

Museo Nacional de Medicina

WWW.MUSEO

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA EXPERIMENTAL  
DE LA DIRECCION GENERAL DE SANIDAD  
DE LA REPUBLICA DE CHILE**

Museo Nacional de Medicina  
WWW.MUSEOMEDICINA.CL

**Director del Departamento: Profesor Dr. Alejandro Lipschütz**

230



Museo Nacional de Medicina  
WWW.MUSEOMEDICINA.CL

**LA ACCION PROTECTORA DEL OVARIO EN LA  
TUMORIGENESIS CONJUNTIVA EXPERIMENTAL  
Y EL PAPEL DE LA PROGESTERONA  
EN ESTA ACCION**



Museo Nacional de Medicina

por

**RUPERTO MURILLO COSTA**

WWW.MUSEOMEDICINA.CL

Museo Nacional de Medicina

WWW.MUSEOMEDICINA.CL



Museo Nacional de Medicina  
WWW.MUSEOMEDICINA.CL



Museo Nacional de Medicina  
WWW.MUSEOMEDICINA.CL

Museo Nacional de Medicina  
**SANTIAGO DE CHILE  
IMPRENTA UNIVERSITARIA**

WWW.MUSEOMEDICINA.CL

ESTADO 63  
1940



Museo Nacional de Medicina  
WWW.MUSEOMEDICINA.CL

1940



Museo Nacional de Medicina

WWW.MUSEOMEDICINA.CL

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA EXPERIMENTAL  
DE LA DIRECCION GENERAL DE SANIDAD  
DE LA REPUBLICA DE CHILE**



Museo Nacional de Medicina

WWW.MUSEOMEDICINA.CL

**Director del Departamento: Profesor Dr. Alejandro Lipschütz**



Museo Nacional de Medicina

WWW.MUSEOMEDICINA.CL



Museo Nacional de Medicina

WWW.MUSEOMEDICINA.CL

**LA ACCION PROTECTORA DEL OVARIO EN LA  
TUMORIGENESIS CONJUNTIVA EXPERIMENTAL  
Y EL PAPEL DE LA PROGESTERONA  
EN ESTA ACCION**



Museo Nacional de Medicina

WWW.MUSEOMEDICINA.CL



Museo Nacional de Medicina

WWW.MUSEOMEDICINA.CL



Museo Nacional de Medicina

por

**RUPERTO MURILLO COSTA**



Museo Nacional de Medicina

WWW.MUSEOMEDICINA.CL



Museo Nacional de Medicina

WWW.MUSEOMEDICINA.CL



Museo Nacional de Medicina

WWW.MUSEOMEDICINA.CL



Museo Nacional de Medicina


WWW.MUSEOMEDICINA.CL


**Tesis para optar al título de  
MEDICO-CIRUJANO  
de la Universidad de Chile  
SANTIAGO  
1939**





Museo Nacional de Medicina


WWW.MUSEOMEDICINA.CL

 Museo Nacional de Medicina  
WWW.MUSEOMEDICINA.CL


 Museo Nacional de Medicina  
WWW.MUSEOMEDICINA.CL

 Museo Nacional de Medicina  
WWW.MUSEOMEDICINA.CL


 Museo Nacional de Medicina  
WWW.MUSEOMEDICINA.CL


 Museo Nacional de Medicina  
WWW.MUSEOMEDICINA.CL


A mis padres.

 Museo Nacional de Medicina  
WWW.MUSEOMEDICINA.CL


 Museo Nacional de Medicina  
WWW.MUSEOMEDICINA.CL


 Museo Nacional de Medicina  
WWW.MUSEOMEDICINA.CL

 Museo Nacional de Medicina  
WWW.MUSEOMEDICINA.CL

 Museo Nacional de Medicina  
WWW.MUSEOMEDICINA.CL

UNIVERSIDAD DE CHILE  
FACULTAD DE BIOLÓGIA  
Y CIENCIAS MÉDICAS

 Museo Nacional de Medicina  
WWW.MUSEOMEDICINA.CL


 Museo Nacional de Medicina  
WWW.MUSEOMEDICINA.CL

La Comisión que prestó su aprobación a la Memoria del Sr. **Ruperto Murillo Costa**, titulada «La Acción Protectora del Ovario en la Tumorigénesis Conjuntiva Experimental y el Papel de la Progesterona en esta Acción» estaba compuesta por los siguientes Profesores:


 Dr. Emilio Croizet, Profesor Titular de Anatomía Patológica.

Dr. Eduardo Cruz Coke, Profesor Titular de Química Fisiológica.


Dr. Juan Wood, Profesor Titular de Ginecología.

 FUE APROBADA CON VEINTUN PUNTOS Y RECOMENDACION ESPECIAL.

Mínimun 12. Máximun 21.

 Museo Nacional de Medicina  
WWW.MUSEOMEDICINA.CL


Santiago, 15 de Diciembre de 1939.

 Museo Nacional de Medicina  
WWW.MUSEOMEDICINA.CL

 Museo Nacional de Medicina  
WWW.MUSEOMEDICINA.CL

Dr. Armando Larraguibel,  
Decano

Dr. Aldo Contrucci,  
Secretario.

 Museo Nacional de Medicina  
WWW.MUSEOMEDICINA.CL



	Págs.
Prólogo.....	5
Mis agradecimientos.....	6
I.— INTRODUCCIÓN.....	7
II.— TÉCNICA Y MÉTODOS.....	11
A.—Generalidades.....	11
B.—Valorización cuantitativa de la reacción tumoral conjuntiva.....	13
III.— RESULTADOS EXPERIMENTALES.....	17
A.—Observaciones clínicas.....	17
B.—Tumorigénesis conjuntiva, comparativa en hembras enteras y castradas y la acción antitumoral del ovario.....	23
C.—Supresión de la acción ovárica antitumoral con grandes dosis de benzoato de estradiol.....	27
D.—Acción protectora del ovario contra el tumor apical.....	31
E.—Papel de la progesterona en la acción antitumoral del ovario.....	36
IV.— DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.....	40
V.— CONCLUSIONES.....	44
VI.— BIBLIOGRAFÍA.....	44



## PROLOGO

La tesis del señor Ruperto Murillo Costa representa un paso de gran importancia en la marcha de los estudios experimentales que ejecuta este Departamento. Se ataca en ella un problema estrechamente ligado con la GINECOLOGÍA: el papel que cabe al ovario en los fenómenos de la fibromiomas.

Fundándose en los nuevos conocimientos experimentales que en cuanto a eso se adquirieron, recientemente, gracias a la amplia y comprensiva colaboración del señor Murillo, pudo él hacer también, una de las primeras tentativas de TERAPIA EXPERIMENTAL del fibromioma que parece estar ya coronada por el éxito.

Con satisfacción suma dejo constancia de dos aspectos de la labor experimental que realiza en este Departamento el señor Murillo y otros licenciados de medicina que merece toda atención por parte de las autoridades médicas de nuestro país: PRIMERO, que no se trata de estudios "tirados por el cabello" con el único fin de cumplir forzosamente con las exigencias reglamentarias para optar al título de médico-cirujano, sino de una valiosa investigación cuyos resultados tienen valor científico intrínseco y el interés despertado entre nuestros colegas nacionales y extranjeros por estos estudios experimentales no es pequeño; Y SEGUNDO, que los jóvenes profesionales que realizan esta labor de investigación médica experimental no están cerniéndose en las lejanas regiones "estratosféricas" de la ciencia, a debida distancia de las dolencias humanas que atañen al médico práctico, sino que justamente, se mueven estos jóvenes investigadores en un ambiente de problemas que están en la tierra y que se plantean diariamente en la clínica y en la consulta.

Algunos de los resultados de la valiosa experimentación del señor Murillo fueron comunicados también en la SOCIÉTÉ DE BIOLOGIE DE PARIS, en la sesión del 13 de Mayo de 1939 y otros en THE LANCET renombrada revista de los médicos prácticos de habla inglesa.

Santiago de Chile, 6 de Octubre de 1939.  
Departamento de Medicina Experimental.



### MIS AGRADECIMIENTOS

Quiero manifestar en este lugar el profundo agradecimiento y admiración que tengo para con el Profesor Dr. **ALEJANDRO LIPSCHÜTZ**, quién en el año y medio que llevo trabajando a su lado, no sólo me ha facilitado la elaboración de este trabajo, sino que, lo que vale mucho más, ha sabido despertar en mí el verdadero cariño por la investigación experimental, con su poderosa inteligencia, con su método científico tan lógico, con su cultura exquisita y con la amabilidad paternal con que me ha honrado.

Al Dr. **LUIS VARGAS F.** le agradezco muy sinceramente toda su valiosa ayuda y lo mucho que me enseñó en el trabajo de laboratorio.

Me es muy grato expresar en este lugar, también, nuestros agradecimientos al Dr. **KARL MIESCHER**, director científico de la CASA CIBA en Basilea, al Dr. **MARIO TAUSK** de la CASA ORGANON en Oss (Holanda), a LOS LABORATORIOS del Dr. **ROUSSEL** en París, y a LOS LABORATOIRES FRANÇAIS DE CHIMIO-THERAPIE, por la gran ayuda que nos han prestado facilitándonos el material químico hormonal para llevar a cabo nuestros experimentos.

Santiago de Chile, Octubre de 1939.

*Ruperto Murillo Costa*

### I.—INTRODUCCION

NELSON en EE. UU. (1937), LIPSCHÜTZ e IGLESIAS (1938) entre nosotros, MORICARD y GAUCHOIX (1938) en Francia, han obtenido mediante la administración de derivados estrónicos, en el cuy hembra, la formación de tumores fibromiomatosos uterinos. Si bien es cierto que en varias partes del mundo se han obtenido casi simultáneamente resultados semejantes, debemos decir en honor a la verdad, que los trabajos desarrollados en nuestro Departamento de Medicina Experimental, son los que han captado el problema en la forma más amplia y más completa. Efectivamente, allí se ha podido demostrar la formación de tumores fibrosos no solamente en el útero, sino que también, la producción de tumores *extrauterinos*, en la cavidad abdominal mediante la administración prolongada, en un tiempo de cuatro a ocho meses, de estradiol bajo la forma de Benzoato en solución oleosa, inyectado subcutáneamente tres veces por semana en dosis de veinte, cuarenta y ochenta gamas (IGLESIAS, 1938; LIPSCHÜTZ, 1938). La formación de tumores *extrauterinos* fué observada independientemente, por MORICARD y GAUCHOIX, 1938.

La reacción tumoral mencionada va desde las fibrosis discretas, estudiadas especialmente por VARGAS, y tumorcitos apenas visibles al ojo desnudo, la llamada "siembra tumoral" (VARGAS y LIPSCHÜTZ, 1938) hasta los grandes tumores uterinos apicales y extragenitales. Estos tumores se han circunscrito en su localización exclusivamente, a la cavidad abdominal. En cuanto a sus particularidades histológicas, estos tumores co-





responden a las formas de fibromas, miomas, y fibromiomas (LIPSCHÜTZ, VARGAS e IGLESIAS, 1938; LIPSCHÜTZ, 1939; LIPSCHÜTZ y VARGAS, 1939 c). Aunque estos tumores, de suyo, no reúnen las condiciones clásicas de los tumores malignos, debemos llamar la atención sobre el hecho de que muestran en muchas ocasiones, una de las características de malignidad más importantes, cual es su gran poder de penetración. Invaden, dislaceran y destruyen los órganos que encuentran a su paso, como musculatura lisa y estriada, páncreas, hígado, etc., etc.

No podemos culpar a la intervención quirúrgica de la ooforéctomía, que como tal actúe de factor traumático estimulante de la formación de tumores, por cuanto éstos, además de formarse en el punto de la intervención lo hacen también, a gran distancia. Hay también casos en los cuales no se forma el tumor uterino apical, que corresponde al punto de intervención y sin embargo, se forman tumores en otros sitios. Por la misma razón tampoco podemos culpar a la acción traumatizante de las inyecciones subcutáneas repetidas; los tumores se forman lejos del lugar de las inyecciones. Es verdad que un estímulo mecánico como es la ligadura de la trompa, favorece la producción del tumor en este lugar (VARGAS y LIPSCHÜTZ, 1938).

Podemos asegurar que estos tumores se forman por la acción directa de la hormona folicular. El aceite usado en las soluciones, inyectado como tal, se ha demostrado incapaz de desarrollar ni acción estrógena ni menos acción tumorigéna (KOREF, LIPSCHÜTZ y VARGAS, 1939). Tampoco son los radicales de la esterificación de las hormonas los responsables de la acción tumorigéna, por cuanto las hormonas inyectadas libres, no esterificadas, también desarrollan acción tumorigéna (experimentos de VARGAS y RODRÍGUEZ, 1939, con estrona y estradiol y de LIPSCHÜTZ, RODRÍGUEZ y VARGAS, 1939; experimentos de SZABO con estriol).

En seguida BELLOLIO, 1939 y JEDLICKY, han estudiado comparativamente la acción histerotrófica y tumorigéna de algunos ésteres del estradiol, como el mono-benzoato, el dipropionato, el mono-caprilato y el 17-benzoato-3-n-butirato. VARGAS ha estudiado la tumorigénesis provocada por una sustancia estrógena artificial, el stilbestrol. EGAÑA está estudiando actualmen-



te el mismo problema para otra sustancia estrógena, también artificial, el hexestrol fabricado por el grupo de DODDS. Todos estos estudios se hicieron sobre base cuantitativa, siendo guiados por el concepto comparativo de LIPSCHÜTZ de la "dosis histerotrófica útil" y "dosis mínima tumorigéna" (LIPSCHÜTZ, RODRÍGUEZ y VARGAS, 1939).

Un hecho de gran importancia es el siguiente: con cierta dosis de sustancia estrógena casi la totalidad de las hembras castradas tienen una reacción fibrosa o tumoral; y a pesar de eso, se revela que la sensibilidad tumoral de las hembras castradas inyectadas con sustancias estrógenas, varía enormemente. Mientras que en un animal se originan grandes tumores abdominales, de varios centímetros de diámetro, en otros, como ya mencionamos, sólo hay tumores puntiformes o bridas fibrosas. La importancia de la sensibilidad tumoral se presentó en forma aún más clara cuando se comenzó a estudiar la producción de tumores en machos colocados en las mismas condiciones experimentales. Estos estudios han comprobado que la reacción tumoral en el sexo masculino, es mucho menor que en las hembras (KOREF, LIPSCHÜTZ y VARGAS, 1939; JEDLICKY, LIPSCHÜTZ y VARGAS, 1939; CHAUME; SZABO). El macho en su reacción tumoral sólo llega a la producción de la "siembra tumoral", principalmente localizada en el bazo o en sus inmediaciones. Sólo muy excepcionalmente hay tumores de gran tamaño. También han podido comprobar que en el cuy macho la castración no juega ningún papel en el sentido de aumentar o disminuir la reacción tumoral. LIPSCHÜTZ, RUZ y VARGAS, han estudiado el papel de la testosterona en relación con la tumorigénesis provocada por sustancias estrógenas, demostrando que se necesitan dosis muy grandes de propionato de testosterona para inhibir la tumorigénesis conjuntiva. El factor responsable de la especificidad sexual en la reacción tumoral debe estar fuera de las gónadas. Los investigadores mencionados suponen que posiblemente la *prehipófisis*, distinta en sus facultades endocrinas en ambos sexos, participe en la especificidad sexual. Con esto se plantea la cuestión de una participación de distintos órganos como factores determinantes en los fenómenos de la tumorigénesis experimental. Se ha pensado en el útero, que con gran probabilidad tiene cierta influencia sobre el metabolismo de las hormonas genitales. Por





eso VARGAS ha experimentado en animales histerectomizados (trabajos todavía no publicados). Pensamos (VARGAS y MURILLO) que talvez el bazo pueda tener también, algún papel en la tumorigénesis. Nos fundamos en la frecuencia de la localización de los tumores en el bazo y sus cercanías. Sabemos por otra parte, que este órgano toma parte en el metabolismo de la colessterina. Hemos llevado a cabo un estudio experimental de la tumorigénesis en animales esplenectomizados (VARGAS y MURILLO, trabajos todavía no publicados; CHAUME). Estamos también haciendo actualmente, un estudio general estadístico sobre las localizaciones de los tumores en las distintas condiciones experimentales (MURILLO y VARGAS).

Hemos hablado hasta ahora, sólo de hembras castradas, como animales de experimentación. Sin embargo, la reacción tumoral se puede obtener también, tratando, en igual forma a las hembras de cuy enteras (MORICARD y GAUCHOIX, 1938; LIPSCHÜTZ y VARGAS, 1939 a). En estos estudios sobre la tumorigénesis en hembras enteras LIPSCHÜTZ y VARGAS, en un experimento hecho con un escaso número de animales establecieron, en forma más o menos clara, que la reacción tumoral de las hembras de cuy normales, tratadas con productos estrógenos, en igualdad de condiciones, es de un grado menor que en las hembras castradas. Es decir, que el ovario ejercería una cierta acción protectora antitumoral. Tal hecho presenta un enorme interés. Hace años LOEB, 1919, comprobó que la formación del adenocarcinoma espontáneo de la mama en lauchas de estirpes propensas a dicho tumor, está íntimamente ligado a la presencia del ovario. Por otra parte LACASSAGNE, 1933, pudo acelerar la formación de estos mismos tumores mediante la administración de derivados de la hormona folicular. De modo que si fuera efectivo el hecho de que la hembra de cuy normal presenta un grado menor de reacción tumoral, bajo una influencia inhibidora del ovario, nos parece de gran interés averiguar cuál es el papel que cada una de las hormonas ováricas endógenas pueda jugar frente a la acción tumorigéna de las sustancias estrógenas.

Tomando en cuenta las grandes variaciones que hay en la sensibilidad tumoral, hubo necesidad imperiosa de comprobar un hecho de tanta importancia, como sería la acción antitumoral ovárica en condiciones que permitieran examinar el



problema según las reglas de la estadística, para averiguar primero, el papel del ovario "in toto" ante la acción tumorigéna de la hormona folicular y segundo, el mecanismo endocrino del cual se sirve el ovario en dicha acción antitumoral.



## II.—TECNICA Y METODOS

### A.—GENERALIDADES

#### *Del material de animales*

En nuestro estudio hemos usado setenta y cinco hembras de cuy cuyo peso en el momento de iniciarse el experimento ha fluctuado entre 230 y 955 gramos. Para las series paralelas de control elegimos siempre animales del mismo peso, o por lo menos lo más aproximado posible. De las 75 hembras, 32 fueron castradas y 43 se dejaron enteras.

#### *De las intervenciones quirúrgicas*

Todas las intervenciones quirúrgicas se practicaron bajo anestesia general etérea y dentro de la asepsia más rigurosa. Efectuamos la simple castración bilateral, la castración ficticia, y la ligadura unilateral y bilateral de la trompa, respetando el ovario. Volveremos sobre estas intervenciones al exponer los resultados.

#### *De las sustancias*

Usamos benzoato de estradiol, proveniente de las casas Schering, Ciba, Laboratoires du Dr. ROUSSEL y Organon; y progesterona, también proveniente de la casa Organon.

#### *De las soluciones*

El benzoato de estradiol se disolvió en alcohol caliente y se mezcló después, con aceite purísimo de olivas. Se colocó a la estufa a 56 grados para eliminar el alcohol. Preparamos





dos clases de soluciones: una con 80 y otra con 250 gamas de estradiol por cada 0,4 cc. de aceite. El cálculo de las soluciones se hizo en relación al equivalente del ester benzoico en estradiol puro (por cada miligramo de estradiol, pesamos 1,38 miligramos de benzoato). La *progesterona*: su solución se preparó en igual forma, pero con 12 miligramos de progesterona para cada 0,4 cc. de aceite.

#### De las inyecciones

Las inyecciones, de 0,4 cc. de solución se colocaron subcutáneamente en el dorso de los animales, 3 veces por semana. En los cuyes que recibieron dos clases de inyecciones (benzoato de estradiol y progesterona) se colocó una a cada lado.

#### De las pesadas

Todos los animales fueron rigurosamente pesados antes de efectuar las intervenciones quirúrgicas y en el momento de comenzar el tratamiento hormonal. Durante el experimento, controlamos su peso sistemáticamente, cada 10 días.

#### De las observaciones generales

En el curso de nuestros trabajos efectuamos, en los mismos días de las inyecciones, las siguientes observaciones:

- a) Aspecto general;
- b) Estado de la vagina;
- c) Desarrollo de la glándula mamaria;
- d) Desarrollo y pigmentación de los pezones;
- e) Palpación abdominal.

#### De las necropsias

Los animales fueron muertos bajo la campana con gas de alumbrado. Todas las observaciones que durante la necropsia se hacían eran inmediatamente transcritas a las "fichas de autopsias" correspondientes. Además, sistemáticamente, se hizo el dibujo más exacto posible de los tumores, siembras tu-



morales y de las fibrosis encontradas, en un esquema impreso que usamos en este Departamento. Algunos de los animales que presentaron un interés especial fueron fotografiados.



#### B.—VALORIZACIÓN CUANTITATIVA DE LA REACCIÓN TUMORAL CONJUNTIVA

Ya hemos mencionado que la reacción tumoral se muestra en cada uno de los animales, cuantitativamente diferente, aun cuando las condiciones experimentales sean idénticas. Se trata evidentemente, de una *sensibilidad tumoral individual*. Este hecho adquiere gran importancia en la interpretación de los resultados obtenidos. De esto se deduce la verdadera necesidad de aplicar un criterio que permita una valorización cuantitativa de la reacción tumoral en la forma más objetiva posible, especialmente en un estudio que como el nuestro, es fundamentalmente comparativo. Hemos adoptado el sistema de valorización cuantitativa de la reacción tumoral de LIPSCHÜTZ y VARGAS, 1939 b. Según este sistema se les asigna a los tumores un valor numérico, atendiendo a su tamaño. Es necesario evaluar separadamente los tumores de distinta localización para facilitar el estudio de la participación de distintos órganos en la tumorigénesis (bazo, útero, etc., etc.). En este sistema de valorización tumoral hay que agregar algo más: el tumor en sí, individualmente considerado, no constituye la única exteriorización de la reacción proliferativa provocada por las hormonas foliculares. El desarrollo de un abundante tejido fibroso, localizado en distintos puntos de la cavidad peritoneal, con firmes adherencias o gruesas bridas fibrosas, pertenecen también, al cuadro tumoral provocado por la acción de las hormonas foliculares. Esta forma de reacción debe también ser tomada en cuenta en la apreciación cuantitativa de la reacción tumoral.

Para la asignación de las "notas" tumorales sirve el dibujo esquemático ya mencionado. Se asignan las "notas" en conformidad al cuadro N.º 1, reproducido con algunas modificaciones, del trabajo mencionado de LIPSCHÜTZ y VARGAS, 1939 b.





CUADRO N.º 1

I.—TUMORES GENITALES

A.—Tumores uterinos:

Tumores uterinos superficiales del porte de cabeza de alfiler. ....	0,5
Tumores uterinos, del parametrio y de la vagina, más pequeños que una arveja. ....	1
Tumores uterinos, del porte de una arveja. ....	2
Tumores uterinos del porte de un poroto o más. ....	3

B.—Tumores apicales:

Presencia de tejidos fibrosos en el ápice. ....	0,5
Tumores de diferentes dimensiones (como en A). ....	1, 2, 3

II.—TUMORES EXTRA-GENITALES

C.—Tumores viscerales:

(cardias, cara anterior del estómago, epiplón, páncreas, mesenterio, etc. Vejiga, hilio del riñón. Hígado y colédoco y tumores de la pared abdominal, incluso tumores de la cara abdominal del diafragma).

Bridas conjuntivas nacaradas. ....	0,5
Aumento del tejido fibroso, especialmente en el mesenterio. ....	0,5
Siembra tumoral, apenas visible. ....	0,5
Siembra tumoral, más acentuada. ....	1
Tumores de diferentes dimensiones (como en A). ....	1, 2, 3

D.—Tumores del bazo:

Tejido fibroso en el hilio o en polo superior. ....	0,5
Siembra tumoral, apenas visible. ....	0,5
Siembra tumoral más acentuada. ....	1
Tumores superficiales o del hilio, de diferentes dimensiones (como en A). ....	1, 2, 3

El animal que tenga la reacción tumoral mayor, es decir, tumores del tamaño de un poroto o más, en las cuatro localizaciones alcanzará la "nota total" de doce (12), que resulta de la suma de las 4 "notas parciales". Por el contrario, la reacción tumoral mínima será de 0,5 que corresponde a una fibrosis poco pronunciada o a tumorcitos apenas visibles al ojo desnudo. Las figuras 1 a 4 y 6 a 8, pueden servir de ejemplo de la valorización cuantitativa de la reacción tumoral.

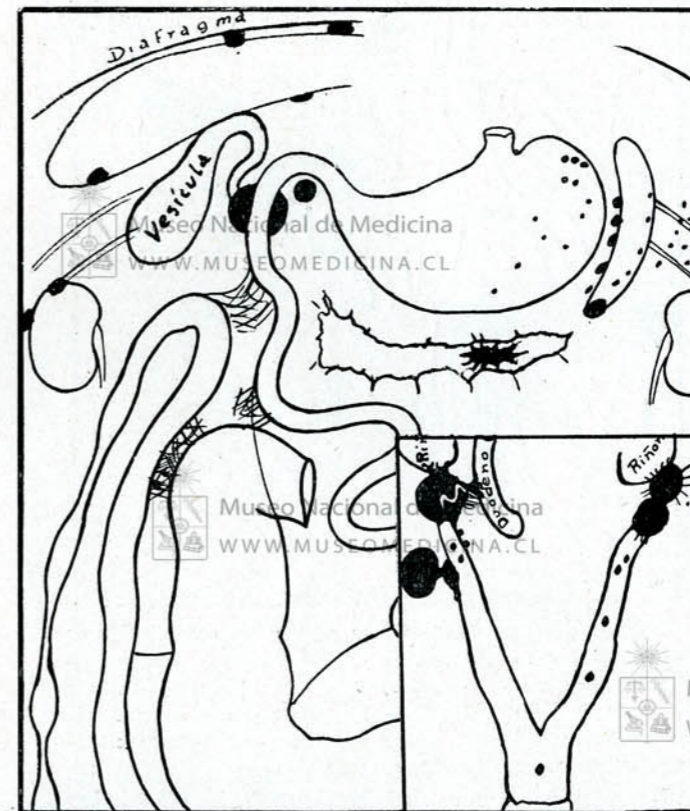


FIG. 1.—Hembra castrada, 80 gamas de estradiol (benzoato), tres veces por semana, durante 56 días. Tumores uterinos subserosos y mesometriales (Nota uterina-3); tumores uterinos apicales (Nota apical-3); tumor que invade el páncreas; tumor del coledocol; tumores en la superficie del hígado y entre éste y el diafragma; pequeños tumores en la superficie del estómago y en la pared abdominal (Nota visceral-3); tumor del polo inferior del bazo y pequeños tumores en su superficie. (Nota esplénica-2); Nota total 11; nota residual-8 (\*).

(\* Nota residual = Nota total menos la nota apical (ver más adelante).



Debemos reconocer que los valores asignados son arbitrarios. Pero hemos podido constatar en varias ocasiones, que distintas personas y en forma absolutamente independiente asignan los mismos valores a los tumores estudiados. Este hecho nos ha dado plena confianza en nuestro sistema de valori-

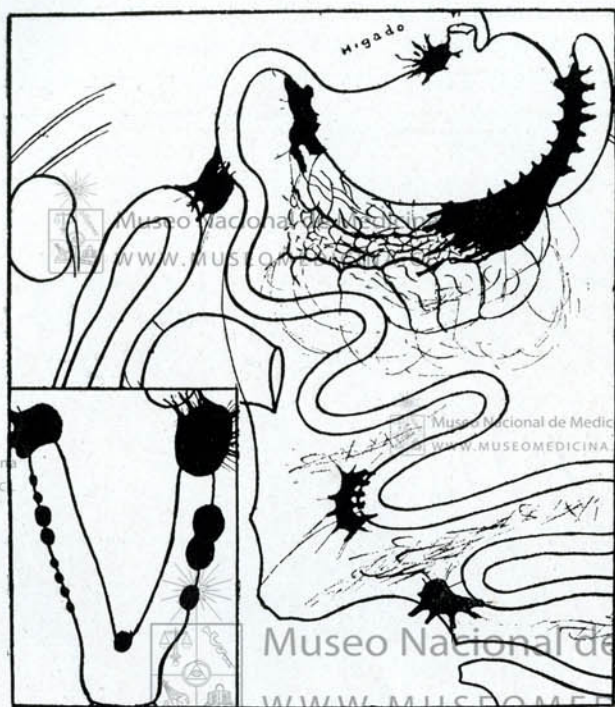


FIG. 2.—Hembra castrada, 80 gamas de estradiol (benzoato), tres veces por semana, durante 83 días. Tumores uterinos subserosos y mesometriales (Nota uterina-3); tumores uterinos apicales (Nota apical-3); tumor entre el cardias y la cara inferior del hígado; tumor del píloro que se extiende al epiplón mayor, varios tumores mesenteriales (Nota visceral-3); gran tumor del hilio del bazo, que se extiende al epiplón e invade el páncreas (Nota esplénica-3). Nota total 12; nota residual-9.

zación cuantitativa de la reacción tumoral y es en vista de las múltiples utilidades que nos presta, que lo hemos adoptado en forma general en este Departamento. Nuestras conclusiones están todas basadas en los valores asignados a los tumores y demás manifestaciones de tumorigénesis, según el sistema mencionado.



### III.—RESULTADOS EXPERIMENTALES

#### A.—OBSERVACIONES CLÍNICAS

##### 1.—Aspecto general

En los primeros días del tratamiento con grandes dosis de benzoato de estradiol, los animales muestran un espléndido

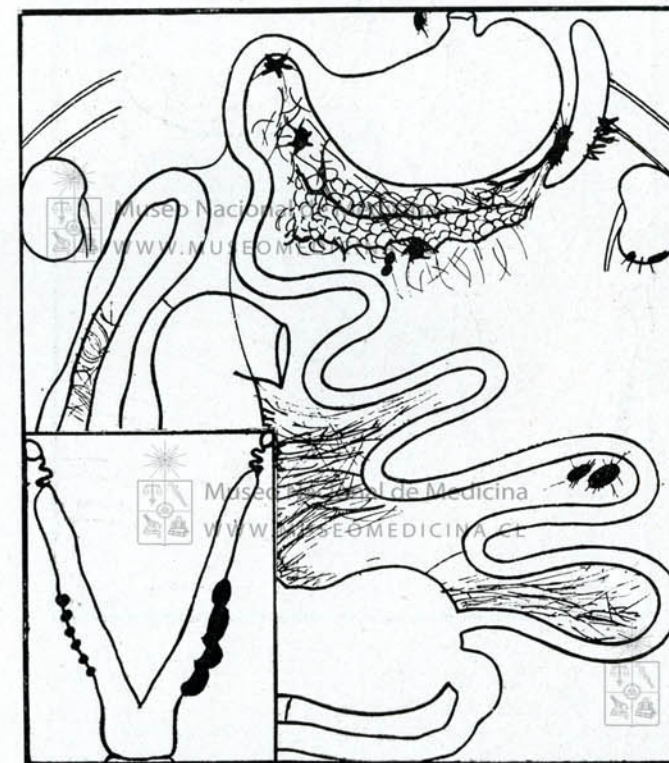


FIG. 3.—Hembra entera, 250 gamas de estradiol (benzoato), tres veces por semana, durante 49 días. Tumores uterinos mesometriales (Nota uterina-3); no hay tumores uterinos apicales (Nota apical-0); tumor del píloro; varios tumores en el epiplón mayor y en el mesenterio (Nota visceral-2); tumor de la cara interna del bazo que se prolonga y termina en fibrosis en el epiplón mayor (Nota esplénica-2). Nota total-7; nota residual-7.

estado general. Corretean en sus viveros e ingieren la comida que se les suministra. Al ser colocados en decúbito dorsal, recuperan fácil y rápidamente su posición de pié. Pero a medida



que el tiempo avanza, los animales comienzan a demostrar cierta lentitud en los movimientos; disminución del apetito y dificultad o imposibilidad de recuperar su posición normal, al ser colocados en decúbito dorsal. Este mal estado general se hace muy manifiesto en los animales que padecen de peritonitis fibrino-purulenta, hecho sobre el cual volveremos más

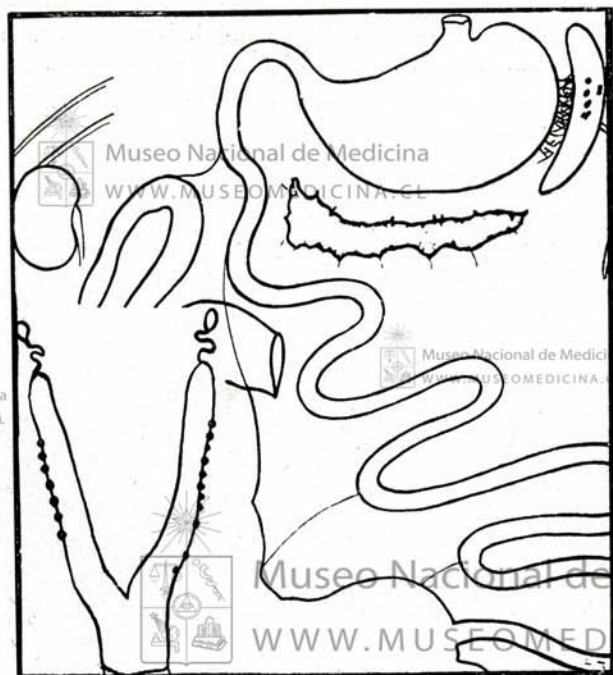


FIG. 4.—Hembra entera, con «castración ficticia», 80 gamas de estradiol (benzoato), tres veces por semana, durante 83 días. Pequeños tumores mesometriales (Nota uterina-1); no hay tumor uterino apical (Nota apical-0); no hay tumores ni del aparato digestivo ni de la pared abdominal (Nota visceral-0); pequeños tumores en la superficie del bazo y fibrosis de su hilio (Nota esplénica-1). Nota total-2; nota residual-2.

adelante. En los animales que además de las inyecciones de benzoato de estradiol recibieron las de progesterona, este mal estado general se hizo extraordinariamente acentuado. Y es curioso observar que los animales que recibieron progesterona, como más adelante tendremos ocasión de ver, tuvieron una reacción tumoral casi nula. Así, podemos afirmar que la ac-

ción depresiva general no marcha paralelamente a la acción tumorigena.

## 2.—Los pesos

El peso de los animales ascendió, en general, rápidamente desde el comienzo de las inyecciones, alcanzando un máximo, más o menos al mes y medio de iniciado el tratamiento hormonal. Hemos resumido en el cuadro 2 los resultados de 73 animales que tomaron parte en nuestros experimentos.

CUADRO N.º 2

Número de animales	Dosis por inyección gamas	Duración del experimento días	Peso inicial (1)	Peso máximo	Peso final
c 2	80	47	370	470	470
c 2	80	47	475	543	543
c 6	250	49	402	483	483
e 13	250	49	412	500	469
c 1	80	56	440	475	390
c 6	250	68	362	469	446
c 9	80	83	510	633	507
e 28	80	83	613	694	664
c 3	80	90	252	445	407
c 3	80	90	440	583	568

NOTA: c = hembra castrada.  
e = hembra entera.

(1) Es decir, en el momento en que se comenzaron las inyecciones.

El cuadro demuestra que en los experimentos de *larga duración*, el peso tiene la tendencia a descender, después de haber alcanzado un máximo. En algunos casos desciende hasta por debajo del peso inicial. Este hecho no se observa en los experimentos de *corta duración* en los cuales el estudio se terminó evidentemente, antes de que la acción tóxica responsable de la baja del peso pudiera manifestarse.



La acción inhibidora de sustancias estrógenas sobre el peso ha sido observada por muchos autores en la rata y laucha. En el cuy ya ha sido anotada en experimentos de una duración de cuatro meses y más, por IGLESIAS, KOREF y VARGAS (IGLESIAS, 1938; KOREF, LIPSCHÜTZ y VARGAS, 1939).

### 3.—Alteraciones del pelaje

En muchos de los animales tratados se presentó, en forma bien clara, alteraciones del pelaje. Este hecho también fué observado por IGLESIAS, 1938. En varios animales el pelo comenzó a perder su brillantez habitual y a desprenderse con facilidad. Bastó a veces, con practicar el pliegue de la piel necesario para hacer las inyecciones, para quedarse con un "mechón" de pelo entre los dedos. La caída del pelo también se produjo en algunas ocasiones espontáneamente. En tres de nuestros animales tuvimos ocasión de observar una caída del pelo realmente monstruosa. Comenzando por la cara ventral del animal, la caída del pelo ascendió rápidamente por los flancos, hasta reducir al animalito a una calvicie casi absoluta.

Uno de nuestros cuyes quedó desprovisto de pelaje en todo el cuerpo, salvo la región cefálica. La explicación de este hecho no podemos darla, por el momento. Su conocimiento sería objeto de un estudio hecho especialmente con este fin.

### 4.—Aumento de volumen del vientre

Frecuentemente tuvimos ocasión de apreciar un excesivo aumento de volumen del vientre. Al palpar el vientre de dichos animales se tenía la sensación de tratarse de líquido. Este hecho lo vimos confirmado en las autopsias, en las cuales nos encontramos con gran cantidad de líquido intraperitoneal. La ascitis en tales condiciones experimentales también fué observada por IGLESIAS, 1938. En general la cantidad de líquido presente en la cavidad abdominal estaba en relación directa con el número o el tamaño de los tumores. Mediante la palpación hemos podido en varias ocasiones apreciar la existencia de tumores, principalmente cuando éstos adquirían un desa-



rollo considerable. El tumor que más frecuentemente es susceptible de ser palpado, es el tumor apical. Por este mismo medio semiológico, pudimos apreciar en algunas ocasiones, el grado de aumento de volumen del útero. Todas estas observaciones las vimos confirmadas posteriormente, en las necropsias.

### 5.—Las acciones estrógenas

a) La vagina se abrió generalmente al segundo o tercer día de comenzadas las inyecciones de benzoato de estradiol. Esta abertura de la vagina se hizo definitiva en la gran mayoría de los casos. Puede suceder que en uno u otro animal se cierre de nuevo en los primeros días, pero en seguida, se abre en forma definitiva.

De las vaginas abiertas salió siempre, un líquido viscoso y espeso, generalmente incoloro; algunas veces se tornó opalescente y en determinadas ocasiones, llegó a ser francamente purulento (animales con piometra y peritonitis fibrino-purulenta; véase más adelante). En dos de los animales se presentó metrorragias abundantes que duraron dos o tres días. Este fenómeno también fué observado por IGLESIAS, 1938, VARGAS, BELLOLIO, 1939, RODRÍGUEZ, 1939 y otros colaboradores del Departamento. El estudio histológico de las vías genitales de animales con metrorragias revela la presencia de pigmento en la túnica propia del útero, residuo de las hemorragias allí ocurridas (estudios de LIPSCHÜTZ, VARGAS y otros en este Departamento).

Otro hecho que observamos a nivel de los genitales externos fué una gran edematización de la región, la que además se congestionaba desde los primeros días del tratamiento.

b) En los pezones se produjeron los fenómenos ya conocidos por estudios anteriores: hiperhemia, brillantez, ensanchamiento de la base, aumento de espesor y de longitud, turgescencia, formación de arrugas y otras veces, descamación superficial y pigmentación intensa.

c) La glándula mamaria sufrió un aumento de volumen. En uno de nuestros animales este aumento fué extraordinariamente acentuado y comenzó primero por una de las mamas para después comprometer también, a la otra. Hubo gran defor-



mación de la región mamaria como nunca antes se había observado en la hipertrofia mamaria (ver figura 5). Hubo también, aumento de la consistencia. Al practicar una punción, con fines diagnósticos, no pudimos extraer absolutamente nada. El examen microscópico nos reveló que se trataba de un fibroadenoma de la glándula mamaria. Entre los animales de IGLESIAS hubo 2 casos de fibroadenomas de la glándula mamaria. En otras series de experimentos semejantes en este Departamento, no hubo ningún caso. Es interesante anotar esta escasa frecuencia del fibroadenoma en el cuy en nuestras condiciones experimentales, en las cuales son tan frecuentes los fibromas uterinos y en la cavidad abdominal.



FIG. 5.—Dibujo de la región mamaria del animal que presentó fibroadenomas de las glándulas mamarias. Es una hembra castrada, 80 gamas de estradiol (benzoato) tres veces por semana, durante 82 días.

Otro fenómeno interesante producido a nivel del aparato mamario fué la secreción de calostro, en algunos animales. Este fenómeno fué constante en los cuyes inyectados primero solo con estradiol y en seguida y simultáneamente, con progesterona.

d) El útero en el cuy normal pesa alrededor de un gramo. En nuestros animales, alcanzó por término medio, un peso de más de 5 gramos. En un animal (N.º 44, cuadro N.º 8) de la serie con "castración ficticia" el útero pesaba casi 15 gramos.

En los animales con ovario el útero, a pesar de aumentar de peso, no presentaba el aumento de consistencia que es habitual en los castrados, sino que se hizo flácido (o de consistencia "traposá"). Esta flacidez uterina, probablemente fué de-

bida a una acción progesterónica del propio ovario. Esta manera de pensar se corroboró hasta cierto punto, en animales castrados que recibieron estradiol y progesterona, cuyos úteros tenían por regla general consistencia flácida.

#### 6.—La peritonitis fibrino-purulenta

La peritonitis fibrino purulenta en cuyes, como consecuencia de un tratamiento prolongado con sustancias estrógenas, la observó, por primera vez IGLESIAS, 1938. Varios autores la vieron también en la rata y laucha. En el cuy fué estudiada, en muchos de sus importantes detalles, por LIPSCHÜTZ y VARGAS (conferencia dictada en la Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología, todavía no publicada). Esta peritonitis fibrino-purulenta toma su origen en una piometra que siempre existe en estos casos. Las glándulas uterinas hipertrofiadas se encuentran expuestas a la infección exógena ya que la vagina, abierta todo el tiempo que dura el experimento, sirve de puerta de entrada a los gérmenes piógenos. Probablemente tiene lugar también una lesión del epitelio glandular por la acción que ejercen sobre él las grandes cantidades de estradiol. La infección resulta fatal en la mayoría de los casos. Vimos la peritonitis fibrino-purulenta en cuatro de nuestros animales. Es interesante anotar que de estos cuatro animales, tres pertenecían a una serie de 25, con dosis muy altas de benzoato de estradiol (250 gamas por inyección) y observados solamente durante 49 a 68 días (véase cuadro N.º 6).

#### B.—TUMORIGÉNESIS CONJUNTIVA EN HEMBRAS ENTERAS Y CASTRADAS Y LA ACCIÓN ANTITUMORAL DEL OVARIO

Los cuadros N.ºs 3 y 4 resumen los resultados de dos series paralelas de 10 animales; una de hembras castradas y la otra de hembras enteras. A ambas series se les inyectó, tres veces por semana 0,4 cc. de solución oleosa de benzoato de estradiol con 80 gamas de hormona, durante 82 a 83 días. La cantidad total de hormona inyectada en todo el tiempo, en cada animal, no alcanzó a tres miligramos.



Los cuadros N.ºs 3 y 4 nos enseñan que la "nota total", que resulta de la suma de las "notas" tumorales, parciales; uterina, apical, visceral, y esplénica es mucho más alta para los animales de la serie castrada; la "nota total" es de 6,9 para los diez animales castrados, y de 2,4 para los diez animales enteros. La diferencia es enorme en favor de los castrados. Sin embargo, debemos referirnos aquí a un punto que es fundamental para la correcta interpretación de los resultados. El tumor *apical*, que se origina en el extremo distal de los cuernos uterinos, no se formó en ninguna de las hembras enteras. Por el contrario, su desarrollo fué la regla en la serie de animales castrados. Se podría pensar que el desarrollo de los tumores apicales esté condicionado por la intervención quirúrgica como tal, y no por la ausencia del ovario. Por eso es necesario comparar la tumorigénesis de las hembras enteras y castradas sin tomar en consideración el tumor apical. El sistema de apreciación cuantitativa por "notas parciales" nos lo permite. Descontando la nota apical que para los castrados fué de un término medio de 2,45 y para los normales de 0, obtenemos la llamada nota *residual* de 4,45 para los animales castrados, y de 2,4 para los animales enteros. Como podemos ver, aun eliminando el tumor apical la diferencia en la reacción tumoral entre animales normales y castrados resulta casi del doble en favor de los últimos.

Debemos, sin embargo, llamar la atención sobre el hecho de que en el grupo de hembras enteras existe algunas cuya reacción tumoral es del mismo grado que la de las hembras castradas. Pero el número de hembras enteras con reacción tumoral fuerte cuya nota residual alcanza el valor medio de las hembras castradas, es muy pequeño; son sólo 2 entre 10 (ver cuadro N.º 4, animales N.ºs 7, 11). Al contrario, entre las 10 hembras castradas hay 6 que alcanzan la nota residual de 4,5 (ver cuadro N.º 3, animales N.ºs 21, 23, 24, 29, 30, y 10).

Ya nos hemos referido a las grandes variaciones individuales en la reacción tumoral. Por esta razón hemos hecho la tentativa de controlar los resultados expuestos en un mayor número de animales, incluyendo los nuestros de los cuadros N.ºs 3, 4 y 8, que permita tratar la cuestión desde el punto de vista de los modernos métodos estadísticos. Este estudio (LIP-SCHÜTZ, MURILLO, VARGAS y KOREF, 1939) que fué basado en

CUADRO N.º 3  
Diez hembras castradas, tratadas con 80 gamas de estradiol (benzoato) durante 56 a 83 días

N.º	PESO		Dura- ción días	DOSIS		Peso del útero gramos	NOTA				NOTA Residual		
	Inicial	Máximo Final		Parcial Gamas	Total Mlgr.		Utero	Apice	EXTRA-GENTAL Visceral	Bazo		Total	
26	255	445	82	80	2,72	5	0,5 t.	3	0,5 f.	0,5 f.	0,5 f.	4,5	1,5
27	350	500	82	80	2,72	4,7	0	2	2	0,5 f.	0,5 f.	4,5	2,5
21	375	550	82	80	2,72	4,5	2	3	2	0,5 f.	0,5 f.	7,5	4,5
10	440	475	56	80	1,92	3,2	3	3	3	2	2	11	8
24	595	620	82	80	2,72	6,7	0,5 s.	3	3	3	3	9,5	6,5
28	600	640	83	80	2,72	7,8	0	2	0,5 f.	0	0	2,5	0,5
29	635	660	83	80	2,72	8,3	3	3	3	3	3	12	9
23	695	750	82	80	2,72	11,5	0	3	3	3	2	8	5
30	700	780	83	80	2,72	9	2	2	2	2	2	8	6
43	755	720	83	80	2,72	8	0	0,5 t.	0,5 f.	0,5 f.	0,5 f.	1,5	1
							Término medio total:				6,9	4,45	

Nota: 0,5 f. = que la nota 0,5 se debe a fibrosis (f.)  
0,5 s. = que la nota 0,5 se debe a siembra (s.)  
0,5 t. = que la nota 0,5 se debe a tumor (t.)

Esto vale para todos los cuadros que vienen a continuación.

CUADRO N.º 4

Diez hembras enteras, tratadas con 80 gamas de estradiol (benzoato) durante 83 días

N.º	PESO		Dura- ción días	DOSIS		Peso del útero gramos	NOTA			NOTA Residual	
	Inicial	Máximo		Final	GENITAL		EXTRA-GENITAL				
				Parcial	Total		Utero	Apice	Visceral	Bazo	Total
11	520	610	570	80	2,88	9	2	0	3	3	8
6	590	705	670	80	2,88	4	0	0	0	0,5 f.	0,5 f.
7	600	640	520	80	2,88	7,2	2	0	3	3	8
9	605	740	725	80	2,88	4,5	0,5 t.	0	0,5 f.	1	2
1	650	680	640	80	2,88	5,4	0	0	0	0,5 t.	0,5 t.
8	700	740	700	80	2,88	6,3	0,5 t.	0	0	0	0,5 t.
2	720	755	700	80	2,88	5,6	0	0	0,5 f.	0,5 s.	1
5	755	780	720	80	2,88	7,4	0	0	0,5 s.	0,5 s.	1
3	845	850	785	80	2,88	10,2	0	0	0,5 f.	0,5 f.	1
4	955	980	900	80	2,88	10,2	1	0	0	0,5 s.	1,5
Término medio total:											2,4

un total de 71 animales, dió plena corroboración a los resultados expuestos. Nos limitamos a reproducir los datos más sobresalientes: las 23 hembras castradas tratadas por 53 a 84 días, reaccionaron con una nota tumoral residual promedio de 4, mientras que, 28 hembras enteras dieron una nota residual promedio de solo 2,3. La nota residual promedio de 4 fué alcanzada por 13 de las 23 hembras castradas y sólo por 6 de las 28 hembras enteras. Al calcular la aberración media y el error medio, según los métodos respectivos (véase el libro de BURN), se llega a una diferencia que resiste a toda crítica, con una probabilidad de más o menos 97% (véase los detalles en nuestro trabajo citado).

Estos mismos estudios comprobaron un concepto que ya había sido emitido por LIPSCHÜTZ y VARGAS, 1939 a: que la acción protectora antitumoral del ovario disminuye al ser prolongados los experimentos por 4 y más meses, evidentemente por intervenir el estradiol inyectado en las inter-relaciones ovárico-prehipofisarias y por la supresión consecutiva de la fase luteica.

#### C.—SUPRESIÓN DE LA ACCIÓN OVÁRICA ANTITUMORAL CON GRANDES DOSIS DE BENZOATO DE ESTRADIOL

Los hallazgos descritos en B, hicieron plantear la cuestión de si sería posible suprimir la acción antitumoral del ovario en un plazo más corto si se inyectaran cantidades mayores de estradiol. Para este objeto hemos sometido, animales castrados y enteros, a inyecciones con 250 gamas de estradiol por cada inyección de benzoato, durante 49 días. Los resultados se encuentran resumidos en los cuadros N.ºs 5 y 6.

La nota media total fué de 2,83 para las hembras castradas y de 1,5 para las hembras enteras. Al descontar el tumor apical y considerando solamente, la nota residual, la diferencia se hace inapreciable: un promedio residual de 1,6 para los 6 animales castrados y de 1,5 para los 15 animales enteros.

Es evidente que la reacción tumoral en animales normales y castrados, tratados con altas dosis de estradiol bajo la forma de benzoato, se hace ya en corto tiempo igual. Este resultado está en favor del concepto de que las altas dosis eliminan

CUADRO N.º 5  
Seis hembras castradas, tratadas con 250 gamas de estradiol (benzoato), durante 49 días

N.º	PESO		Dura- ción días	DOSIS		Peso del útero gramos	DOSIS			NOTA Residual		
	Inicial	Máximo Final		Parcial Gamas	Total Mlgr.		GENITAL		EXTRA-GENITAL			
							Utero	Apice	Visceral	Bazo	Total	
67	305	495	49	250	3,25	—	0	1	0,5 f.	0,5 f.	2	1
69	390	505	49	250	3,25	2,6	0	2	0,5 f.	0,5 f.	3	1
70	410	475	49	250	3,25	2,5	0	2	0,5 f.	0,5 f.	3	1
72	415	505	49	250	3,25	—	1	0,5 f.	0,5 f.	0,5 f.	2,5	2
68	420	430	49	250	3,25	3	2	0,5 f.	0,5 f.	0,5 s.	3,5	3
71	470	565	49	250	3,25	3,5	1	1	0,5 f.	0,5 f.	3	2
Término medio total:										2,83	1,6	

CUADRO N.º 6  
Quince hembras enteras, tratadas con 250 gamas de estradiol (benzoato) durante 31 a 49 días

N.º	PESO		Dura- ción días	DOSIS		Peso del útero gramos	DOSIS			NOTA Residual		
	Inicial	Máximo Final		Parcial Gamas	Total Mlgr.		GENITAL		EXTRA-GENITAL			
							Utero	Apice	Visceral	Bazo	Total	
77	270	310	31	250	3,25	1,8	0	0	0	0,5 t.	2,5	2,5
73	270	425	49	250	5,25	2,5	0	0	0	0,5 f.	1	1
75	270	425	49	250	5,25	2,5	0,5 t.	0	0	0,5 f.	1,5	1,5
78	270	425	49	250	5,25	3,5	1	0	0	0,5 f.	1,5	1,5
76	340	445	49	250	5,25	4	0	0	0	0,5 f.	0,5 f.	0,5 f.
19	400	450	49	250	5,5	5	3	0	2	0,5 t.	7	7 (p,m)
20	400	485	49	250	5,5	3,5	0	0	0,5 f.	0,5 t.	1	1
18	405	445	42	250	4,75	—	0,5 f.	0	0	0,5 f.	1	1 (p)
74	410	500	49	250	5,25	2,1	0	0	0,5 f.	0,5 t.	1	1
17	425	515	49	250	5,5	7,3	1	0	0	0,5 f.	1,5	1,5 (p)
16	440	475	49	250	5,5	6	0	0	0,5 f.	0,5 f.	1	1
15	485	550	49	250	5,5	4,5	0	0	0,5 f.	0,5 f.	1	1
14	495	565	49	250	5,5	3,5	0	0	0,5 s.	0,5 f.	1	1
13	565	640	49	250	5,5	6,8	0	0	0,5 f.	1	1,5	1,5
12	585	720	49	250	5,5	6,8	0	0	0,5 f.	0,5 f.	0,5 f.	0,5 f.
Término medio total:										1,5	1,5	

(p, m) = peritonitis fibrino purulenta y metrorragia. (p) = peritonitis fibrino purulenta.





CUADRO N.º 7  
Seis hembras castradas, tratadas con 250 gamas de estradiol (benzoato) durante 68 días

PESO	N.º Inicial	Máximo	Final	Dura- ción días	DOSIS		Peso del útero gramos	NOTA				NOTA Residual	
					Parcial	Total		GENITAL		EXTRA-GENITAL			NOTA Total
								Gamas	Migr.	Utero	Apice		
	32	265	460	450	68	250	7	0	3	3	2	8	5
	31	315	420	420	68	250	7	0	3	0,5 f.	0,5 f.	4	1
	33	335	420	410	68	250	7	0	3	3	2	5,5	2,5
	36	405	460	415	68	250	7	2	3	3	3	11	8
	34	415	550	540	68	250	7	2	3	0,5 f.	2	7,5	4,5
	35	435	505	440	68	250	7	2	0,5 f.	0,5 f.	0	3	2,5
								Término medio total:				6,5	3,9

rápidamente la acción antitumoral del ovario, dejando a los animales enteros en igualdad de condiciones que aquellos en los cuales el ovario ha sido extirpado.

Es verdad que también en la serie de animales castrados y con 250 gamas por inyección, sacrificados 49 días después de comenzado el experimento (cuadro N.º 5), la tumorigénesis conjuntiva era poca pronunciada: la nota total era solo de 2,8 (nota máxima 3,5). Al contrario, con 80 gamas por inyección (cuadro N.º 3), alcanzamos en 83 días una nota total promedio de 6,9 (nota máxima 12).

Nos preguntamos si es que la acción de 250 gamas es menor que la de 80 gamas, por inyección. Sin embargo, en otras series (ver cuadro N.º 7) los animales castrados, también tratados con 250 gamas de estradiol, pero prolongando el experimento por un tiempo mayor, pudimos apreciar que la reacción tumoral aumentaba rápidamente. Efectivamente, ya en 68 días la nota total promedio, era de 6,5. Es decir que, en 68 días se hizo tan alta con la dosis de 250 gamas como con 80 gamas en 82 a 83 días (comparar cuadro N.º 7 con cuadro N.º 3).

#### D.—ACCIÓN PROTECTORA DEL OVARIO CONTRA EL TUMOR APICAL

En todos los animales castrados que hasta este momento hemos tenido ocasión de estudiar (ver cuadros N.ºs 3, 5 y 7), se desarrolló el tumor apical cerca del lugar en que se llevó a efecto la intervención quirúrgica (ver cuadros N.ºs 3 y 5). Entre 22 animales castrados todos tenían una reacción fibrosa o tumoral y entre ellos hubo solo cuatro en los cuales la nota apical no alcanzó a 1. Al contrario el tumor apical no se desarrolló en ninguno de los 24 animales enteros sometidos al mismo tratamiento (ver cuadros N.ºs 4 y 6). ¿Por qué no se presenta el tumor apical en las hembras enteras tratadas con estradiol en condiciones iguales que las hembras castradas? Ya mencionamos en el capítulo anterior que la formación del tumor apical se favorece, según toda probabilidad, por la intervención quirúrgica, como tal. Tanto más probable es esto cuanto que JEDLICKY, observó la formación de fibromas en el lugar de la ligadura del conducto deferente en machos castrados e inyectados con varios ésteres del estradiol (JEDLICKY, LIP-

SCHÜTZ y VARGAS, 1939). VARGAS observó también tumores en el lugar de la sutura vaginal en experimentos con histerectomía (no publicados todavía). También MORICARD y GAUCHOIX, 1939, insisten en la acción del estímulo mecánico en la formación del fibroma por sustancias estrógenas.

Nos hemos propuesto estudiar más a fondo esta cuestión en hembras enteras, sometidas al tratamiento prolongado con benzoato de estradiol y a varias intervenciones quirúrgicas en el lugar en el cual, en el animal castrado, se origina el tumor apical. ¿Será posible provocar la formación del tumor apical en el animal entero, tratado con estradiol y haciendo una manipulación quirúrgica en la trompa, pero dejando intacto el ovario? ¿O vencerá el ovario por medio de su función protectora, al estímulo mecánico de la intervención quirúrgica o la presencia del hilo de la ligadura?

### 1.—Castración ficticia

Entendemos por castración ficticia una intervención quirúrgica en la cual se realizan todos los tiempos de la castración corriente; sólo que no se hace la ligadura de la trompa ni se saca el ovario.

Después de efectuada la castración ficticia, los animales fueron sometidos, a las inyecciones de estradiol (benzoato) por un plazo de 83 días, con 80 gamas por inyección. Como vemos, las condiciones experimentales fueron iguales a las de los cuadros N.ºs 3 y 4. De los 8 animales así tratados, 2 reaccionaron con formación de tumor apical (ver cuadro N.º 8). La nota residual fué de 2,37, es decir, igual a las de los animales normales tratados en idénticas condiciones (ver cuadro N.º 2). Discutiremos los resultados junto con los que mencionaremos en el párrafo siguiente.

### 2.—Ligadura bilateral y unilateral de la trompa

En esta intervención se hacen todas las manipulaciones como para una castración. Se coloca una ligadura en cada trompa, sin sacar los ovarios, o se coloca la ligadura sólo a un lado (izquierdo).

CUADRO N.º 8

Diez hembras enteras con «castración ficticia» tratadas con 80 gamas de estradiol (benzoato), durante 83 días

N.º	PESO		Duración días	DOSIS		Peso del útero grámas	NOTA				NOTA Residual	
	Inicial	Máximo		Final	Parcial		Total	Utero	Apice	Visceral		Bazo
42	555	615	605	80	2,72	5	0	3	0	2	2	2
46	610	625	610	80	2,72	5	0,5 f.	0	0,5 f.	2	2,5	2,5
41	655	675	675	80	2,72	3,5	0	0	0	0,5 f.	0,5 f.	0,5 f.
44	685	770	770	80	2,72	14,8	0	0	0,5 f.	0,5 f.	1	1
45	700	700	670	80	2,72	8	0	0	3	3	6	6
40	735	735	720	80	2,72	9	1	2	0	2	5	3
37	750	790	750	80	2,72	6,5	0	0	1	1	2	2
39	815	830	790	80	2,72	6	1	0	0	1	2	2
Término medio total:											3	2,37



CUADRO N.º 9

Diez hembras enteras con «ligaduras uni o bilateral de la trompa»; tratadas con 80 gamas de estradiol (benzoato) durante 82 días

N.º	PESO		Duración días	DOSIS		Peso del útero gramos	NOTA			NOTA Residual
	Inicial	Máximo		Final	Parcial		Total	GENITAL	EXTRA-GENITAL	
				Gamas	Migra.		Utero	Apice	Visceral	Bazo
51	230	490	82	80	2,8	3,5	0	0	0,5 f.	0,5 f.
54	435	595	82	80	2,8	4,25	0	0	0,5 f.	0
50	450	555	82	80	2,8	3,75	0	0,5 f.	0	0
52	460	605	82	80	2,8	5,5	0	0	0	0,5 f.
55	470	570	82	80	2,8	3,25	0	0	0,5 f.	2
49	510	670	82	80	2,8	5,5	0	0	0	0
53	520	660	82	80	2,8	4,5	0	0	0,5 f.	0,5 f.
47	530	660	82	80	2,8	4	0,5 s.	0	0	0,5 s.
56	535	630	82	80	2,8	5,5	2	0	0	0,5 f.
48	580	670	82	80	2,8	4,5	0	3	3	3
Término medio total:										1,85

NOTA: L. u. = Ligadura unilateral de la trompa  
L. b. = Ligadura bilateral de la trompa.

CUADRO N.º 10

GRUPO	Estradiol (benzoato) por inyección gamas	Duración días	Número total de animales	Número de animales con reacción apical	Número de animales con reacción tumoral	
					Nota 1 a 3	Nota 0,5
Castradas con ligaduras	80	56	1	1	1	0
	80	82-83	9	9	8	1
	250	49	6	6	4	2
	250	68	6	6	5	1
Enteras sin intervención	80	83	10	0	0	0
	250	49	5	0	0	0
Enteras con «castración ficticia» y ligaduras	80	82-83	18	3	2	1

Este experimento fué motivado por el hecho de que siempre encontramos, en el interior de los tumores apicales de los animales castrados, el hilo de la ligadura. Los 10 animales operados en esta forma, fueron sometidos a inyecciones de estradiol (benzoato) en condiciones idénticas a los con castración ficticia, y en general a las de los animales castrados. En las necropsias de los cuyes con ligadura uni y bilateral encontramos siempre, el hilo.

La reacción tumoral en esta serie de hembras enteras fué bastante baja. La nota total promedio, era de 1,85 y la nota residual de 1,5 (ver cuadro N.º 9). En cuanto al tumor apical, hubo, entre los diez animales, con un total de 15 ligaduras de las trompas, una sola vez formación franca de tumor apical y otra vez, intensa fibrosis en el punto de la ligadura.

Al resumir los resultados con castración ficticia y con ligaduras de las trompas, llegamos a la conclusión que el traumatismo operatorio favorece aún en hembras enteras, la produc-



ción del tumor apical, como lo evidencia el cuadro de resumen (ver cuadro N.º 10). Sin embargo es por otra parte, de gran interés que, a pesar de la intervención quirúrgica, el número de hembras enteras con reacción apical sea tan insignificante. Este número tan reducido de animales enteros con reacción tumoral apical, tiene aún mayor valor si consideramos que, entre el gran número de animales con tumorigénesis experimental de este Departamento, sólo muy *excepcionalmente*, se han encontrado tumores apicales o para-apicales entre hembras enteras, sin intervención quirúrgica alguna. Resulta, de nuestros experimentos resumidos en el cuadro N.º 10 que la acción protectora del ovario contra la tumorigénesis es tan considerable, que se exterioriza aún en condiciones locales especialmente favorable para la tumorigénesis, es decir, en condiciones en las cuales el 100% de los animales castrados reaccionan con formación del tumor apical.

**E. PAPEL DE LA PROGESTERONA EN LA ACCIÓN ANTITUMORAL DEL OVARIO**

A través de los capítulos anteriores hemos podido darnos cuenta que el ovario, en determinadas condiciones cronológicas y cuantitativas, es capaz de desarrollar una acción antitumoral. Esta acción protectora del ovario debe fundarse como es lo más lógico de pensar, en un mecanismo endocrino. Sabemos que el ovario produce dos clases de hormona, las unas estrógenas, como el estradiol y la estrona, y la otra, la hormona del cuerpo lúteo o progesterona. En cuanto a las hormonas estrógenas, está ya completamente demostrado, por los investigadores de este Departamento y por varios otros autores, que al lado de su acción estrógena poseen en determinadas condiciones, una evidente acción tumorigéna. Nuestros propios estudios experimentales dan nuevas pruebas de tal acción tumorigéna. Por otra parte hemos demostrado experimentalmente, en el curso de este trabajo, que el ovario protege también contra la acción tumorigéna de sus propias hormonas foliculares. Debemos pensar que el ovario ejerce su acción protectora mediante la progesterona.



Hemos estudiado esta cuestión, usando la progesterona a grandes dosis, como medio de antagonización de la tumorigénesis provocada por las hormonas foliculares. Cinco hembras castradas recibieron durante un mes inyecciones de estradiol (benzoato) a dosis de 80 gamas, tres veces por semana. Después del mes, además de las inyecciones de estradiol que se siguieron inyectando en igual forma, inyectamos tres veces por semana, progesterona en dosis de 12 miligramos. Como vemos, la dosis de progesterona fué 150 veces mayor que la de estradiol. De los 5 animales tratados en esta forma, 2 fueron autopsiados a los 46 y 47 días de comenzada la experimentación, es decir, después de 16 y 17 que estuvieron recibiendo progesterona además del estradiol. Los otros 3 animales se autopsiaron a los 90 días después de comenzado el experimento o sea después de 60 días en que recibieron progesterona junto con el estradiol (benzoato).



Paralelamente a estos animales tratamos otra serie también de 5 hembras castradas, que sirvieron de control, recibiendo sólo estradiol (benzoato) en la forma y dosis usadas en la serie anterior. De estos cinco animales de control, 2 fueron autopsiados también a los 47 días y los 3 restantes a los 90 días.

Los resultados se encuentran resumidos en el cuadro N.º 11.

De los 2 animales tratados con estradiol (benzoato) y progesterona y autopsiados a los 46 y 47 días, sólo uno tuvo tumores. De los tres animales con progesterona y autopsiados a los 90 días, ninguno tuvo tumores. La nota total de 1 que éstos alcanzaron se debe exclusivamente a una reacción fibrosa más o menos intensa o a pequeñísimas siembras tumorales (fig. 6). Al contrario en las series paralelas de control, todos los animales reaccionaron con tumorigénesis. A los 47 días, el promedio de la nota total, era de 2,5; a los 90 días de 4,8 (fig. 7 y 8). El promedio de la nota total para los 5 animales de control era de 4, y para los animales con progesterona fué de 1.

Desgraciadamente, este primer estudio de terapéutica experimental del fibromioma uterino y extrauterino, fué hecho sobre un número reducido de animales. Pero los resultados obtenidos son tan uniformes, que nos permiten sacar la conclusión de que la progesterona además de antagonizar la acción



CUADRO N.º II

Diez hembras castradas, tratadas con estradiol (benzoato), y progesterona a las dosis de 80 gamas y 12 miligramos, respectivamente, durante 46 a 49 días

PESO		Dura- ción días	DOSIS				Peso del útero gramos	GENITAL			EXTRA-GENITAL			NOTA Total
N.º Inicial	Máximo Final		Estra- diol Gamas	Proges- terona Migr.	Estro- diol Migr.	Proges- terona Migr.		Utero	Apices	Visceral	Bazo			
61	445	505	80	12	1,44	84	0	0	0	0	0	0	0	0
60	505	580	80	12	1,52	72	2,3	1	0	0,5 f.	0,5 s.	0	0	2
Término medio: 1														
65	265	385	80	0	0,68	0	3	0,5 t.	0,5 f.	1	0,5 t.	0,5 f.	0,5 s.	2,5
62	475	555	80	0	0,68	0	2	1	0,5 f.	0,5 f.	0,5 s.	0,5 f.	0,5 s.	2,5
Término medio: 2,5														
57	385	515	80	12	3,12	288	2	0	0,5 f.	0	0,5 f.	0	0,5 f.	1
59	425	650	80	12	3,12	288	3,7	0	0	0,5 f.	0,5 s.	0	0,5 f.	1
58	510	620	80	12	3,12	288	2,5	0	0,5 f.	0,5 f.	0	0,5 f.	0	1
Término medio: 1														
64	225	380	80	0	3,12	0	2,5	0	0	1	0	0,5 s.	0,5 s.	1,5 (m)
66	255	415	80	0	3,12	0	—	0,5 t.	0,5 t.	1	1	0,5 s.	0,5 s.	2
63	275	425	80	0	3,12	0	8,7	3	3	3	3	1	1	10 (p)
Término medio: 4,8														

NOTA: (m) = metrorragia. (p) = peritonitis.

estrógena del estradiol sobre la mucosa vaginal es capaz de inhibir también, la acción tumorigena de la hormona folicular. La acción antiestrógena de la progesterona se manifestó también, en nuestros animales. Con 3 inyecciones de 80 gamas

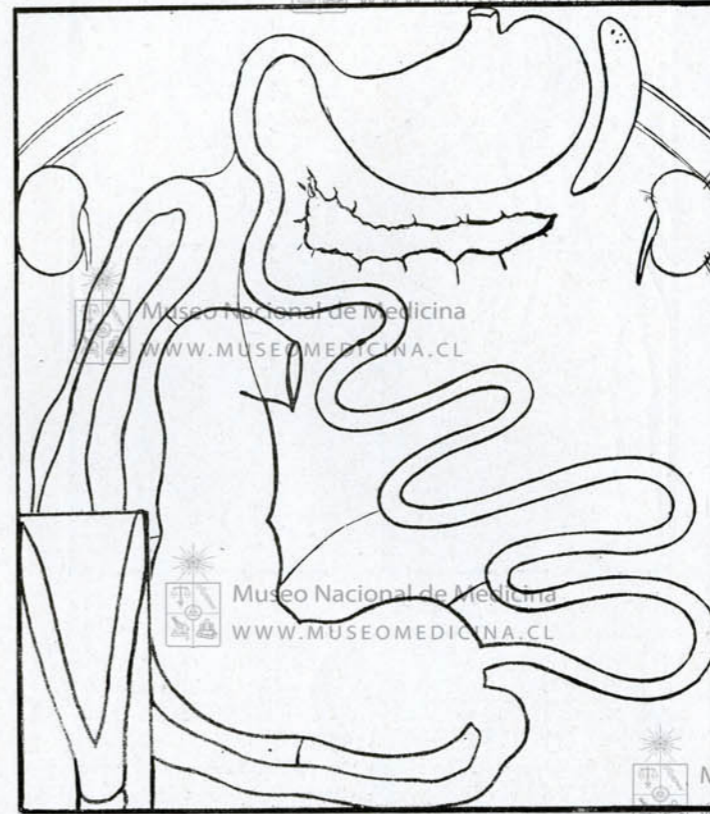


FIG. 6.—Hembra castrada, tratada, primero, con 80 gamas de estradiol (benzoato), 3 veces por semana, durante 30 días; y después, con el mismo tratamiento más 12 miligramos de progesterona, 3 veces por semana, durante 90 días. No hay tumores uterinos (Nota uterina-0); no hay tumores apicales (Nota apical-0); fibrosis perirrenal, apenas visible (Nota visceral-0,5); pequenísimas siembras tumorales en el polo superior del bazo (Nota esplénica-0,5). Nota total-1.

de estradiol (benzoato) por semana, la vagina se mantiene abierta durante semanas y meses. Al contrario, en los animales que, además de estradiol, recibieron inyecciones de progesterona, la reacción vaginal fué distinta. Se sucedieron períodos

en los cuales la vagina estuvo abierta con periodos en que ésta se cerraba. Esta abertura y cierre alternativo, se produjo en forma, cronológicamente desordenada.

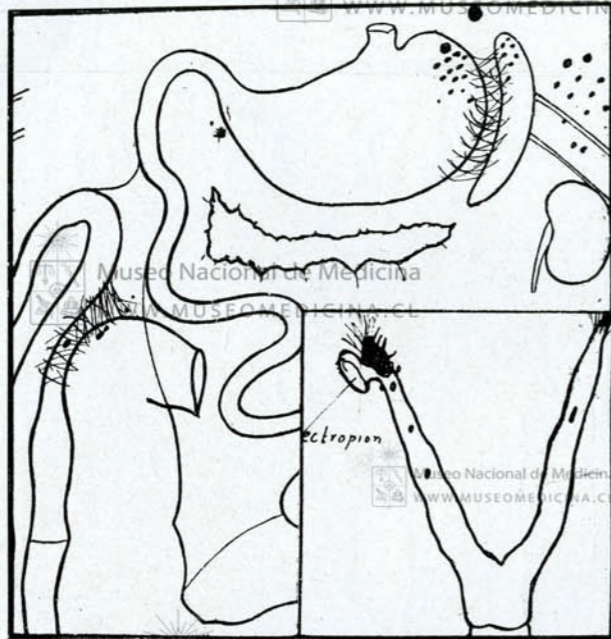


FIG. 7.—Hembra castrada (control del experimento con progesterona), 80 gamas de estradiol (benzoato), tres veces por semana, durante 90 días. Pequeños tumores superficiales en el útero (Nota uterina-0,5), ectropion en la trompa derecha en el punto de sección operatoria y tumor uterino apical del mismo lado (Nota apical-1); pequeños tumores y siembra tumoral acentuada en la cara anterior del estómago y pared abdominal del lado izquierdo, tumorcitos mesenteriales y en las inmediaciones del ciego (Nota visceral-1); siembra tumoral en el polo superior del bazo y fibrosis en su hilio (Nota esplénica-0,5). Nota total-3.

#### IV.—DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Con los resultados experimentales expuestos, hemos podido demostrar la tesis de que el ovario es capaz de ejercer, en ciertas condiciones experimentales, una acción protectora contra la acción tumorigena conjuntiva del estradiol. Nuestros experimentos nos hacen también pensar que esta acción protectora la

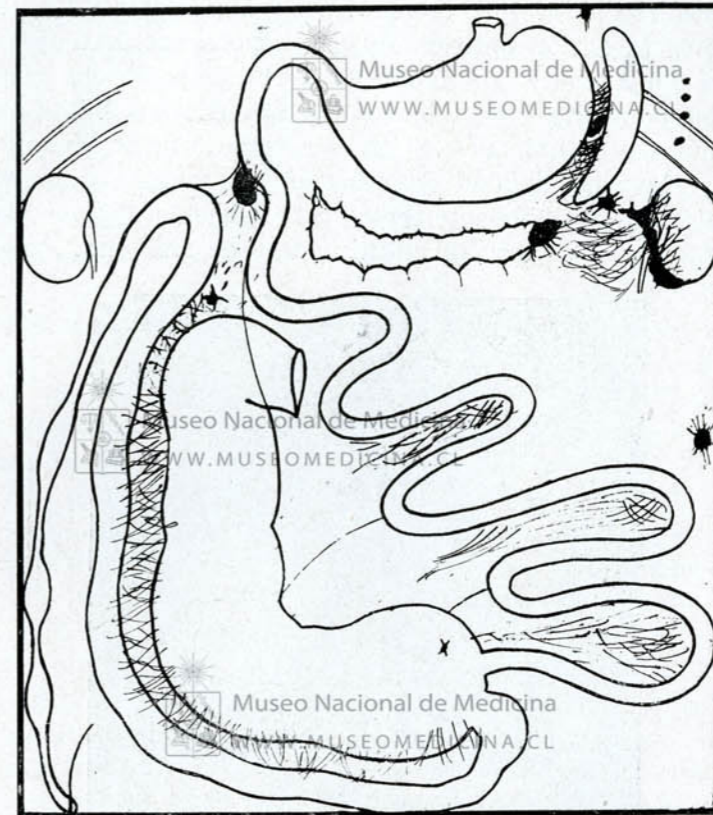


FIG. 8 - A. — Hembra castrada (control del experimento con progesterona), 80 gamas de estradiol (benzoato), tres veces por semana, durante 90 días. El cuerpo del útero transformado en un tumor gigantesco, algunos tumorcitos superficiales en los cuernos (Nota uterina-3); gran tumor apical uterino derecho y quiste de la trompa (Nota apical-3); tumor del duodeno, tumor de la cola del páncreas, tumores de la pared abdominal del lado izquierdo, placa tumoral y fibrosis peri-renal, fibrosis mesenterial (Nota visceral-3); pequeño tumor y fibrosis en el hilio del bazo (Nota esplénica-1). Nota total-10.



ejerce el ovario poniendo en juego un mecanismo hormonal del cual es responsable, en forma predominante, la progesterona. Debemos reconocer que el número de animales en los cuales probamos la acción antitumoral de la hormona del cuerpo lúteo fué muy escaso. Un problema de tal importancia, necesita para su definitiva comprobación un experimento hecho en un gran número de animales. Si en este trabajo no lo hicimos así, fué por la imposibilidad de conseguir mayores cantidades de progesterona. Actualmente, estamos realizando nuevos experimentos semejantes, con un gran número de animales. Pero aun



FIG. 8-B.—Fotografía del útero del animal de la figura 8-A. A la izquierda, cara anterior y a la derecha, cara posterior. Puede apreciarse que todo el cuerpo del útero está transformado en un tumor colosal. La flecha indica el tumor apical y los restos del quiste de la trompa.

cuando hayan sido, hasta ahora, pocos los cuyes que hemos estudiado en este sentido, la constancia en la forma de reacción nos permite creer que nuestra manera de pensar está de acuerdo con la realidad. Resulta innecesario recalcar la enorme importancia que este problema encierra. Su confirmación abriría un nuevo camino en la terapéutica del fibromioma. Podríamos usar en su tratamiento un producto endógeno normal del organismo, cual es la progesterona. Nuestros resultados están tam-



bién de acuerdo con el concepto según el cual la formación del fibromioma se debe a un desequilibrio entre las fases folicular y luteica (LIPSCHÜTZ, 1939).

Hemos usado grandes dosis de progesterona para antagonizar al estradiol. Pero debemos recordar que también las dosis fisiológicas de la progesterona son mucho mayores que las del estradiol. En la coneja castrada adulta cuyo útero ha sido sensibilizado con hormona folicular, se necesita para provocar la reacción proliferativa de la mucosa, cinco inyecciones de 0,2 miligramos de progesterona por día, en total un milígramo. Para evitar el aborto en la coneja sometida a la castración durante la preñez se necesitan cantidades de progesterona cinco veces mayores, es decir, hasta 1 milígramo por día (COURRIER y KEHL, 1937). Al contrario las cantidades de estradiol que se necesitan para sensibilizar al útero, alcanzan a pocas gamas.

Por otra parte, no debemos olvidar que en nuestros estudios usamos el estradiol siempre en forma de ester benzoico; en cambio la progesterona la usamos como tal. Sabemos que la acción de los ésteres hormonales es mucho mayor que la acción de las hormonas libres.

Hay otro hecho interesante al cual queremos referirnos: la facilidad con la cual las altas dosis de benzoato de estradiol anulan la acción protectora del ovario. Esto podría ser debido a que las altas dosis de estradiol frenan la hipófisis. Disminuída o anulada la hipófisis, en su papel de estimulante del ovario, éste entraría rápidamente en reposo folicular, desapareciendo por así decir, en un sentido funcional.

Más difícil nos parece la explicación de la baja nota residual (promedio de 1,5) que alcanzaron los animales con ligaduras de las trompas (ver cuadro N.º 9) al ser comparados con otros que recibieron inyecciones de estradiol en condiciones cuantitativamente idénticas (promedio 2,4; ver cuadros N.ºs 4 y 8).

Los animales con ligaduras de las trompas fueron en su gran mayoría, animales más jóvenes (ver pesos iniciales, cuadro N.º 9). Bien podría ser que la reacción tumoral conjunta ante hormonas foliculares dependa también en su grado de la edad de los animales. La Dra. ZEPEDA, estudia actualmente este problema en el Departamento.



## V.—CONCLUSIONES

1.—Existe, en determinadas condiciones, una acción protectora indiscutible del ovario contra la acción tumorigena conjuntiva de las hormonas foliculares.

2.—La acción protectora del ovario logra vencer hasta la acción de los estímulos quirúrgicos que favorecen la formación del tumor apical, bajo la influencia de hormonas foliculares.

3.—Por otra parte, la acción protectora antitumoral del ovario es susceptible de ser vencida rápidamente, mediante la administración de dosis muy altas de hormonas foliculares.

4.—Al administrar simultáneamente dosis tumorigenas de estradiol y cantidades de progesterona, 150 veces mayores, se consigue contrarrestar hasta cierto punto, la tumorigénesis conjuntiva provocada, por la hormona folicular.

5.—Parece evidente que el mecanismo por el cual el ovario ejerce su acción protectora antitumoral es de orden endocrino, sirviéndose el organismo, de la acción antiestrógena de la progesterona.

## VI.—BIBLIOGRAFÍA

Nos referiremos sólo a algunos trabajos publicados por este Departamento, que traen la completa bibliografía.

- BELLOLIO, P., 1939.—«Estudio comparativo sobre la acción histerotrófica y tumorigena del benzoato y dipropionato de estradiol». Publ. Med. Exp. (Chile), N.º 2.
- IGLESIAS, R., 1938.—«Tumores experimentales uterinos y extra-genitales provocados por el benzoato de estradiol». Publ. Med. Exp. (Chile), N.º 1.
- LIPSCHÜTZ, A., 1939.—«Fibromioma uterino como síntoma de endocrinopatía desde el punto de vista experimental». Primer Congreso Chileno y Americano de Cirugía. 252-282.
- LIPSCHÜTZ, A., R. MURILLO and L. VARGAS, Jun., 1939.—«Antitumorigenic action of progesterone». The Lancet (Londres), 207, 420, 438.
- LIPSCHÜTZ, A., R. MURILLO, L. VARGAS Fils et O. KOREF, 1939.—«Nouvelles études sur l'action antitumorigene de l'ovaire.» C. R. Soc. Biol. (París), 131, 208.
- LIPSCHÜTZ, A., et L. VARGAS, Fils, 1939 a.—«Action protectrice de l'ovaire contre la tumorigénesis par le benzoate d'oestradiol». C. R. Soc. Biol. (París), 130, 596.
- LIPSCHÜTZ, A. et L. VARGAS, Fils, 1939 b.—«Etude «quantitative» de tumorigénesis conjuntive due a l'hormone folliculaire». C. R. Soc. Biol. (París), 131, 27.
- RODRÍGUEZ, F., 1939.—«Estudio experimental sobre la dosis histerotrófica útil y la dosis tumorigena de las hormonas libres (estradiol y estrona)». Publ. Med. Exp. (Chile), N.º 5.
- RUZ, T. O., 1939.—«Las acciones masculinizantes, histerotróficas y antagonizantes de la testosterona en el cuy». Publ. Med. Exp. (Chile), N.º 3.
- VARGAS, L. Hijo, 1939.—«Influencias hormonales, antitumorales». No publicado aún.