena experimental, con la citada influencia sobre la circulación plasmática.

Pero hay que discutir aún otro factor: la hiperemia de los órganos pélvicos tras la administración de estrógenos. Puede producirse también, por lo menos en forma pasiva, en los tejidos de la cola de la

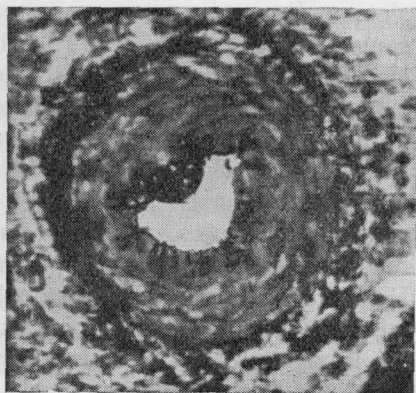


Fig. 4. — Modificaciones orgánicas en la arteria caudal de la rata tras la administración de Adrenalina-Ergotamina. Según Fredrik Lund

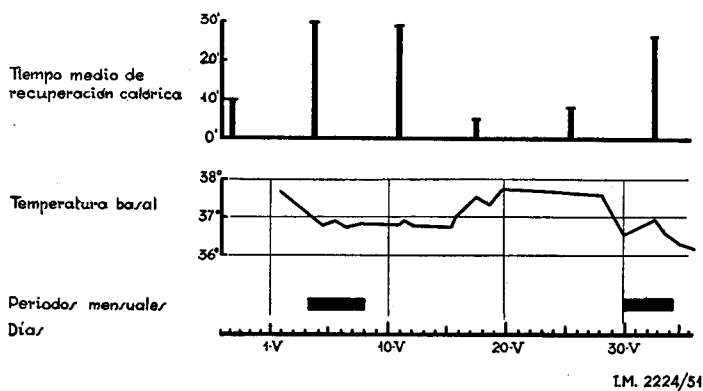
rata blanca. En el hombre es posible que influya sobre la circulación de los miembros inferiores.

Las capas internas de las paredes de los vasos, y precisamente dos tercios de la media y la íntima, pertenecen según se sabe a la parte de tejidos avasculares que en su nutrición dependen sólo de las leyes de difusión. Para estos tejidos, a los que pertenecen también el cartílago y el cristalino, ha elegido BÜRGER el nombre de «tejidos braditrofos». Según OBAL, la retina pertenece también a ellos, siendo la velocidad de reacción en ella mayor que la de todos los otros tejidos. Este autor, que comprobó en parte en el ojo la actividad de los estrógenos de nuevo tipo, planteó el problema de que hasta qué punto están en relación las acciones de la foliculina sobre los tejidos braditrofos con el metabolismo del tejido conjuntivo, que durante los últimos años ha avanzado hasta colocarse en primer plano. De las sustancias que juegan un papel en el mesénquina y sus cementos intercelulares, aparte los glicoproteídos y mucoproteídos, han sido sometidos en especial a abundantes investigaciones el ácido controitinsulfúrico y el ácido hialurónico. MEYER y PALMERS encontraron primeramente el ácido hialurónico en el «corpus hyaloidicum» del ojo. En 1936, MEYER, DUPON y SMYTH descubrieron un fermento que disocia el ácido hialurónico en disacárido y monosacárido, la *hialuronidasa*. El ácido hialurónico tiene la propiedad de fijar el agua, debido a lo cual podría tener gran importancia para la turgencia de los tejidos. En su desintegración se desprende agua de los tejidos, es decir, la hialuronidasa relaja los tejidos, de forma que las soluciones inyectadas se reabsorben de siete a diez veces con mayor velocidad, aumentándose el drenaje a la vía sanguínea. Se puede decir, también, que la hialuronidasa provoca por disociación del ácido hialurónico una alteración de la constancia física de la sustancia fundamental, desviándola del estado de gel en dirección al estado de sol, por lo cual aumenta considerablemente la fluidez de la sustancia fundamental. Es bastante probable que las reacciones que se pueden obtener en los tejidos mesenquimatosos en organismos sensibilizados, por medio de variados estímulos, y en especial el edema de las paredes vasculares, estén relacionadas con reacciones fermentativas de orientación químico-coloidal. Hoy día se tienen sobre esto algunos conocimientos aislados, pero todavía no se puede acoplar el cuadro en forma satisfactoria. Así, el comportamiento del importante ácido condroitinsulfúrico frente a estos fermentos es todavía inseguro. Pero es muy probable que las hormonas sexuales, aquí, lo mismo que en otras partes, desarrollen su acción a través del *metabolismo de los fermentos*. Se podría sacar la conclusión de que los estrógenos hacen regresar, o mejor dicho, reducen el edema de la íntima debido a que inhiben la hialuronidasa. Un factor de inhibición de este tipo se acepta, en general, en el suero sanguíneo. También la cortisona obraría como inhibidora sobre la hia-

luronidasa. En el año 1928, DURÁN-REYNALS encontró una substancia activa en el extracto de testículo, que demostraba un efecto acelerador muy importante de la difusión. Lo denominó «Spreadingfaktor». Hoy día se acepta, en general, que el fenómeno de «spreading» es idéntico a la acción de la hialuronidasa. Según DORFMAN el factor de inhibición de la hialuronidasa demuestra una clara dependencia de la hormona sexual. En los hombres entre los 16 y 45 años sería mucho más escasa que en las mujeres de la misma edad, mientras que en niños e individuos de edad superior a los 45 años ya no presenta diferencias. También durante el ciclo menstrual se alteraría el factor de inhibición en su intensidad; se cree que es más elevado inmediatamente antes de la menstruación. Esto significaría que la substancia fundamental de los tejidos mesenquimatosos se encontraría, premenstrualmente, más en estado de gel, manteniendo el agua tan fijada como en la primera parte de la menstruación. En la segunda fase de ésta el cuerpo amarillo, es decir, su hormona es de importancia capital para el organismo femenino. De esto, PARKER y KURXTAL, han sacado conclusiones: la hormona del cuerpo amarillo se comporta, en relación a su influencia sobre el sistema ácido hialurónico-hialuronidasa en los tejidos, de manera antagónica a los estrógenos. Si las hormonas foliculares inhiben la hialuronidasa, y con ello debilitan el «factor difusor», la progesterona, la hormona del cuerpo amarillo, y podemos aceptar que la testosterona es semejante en sus efectos, estimula la hialuronidasa, o el «factor difusor». Autores americanos, en particular LURIE y también HILL y SPRUNT, creen que la especial susceptibilidad frente a las infecciones en el premenstrum se hallaría en íntima relación con la alterada permeabilización o imbibición de los tejidos.

Aunque no dudamos de que las acciones vasculares de los estrógenos se producen a través de los componentes fermentativos en el mesénquima, los hallazgos no son sin embargo suficientes para dar una idea clara. Hemos visto que los estrógenos hacen regresar un edema reciente de la íntima; pero, cuando existen edemas más antiguos de la misma, el efecto no es muy demostrativo. Hablan en contra las dilataciones de la media debidas a mucoproteídeos y también cuando se pueden demostrar substancias lipófilas. Si se acepta que los estrógenos conducen a una intensa imbibición de las paredes vasculares, sería condición previa de ello un aumento de la circulación del plasma. Esto significaría que la hialuronidasa obraría en forma potencializada. Sin embargo, si los efectos observados se consideran como gelatinizaciones, retrogradando el edema en las células de los tejidos, se tendría que postular la discutida inhibición de la hialuronidasa por los estrógenos. El «factor difusor» hace desaparecer inmediatamente de los tejidos una solución de colorante inyectada en la piel, sin formación de habones. Toda reabsorción acelerada de un habón intracutáneo hablaría en pro de la activación de la hialu-

ronidasa. Tras la administración de hormona folicular, lo mismo que después de la implantación de hipófisis, se puede comprobar un acortamiento del tiempo de reabsorción del habón. Esto es más claro en el caso de la hipófisis que en el de los estrógenos; no obstante, existe siempre en cierta cantidad mientras las hormonas son activas. Esto hablaría en pro de un aumento de



Relación entre la fase del ciclo, la temperatura basal y el tiempo medio de recuperación calórica a lo largo de un ciclo menstrual.

la actividad de la hialuronidasa. Así, actualmente, no nos es posible decir de qué forma y a través de qué sustancias influyen los estrógenos en la circulación del plasma. Sólo es seguro que la alteran y que ejercen un efecto normalizador sobre los edemas recientes de la íntima.

Un gran número de investigadores ha comprobado que después de la administración de hormona folicular aumenta la temperatura cutánea. Nosotros hemos observado también estas reacciones. Basándonos en investigaciones recientes, en las que han tomado parte mis colaboradores KLÜKEN y HEIDELMANN, tenemos que reconocer que estos hallazgos han sido insuficientemente observados.

La valoración de diferencias de temperatura, medidas termoelectricamente en la superficie cutánea, se tendrá que efectuar todavía con mayor precaución, como ya se ha propugnado. Toda emoción psíquica influye sobre la temperatura cutánea y en especial en la de las extremidades. Quien haga referencia a estas reacciones tendrá que tener en cuenta, para enjuiciar bajo todas las condiciones los efectos de las glándulas germinativas, el diferente estado vegetativo en el curso del ciclo menstrual. Hasta el 15° día, más o menos, prevalece el parasimpático. El metabolismo basal está reducido, la predisposición a la dilatación de las arteriolas está disminuída, la temperatura rectal

es más baja que en la fase premenstrual, mientras que la tensión del oxígeno alveolar es más elevada. Esta fase se encuentra bajo la acción de la hormona folicular. En la segunda fase premenstrual actúa más la hormona del cuerpo amarillo. La temperatura rectal aumenta, el metabolismo basal se eleva y las reacciones de las arteriolas son más vivas en cuanto a la predisposición a la dilatación. En esta fase, después de la inyección de 5 mg. de progynon, se produce de modo particular en los miembros inferiores una elevación de la temperatura superficial de 4° a 5° y que se mantiene durante más tiempo. Mis colaboradores HEIDELMANN y HORST-MEYER, en abundantes investigaciones, han analizado el tiempo promedio de recalentamiento después de enfriar las manos en agua a 15°. Han encontrado que este tiempo de reacción en la primera fase de la menstruación se prolonga por medio de la hormona folicular, es decir, está disminuída la tendencia a la dilatación de las arteriolas. En la segunda fase, el tiempo de recalentamiento se mantiene a 15-20 minutos, normal, o bien llega a acortarse. En ella, pero sólo en el premenstrum inmediato, son exactos los hallazgos anteriores de ALTENBURGER y PETZOLD. Ambos encontraron que la hormona folicular evita el descenso de la temperatura que se produce después de fumar un cigarrillo. El acortamiento del tiempo promedio de recalentamiento es mucho más claro después de la trasplatación de hipófisis de ternera y después de la administración de 100 mg. de vitamina E. En los hombres, la hormona folicular provoca siempre, primero, un descenso de la temperatura superficial y una prolongación del tiempo promedio de recalentamiento. Después de 2-4 horas se invierten estas reacciones: la temperatura superficial se eleva de 0,5° a 1° (a veces 3° y 4°) y el tiempo promedio de recalentamiento se acorta a 7-10 minutos. HEIDELMANN y HORST-MEYER relacionan esta observación con la regulación contraria que proviene de la hipófisis, al principio inhibida. Con esto, la fórmula dada por mí, en 1941, se tendrá que considerar únicamente como de una *validez condicionada*: Las hormonas sexuales dilatan las arteriolas aumentando así la circulación periférica. Después del bloqueo sanguíneo arterial aparece, según se sabe, el recalentamiento reaccional de la superficie sólo de 30 a 40 segundos más tarde que la hiperemia reactiva. Después de la inyección de 5 mg. de hormona folicular se acorta esta diferencia en 8-10 segundos en los hombres y en el premenstrum de las mujeres. Observando estos factores neurohormonales, se pueden reproducir con amplitud los hallazgos de W. BURCKHARD. Este autor investigó la acción de la Ovociclina sobre la temperatura cutánea después del bloqueo sanguíneo, observando en el 70 por ciento de los individuos de experimentación un aumento promedio de la temperatura de 2,5° a 3,8°; después de administrar Perandren sólo observó en el 57 por ciento de sus casos un aumento promedio de 1,8° a 3°. La mejoría de la circulación en la mayoría de los casos se podía demostrar transcurridos 45 minutos. Ensayando la

hormona de la glándula germinativa, a seguida de un baño frío de la mano, encontró una considerable mejoría del recalentamiento de la piel. Si administraba Ovociclina o bien Perandren antes del baño frío de la mano, se aceleraba igualmente el recalentamiento de la piel. Es en especial interesante el hecho de que la mejoría de la circulación por una única inyección de 5 mg. de estrógeno se mantiene mucho tiempo, encontrando en las tres cuartas partes de los casos, al cabo de 24 horas, y en dos tercios, al cabo de 72 horas, un recalentamiento normalizado todavía. En experimentos con «kristallampullen», la acción pudo demostrarse hasta después de 24 días; es decir, después de un baño frío de la mano se producía un aumento rápido y perfecto de la temperatura superficial.

La hiperemia de los órganos abdominales y pélvicos, la proliferación de la mucosa y el crecimiento del útero se consideran reacciones características sexuales específicas de la hormona folicular. Muchos autores relacionan el crecimiento con esta hiperemia. Al tener en cuenta todas las reacciones, podríamos aceptar que el componente proliferativo se hace activo antes de la hiperemia. Al estímulo de proliferación responden en primer lugar los órganos femeninos específicos. Según las investigaciones de GOLDSCHMIDT, se puede aceptar que en lo esencial se trata aquí de células cigóticas femeninas. El estímulo hacia la proliferación eleva el metabolismo local y provoca con ello una irrigación sanguínea refleja aumentada. Nosotros hemos llevado a cabo experimentos en la rata, ligando una parte de los vasos arteriales. En estos animales, con las hormonas sexuales aparece un intenso edema, pero no se produce un ulterior crecimiento del útero o de la musculatura de las trompas. Otros experimentos, que todavía no se han dado por terminados, nos llevan a suponer que la acción vascular en los órganos femeninos típicos, con la administración de hormona sexual femenina, da al parecer una reacción específica del sexo. También la hormona masculina desencadena en los animales machos una reacción semejante. Así, administrando 5 mg. de testosterona se produce un crecimiento de la vesícula seminal, próstata, glándulas de Cooper, conducto deferente y pene. Paralelamente a este crecimiento, sucede un aumento de la permeabilización de los tejidos mesenquimatosos y una hiperemia general.

Esta hiperemia local no queda sin consecuencias sobre el conjunto de la circulación, ya que se trata de una alteración indudable en la repartición sanguínea. No se dispone de procedimientos para medir el aumento de la cantidad de sangre en estas regiones. A semejanza de otros órganos de depósito sanguíneo, la cantidad no debe ser pequeña. La hiperemia de la pelvis obra secundaria y pasivamente ante todo sobre las extremidades inferiores, y ya hemos mencionado que tenemos que relacionar *también* con este factor los experimentos con «ergotamina-adrenalina Test» en la rata.

Requiere también una interpretación el hallazgo de que especialmente des-

pués de la administración de hormonas sexuales masculinas se produce una mejoría en el rendimiento cardíaco. Como se ha mencionado, en el estímulo parasimpático la irrigación de la musculatura está más bien disminuída que mejorada. Pero, en la rata blanca se puede demostrar, en el experimento de nadar y correr, un aumento muy considerable del rendimiento muscular, y lo mismo hemos podido ver con claridad en el ergómetro. Que la circulación sanguínea no tiene una importancia decisiva en esto, lo demuestra el siguiente experimento: A las 24 horas de la inyección de 10 mg. de testoviron hemos observado un aumento promedio del rendimiento ergómetro de 400 por ciento. Si practicamos el experimento de control y la prueba del «test» después de la administración de hormona sexual en irrigación sanguínea cerrada, es decir, ligando la arteria aferente, obtendremos un aumento comparable de 700 por ciento. Estas observaciones dieron lugar a que ya en su tiempo SCHUMANN, en la I Clínica Médica de Halle, investigara las substancias energéticas del corazón y de la musculatura esquelética, antes y después de la administración de hormonas sexuales. Como que, según es sabido, desaparece la creatinuria del castrado después de la administración de hormonas sexuales, era natural pensar en una influencia del metabolismo del glicógeno, y SCHUMANN fijó con métodos especiales, el glicógeno y fosfágeno en la musculatura. Los resultados conocidos han sido revisados y confirmados por otros. Según éstos, se produce en la musculatura un aumento significativo de las substancias llamadas energéticas. Según SCHUMANN, KOCHAKIAN en 1947 demostró que la testosterona conduce a una retención del nitrógeno en el cuerpo, y con ello estimula la formación de proteínas. Esto se manifiesta por un aumento de peso y de crecimiento de ciertos órganos. Los hallazgos de KOCHAKIAN han sido obtenidos también, por orden distinto en los experimentos, por diferentes autores. Sobre estas propiedades podrían basarse las acciones favorables de la hormona sexual masculina en todas las enfermedades que transcurren con un fallo de músculo cardíaco. Como es sabido, SCHUMANN ha sido el primero que ha llamado la atención sobre el hecho de que durante mucho tiempo hayamos considerado los estados de fallo del músculo cardíaco de una forma demasiado unilateral bajo el punto de vista de sistema vascular. El metabolismo del músculo cardíaco, como todo metabolismo, va ligado a la circulación sanguínea sólo en forma limitada. La acción de los andrógenos sobre el metabolismo, que según KOCHAKIAN y sus colaboradores se produce también a través del influenciamiento sobre los fermentos tisulares, especialmente de la fosfatasa ácida, explica el aumento de rendimiento después del bloqueo sanguíneo. También la observación médica familiar de que un defecto valvular cardíaco que había estado bien compensado, permaneciendo durante muchos años asintomático, se descompensa hacia la media edad, en la época de las fases de crisis sexuales, y son luego muy difíciles de

mantener en la compensación, encuentra un fundamento en los que acabamos de referir. Asimismo la influenciabilidad de la angina de pecho por medio de testovirón, no se basaría tanto sobre su acción sobre los vasos coronarios, pues esto no se ha podido demostrar ni en la hormona sexual masculina ni en la femenina, sino más bien en el hecho de que el músculo cardíaco, que ha sufrido un empobrecimiento de sustancias energéticas debido a la alteración circulatoria, consigue recuperar éstas bajo la influencia de los andrógenos. Hasta qué punto influye en todo esto el metabolismo hepático, en el sentido de que las sustancias activas encontradas por REIN aparecen aumentadas con carácter de tipo digital, es punto a discutir. Nosotros, basándonos en la relación química entre esteroides y geninas-digitales, hemos estudiado mucho el problema de si por medio de la introducción de azúcares en el esqueleto esteroide se conseguirían obtener sustancias de acción cardíaca. Junto con los Laboratorios Schering, hemos analizado diferentes glicósidos-estradiolos y hemos visto ciertas acciones. Así, vimos aparecer un bigémino en el electrocardiograma después de una administración prolongada de estos glicósidos-estradiolos. Estos experimentos tienen que reemprenderse, pues fueron interrumpidos por la guerra. La acción cardíaca específica del carbono común a los glicósidos cardíacos y esteroides, va unida a la presencia y estado inalterado del anillo de lactonas no saturadas en la genina libre de azúcares, que va unida a C₁₇. Si este anillo de lactonas se satura o disocia — como ha comprobado ROTHLIN —, disminuye la acción cardíaca de 1/25 hasta 1/100. Como que la hormona sexual de por sí, con excepción del tóxico del sapo, no tiene ningún anillo de lactonas, también habría poca posibilidad de obtener químicamente una acción cardíaca de las hormonas sexuales puras. Según la observación de KROETZ y WIEBERS, por medio de las hormonas sexuales femeninas el tiempo de tensión y de expulsión de la cámara izquierda se acorta, mientras que se prolonga el tiempo de expulsión y el tiempo de transmisión entre seno y aurícula y entre aurícula y ventrículo, lo cual es para ambos factores un hallazgo como el conocido de la digital, pero es más lógico explicarlo por la acción parasimpáticomimética de los esteroides.

CONCLUSIONES

Basándome en las observaciones, experimentos y comprobaciones expuestas, no considero que tenga finalidad el hablar de una *vasoactividad* de las hormonas, pero creo poder asegurar una *vasoafinidad* de las mismas. Esto se demuestra por las siguientes reacciones:

1) Después de la administración de estrógenos aparece al cabo de un cierto tiempo en ciertas regiones de tejidos y órganos una clara hiperemia.

Esta es más intensa en los organismos femeninos que en los masculinos. Los andrógenos consiguen hiperemización sólo en los órganos sexuales del macho. Es posible que ciertas regiones del cerebro sufran, en ambos sexos, un aumento de la irrigación sanguínea. Observándola con detenimiento, esta hiperemia se manifiesta *después* de haber comenzado la proliferación de las mucosas, y se iguala a los procesos del crecimiento. Creemos que las células, especialmente las cigóticas masculinas o femeninas, reaccionan ante este estímulo hormonal que abarca a todo el organismo. La acción de la foliculina sobre las reacciones del órgano vascular cutáneo depende, en las mujeres, de la fase del ciclo. En la segunda fase, es segura la dilatación de las arteriolas. Los hombres, a las 2-3 horas de haber recibido estrógenos, sufren aumento de la temperatura cutánea.

2) La consecuencia de esta hiperemia local es una alteración activa y pasiva del reparto sanguíneo. La hiperemia en la pelvis, llena en forma pasiva los depósitos de sangre de los miembros posteriores o inferiores.

3) Las hormonas sexuales femeninas influyen en el metabolismo conjunto, por inhibición o activación de los fermentos tisulares directivos. La circulación del plasma, importante para la nutrición de los tejidos bra-ditrofos, sufre alteraciones que en el animal normoérgico conducen al edema de las células endoteliales. Por esto, la íntima de los animales hembras, aparece más ancha que la de los animales machos. Esto significa una sensibilidad aumentada de la íntima masculina frente a cuerpos albuminoides heterogéneos. Mientras no se ha producido la organización celular del edema tisular, el edema de la íntima regresa en los animales patérgicos condicionado por el *efecto localizador* de los estrógenos.

En los estadios tardíos de edemas de la pared vascular patérgicos, después de la administración prolongada de sustancias estrógenas, desaparecen los depósitos en la media interna. Hasta ahora no se conoce este efecto sobre el metabolismo del mesénquima por medio de sustancias de las glándulas germinativas.

4) Las sustancias de las glándulas germinativas masculinas asimilan albúmina, glicógeno y fosfágeno en la musculatura cardíaca y esquelética y en el riñón. Este órgano aumenta de peso. Como consecuencia del metabolismo mejorado, se observa una mejor irrigación en la vía sanguínea terminal.

5) Las hormonas sexuales masculinas y femeninas obran sobre el estado de reacción vegetativa, haciéndose patente un predominio parasimpático. La disminución de la velocidad del latido cardíaco, una mayor irrigación de las mucosas, hiperemización dentro de los límites del esplácnico, disminución del azúcar en sangre, junto a linfocitosis con aumento de eosinófilos, dan una indicación en este sentido, aparte de los descensos del metabolismo basal y de la presión sanguínea, que no son siempre demostrables.

Esta afinidad neurocirculatoria de las hormonas sexuales, explica:

1) Los verdaderamente buenos resultados que han obtenido todos los médicos con hormonas sexuales femeninas, en las alteraciones de la circulación periférica. Los mejores resultados los proporciona el tratamiento de endangiosis recientes. En depósitos escleróticos de la media, o sea en angio-organopatías antiguas, las administraciones de estrógenos afectuadas durante meses pueden provocar una limpieza de las paredes medias vasculares. En angioneuropatías, sólo estarán indicadas las hormonas sexuales femeninas en forma condicionada, pues en la fase I del ciclo menstrual empeora la excitabilidad refleja vascular en las extremidades. En angiopatías, especialmente en las acrocianosis, las hormonas femeninas pueden dar muy buenos resultados, pero según nuestras experiencias es mucho más activa la transplatación de hipófisis.

2) Las hormonas sexuales femeninas, en los hombres de mediana edad, hacen bajar una hipertensión de regulación a un estado medio favorable (RATSCHOW). Según MUNTAU y FECHNER (Clínica Ginecológica Finkenau de Hamburgo), en embarazadas con hipertensión se observó también, en el 62,7 por ciento de los casos, descensos de la presión sanguínea. Con menor frecuencia se observó también un descenso de la presión sanguínea normal. Esta influencia no la tienen las hormonas sexuales masculinas.

3) Las hormonas sexuales masculinas proporcionan, con frecuencia, en las afecciones del músculo cardíaco y en la angina de pecho, resultados utilizables en hombres y en mujeres.

RESUMEN

1. La vasoactividad aceptada por mí en 1939, basándome en experimentos e investigaciones clínicas de las hormonas sexuales femeninas, no se puede considerar real. Los hallazgos obtenidos, entonces, los interpretamos ante nuevas investigaciones como una *Vasoafinidad* de las sustancias glandulares germinativas.

2. La vasoafinidad de los estrógenos se deduce de la hiperemización de ciertos tejidos y órganos, y además por la influencia que ejerce sobre los factores de la circulación del plasma, convirtiéndose en medios terapéuticos activos en las alteraciones de la circulación arterial.

3. Los reflejos vasculares en las extremidades, después de la administración de estrógenos, demuestran en la primera parte de la menstruación una tendencia vasoconstrictora; sólo en la fase del cuerpo amarillo se pueden desencadenar dilataciones arteriolas.

4. Los efectos sobre el corazón y en todo el aparato circulatorio son consecuencia de desviaciones de reacción parasimpática.

5. Las substancias de las glándulas germinativas masculinas provocan en el músculo cardíaco y esquelético y en el riñón un aumento de nitrógeno, glicógeno y fosfágeno.

6. Las consecuencias terapéuticas que se deducen de la vasoafinidad se mencionan en forma resumida.

7. Los resultados del trabajo demuestran que, como lo hizo el gran FRANZ VOLHARD, el investigador tendrá que estar siempre preparado para analizar y examinar cuándo se convierte en ley la frase de NIETZSCHE :

La verdad de hoy es el error de mañana

S U M M A R Y

1.º Vasoactivity admitted by the author in 1939 based on experiences and clinic observations with female hormones cannot be considered as real. After some new investigations, those findings are now considered by the author as a vasoaffinity of glandular germinative substances.

2.º Estrogens vasoaffinity is deduced from active hyperemia of certain tissues and organs and by the influence exerted on the plasma circulating factors, which become active therapeutic mediums in arterial circulation disturbances.

3.º Vascular reflexes in the extremities after administration of estrogens show a vasoconstrictor tendency in the first part of menstruation ; only in luteinic phase arteriolar dilatations may be present.

4.º Effects on the heart on all the circulatory system are the consequence of deviations in parasymphetic reaction.

5.º Male germinative glandular substances produce an increase of nitrogen, glycogen and phosphagen in cardiac and skeletal muscle as well as in the kidney.

6.º Therapeutic consequences deduced from vasoaffinity are mentioned and summarized.

B I B L I O G R A F Í A

- BURCKHARDT. — Schweiz. med. Wschr., 76, 1147, 1946.
BÜRGER, MAX. — Altern und Krankheit. Thieme-Verlag, Leipzig, 1947.
DORFMANN, A. M. L. J. — Biol. Chem., 174, 621, 1948.
DURÁN-REYNALS. — I. Exp. Med., 50, 327, 1928.
McGRATH. — Arch. int. Med., 55, 442, 1935.
HEIDELMANN y HORST-MEYER. — Z. f. klin. Medizin, 1952.
HEIDELMANN. — D. Ges. f. Kreislaufforsch. Dietrich Steinkopff, Darmstadt.
KLUKEN. — Klin. Wschr., 5-6, 1950.
HILL y SPRUNT. — Ann. New York Acad. Sci., 52, 1952.
KOCHAKIAN. — Schweiz. med. Wschr., 81, 985, 1951.
KROETZ y WIEBERS. — Münch. med. Wschr., pág. 203, 1943.

- LUND. — Vasodilator Drugs against Experimental peripheral Gangrene. *Acta Physiologica Scandinavica*, 23, Stockholm, 1951.
- LURIE. — *Ann. New. York Acad. Sci.*, 52, 1074, 1949.
- MEYER y PALMER. — *I. Biol. Chem.*, 107, 629, 1934.
- MÜNTAU y FECHNER. — *Z. f. Gynäkol.*, 73, 1212, 1951.
- NOLNAR y PETRANY. — *Z. f. klin. Med.*, 141, 726, 1942.
- OBAL. — *Arztl. Wschr.*, 5, 804, 1950.
- OSWALD. — *Die Erkrankungen der Endokrinen Drüsen*, H. Huber, Bern, 1949.
- RATSCHOW. — Über die nichtsexualspezifischen Wirkungen der Keimdrüsenstoffe. *Ergeb Inn. Med.*, 59, 138, 1941.
- RATSCHOW. — *Die Sexualhormone als Heilmittel inner Krankheiten*. F. Enke, Stuttgart, 2. Aufl. 1944.
- RATSCHOW. — *Die peripheren Durchblutungsstörungen*. Th. Steinkopff, IV. Aufl, 1949.
- REYNOLDS y FOSTER. — *I. clin. Invest.*, 18, 648, 1939.
- SCHOELLER, HOHLWEG, FAURE. — *Pflügers Arch.*, 219, 308, 1928.
- SCHUMANN. — *Der Muskelstoffwechsel des Herzens*. Dietrich Steinkopff, Darmstadt, 1950.
- STEINACH. — *Lancet*, pág. 843, 1937.
- WÜSICKE. — *Cit. OBAL.*