Año XIX — MAYO 1952 — No. 217

REVISTA MEDICA DE COSTA RICA

PUBLICACION MENSUAL

ORGANO DEL COLEGIO DE MEDICOS Y CIRUJANOS
Y DEL CENTRO DE ESTUDIOS MEDICOS "MORENO CAÑAS"

Director
DR. JOAQUIN ZELEDON

Secretario de Redacción
DR. E. GARCIA CARRILLO

CUERPO CONSULTIVO

DR. JOSE CABEZAS D.
Ministro de Salubridad Pública

DR. GONZALO GONZALEZ M.
Presidente del Colegio de Médicos y Cirujanos

DR. ANTONIO PEÑA CHAVARRIA
Director del Hospital "San Juan de Dios"

Sumario

Pág.

I.—Las Hormonas Prehipofisarias en la Tumorigénesis Experimental (Nº 1), por el Dr. A. Lipschutz 49

II.—Informaciones Médicas ... 63

SAN JOSE — COSTA RICA

DIRECCION Y ADMINISTRACION:

Apartado 978 Calle 2ª, Avenida 2ª y 4ª Teléfono 2920

REVISTA MEDICA DE COSTA RICA

Tomo XI	217 San José, C. R., Mayo de 1952	Año XIX

Las Hormonas Prehipofisarias en la Tumorigenesis Experimental (No. 1)

Profesor y Doctor A. LIPSCHUTZ

Miembro Honorario del Colegio de Médicos y Cirujanos de Costa Rica.

(Departamento de Medicina Experimental.

Servicio Nacional de Salubridad, Santiago de Chile).

Trabajo presentado en la Reunión Extraordinaria número cuatro, celebrada por el **Centro de Estudios Médicos "Ricardo Moreno Cañas"**, el miércoles catorce de marzo de mil novecientos cincuenta y uno.

Introducción

En la producción experimental de los tumores por hormonas, el interés fué centrado hasta ahora en el estrógeno. Basta recordar las múltiples formas de proliferación atípica o tumoral, epitelial y conjuntiva, que pueden ser provocadas por esta hor-

---

(1) Conferencia dictada el 14 de marzo de 1951, en la Reunión Extraordinaria del Colegio de Médicos y Cirujanos de Costa Rica. Una versión anterior se publicó en "Revista de Medicina y Alimentación" (Santiago de Chile, 9-1-1951; Tercera Reunión Anual de la Sociedad de Biologéa de Santiago, 28 de noviembre de 1950). Una versión francesa se publicó en "Annales d'Endocrinologie", del año 1951. Remito a esta última revista y a mi reciente libro ("Steroid Hormones and Tumors", Williams & Wilkins, Baltimore, 1950), para la bibliografía.

mona en las diversas especies, e incluso en el hombre (bibliogr. en Lipschutz 1950). Pero ha sido también el estrógeno, aquella hormona que hasta ahora mejores resultados ha dado en la terapia hormonal antitumoral, como en el cáncer prostático desde la obra fundamental de Huggins (1947). La función terapéutica del estrógeno se debe aquí a su facultad de contrarrestar, o antagonizar, la acción de otra hormona esteroidal, de la testosterona que es necesaria para la evolución y el mantenimiento del cáncer prostático en su fase primitiva. Por otra parte, también la testosterona adquirió importancia en la terapia antitumoral, primero en el fibroma uterino (Greenblatt 1944; Vargas y col. 1945), en seguida en el cáncer mamario inoperable (Adair 1947; Nathanson 1947; Fels 1944). Paulatinamente también los esteroides de la cápsula suprarrenal adquirieron importancia tanto en la experimentación antitumoral del laboratorio como en la experimentación antitumoral clínica. Menciono sólo, en cuanto a la experimentación animal, los experimentos con desoxicorticosterona en el fibroma experimental múltiple inducido por el estrógeno (nuestro grupo) y en la leucemia de la rata (Murphy y col.); y en el campo de la terapia los ensayos clínicos con cortisona en casos de tumores linfoides (grupo de Rhoads; Pearson y col. 1949).

Todos ustedes conocen el amplio desarrollo que en estos últimos años el problema de las hormonas esteroidales en relación con tumores, ha encontrado a través de todo el mundo en laboratorio y clínica. Un importante simposium internacional bajo los auspicios de la Fundación Ciba y del Hospital Real del Cáncer de Londres fué dedicado a este problema en el mes de julio; otro simposium dedicado a los esteroides en clínica y experimentación, tuvo lugar en México en enero de 1951, bajo los auspicios de un comité científico estadounidense y mexicano, y con la ayuda económica de la industria de los esteroides.

Desde algunos años otro grupo de hormonas está adquiriendo, en la tumorigénesis experimental, importancia suma: las diversas hormonas organotróficas específicas de la prehipófisis — gonadotrofinas (GT), adrenocorticotrofina (2) (CT), tirotrofina (TT). Desde un principio es conveniente destacar dos aspectos interesantes que se presentan en este nuevo campo de estudios.

La acción tumorígena del estrógeno se conoció preferentemente en experimentos de administración de la hormona exóge-

(2) Para simplificar, hablaremos en seguida de corticotrofina, en vez de adrenocorticotrofina.

na por tiempo prolongado. Sólo excepcionalmente fué establecida la acción tumorígena del estrógeno también en experimentos con la acción de la hormona endógena, como en los experimentos ya clásicos de Loeb con prevención del adenocarcinoma mamario hereditario (ACMH) en ratones por castración precoz; o como en nuestros experimentos de hace 15 años, con producción de proliferación infiltrativa de las glándulas del endometrio en el cobayo con notable reducción de la masa ovárica por fragmentación ovárica. Al contrario, los nuevos conocimientos sobre la acción tumorígena de las organotrofinas específicas de la hipófisis se basan principalmente en experimentos con la acción prolongada de hormonas endógenas, es decir, sin que se haya administrado hormona alguna. Es verdad que no han faltado, hace años, algunos experimentos con la administración prolongada de algunas hormonas de la hipófisis como las GT (Hofbauer 1939; Pierson 1940).

El segundo momento que quiero destacar desde el principio, se refiere al hecho de que la acción tumorígena de las organotrofinas prehipofisarias específicas se debe, a todo parecer, a un trastorno funcional prehipofisario secundario, es decir, dependiente de una falla primaria en el funcionamiento hormonal del órgano periférico respectivo que normalmente está sujeto a la acción de esta hormona organotrófica prehipofisaria. Así, tenemos mucha razón para suponer que la acción prolongada y tumorígena de la GT y de la CT se debe en ciertos casos, en primer lugar, a un trastorno de la homeostasis esteroidal gonadal (3); y según toda probabilidad, también la acción prolongada y tumorígena de la TT que conoceremos en el curso de esta conferencia, se debe a un trastorno prehipofisario secundario, dependiente de una falla primaria en el funcionamiento hormonal del tiroides.

Pasaremos revista en forma sistemática de la acción tumorígena de las GT, de la CT y de la TT.

I.—Gonadotrofinas

Conocemos desde muchos años el hecho de que intervenciones experimentales en el ovario pueden provocar la formación de un quiste lutéico, y aun de un quiste lutéico hemorrágico (Lipschutz y Voss 1925; Lipschutz 1931). En estas condiciones experimentales se produce también un evidente trastorno de la función

---

(3) Sobre la noción de la homeostasis esteroidal, véase Lipschutz 1950, p. 173 y otros lugares.

endocrina del ovario, la que se manifiesta en especial en una proliferación epitelial atípica o tumoral como hiperplasia glandular quística del endometrio, proliferación infiltrativa de las glándulas que penetran profundamente en el miometrio, epitelioma del cervix (Lipschutz 1936-1938). Se puede observar también adenomioma uterino intra o extramural (Ponse y Dovaz 1950, 1951; Bruzzone 1950), fibromioma uterino (Morató 1941) y aun fibroma extrauterino (Nadel 1949). Un estudio aunque bastante superficial sobre la existencia de gonadotrofina en las hipófisis de estos animales (Lipschutz 1936) hizo suponer desde el principio, que con la intervención al nivel del ovario se produce un trastorno en las interrelaciones ovárico-hipofisarias. Este trastorno puede, por una parte, quedar latente en la cobaya durante un año entero; y por otra parte, una vez establecido, dura varios años, probablemente la vida entera (Lipschutz 1938). Por otra parte, Fels (1942) dió la prueba citológica de la participación de la prehipófisis en este cuadro experimental que como vimos, se manifiesta tanto en trastornos ováricos como uterinos.

Otro paso en el desarrollo del concepto del trastorno ovárico-prehipofisario como punto de partida de manifestaciones tumorales fué hecho por Pfeiffer (1939), con transplantación de testículo en ratones hembras recién nacidas. En estas condiciones experimentales, tan extrañas a la primera vista, se observan, al llegar el período de la madurez sexual, grandes trastornos del estro, con largas fases estrales, y a veces ancestrales. Un año después se establece proliferación infiltrativa de las glándulas del endometrio. A los tres años puede haber fibromioma uterino, y hasta adenocarcinoma uterino con infiltración en los órganos vecinos, y con metástasis (Pfeiffer 1949). La hipófisis aumenta y está constituída por células cromófobas, fenómeno tan característico de la influencia prolongada del estrógeno.

En los ejemplos citados las manifestaciones tumorales como la proliferación infiltrativa de las glándulas del endometrio, fibromioma, adenomioma y adenocarcinoma del útero, epitelioma del cervix, descubren sólo indirectamente la acción anormal de las GT. Los cambios ováricos, con sus quistes, son en estos casos menos llamativos aunque existentes y de gran interés, ya que son estos cambios ováricos el punto de partida de la proliferación epitelial o conjuntiva atíplica al nivel del tractus genital o fuera de éste. En una nueva etapa en este mismo campo de estudios experimentales, se ha conseguido concentrar la acción tumorígena de las GT, y aun limitarla, al nivel del ovario. Me refiero al injerto intraesplénico del ovario con el cual se ha trabajado en nuestro Departamento desde más de 9 años, después de que el grupo de Biskind, en estudios muy importantes, había estable-

cido que los estrógenos absorbidos desde un comprimido implantado en el bazo, son inactivados al pasar por el hígado (Biskind 1939; 1941).

Si se hace la ablación de un ovario colocando el otro en el bazo, aparecen un mes después de efectuar el injerto folículos hemorrágicos que nunca se encuentran en el ovario normal (Ponce de León y Lipschutz, 1944; Ponce de León 1944; Woywood y Lipschutz 1944; Lipschutz, Ponce de León y col. 1946; Lipschutz 1946). El fenómeno se explica muy sencillamente. Ustedes conocen la reacción de embarazo de Aschheim y Zondek; folículos hemorrágicos se presentan en el ovario del ratón al cual se ha administrado orina de la mujer embarazada que contiene GT coriónica en cantidad considerable. Igualmente, aparecen folículos hemorrágicos en nuestras cobayas castradas y con injerto ovárico en el bazo, porque circula, en tales animales, evidentemente, gran cantidad de GT hipofisaria. Esto se debe, a todo parecer, a una función gonadotrófica de la hipófisis descontrolada por faltar el estrógeno en la circulación general, ya que el estrógeno ovárico al pasar desde el bazo directamente al hígado es inactivado en su totalidad, o en gran parte.

Otro fenómeno precoz es la luteinización diseminada: luteinización total o parcial de folículos terciarios, pequeños y grandes, a veces de folículos hemorrágicos, como también la aparición de pequeños nódulos de células luteinizadas en el estroma ovárico. Con el andar del tiempo se observa un cambio muy importante al nivel del injerto ovárico intraesplénico; la luteinización se hace muy extensa, llamativa no sólo por la presencia de muchos y grandes cuerpos luteos que pueden alcanzar un diámetro mayor que en el ovario normal, sino también por la luteinización más o menos completa del estroma ovárico. El ovario llega así a dimensiones varias veces mayores que al ovario normal corresponde. Es un estado luteomatoso que, en la cobaya, es según todo parecer, un proceso benigno; en todo caso no hemos observado infiltración y metástasis.

En la rata puede haber tumores mixtos compuestos de células de granulosa y células luteinizadas (Biskind y col. 1944, 1948, 1949). De mayor alcance son las reacciones tumorales en el ratón en el cual tanto en hembras como machos castrados se presentan los tumores a los 6 o 7 meses, en dos tercios de los animales operados (Li y Gardner 1947; Furth y Sobel 1947). Son tumores de células de granulosa y luteomas. Los tumores dan metástasis en el hígado (Li 1948). Son transplantables (Li, Pfeiffer y Gardner 1948).

Es de sumo interés el hecho de que tumores ováricos semejantes se conocieron en el ratón ya hace 15 años por Furth y col. (Butterworth 1936) en otras condiciones experimentales. Al exponer la región ovárica de ratones recién nacidos a rayos X se presentan tumores de células de granulosa y luteomas. Los tumores son infiltrativos y dan metástasis en el hígado, en los riñones y pulmones. Son muy bien transplantables. Verdaderamente impersionante es el hecho de que los animales irradiados se comportan durante muchos meses y hasta 2 años como normales aunque pueden presentarse irregularidades del ciclo. Pueden preñarse y tener varias crías. La exposición a rayos X ha durado unos segundos, pero esta exposición ha desencadenado sucesos patológicos que se presentarán sólo en el ocaso de la vida de estos animalitos (Bali y Furtth 1949).

Nos hemos referido sólo al tumor de células de granulosa y al luteoma. Sin embargo, consta que en las mismas condiciones experimentales hay también reacción por parte del rete del ovario intrasplénico (Lipschutz 1950, p. 222-225; Iglesias y Lipschutz 1950). El epitelio del rete prolifera y su epitelio aumenta; entra en degeneración quística, forma nódulos que hacen hernia hacia el bazo. Los tubulos hasta se ponen a migrar perdiendo el contacto con el ovario, y apareciendo en la superficie del bazo, a cierta distancia del ovario. Los quistes pueden ser tan grandes que se ven al ojo desnudo, bajo la superficie del bazo.

Tenemos que suponer que tanto en experimentos con el injerto intraesplénico en animales castrados, como en los con la exposición del ovario a los rayos X, es la acción gonadotrófica descontrolada de la hipófisis el factor responsable del desarrollo tumoral en el ovario que por cierto varía según la especie. Varias observaciones adicionales están a favor de semejante conclusión. Si se deja un ovario en su lugar y el otro se injerta en el bazo, este último no muestra aquel desarrollo atípico que caracteriza al injerto ovárico intraesplénico en el animal castrado; (Gay 1944, Lipschutz 1946; Biskind y col. 1947, 1948 y 1950). Nunca se ven folículos hemorrágicos en el injerto intraesplénico si está presente el segundo ovario in situ (Gay 1944) o en el riñón (Ramirez 1950). E igualmente, si se expone a los rayos X uno de los ovarios dejando el otro intacto en su lugar, no se desencadena su desarrollo tumoral.

Por otra parte, hay diferencias muy importantes entre los tumores ováricos que se presentan en el ratón con injerto intraesplénico y los tumores provocados por rayos X, en cuanto a sus condiciones evolutivas, aunque los dos al parecer coinciden tanto en su estructura como en su comportamiento biológico. Cuando

se injerta en el bazo, el ovario está puesto desde el principio en condiciones de anormalidad, como lo manifiestan los folículos hemorrágicos que se presentan una vez que se haya reconstituído, después de haber sido injertado, y así también una luteinización diseminada que nunca se observa en el ovario normal; estos dos fenómenos prueban que hay acción gonadotrófica anormal. Al contrario, con rayos X, como ya lo mencionamos, el ovario puede permanecer durante medio año y en ciertos casos casi dos años, en un estado funcional al parecer normal, a juzgar por la reproducción con crías repetidas. Se ha pensado en cambios cromosomiales rezagados, o latentes (Bali y Furth 1949) pero también se han descrito cambios estructurales inmediatos inducidos por los rayos X (Van Eck-Vermande y Freud 1949). Todos estos detalles son reales; pero su interpretación es de orden hipotético, o digamos son ensayos interpretativos imperfectos, de salir del impase. Pero queda incólume el hecho trascendental de que el tumor de células de granulosa, y el luteoma maligno transplantable, pueden ser provocados en ciertas condiciones experimentales que hacen suponer que esté en juego una acción gonadotrófica descontrolada de la hipófisis, acción descontrolada desde un punto de vista cuantitativo o cronológico que se manifiesta precozmente en experimentos con injerto intraesplénico mientras que el descontrol queda latente durante la mayor parte de la vida en los experimentos con rayos X. Pero siempre debemos tener presente que el trastorno prehipofisario es como ya insistimos al comienzo de nuestra disertación, secundario, es decir, provocado por una falla por parte del órgano periférico. En el experimento con injerto intraesplénico la falla primaria consiste en la inactivación del estrógeno ovárico en el hígado, de modo que el esteroide no alcanza a controlar la función gonadotrófica de la hipófisis. En el experimento con irradiación del ovario es algún desperfecto latente primario con ovario cuyo íntimo mecanismo desconocemos, y no un desperfecto primario de la hipófisis como lo comprueba el hecho de que la irradiación de la hipófisis misma sin que se irradie el ovario, no produce el trastorno (Furth y Boon 1947).

Es evidente que toda esa experimentación habla decididamente en favor del concepto de que una función gonadotrófica descontrolada puede causar una reacción tumoral al nivel del ovario. Sin embargo, hay que reconocer que la demostración es indirecta. Es a base de un raciocinio, aunque de un raciocinio bien motivado, que llegamos al concepto que las GT actúan como factores tumorígenos. No disponemos de experimentos con producción de tumores ováricos por la administración prolongada de las GT. No hemos llegado aquí a aquella exactitud que hay por ejemplo con respecto a los tumores del pecho y a su dependencia del

estrógeno: en primer lugar los experimentos clásicos de Leo Loeb (1919 Lathrop y Loeb 1916) con castración de animales recién nacidos en una cepa de ratones sujeta al adenocarcinoma mamario hereditario, castración por la cual se protege al animal contra el cáncer mamario; y por otra parte los experimentos, clásicos también, de Lacassagne (1932) en los cuales se provoca este mismo tipo de cáncer en muchos jóvenes de la misma cepa al administrarles estrógeno. Siempre ha sido mi temperamento personal que en el estudio experimental de la tumorigénesis se crea la situación más favorable, desde un punto de vista de la dilucidación de los íntimos mecanismos tumorigenéticos, al producir el tumor por un trastorno hormonal experimental y por la acción de hormonas endógenas, para comprobar enseguida el resultado al producir el tumor por la administración prolongada de las mismas hormonas exógenas. En el primer caso, **más nos acercamos a la realidad clínica** que en el segundo caso. Que no son vanas nuestras palabras lo demuestra la existencia, en la rata, de un tumor ovárico espontáneo, que fué descubierto por Iglesias en 1949 durante su estada en el Instituto de la Ochsner Foundation en New Orleans. El tumor coincide histológicamente con el tumor ovárico experimental al nivel del injerto intraesplénico (Iglesias y col., 1951). El tumor de Iglesias es transplantable. Produce estrógeno *el cual, contrariamente a lo que sucede en los experimentos con* el injerto ovárico en el bazo, llega a la circulación general y puede por su parte provocar tumores del tractus genital, adenocarcinoma mamario y adenoma del lóbulo anterior de la hipófisis. ¡Un tumor que por su parte produce otros tumores!

Tenemos que, lógicamente, referirnos ahora también a los tumores del testículo, ya que, igual que el ovario, está en todo su funcionamiento bajo la dependencia de las GT prehipofisarias.

Hace años, varios investigadores alcanzaron a producir en ciertas cepas de ratón nódulos tumorales en el tejido intersticial, al administrar durante varios meses diversos estrógenos (Burrows 1937; Bonser et Robson 1940; Hooker y col. 1940; Gardner 1943). Estos tumores son transplantables, aunque prenden y crecen sólo si se administra estrógeno. Se supuso y con razón, que debe tratarse de una acción estimuladora del estrógeno sobre la hipófisis la que entraría a la circulación mayores cantidades de la GT que estimula el desarrollo del tejido intersticial. De hecho, tales tumores se pudieron provocar también por la administración de la GT sérica de la yegua preñada (Pfeiffer y Hooerk 1943).

Es de gran interés el estudio de estas reacciones tumorales testiculares en las diversas especies. Los tumores testiculares no se originan, en las mismas condiciones experimentales, en el co-

bayo, aún prolongando la administración del estrógeno por 8 meses (estudios en colaboración con Echániz, 1944). Sin embargo, y por otra parte, es de sumo interés el hecho de que en el cobayo se pueden provocar nódulos hiperplásticos de tejido intersticial testicular con la llamada fragmentación testicular, o castración subtotal, es decir, sacando el testículo entero y dejando un trozo diminuto del polo superior del otro testículo en la cavidad abdominal, trozo provisto de ramificaciones de la arteria spermática interna (Lipschutz 1924, p. 151; Sanhueza 1932). Hay que suponer que por esta intervención se produce, en el cobayo, un trastorno hormonal gonado-hipofisario que conduce a la tumorígénesis. Por otra parte, la misma intervención testicular no provoca una reacción tumoral en el ratón o en la paloma (Lipschutz y col.; ver Lipschutz 1950, p. 212). Sería por el momento imposible dar una justa interpretación de estas diferencias en la reacción tumoral testicular que se presentan en las diversas especies zoológicas.

Se han descrito tumores testiculares también en injertos intraesplénicos en la rata (grupo de Biskind 1945; Twombly y col. 1949) pero no en el ratón (Li y col. 1947) y cobayo (Iglesias y López 1950). Este problema está todavía en discusión; no nos es posible entrar aquí en su discusión. Hemos reunido en otro lugar el material pertinente a este problema especial que está en plena marcha experimental (Lipschutz 1950, cap. 21).

II.—Corticotrofina

Nos ocuparemos ahora de los tumores experimentales de la cápsula suprarrenal, nuevo campo de conocimientos abierto en especial gracias a la labor del grupo de Little y Woolley y col. 1941). El último ha dado recientemente un resumen de estos largos estudios, en los Anales de la Academia de Ciencias de New York (1949; con completa bibliografía).

En cierta cepa del ratón se reveló hace años, sorpresivamen- el hecho de que el adenocarcinoma mamaro hereditario no se lo puede prevenir por la castración como sucede en otras cepas con este tumor hereditario. Hubo en estos experimentos otro hallazgo sorpresivo: una hiperplasia nodular de la zona glomerulosa de la corteza suprarrenal. La hiperplasia nodular aparece también en machos castrados. Al proseguir infatigablemente en estos estudios, los investigadores encontraron que en cierta cepa la castración efectuada pocos días después del nacimiento, provoca carcinoma de la corteza suprarrenal en todas las hembras a la edad de medio año, o un año. Estos tumores dan metástasis y son transplantables. Producen estrógeno y andrógeno, de modo tal que igual

que el tumor ovárico espontáneo de Iglesias, provocan por la acción prolongada del estrógeno otros tumores como cáncer mamario y adenoma hipofisario basófilo.

Es de suponer que el desarrollo tumoral de la corteza suprarrenal en esta especie de experimentos se debe a la acción descontrolada y prolongada de la, o las, CT hipofisarias. Es verdad que es una demostración indirecta y los autores se han pronunciado en sus publicaciones, en cuanto a la conclusión que aquí se propugna, con gran reserva (Woolley 1949, 1950). Sin embargo, nos parece que, por el momento, este es el único modo de explicar los resultados obtenidos por el grupo de Woolley y Little. Se hizo también un experimento con la administración de un extracto corticotrófico de la hipórfisis, en un ratón castrado a los tres días después de nacer. A un año y medio se encontró un carcinoma maligno cortical que había invadido riñones y estómago, con metástasis en el hígado (Flaks 1949).

Merece, en nuestro contexto, mención especial el hecho de que la tumorigénesis cortical se origina, en estas cepas, como consecuencia de la **castración**; es decir, se presenta una reacción tumoral de los suprarrenales después de haber sido eliminadas de la circulación, las hormonas gonadales, las que controlan como es de conocimiento común, la función gonadotrófica de la hipórfisis. Los experimentos relatados demuestran así un nuevo hecho verdaderamente fundamental: que la falta de las gónadas desarregla no sólo la función gonadotrófica sino que también la función corticotrófica de la hipófisis. Un desequilibrio esteroidal, o un desarreglo de la homeostasis esteroidal, desequilibrio provocado por la supresión de las hormonas gonadales, desencadena una función anormal corticotrófica de la prehipófisis. Es un espectacular ejemplo de las intrincadas interrelaciones hormonales al nivel de la hipófisis, más intrincadas que se haya podido pensar hasta ahora; pero al mismo tiempo un ejemplo espectacular de la importancia que el desarreglo de la homeostasis esteroidal tiene para la tumorigénesis. No es exageración decir que las múltiples acciones organotróficas específicas de la hipófisis son como las partes de un todo, y que ellas pueden ser separadas sólo por la intervención experimental, y por la interpretación analítica consecutiva. En la realidad funcional del organismo las diversas acciones organotróficas específicas son entrelazadas entre sí, sin perjuicio para el hecho de que la hipófisis se sirve para cada una de sus acciones organotróficas, de sustancias o trofinas muy específicas. Creo que las consecuencias que están relacionadas con los nuevos conocimientos sobre tumores experimentales de la cápsula suprarrenal, son de gran alcance para la patología en general.

Otro momento que merece ser destacado en relación con estos importantes hallazgos es el siguiente. Ya se ha mencionado que estos tumores experimentales de la corteza suprarrenal producen hormonas gonadales, y hasta en forma tal que se provoca tumor mamario. En otras palabras: el estrógeno o andrógeno producido a nivel del tumor, no llega a controlar la hipófisis como sucede en el animal normal. La prehipófisis una vez descontrolada por la ruptura de las relaciones gonado-hipofisarias normales, ya no vuelve a su estado funcional hormonal, a pesar de haberse reparado el defecto primario que era la falta del estrógeno. Un fenómeno parecido se nos presentó ya hace 15 años, en el mismo comienzo de nuestros estudios sobre trastornos hormonales en relación con tumorigénesis, al servirnos de la fragmentación ovárica: el animal no vuelve a la normalidad ovárico-prehipofisaria, a pesar de circular en el organismo estrógeno que por cierto debería ser suficiente para el control de la hipófisis (Lipschutz 1937, 1938). Pero la demostración tal vez más manifiesta del hecho al cual nos referimos, ofrecen los experimentos de Fels (1947) con la ligadura **transitoria** del pedículo vascular ovárico: basta mantener esta ligadura por media hora para desencadenar un trastorno permanente en la función ovárica hipofisaria.

III.—Tirotrofina

Otro campo totalmente nuevo fué abierto por la labor del grupo de Bielschowsky (1945) en Nueva Zelandia, al producir tumores del tiroides con la ayuda de substancias bocígenas. En los primeros experimentos se hizo uso de un cancerígeno, del 2-acetil-aminofluoreno, en algunas dosis repetidas, siguiendo sólo después la administración del bocígeno. Se presentan en la rata múltiples adenomas del tiroides. Sin embargo, en experimentos ulteriores se consiguió el adenoma e incluso tumores transplantables del tiroides, recurriendo sólo al bocígeno, sin usar ningún cancerígeno (Purves y Griesbach 1946; Bielschowsky y col. 1949). Puede presentarse por la influencia de la administración prolongada del bocígeno, cierto aspecto de malignidad aún sin que se haya llegado al adenoma: puede haber metástasis del tejido tiroidal en los pulmones sin que haya signo histológico alguno de neoplasia en el tiroides (Dalton y col. 1940).

¿Qué sería el mecanismo responsable de la tumorigénesis experimental al nivel del tiroides? Sabemos que el bocígeno, alil-tiourea o metil-tiouracil, actúa sobre la célula glandular del tiroides suprimiendo la producción de tiroxina. A base de este hecho conocido, es lícito interpretar los resultados del grupo de Bielschowsky en la forma siguiente: el bocígeno provoca una falla primaria de la función glandular endocrina del tiroides, falla prima-

ria por la cual se produce una falla secundaria, un **descontrol de la función tirotrófica de la hipófisis.** Hay varias observaciones adicionales que hablan en favor de esta interpretación. Tenemos que mencionar aquí en primer lugar, que los tumores malignos producidos por el bocígeno, o por el bocígeno precedido por el cancerígeno, prenden sólo en animales en los cuales se ha hecho previamente tiroidectomía total o parcial, o en animales a los cuales se da bocígeno. En segundo lugar, merecen atención las siguientes observaciones experimentales. El cancerígeno (2-acetil-aminofluoreno) por sí solo no es capaz de provocar tumores del tiroides; sin embargo, este mismo cancerígeno adquiere la facultad de provocar por sí solo el tumor del tiroides si se combina su administración con tiroidectomía parcial. En otras palabras: se puede provocar el tumor del tiroides siempre que se provoque una deficiencia **primaria** en la secreción de tiroxina, y que se produzca, en seguida, como fenómeno **secundario,** un descontrol de la función tirotrófica de la hipófisis, con aumento de TT.

Tal vez los mecanismos hipofisarios responsables de la tumorigénesis inducida al nivel del tiroides por el bocígeno, son por el momento menos evidentes que los que se reconocen en la tumorigénesis al nivel del ovario o de las cápsulas suprarrenales. Sin embargo, quien se imponga de los resultados en estos tres campos de la tumorigénesis experimental, no podrá negar los sorprendentes paralelismos en el conjunto de estos nuevos conocimientos sobre el origen de los tumores: una deficiencia primaria de un órgano glandular endocrino repercute en la función organotrófica específica de la hipófisis, la cual, de modo secundario, entra en función organotrófica desarreglada, por largo tiempo o a perpetuidad, y así provoca una reacción tumoral en el órgano respectivo, o en otro órgano dependiente de la función organotrófica de la hipófisis.

IV.—Somatotrofina

Nos refiremos, en último lugar, a una nueva etapa en los estudios pertinentes: a los hallazgos del grupo de Evans sobre las acciones tumorígenas de la hormona del crecimiento, o somatotrofina (ST).

Al trabajar en la rata con la administración intraperitoneal prolongada de ST purificada, Evans, Simpson y Li observaron, hace dos años, por primera vez algunos neoplasmas en sus animales con gigantismo experimental. En vista del gran interés que desde el principio mereció tal inesperado hallazgo, el grupo de Evans emprendió un estudio sistemático de las posibles acciones

tumorígenas de la ST. Entre ellas se destaca la producción de tumores al nivel de los pulmones, de las cápsulas suprarrenales y de los ovarios (Moon y col. 1950).

Se presentaron linfosarcomas del pulmón que alcanzan un tamaño considerable. Su punto de partida es una hiperplasia del tejido linfoide perbronquial que se presenta en todos los animales sin excepción; el linfosarcoma es una etapa final en la evolución de esta hiperplasia. Lóbulos enteros de los pulmones fueron reemplazados por estas masas tumorales. En algunos casos hubo invasión de vasos sanguíneos, hasta de la arteria pulmonar derecha y del corazón (Moon y col. 1950a).

En cuanto a los tumores de las cápsulas suprarrenales, se trata por preferencia de cambios medulares, con nódulos hiperplásticos que comprimen y desplazan el cortex, para romperlo y ocupar la superficie de la cápsula. No menos que 10 de los 15 animales tenían tales focos tumorales medulares, y en 3 de ellos el tumor había alcanzado la superficie. No hubo metástasis. Es notable el hecho de que tumores medulares fueron descritos recientemente por otros autores, en ratones castrados o expuestos a rayos X (Smith y col. 1949). Se ha descrito también un aumento medular en ratas tratadas con tiouracil (Marine y Baumann. 1945). En esta experimentación podría tratarse de algún trastorno hipofisario; ya sabemos que tanto la castración como el bocígeno influye poderosamente en la producción de las hormonas organotróficas específicas de la hipófisis. En los experimentos del grupo de Evans debe tratarse no de estas últimas sino de una acción directa de la ST sobre las cápsulas suprarrenales porque el aumento de la médula capsular se produjo también en animales hipofisectomizados tratados con ST (Moon y col. 1950b).

El grupo de Evans describe también tumores ováricos que se originan con la administración prolongada de ST. Son, al parecer, tumores de células de granulosa, luteomas y proliferaciones del rete (Moon y col. 1950c). Ya que estos tumores no se presentaron en animales hipofisectomizados, los autores suponen que la ST actúa sobre los ovarios, a través de un trastorno en el sistema gonadotrófico de la hipófisis.

Los experimentos del grupo de Evans con la administración prolongada de ST merecen toda atención. Los estudios experimentales que hasta la fecha se hicieron en animales hipofisectomizados, es decir con la supresión experimental de ST, dieron resultados muy contradictorios. Mientras que varios autores no encontraron influencia alguna de la hipofisectomía sobre el crecimiento del tumor inducido por el estrógeno (Vargas 1943), o

sobre el crecimiento del tumor transplantado (Lacassagne y Nyka 1936), otros observaron que por la falta de la hipófisis el crecimiento disminuye (véase bibliogr. en Selye 1944, 1947 y en Lacassagne (1950). En los experimentos del grupo de Evans la ST se presenta por primera vez con seguridad como factor que podría intervenir en la tumorigénesis. Sin embargo, es necesario destacar que los experimentos del grupo de Evans con ST se distinguen esencialmente de los experimentos que hemos descrito en las tres primeras partes de nuestro relato con la acción tumorígena de la GT, CT y TT **endogenas**, es decir, por hormonas no administradas sino producidas en el mismo animal en el cual se observa el tumor. En esta última especie de experimentación nos sentimos, como hemos insistido, más cerca de la realidad patológica. Pero es justo reconocer que celebraríamos la posibilidad de cerrar el círculo de la demostración con experimentos de administración de estas organotrofinas especificas en condiciones tumorígenas, para corroborar el concepto de que se trata de tumores que se originan a base de un trastorno hormonal experimental.

Por otra parte, las condiciones cuantitativas en los experimentos del grupo de Evans con ST, están al parecer, fuera de la realidad patológica; son cantidades de ST que provocan un gigantismo extremo en los animales. Pero por eso no es menor la importancia de estos descubrimientos para el desarrollo de nuestro problema de las hormonas prehipofisarias como factores de la tumorigénesis.

Hace pocos años Selye (1944, 1947), uno de los más esclarecidos endocrinólogos, al resumir los datos experimentales de muchos autores sobre la acción de hormonas prehipofisarias administradas, o sobre la influencia que tiene la ablación de la hipófisis sobre el origen y el crecimiento de los tumores, tuvo que llegar a la conclusión de que no hay evidencia en favor de una acción tumorígena directa de estas hormonas organotróficas específicas. Sin embargo, nuestros experimentos con fragmentación ovárica (Lipschutz 1936-1938), y en seguida los muy recientes resultados que hemos expuesto, permiten decir que hay poderosas razones experimentales para el concepto de que las hormonas organotróficas específicas producidas en el lóbulo anterior de la hipófisis, adquieren en ciertas condiciones, facultad tumorígena al nivel de los órganos sobre los cuales estas hormonas normalmente actúan. Un trastorno experimental primario de un órgano periférico que provoca un descontrol secundario de la función organotrófica especifica de la hipófisis, es el punto de partida de tumores del ovario, de las cápsulas suprarrenales y del tiroides. Estos nuevos rumbos en el campo de la tumorigénesis experimental, deben servir de estímulo para la patología, y así lo esperamos, tal vez, también para la terapia humana.

Informaciones Médicas

Tratamiento de T. B. P. con la Hidracida del Acido Isonicotínico

Del Centro de Control de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos son las siguientes recomendaciones que deben tenerse presentes en el tratamiento de la Tuberculosis con los nuevos medicamentos:

"La administración de Alimentos y Drogas ha autorizado la distribución al público de una de las nuevas drogas antituberculosas que han de ser administradas bajo estricta vigilancia médica. Tal droga es la hidracida del ácido isonicotínico (isoniazid).

La Administración de Alimentos y Drogas ha tomado tal decisión, basándose en estudios clínicos y farmacológicos presentados por varios fabricantes de productos farmacéuticos, al solicitar el registro de la nueva droga, de acuerdo con el apartado 505 del Decreto Feneral sobre Alimentos, Drogas y Cosméticos. Este decreto exige que las compañías farmacéuticas comprueben las condiciones de seguridad de cualquier droga nueva antes de que se proceda a su distribución general al público.

El hecho de que la Administración de Alimentos y Drogas autorice la circulación de una droga nueva significa tan sólo que el producto puede considerarse como innocuo al ser administrado en la forma que indica su etiqueta impresa, pero no implica aprobación ni recomendación alguna por parte de la Administración.

Por el momento se recomienda que el empleo de la Hidracida del ácido isonicotínico se limite al tratamiento de aquellos enfermos de tuberculosis que no responden satisfactoriamente a la terapia con estreptomicina. Las etiquetas impresas que lleven los envases de la droga deberán decir lo siguiente: "Empléese en el tratamiento de la tuberculosis con bacilos estreptomicino resistentes y bajo estricta vigilancia médica". La droga ha sido administrada con éxito en casos de tuberculosis miliar y meningitis tuberculosa, que son frecuentemente fatales.

Las etiquetas impresas llevarán también la inscripción que según la nueva enmienda Durham-Humphrey deben llevar los específicos que se despachan por prescripción facultativa, a saber: "Prohibido por ley federal despachar esta droga sin receta de un médico".

Los funcionarios médicos de la Administración de Alimentos y Drogas informan que hasta la fecha no se han realizado estudios suficientes para determinar qué lugar corresponderá a la nueva droga en el tratamiento de la tuberculosis. Se calcula que en la actualidad hay 4.000 enfermos de tuberculosis sometidos a tratamiento con hidracida del ácido isonicotínico.

Aumentan cada vez los temores acerca del peligro del uso indiscriminado de esta droga, y la Administración de Alimentos y Drogas advierte que según informes recibidos han aparecido ya cepas resistentes de bacilos tuberculosos después de variados períodos de tratamiento. Por esta razón, los funcionarios médicos de la Administración de Alimentos y Drogas advierten que sólo se debe emplear esta droga en casos bien determinados en los que pueda constutuir un medio para prolongar o salvar la vida. También señalan la posibilidad de que el empleo generalizado y sin discriminación podrá ocasionar la pérdida de eficiencia terapéutica necesaria en casos de extrema necesidad por ser las infecciones producidas por gérmenes ya resistentes a la droga".

Centro Moreno Cañas

Sesión Ordinaria.— 9 de mayo de 1952:

Los doctores Blanco S. y Loría C., presentan un caso de Tuberculosis miliar y Meningitis tuberculosa que ilustran con placas radiográficas. El Dr. A. Montero insiste sobre el valor de practicar el fondo de ojo y ofrece, en su calidad de oculista, su colaboración futura. El Dr. G. Arias D. se refiere al aspecto psicoterápico de estos casos y a su rehabilitación. En el mismo sentido se pronuncia el Dr. E. Jiménez.

Histoplasmosis Apendicular

Los doctores R. Céspedes F., G. Robles, L. Soto y O. Brenes G., presentan un trabajo en colaboración. Este importante trabajo es muy comentado favorablemente.

La sesión del C.E.M.C. termina con una proyección de cine sobre la historia de la Terramicina.

Sesión Ordinaria.— 19 de mayo de 1952:

Recuperación funcional de los amputados

El Dr. E. Jiménez M., aborda el tema e ilustra su conferencia con presentación de modelos de las nuevas prótesis empleadas y proyecciones en la pantalla. Se presentan también trabajos llevados a cabo en los talleres de la Junta de P. S. por el señor Acosta: un miembro artificial inferior, fabricado con sobrantes de ollas de aluminio. La colaboración del señor Acosta a los servicios de Ortopedia del Hospital San Juan de Dios, es muy digna de encomio.

Sesión Ordinaria.— 30 de mayo de 1952

Análisis estadístico de 202 cardiopatías de la Consulta Externa del Hospital San Juan de Dios

Este estudio es ofrecido por el Dr. A. Aguilar P., médico que se dedica a cardiología.

A la pregunta que se le formula sobre la hipertensión en Costa Rica contesta: "La desnutrición no constituye un factor primario. El factor racial si es digno de tomarse en cuenta: la raza blanca que forma la mayoría del pueblo costarricense tiene tendencia a esta afección de acuerdo con los cuadros estadísticos. En el indio es poco frecuente".

La punción biopsia del hígado con aguja de Siverman

Importante trabajo que trataremos de dar a la publicidad. El Dr. Céspedes F. hace un comentario de los diagnósticos anatomo patológicos de las biopsias del hígado.