





BIBLIOTECA NACIONAL  
DE CHILE

Sección ..... Chilena .....

Volúmenes de la obra... ..

Ubicación ..... 10 ..... 702-27 .....

BIBLIOTECA NACIONAL



0474853

Prof. Dr. Alejandro Lipschutz

---

10(702-27)

50 AÑOS

DÉ ENDOCRINOLOGIA  
SEXUAL



EDITORIAL ANDRÉS BELLO

BIBLIOTECA NACIONAL  
SECCIÓN CHILENA

10 (702-27)

© Alejandro Lipschutz, 1959

Inscripción N° 21.432

\*

EDITORIAL ANDRÉS BELLO, Ahumada 131, 4°  
piso. Santiago de Chile

Facúltase a la EDITORIAL JURÍDICA DE CHILE  
para usar indistintamente su propia denomi-  
nación o la de EDITORIAL ANDRÉS BELLO  
(Art. 76 de la Ley N° 12.084)

*Prensas de la*  
EDITORIAL UNIVERSITARIA, S. A.  
*Ricardo Santa Cruz 747*  
*Santiago, Chile*

\*

*Proyectó la edición*  
MAURICIO AMSTER

50 AÑOS  
DE ENDOCRINOLOGIA  
SEXUAL

Prof. Dr. Alejandro Lipschutz

MIEMBRO ACADEMICO DE LA FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD DE CHILE

DIRECTOR DEL INSTITUTO DE MEDICINA EXPERIMENTAL DEL

SERVICIO NACIONAL DE SALUD

*con un discurso inaugural del*

Prof. Dr. Arturo Atria

PRESIDENTE DE LA SOCIEDAD CHILENA DE ENDOCRINOLOGIA

1 9



5 9

EDITORIAL ANDRES BELLO

30 AÑOS  
DE ENDOCRINOLOGIA  
SEXUAL

Prof. Dr. Alejandro Lipschutz

BIBLIOTECA NACIONAL  
SECCION CHILENA

BIBLIOTECA NACIONAL  
SECCION CONTROL



Edición Andrés Bello

Visitaçión de lma y BNL  
7 AGO 1959  
Depósito Legal

"I suppose that I am a very slow thinker, for you would be surprised at the number of years it took me to see clearly what some of the problems were which had to be solved...

"Looking back, I think it was more difficult to see what the problems were than to solve them... and hard work, I can assure you, I have had, and much work which has never borne fruit".

CHARLES DARWIN a C. Lyell, el 30 de Sept. de 1859 (*Life and Letters of Charles Darwin*, London, 1887. Vol. II, p. 170).

"Me parece que soy muy lento en mi modo de pensar, y le sorprenderá el número de años que he necesitado para ver claramente los diversos problemas que era necesario resolver...

"Mirando hacia atrás, creo que ha sido más difícil ver cuáles eran los problemas que resolverlos... y le aseguro, era trabajo duro que tuve que hacer, y hubo también mucho trabajo que no dio fruto alguno".

A LOS  
MUCHOS AMIGOS DIFUNTOS  
Y A LOS  
MUY POCOS AMIGOS  
TODAVIA VIVOS  
DE CUYA LABOR SE CUENTA  
EN LAS PAGINAS  
QUE SIGUEN

# I N D I C E

		PAG.
	Prefacio . . . . .	13
	Discurso Inaugural del Presidente de la Sociedad Chilena de Endocrinología . . . . .	15
	Introducción . . . . .	21
I	Los precursores . . . . .	24
II	Cuerpo lúteo y glándula intersticial del testículo . . . . .	28
III	Acción endocrina gonadal, específica del sexo . . . . .	31
IV	Un "grave accidente" en la evolución de la Endocrinología . . . . .	34
V	La reacción "acomplejada" ante el concepto de la "disociación" funcional de la gónada . . . . .	37
VI	Hipófisis y gónadas, entrelazadas entre sí . . . . .	41
VII	Reflejos prehipofisarios . . . . .	49
VIII	Hipotálamo y neurosecreción . . . . .	52
IX	Determinación genética y diferenciación fenotípica sexual . . . . .	58
X	La constelación cromatinica específica del sexo . . . . .	61
XI	La endocrinología sexual en la clínica . . . . .	63
XII	La química de las hormonas sexuales . . . . .	67
XIII	Nuevos caminos en la transplatación de las gónadas . . . . .	72
XIV	Antagonismo de las hormonas sexuales . . . . .	79
XV	Hormonas gonadales y cáncer . . . . .	86
XVI	El significado del ritmo sexual . . . . .	94
XVII	Hormonas sexuales y factores psico-sexuales . . . . .	99
	Bibliografía . . . . .	103
	Índice alfabético de autores . . . . .	115

He pensado que tanto médicos como abogados y jueces, pero también lectores cultos en general, tal vez tomarán interés en mi cuento algo autobiográfico sobre las peripecias de la endocrinología sexual a través de los últimos cincuenta años. Así originó la idea de editar la conferencia, con algunas adiciones destinadas a completar el cuadro de la evolución de una ciencia que tanto brillo y utilidad práctica ha alcanzado.

Me he empeñado en pintar este cuadro de modo objetivo. Tal empeño hizo necesario intercalar algunas observaciones de orden técnico. El lector no especializado omitirá las páginas respectivas, sin perjuicio, y más bien para su provecho.

Se ha agregado también, al fin de este pequeño libro, una bibliografía para cada uno de los capítulos. Esta bibliografía está por cierto muy lejos de ser "completa" —para esto se necesitarían gruesos tomos. Hemos tenido sólo el propósito de procurar al lector científico la posibilidad de *orientarse* en la bibliografía si quisiera penetrar más profundamente en el estudio de la materia. ¡Que el lector ajeno a estudios experimentales o clínicos sobre endocrinología sexual, no se sienta molesto por la presencia de esta bibliografía! Que no la mire del todo...

Agradezco a mi colega el doctor Rigoberto Iglesias que tuvo la gentileza de leer y corregir manuscrito y pruebas.

Mis gracias también a las secretarias y a la bibliotecaria del Instituto de Medicina Experimental por la ayuda que me prestaron, y al señor Hernán Flores, Subjefe de Talleres de la Editorial Universitaria.

Van mis gracias también para la Editorial Andrés Bello por la gentileza que tuvo para conmigo al aceptar el manuscrito para su publicación.

Tanto mayor mi gratitud para la Editorial ya que como viejo "escritor" estoy muy consciente del riesgo que corren con nosotros los editores. Al preparar recientemente un discurso con ocasión del centenario del *Origen de las Especies* de Darwin, me encontré con una carta que Darwin escribe a su amigo, el célebre geólogo Lyell, en el mismo día de enviar al editor las últimas pruebas. La carta que nos procuró el lema para el presente libro, termina con las palabras: "espero que el editor no perderá su plata". En el caso de Darwin efectivamente el editor *no* perdió su plata. . .

A. LIPSCHUTZ

Instituto de Medicina Experimental, S. N. S.

Av. Irarrázaval 849

Santiago, 22 de Junio de 1959

*La concepción de la idea de secreciones internas cuenta recién una centuria. Nace en las investigaciones de los fisiólogos Berthold, en Alemania y Claude Bernard, en Francia, así como en el interés suscitado por las descripciones morfológicas de Johannes Müller, al señalar la existencia de órganos cuyos productos de secreción se vaciaban al torrente circulatorio. Pronto una serie de ablaciones y trasplantes de tales órganos y los resultados que hoy día ya no resisten a la crítica, con los extractos que el septuagenario Brown-Séquard se aplicó a sí mismo, iniciaron la ruta de un camino inagotable y abrieron la portada de un panorama insospechado.*

*Durante la segunda mitad del siglo XIX, diversos clínicos, como Addison, Basedow, Kocher, Marie, Minkowski y otros, describen observaciones relacionadas con las más fre-*

*cuentes endocrinopatías y echan las bases de la moderna endocrinología clínica, en cuya etapa las relaciones entre la sintomatología, la fisiopatología y la bioquímica son el fruto maduro de la labor mancomunada de clínicos y experimentadores. En realidad, en pocas ramas de la Medicina la estrecha unión de unos y de otros ha sido más necesaria y de más asombrosos resultados, en forma que hoy día el clínico endocrinólogo no puede prescindir de una sólida y renovada formación fisiopatológica y bioquímica.*

*En el curso de los años, la trascendencia del concepto de secreciones internas ha llegado, sin embargo, a ser aún más amplia.*

*En efecto, el sistema endocrino es uno de los elementos condicionantes de la unidad vital del organismo; al sistema endocrino se debe el hecho de que, más allá de las diferencias estructurales y funcionales existentes en el marco de la complejidad orgánica, el individuo reaccione como un todo. No es de extrañarse por eso que los nuevos conocimientos endocrinológicos repercutan en la interpretación de los grandes cuadros clínicos clásicos, llegándose a ver cómo participan en ellos los diversos órganos, sean endocrinos o no, de una manera muy específica. Es decir, cómo las alteraciones morfológicas y funcionales de los órganos están implicadas en todo el trastorno del funcionamiento regulador del sistema endocrino y al mismo tiempo superpuestas a éste.*

*Así pudo suceder que la endocrinología, descendiente directa de las más nebulosas y fantásticas doctrinas de los*

“humoralistas” de antaño, haya llegado a establecer que las glándulas endocrinas cumplen con funciones muy fundamentales en el organismo: la del medio de intercomunicación química entre los órganos; la de factores condicionantes y coordinadores de las tan variadas y variables funciones de los órganos y tejidos distantes los unos de los otros; la de catalizadores que modifican la intensidad de las reacciones celulares imprimiéndoles también sus cualidades. Y todo eso no sólo en el marco del organismo normal sino también del organismo enfermo.

Los progresos de la experimentación y de la clínica nos han revelado, pues, una considerable potencialidad, tanto en lo fisiológico como en lo patológico, de los órganos endocrinos; y por otra parte los adelantos de la química de las hormonas han creado un nuevo tipo de manejo terapéutico, al poner en manos de los médicos productos hormonales puros e incluso sintéticos, de acciones fisiológicas y farmacológicas siempre más y más potentes, pero siempre específicas.

El estudio clínico y experimental ha llevado también a ciertos conocimientos sobre los procesos celulares íntimos, metabólicos, de modo tal que toda la fisiología y toda la patología han debido revisar sus conceptos básicos.

Las adquisiciones endocrinológicas han penetrado en todos los campos de la medicina.

La historia de este auge extraordinario de la Endocrinología en la presente centuria está ligada, entre otros, también al nombre de un investigador, cuya residencia por más

*de treinta años entre nosotros ha sido privilegio nuestro: me refiero al profesor Lipschutz. Desde la publicación de sus primeros libros, en 1919 y 1924, sobre "Las Secreciones Internas de las Glándulas Sexuales", hasta el último, en 1957, sobre "Homeostasis Esteroidal, Hipófisis y Tumorigénesis", se han sucedido una serie inagotable de publicaciones, llenas de contenido y sugerencias, de interés en el campo de la Endocrinología y del Cáncer. Al mismo tiempo, una pléyade de investigadores chilenos se ha formado al empuje de su dinámico y contagioso entusiasmo. El estado actual de la Endocrinología en Chile es, por eso, la obra acabada de su esfuerzo inagotable, derramado sobre más de una generación, y más con justa razón se le considera el pionero de esta ciencia en el país: unos y otros, los endocrinólogos e investigadores chilenos, directa o indirectamente, hemos recibido la influencia de su personalidad múltiple e incomparable.*

*La Sociedad Chilena de Endocrinología ha querido expresar públicamente el afecto, admiración y veneración que ha despertado en sus compatriotas, invistiendo al profesor Lipschutz de su carácter de presidente honorario de la Institución. Junto a esto, ha deseado iniciar sus actividades académicas invitando al profesor Lipschutz para escuchar de sus labios sobre los últimos 50 años de Endocrinología Sexual, en cuyos lazos entre clínica e investigación experimental le ha cabido una destacada participación, junto a otros maestros que fueron sus amigos, sus colaboradores o sus discípulos. Este modesto homenaje nuestro no es sino una demostración*

*de cálida gratitud y reconocimiento a quien, junto con dar a conocer la categoría de su personalidad en el mundo entero, ha contribuido a elevar la labor científica chilena Hermanándola, orgullosa, con el nivel que ha alcanzado en otros países.*

PROF. DR. ARTURO ATRIA

*Presidente de la Sociedad Chilena  
de Endocrinología*

*27 de agosto de 1958.*

BIBLIOTECA NACIONAL  
SECCIÓN CHILENA

## INTRODUCCION

Mé corresponde el alto honor de pronunciar la conferencia con la cual se inauguran las actividades de la nueva entidad científica, creada por un grupo de distinguidos clínicos-endocrinólogos pertenecientes a los diversos grandes y renombrados hospitales de Santiago.

La Endocrinología, la ciencia que estudia las funciones de las glándulas endocrinas en su conjunto, se acostumbra asociarla en primer lugar con *fisiología experimental*. Pero, la nueva Sociedad de Endocrinología ha sido creada por *clínicos*. Esto no es un accidente de orden personal. Destaca más bien un aspecto fundamental para el desarrollo de la medicina de nuestros días: la medicina ha llegado a la plena conciencia de que se basa tanto en la observación del enfermo como en la investigación experimental realizada en el laboratorio. El conocimiento adquirido en el labora-

torio de fisiología y medicina experimental es hoy día, junto con el conocimiento adquirido al lado del enfermo, un poderoso instrumento de la clínica. Tal vez no hay otro ejemplo tan espectacular de esta interrelación entre clínica e investigación experimental como la endocrinología. El progreso logrado en ambos campos ha sido enorme, y cada día es más difícil, si no imposible, para la misma persona, hacer simultáneamente investigación endocrinológica clínica e investigación endocrinológica experimental en animales. Tanto más se hace imperioso mantener los lazos entre los dos campos de actividad.

Será mi propósito discutir en esta conferencia, los estrechos lazos que se establecieron, entre clínica e investigación experimental en la endocrinología *sexual*, a través de los casi cincuenta años en que me ha cabido participar en el desarrollo de la investigación experimental en este campo de la medicina.

No me será posible mencionar en esta reseña histórica, a todos los investigadores que lo merecerían. Pero rindo homenaje a ellos, a quienes se menciona, y a quienes no se menciona —casi todos eran mis amigos personales y estuve en estrecho contacto con ellos, a través de los mares. La mayoría de ellos ya ha muerto.

Rindo homenaje también a aquellos entre los investigadores, vivos y muertos con quienes he peleado, sin necesidad alguna; pero así era mi costumbre desgraciada. Lo siento profunda y muy sinceramente.

Hace exactamente treinta y dos años, el 27 de agosto de

1926, hablé sobre este mismo tema en la Sociedad de Medicina de Santiago. Era mi primera conferencia en Chile. Presidió la sesión el Profesor Lea Plaza; el Profesor Lobo Onell participó en la discusión. Un resumen de esta conferencia se publicó en *La Clínica, Revista Médica de los Hospitales*, Año III, del 1º de septiembre de 1926. En la tapa de la Revista se enumeran 22 colaboradores, todos profesores de la Facultad de Medicina; de estos 22 sólo cuatro están todavía en vida. . . Son mis amigos, los vivos y los muertos entre los 22; les rindo homenaje también a ellos, con esta conferencia.

## LOS PRECURSORES

Al empeñarnos en definir cuáles han sido las características de cierta época en cuanto a sus progresos científicos, nunca debemos olvidar que una *nueva* época siempre radica, con todas sus fibras, en una época *anterior*. Así los nuevos conocimientos con los cuales la endocrinología sexual del último medio siglo da por decirlo así un gran salto, tienen sus antecedentes en los tiempos pasados.

Bastaría mencionar los clásicos experimentos que Berthold publica en 1849, hace casi 110 años: transplatación testicular intraabdominal en el capón. Este como lo demuestra Berthold, conserva o reasume no sólo sus caracteres físicos como la cresta y barbilla sino también su comportamiento psico-sexual: “voz, instinto reproductivo, combatividad”, todo lo que toma parte en la “interacción consensual y antagonista de la vida individual y comunal que se des-

arrolla en la pubertad y persiste hasta la edad avanzada”. Y Berthold está muy consciente de la enseñanza endocrina que de sus experimentos deriva: que el estado físico y psico-sexual “está condicionado por la secreción de los testículos, es decir, por su acción sobre la sangre y en seguida por la acción de la sangre sobre el organismo entero”.

Y todo eso en ¡1849!

Desde tiempos inmemoriales se hace la castración en animales domesticados y en los hombres. En cuanto al hombre existe la monografía clásica del médico ruso Pelikan: *Estudios médico-legales sobre los Skoptsi en Rusia*, que en el año 1876 fue editada también en alemán. Son ya casi cincuenta años que la tuve en mis manos. ¡Y cuántos otros investigadores prestaron después su interés a las consecuencias de la castración en el hombre y los mamíferos, en las aves, en anfibios!

Los grandes clásicos de la fisiología se daban plenamente cuenta de la existencia de glándulas endocrinas.

Ya Johannes Müller, en su célebre *Handbuch der Physiologie des Menschen* publicado por primera vez en 1833 —guardo mi ejemplar que hace más de medio siglo adquirí por el precio de *un* marco, o tal vez eran *tres* marcos— habla de “glándulas sin conducto exterior” (vol. 1, p. 432). Entre estas glándulas Müller enumera las suprarrenales como representantes del “sistema uropoeticum et genitale” (literalmente), el tiroides en el “systema respiratorium”, pero también la placenta y otras. Pero su concepto carece todavía de claridad. “Todos estos órganos son no más que

masas sanguíneas”, dice Müller, ya que las ramificaciones de los vasos sanguíneos en el parénquima de ellos son predominantes. Sin embargo, vislumbra Müller que estos órganos “influyen en la sangre” (p. 433), que “ejercen su influencia plástica sobre los humores (Säfte) que en ellos circulan para volver hacia la circulación general” (p. 432).

Los hallazgos de Berthold, del gran descubridor, del que por primera vez da la prueba experimental de que existe la “glándula sin conducto exterior” vislumbrada por Johannes Müller, no son reconocidos; un fisiólogo tal y tal no no los había comprobado. Pero seis años después Claude Bernard erige los fundamentos de la ciencia de “Secreción Interna”, con sus experimentos sobre la glicogénesis en el hígado con entrega de azúcar a la sangre. Y más que eso: según Claude Bernard *todos* los órganos realizan una “secreción interna”, cumpliendo con su tarea de contribuir al mantenimiento del “milieu interne”.

No faltan los experimentos con la administración de extractos, con el propósito de provocar en el animal castrado las acciones atribuidas a la gónada.

Pero yo quiero contarles sobre la endocrinología sexual en el último medio siglo, hecha por mis queridos amigos casi todos ya difuntos. Así tenemos que dejar a los precursores —me doy cuenta de que en eso ya no actúo más de historiador “objetivo”, sino que procedo a contarles sobre acontecimientos científicos en los cuales he participado espiritualmente desde el primer decenio de este siglo. Es algo como una autobiografía.

En cuanto a la falta de "objetividad": podré mencionar a los *clínicos* sólo excepcionalmente, es decir, cuando su labor está íntimamente ligada con la endocrinología sexual experimental. Pero Uds. todos conocen a los grandes endocrinólogos clínicos y entre ellos en primer lugar a nuestro Marañón.

BIBLIOTECA NACIONAL  
SECCIÓN CHILENA

CUERPO LÚTEO Y GLÁNDULA INTERS-  
TICIAL DEL TESTÍCULO

El primer decenio de este siglo fue muy rico en descubrimientos fundamentales en el campo de la endocrinología sexual.

En clásicos experimentos en conejos Ludwig Fraenkel demuestra en 1903 que la preñez se interrumpe si se destruye el cuerpo lúteo por cauterización en los primeros seis días después de la concepción; y el mismo Fraenkel establece que en la mujer se puede prevenir la transformación premenstrual de la mucosa uterina al cauterizar el cuerpo lúteo recién formado.

En 1910 Bouin y Ancel comunican un hecho espectacular: la transformación de la mucosa uterina característica de la preñez, e incluso el desarrollo de la glándula mamaria, se producen aún en ausencia del embrión si en la coneja, en la cual no hay ovulación y luteinización espontá-

neas, se ha conseguido provocar artificialmente la formación del cuerpo lúteo. Es la llamada *preñez ficticia* que se produce después de la cópula con un macho cuyos conductos deferentes habían sido previamente ligados.

Es justo dejar aquí constancia de que ya en 1898 el gran maestro de Bouin, Prenant, se daba cuenta de que el cuerpo lúteo debe ser una glándula endocrina. Y así también Born, maestro de Fraenkel.

Otro momento de gran interés histórico merece aquí mención. Con su experimento clásico Bouin y Ancel no sólo establecen como Fraenkel la función endocrina del cuerpo lúteo y su significado para la preñez. Se adelantan también a una gloriosa fase posterior de la endocrinología sexual: la preñez ficticia experimental o la producción experimental del cuerpo lúteo de la preñez, por contacto con el macho, ha sido como hoy lo sabemos la primera demostración de un *reflejo prehipofisario neuro endocrino*.

Ya en 1903 y 1904 Bouin y Ancel habían dado a conocer sus célebres estudios en conejos machos con conductos deferentes ligados. Los caracteres sexuales de estos animales quedan normales a pesar de la degeneración que sufren los tubos seminíferos, mientras que el tejido intersticial queda intacto. Bouin y Ancel lo bautizan: *glándula intersticial*, productora de la secreción interna responsable del desarrollo de los caracteres sexuales y de su mantenimiento.

En 1916 Steinach y Holzkecht llegan a la conclusión que el ovario de la cobaya continúa en su función endocrina aún después de haber desaparecido, bajo la influencia de

irradiación, todo el aparato folicular; tal ovario hasta puede causar hiperplasia de las glándulas mamarias y crecimiento hiperplástico del útero. En los años 1926 a 1928 Parkes y sus colaboradores dan a conocer sus importantes trabajos en ratones irradiados los cuales hasta conservan intacto, por unas tres a diez semanas, el ritmo sexual a pesar de que en los ovarios han desaparecido oocitos, folículos y tejido folicular. Es el tejido interfolicular el que produce la hormona estrógena. Sin embargo, después de cierto tiempo el ritmo sexual se desarregla, como más recientemente demostraron Mandl y Zuckerman en ratones y ratas; puede haber fases de cornificación vaginal que se prolongan a nueve semanas. Es evidente que el ritmo sexual está ligado con los sucesos foliculares, es decir, con los que tienen lugar en la granulosa y teca en el curso de la maduración ovular. Los hallazgos del grupo de Zuckerman comprueban los antiguos experimentos de Steinach y Holzkecht: la irradiación que elimina el aparato folicular puede conducir a una función hormonal desarreglada. Pero al mismo tiempo estos hallazgos del grupo de Zuckerman ofrecen nuevas pruebas en favor de la tesis de que la producción del estrógeno no es función del aparato reproductor sino del tejido ovárico extraovular. Es la aplicación del concepto de Bouin y Ancel de la glándula intersticial endocrina, también al ovario.

BIBLIOTECA NACIONAL  
SECCIÓN CHILENA

ACCION ENDOCRINA GONADAL,  
ESPECIFICA DEL SEXO

En 1912 Steinach publica un extenso trabajo en el cual se demuestra por primera vez que el ovario transplantado en el cobayo macho castrado y enraigado en éste, provoca un gran desarrollo de la glándula mamaria la que puede llegar hasta producir gotas de colostro y leche. Es la llamada *feminización* por la secreción interna del ovario. Los hallazgos de Steinach fueron comprobados primero por Sand en Copenhague, en seguida por Moore en Chicago, por Athias en Lisboa, por nosotros en Estonia.

En 1916 al revisar en el laboratorio de Steinach animales por él operados tuve yo la buena suerte de encontrar en una cobaya hembra castrada provista de un injerto testicular, una hiperplasia de los cuerpos cavernosos del clítoris, transformado en un pene hipospádico: es la *masculinización*, o virilización, por la acción testicular endocrina.

Igual observación hizo Sand al transplantar testículo en la rata hembra castrada.

Así llegó a ser evidente que la acción endocrina del ovario y del testículo es *específica del sexo*. Esta especificidad sexual de la hormona femenina y masculina hoy puede ser observada por el estudiante de medicina en un experimento de los más sencillos: se puede provocar el crecimiento del esbozo mamario masculino al inyectar estradiol; y se puede provocar la transformación del clítoris en pene hipospádico al inyectar testosterona. En aquellos tiempos, casi medio siglo ha, fueron acontecimientos verdaderamente espectaculares, y al mismo tiempo, pasos muy importantes en la endocrinología sexual.

La demostración de la acción endocrina específica sexual de las gónadas en mamíferos, fue seguida por descubrimientos similares en otras especies destacándose, entre los años 1914 a 1922, Goodale, Pézard, Morgan, Sand, Benoit, Zawadowsky, y en seguida Willier, Witschi, Van Oordt, Domm, por sus trabajos clásicos en aves, y Kitty Ponse por sus trabajos clásicos también, en anfibios.

Al conocer el hecho de que la acción endocrina de las gónadas es específica del sexo, Steinach e independientemente de él Sand conciben una idea que a primera vista parecía atrevida: el hermafroditismo, la concurrencia de caracteres masculinos y femeninos en el mismo organismo, presupone acción simultánea de hormonas masculinas y femeninas. Ellos realizan el llamado *hermafroditismo experimental* al transplantar ovario en machos portadores de

testículo. En mis siete años de Dorpat, la Universidad de Estonia, y en mis primeros años de Concepción, he estudiado el hermafroditismo experimental en muchos de sus detalles. Fueron la gloria de nuestro Instituto en Concepción los cobayos machos con injerto ovárico y los dos testículos intactos, machos que producían leche y al mismo tiempo fecundaban a la hembra que a su vez tenía prole.

Creo que no se exagera al decir que los primeros diez o doce años de nuestro siglo fueron cruciales en la evolución de la endocrinología sexual: fueron cruciales los estudios de Fraenkel, Bouin, Steinach que hemos mencionado, y tantos otros. Es verdad que a esta obra clásica preceden estudios experimentales de importancia suma en anfibios, aves, mamíferos e incluso en el hombre que evidencian la secreción interna de las glándulas sexuales. Pero los conocimientos sobre la secreción interna del cuerpo lúteo, la localización de la función endocrina en la glándula intersticial, la acción endocrina específica del sexo, el hermafroditismo endocrino experimental —son *punto de partida* de la endocrinología sexual clínica como hoy la tenemos.

BIBLIOTECA NACIONAL  
SECCIÓN CHILENA

UN "GRAVE ACCIDENTE" EN LA  
EVOLUCION DE LA ENDOCRINOLOGIA

Tal vez algunos opinarán que el punto de partida para la clínica no son los estudios experimentales clásicos enumerados, del primer decenio de nuestro siglo, sino los estudios anteriores de Brown-Séguard.

Sin embargo, los llamados extractos testiculares sobre cuyas acciones clínicas relata el 1º de junio de 1889 y en fechas subsiguientes, en la Sociedad de Biología de París, el gran investigador y clínico francés, hombre profundo y de espíritu noble, estos extractos testiculares son para nuestra endocrinología sexual un capítulo ya liquidado.

Es verdad que los estudios de Brown-Séguard con extractos testiculares ofrecen gran interés desde el punto de vista de la *Historia* de la Medicina. No tienen nada que ver con la Endocrinología Sexual como ciencia; pero para la

Historia de la Medicina los errores cometidos son tan importantes como las grandes conquistas de la ciencia médica.

En la evolución histórica de la endocrinología sexual los llamados extractos testiculares de Brown-Séguard son un valor negativo en cuanto han contribuido a desprestigiarla. El renombrado endocrinólogo brasileño Thales Martins, él mismo conocido por trabajos clásicos, dio hace algunos años un profundo análisis de este “grave accidente en la evolución de la endocrinología”, como dice él; es como resume Martins “la opoterapia supersticiosa popular elevada a ciencia”. Cita Martins, para destacar debidamente los aspectos fundamentales de esta opoterapia, un dicho portugués muy significativo: “agua pura também faz muita cura”.

Pero que no me entiendan mal. Lejos de mí desconocer la obra realizada en endocrinología sexual por quienes se empeñaban en demostrar que la función endocrina de la gónada puede ser reemplazada por la inyección de un extracto. Me limitaré a mencionar sólo los estudios del británico Marshall y de su colaborador Jolly que en 1905 comunicaron a la Royal Society en Londres los resultados que habían obtenido en perras castradas a las cuales se inyectó subcutáneamente un extracto —¿o maceración?— del ovario de perras en celo, con grandes folículos terciarios. En las perras inyectadas se presentaron en la vulva señales de celo, como secreción de muco. Supongo que en estos experimentos se inyectó por primera vez, sin darse cuenta de ello, ¡líquido folicular! Y otro momento de sumo interés histórico: Marshall y Jolly obtienen cierto éxito también

al inyectar, en una perra castrada, grandes cantidades de suero sanguíneo recogido de una perra en celo.

Marshall es uno de los clásicos de la endocrinología sexual, y su *Physiology of Reproduction* publicada por primera vez en 1910, pasa por varias ediciones y ahora, años después de su muerte, se edita ya en varios tomos, bajo la dirección de Parkes, en colaboración con un equipo de prominentes científicos británicos. En el trabajo de 1905 Marshall, concienzudo como era, menciona unos veinte autores que han trabajado con extractos ováricos o con la administración bucal de maceraciones ováricas, siguiendo las líneas de Brown-Séquard. Hay entre ellos tanto clínicos como experimentadores. Pero sin duda alguna, son los experimentos de Marshall y Jolly los que hoy interesan en primer lugar, porque resisten a la crítica y anticipan descubrimientos posteriores.

BIBLIOTECA NACIONAL  
SECCIÓN CHILENA

LA REACCION "ACOMPLEJADA" ANTE  
EL CONCEPTO DE LA "DISOCIACION"  
FUNCIONAL DE LA GONADA

Estamos en medio del primer decenio de nuestro siglo, a sólo veinte o veinticinco años después de Brown-Séquard. Celo artificial, preñez ficticia, cuerpo lúteo, glándula intersticial, acción endocrina específica del sexo.

La glándula intersticial —y Steinach se había plegado a este gran concepto de Bouin— muy pronto se transforma en un punto verdaderamente álgido, y de gran interés público, cuán extraño esto pueda parecer a primera vista.

Para comprenderlo es necesario que nos demos cuenta de que hace medio siglo, cuando todas estas cosas suceden, habíamos sólo recientemente salido de la época victoriana. El problema sexual era un "noli me tangere"; pero se atreven a llevarlo a la publicidad un Augusto Forel en Suiza, un Magnus Hirschfeld y otros en Alemania.

Y ahora se propaga el conocimiento de las nuevas conquistas de la endocrinología sexual —de que somos hombre

perfecto y perfecta mujer por la gracia de las hormonas específicas del sexo, que se originan en la glándula intersticial y en el cuerpo lúteo. Se revela que la *sexualidad*, en sus manifestaciones físicas y psíquicas, es *disociada de las células de reproducción*.

Esta revelación científica se presenta justamente en aquel momento cuando semejante disociación había llegado a ser un grave problema psíquico y social para el hombre europeo: el problema de sexualidad sin reproducción. Las opiniones sobre la solución de este agudo problema psíquico y social son muy contradictorias. Y de repente la endocrinología parece presentarnos su solución: la Naturaleza misma se ha empeñado en disociar la sexualidad, en sus manifestaciones físicas y psíquicas, de la reproducción —hay una glándula productora de células de reproducción y hay otra glándula, la glándula intersticial, productora de hormonas.

Hoy día las cosas humanas han cambiado totalmente. Instituciones de gran prestigio como la poderosa “Endocrine Society” de Estados Unidos, y el llamado “Population Council” creado con los fondos de Rockefeller en Nueva York, prestan su interés científico al problema de “Planned Parenthood”, Paternidad Planificada. Pero hace cincuenta años todo eso estaba muy, muy lejos del horizonte intelectual del hombre europeo y americano. Y así la glándula intersticial de Bouin, o la “glándula de pubertad” como quiso rebautizarla Steinach, era para el hombre de entonces un terrible golpe, un golpe chocante. Era no me-

nos chocante que la Teoría de Relatividad de Einstein, contra la cual hubo una vez hasta manifestaciones callejeras en la gran ciudad de Leipzig si bien me recuerdo. También se confundía Relatividad con Pubertad. Corría, en las postrimerías de la Primera Guerra Mundial, un chiste muy significativo en cuanto a eso: en vez de “Teoría de Relatividad” se decía “Glándula de Relatividad”, aludiendo a la “Glándula de Pubertad” de Steinach. Quienes se sentían llamados a salvar la cultura hipócrita victoriana se armaron contra el concepto fisiológico de la disociación entre sexualidad y reproducción.

Al comienzo de 1919 publiqué por primera vez en Berna, Suiza, en idioma alemán, mi libro sobre la secreción interna de las glándulas sexuales, basado en los nuevos datos experimentales sobre la disociación funcional y anatómica de estas glándulas. En 1924 publiqué en Inglaterra y Estados Unidos una versión inglesa revisada que en seguida se editó también en español. Pero sólo dos años después de publicarse la primera versión suizo-alemana, un anatómo alemán publicó un grueso libro casi tan grande como el mío, para rebatir el concepto de la glándula intersticial; según este autor eran los tubos seminíferos los que producían la hormona masculina, y los mismos espermios eran portadores de ella. Este mismo autor dedicó a mi libro también un artículo en una conocida revista científica, para inmortalizarse con otro chiste: al rechazar el concepto de la glándula intersticial y con eso el valor de mi libro, termina diciendo que mal que mal “es mérito escribir un libro

de 456 páginas sobre *una glándula que no existe*".

La glándula intersticial sin embargo existía entonces y continúa existiendo, y el estudiante la ve bajo el microscopio —siempre que la preparación no sea demasiado mala. Pero el chiste de mi contrincante era indudablemente bueno; resumía el limitado concepto del anatómo de entonces. Sólo cuarenta años después conocí más de cerca los escritos de *otro* gran anatómo y biólogo que era Aristóteles. Escribe en su célebre obra "Las Partes de los Animales":

"Es mejor que *el mismo* órgano no fuera usado, en lo posible, para *diversas* cosas. . . Y así, cuando es posible hacer uso de *dos* órganos para dos distintas tareas sin que ellas perturben la una a la otra, la Naturaleza provee dos órganos y hace uso de ellos."

*Dos* órganos: glándula endocrina intersticial, por una parte, glándula exocrina seminífera, por otra parte.

La bulliciosa resistencia contra este concepto de duplicidad anátomo-fisiológica, resistencia contra el concepto aristotélico si se quiere, radicaba, como ya aludimos, en los complejos psico-sociales, o si se quiere en los tabús de la era victoriana. Que no nos equivocamos en cuanto a esta explicación lo demuestra el hecho de que no hubo resistencia alguna contra el concepto de la duplicidad anátomo-fisiológica del páncreas: de los islotes endocrinos, productores de insulina, por una parte, y de los acinos exocrinos, productores de fermentos digestivos, por otra parte. Este concepto, basado en la experiencia, fue aceptado —*¡sin emoción alguna!*

HIPOFISIS Y GONADAS, ENTRELAZADAS  
ENTRE SI

Un acontecimiento de primera magnitud en la evolución de la endocrinología sexual ha sido el descubrimiento de la acción gonadotrófica de la hipófisis. Hoy conocemos tres hormonas gonadotróficas; hasta ya se dispone de datos muy detallados sobre las diferencias químicas entre las tres hormonas que son prótidos, conocimientos que debemos en especial a los importantes trabajos de Li en California.

La evolución paulatina de los nuevos conceptos de la endocrinología sexual relacionados con la hipófisis es de un interés apasionante. Ya hace más de medio siglo el investigador británico Heape hablaba de un hipotético "fermento generativo" regulador del funcionamiento ovárico. En seguida Sand en 1916 hablaba de substancias que la gónada necesita para su mantenimiento y para su maduración, subs-

tancias hipotéticas presentes en el organismo en cantidad limitada e iguales para ambos sexos.

Estos conceptos encontraron mayor desarrollo en experimentos realizados por varios grupos de prominentes investigadores: por Pearl y su alumno japonés Arai, por Hammond, Marshall y Asdell, en diversos mamíferos; por Pearl y Schoppe en el pollo; por C. G. Hartman en el opossum. También nosotros, con la ayuda de varios colaboradores, trabajamos sobre estos problemas fundamentales, en el Instituto de Fisiología de la Universidad de Estonia, entre los años 1922 a 1925.

Al estudiar el comportamiento del testículo o del ovario después de la castración unilateral, uno se encuentra con la necesidad de admitir que las gónadas están sujetas, tanto en el desarrollo de los tubos seminíferos como en la maduración folicular, a factores extragonadales.

En el macho con castración unilateral el testículo restante crece más rápidamente que en el animal normal. En la hembra con un solo ovario el número de jóvenes en la cría es casi igual al número de jóvenes en la cría de animales normales; esto vale también para experimentos con extirpación de un ovario entero y de la mayor parte del segundo ovario, es decir, experimentos con castración subtotal. En estos restos ováricos pueden hasta agotarse los folículos primarios. Así se llega a la conclusión que el número de los folículos que emprenden el camino hacia la maduración, o de los folículos que llegan a la maduración, queda siempre el mismo; el número de los folículos en maduración es constan-

te para la especie dada, no importa que se haya experimentalmente disminuido el número de folículos primarios presentes en la masa ovárica. Tampoco aumenta el número de folículos que maduran si aumenta el número de folículos primarios al injertarse un tercer ovario en una hembra normal, como lo hicimos en el curso de nuestros experimentos en cobayos.

Es lo que llamamos, hace casi treinta y cinco años, *ley de la constancia numérica folicular: un factor extragonadal rige la función ovárica, cuantitativamente.*

En el siglo XVIII el gran anatómo inglés Hunter realizó un experimento en la cerda que vale tener presente en nuestro contexto. En una hembra se hizo la ovariectomía unilateral; una hembra de la misma cría sirvió de control; el mismo macho sirvió para las dos. En el curso de cinco años el animal normal tuvo ocho partos con un total de 87 jóvenes; el animal semicastrado tuvo el mismo número de partos con un total de 76 jóvenes. Hasta aquí el comportamiento de las dos hembras hermanas era igual; ateniéndonos a la terminología moderna diríamos que el ovario restante ha obedecido a la ley de la constancia numérica folicular. Pero, mientras que para el animal operado el octavo parto era el último, el animal normal tuvo cinco partos más con otros 75 jóvenes; para el investigador de nuestros días es evidente que en el ovario restante se había agotado prematuramente la reserva de folículos primarios. Para nosotros el experimento de Hunter es clásico porque es el primero que da la prueba de la ley de la constancia numérica

folicular, en todo su amplio sentido. Sin embargo, en las condiciones de su tiempo Hunter tuvo que llegar a conclusiones, si no diametralmente contrarias al concepto actual, sin embargo, a conclusiones bien ambiguas. Hunter ve el cese prematuro de la reproducción y dice que la “constitución” del organismo influye en el ovario en tal sentido que cumpla cuantitativamente con su tarea en tiempo más corto que el ovario normal; como ya se mencionó, es lo que hoy día conocemos como agotamiento prematuro de la reserva folicular. Pero a Hunter se le *escapa* este otro hecho fundamental de que la misma “constitución” del organismo es evidentemente responsable del número constante de jóvenes en la cría, es decir, del número total de folículos que simultáneamente maduran, no importa que haya en el organismo presente *un* ovario, o *dos*; es lo que hoy día llamamos ley de la constancia numérica folicular.

Para nosotros la “constitución” o la intervención de factores extragonadales que determinan cuantitativamente la función ovárica, es un hecho definitivo.

Un factor extragonadal está también detrás de la maduración puberal de la gónada. Ya en 1900 lo demuestra el investigador italiano Foá: al injertar ovarios de conejas recién nacidas, o de embriones, en hembras adultas castradas, la gónada prepuber entra precozmente en desarrollo folicular. Nosotros y nuestros colaboradores en Estonia y Concepción, comprobamos este hecho y lo analizamos en varios de sus detalles. Ya no hay escapada: hay una severa *ley de*

la *pubertad*, ley de la maduración o pubertad gonadal, y también en ella intervienen *factores extragonadales*.

Hasta aquí hablamos de factores extragonadales *iguales para ambos sexos*. Los llamamos entonces sustancias, o factores X. Pero, al estudiar en 1923 los ovarios injertados en el macho, ovarios que causan en el macho desarrollo mamario, nos encontramos con un hecho de gran importancia: en los ovarios, enraigados en el cobayo macho, los folículos maduran, llegan a la etapa de folículos terciarios llenos de líquido folicular, pero no se transforman en cuerpos lúteos como sucede en la hembra. Este hecho ya había sido reconocido en estudios anteriores, en especial en los de mi amigo ahora ya difunto, el eminente biólogo portugués Athias. Así nos dimos cuenta en el curso de nuestros experimentos en Estonia, de que la persistencia del folículo terciario maduro en el ovario injertado en el macho debe ser responsable de que la glándula mamaria alcanza en el macho feminizado un grado de desarrollo mayor que en la hembra no preñada. Siendo el comportamiento del ovario injertado en un macho, distinto del comportamiento del ovario injertado en una hembra, se hace evidente que debe haber factores extragonadales que son *distintos según el sexo*. Los bautizamos factores Y.

Al hablarles de los dos grupos de factores extragonadales, los unos, los factores X, iguales en los dos sexos; los otros, los factores Y, específicos de cada uno de los dos sexos; he resumido el contenido de mi primera conferencia en Chile del 27 de agosto de 1926, a la cual me he referido

anteriormente, conferencia para mí personalmente memorable.

Aquí tengo que contar algo que encierra crítica severa contra mí mismo.

En los años que preceden a nuestros experimentos relatados, del comienzo de los veinte, y que evidencian con claridad meridiana que factores extragonadales rigen el destino de las gónadas, ya se había conocido el hecho fundamental de que la extirpación de la hipófisis determina en el perro atrofia del ovario y testículo, y con eso también atrofia de los caracteres sexuales; basta mencionar los experimentos aunque no todavía convincentes de Cushing realizados en 1908, y en especial los experimentos decisivos que Aschner en Viena publicó en 1912.

Por todo eso tuve que suponer que nuestros factores X tenían que ver con la hipófisis. Opinaba que nuestros resultados clamaban por experimentos con administración de una maceración o extractos hipofisarios. Solicité de uno de mis colaboradores de entonces, se encargara de estos nuevos experimentos. Sin embargo, no se llegó a realizarlos.

Son ampliamente conocidos los experimentos clásicos de Zondek y Aschheim, de Smith y Engle, con administración de hipófisis en ratones y ratas; así se demostró por primera vez, en 1927, que el desarrollo folicular, incluso la formación del cuerpo lúteo, se estimula por sustancias presentes en el lóbulo anterior. Es cierto que preceden observaciones de H. M. Evans y Long que demuestran que la hipófisis ejerce acción luteinizante sobre el ovario. Pero

un concepto claro y definitivo sobre la acción gonadotrófica de la hipófisis se establece sólo a través de los mencionados trabajos de Zondek y Aschheim. De importancia fundamental fueron también los experimentos de Ph. E. Smith del año 1930 con hipofisectomía en ratas; en los animales sin hipófisis, igual que en los antiguos experimentos de Aschner, falla el desarrollo folicular y espermatogénético, e incluso el desarrollo de la glándula intersticial endocrina del testículo.

Muy pronto después se establece que la hipófisis del animal castrado es más rica en gonadotrofinas que la del animal normal. Los resultados obtenidos en 1929 por mi alumno Kallas, e independientemente de él por Thales Martins en Río de Janeiro, por Fels en Alemania, en experimentos con parabiosis en ratas, lo hacen muy poco probable que se tratara de una acumulación de gonadotrofinas no utilizadas, sino, hacen más bien pensar que se trata de una verdadera hiperfunción de la hipófisis. Así se hace evidente que la gónada que es estimulada por las gonadotrofinas hipofisarias, controla, por su parte, la función gonadotrófica de la hipófisis. En el mismo sentido hablan otros experimentos realizados por nosotros hace unos veinticinco años en Concepción y que fueron decisivos: en la rata, como en algunas otras especies, la cantidad de gonadotrofinas es distinta en macho y hembra; sin embargo, las dos hipófisis se hacen iguales después de la castración, es decir, al ser eliminado el control de la hipófisis por la gónada.

Cuando se supo definitivamente que la hipófisis rige los destinos de la gónada se llegó a pensar que la hipófisis es el primer motor de la sexualidad. Lejos de eso: como lo demuestran en 1929 los experimentos realizados en nuestro Instituto con parabiosis, el control que el ovario ejerce sobre la hipófisis comienza ya ¡antes de la pubertad! Ya supimos anteriormente que la ley de la pubertad no es simplemente un problema de la "maduración" de la gónada; y ahora se nos reveló que la ley de la pubertad es tampoco simplemente un problema de la "maduración" de la hipófisis. La ley de la pubertad exterioriza un fenómeno mucho más complejo en el cual se trata por cierto de las interrelaciones entre hipófisis y gónadas y de algún otro factor hasta hoy no todavía dilucidado.

BIBLIOTECA NACIONAL  
SECCIÓN CHILENA

## REFLEJOS PREHIPOFISARIOS

La pubertad sexual —un fenómeno complejo.

Pero son muy complejos *todos* los problemas de la sexualidad, mucho más complejos que antes pensábamos. En la dinámica o fórmula endocrina de la sexualidad intervienen factores antes ni siquiera sospechados. Intervienen como hoy lo sabemos, también factores *nerviosos*.

Es así que a través de la hipófisis irrumpen en el juego de las hormonas gonadales, también factores *ambientales*.

Hay lo que nosotros llamamos *reflejos prehipofisarios*: estímulos mecánicos y ópticos repercuten en la función gonadotrófica del lóbulo anterior de la hipófisis, en la producción o entrega de las diversas gonadotrofinas. Por intermedio de las gonadotrofinas los estímulos ambientales repercuten en la función endocrina y reproductora de las gónadas.

Mencionamos los experimentos de Bouin y Ancel del año 1910: la preñez ficticia que se establece en la coneja por el contacto con el macho cuyos conductos deferentes han sido previamente ligados. La producción del cuerpo lúteo no es espontánea en la coneja; la determina la cópula con el macho. Pero en 1924, Ancel y Vintemberger, provocan la ovulación en la coneja aplicando a la mucosa vaginal un estímulo eléctrico. En 1935, Marshall y Verney, demuestran que en el mismo sentido actúan también estímulos aplicados a otras partes del cuerpo.

Después de los experimentos de Zondek y Smith, era lógico suponer que media aquí la hipófisis. De hecho, en 1929, Parkes y sus alumnos establecen que la cópula o el estímulo local quedan ineficaces si se ha eliminado previamente la hipófisis.

Por el conjunto de estos experimentos clásicos se establece la noción del *reflejo vaginal-prehipofisario* de ovulación y luteinización que existe en ciertas especies con ovulación condicionada. Con estos descubrimientos se abre el camino también para el estudio de otros reflejos prehipofisarios.

*Reflejo uterino-prehipofisario*: los fenómenos uterinos característicos de la preñez llegan a su auge por la acción de estímulos aplicados en algún lugar de la misma mucosa uterina.

*Reflejo mamilo-prehipofisario*: la lactancia, función continua de las glándulas mamarias, es dependiente del acto de mamar, es decir, de estímulos mecánicos aplicados al pezón.

*Reflejo óptico-prehipofisario*: el desarrollo de las gónadas de ambos sexos, en ciertas especies de aves y mamíferos, está bajo la dependencia de la luz. Rowan, en Canadá, establece en 1929, que en las aves migratorias se consigue un desarrollo anticipado de las gónadas al exponer a los animales a la luz eléctrica —emprenden su migración, en medio del invierno, en vez de hacerlo en la próxima primavera. Varios investigadores se empeñan en estudiar la dinámica de este extraordinario fenómeno. En los años 1931 a 1935, Bissonnette, Benoit y muchos otros la estudian en aves; Marshall, Parkes y otros estudian la dinámica del desarrollo gonadal primaveral en mamíferos. Por estos amplios estudios se establece un hecho de importancia fundamental: se trata de la acción de la luz sobre la función gonadotrófica de la hipófisis. Son clásicos los experimentos de Marshall en el hurón, de Benoit en el pato. El desarrollo primaveral, tanto en los tubos seminíferos, como de la glándula intersticial se consigue en el pato en medio del invierno, por iluminación artificial prolongada, en el curso de sólo doce días. La aparición primaveral del celo de la hembra del hurón se atrasa si se la mantiene en obscuridad completa o aún si sólo se acorta la duración del día.

En una serie de importantes estudios realizados desde 1946, Everett, Sawyer y Markee establecieron que el sistema nervioso interviene en la función gonadotrófica de la hipófisis aún en especies en las que la ovulación cíclica es espontánea, como en la rata, y que se la puede inhibir por drogas que actúan sobre el sistema nervioso (atropina y otras).

## HIPOTALAMO Y NEUROSECRECION

Reflejos prehipofisarios gonadotróficos —¿pero por cuál vía el estímulo ambiental alcanza a la hipófisis?

Hoy sabemos que sirve de mediador el *hipotálamo*.

Camino experimental largo y tortuoso el que lleva a este conocimiento. Pero el británico Harris nos procura, en 1948 y 1949, pruebas definitivas.

Digo, camino experimental largo y tortuoso. En 1930, Popa y Fielding, descubren el sistema vascular portal entre el tuber cinereum y la hipófisis. Tan grande fue en aquel tiempo el respeto para la versatilidad y hasta la omnipotencia de la hipófisis que los autores, y con ellos nosotros todos, opinábamos que se había descubierto la vía sanguínea por la cual sustancias producidas en la prehipófisis son llevadas de ésta hacia arriba, hacia el hipotálamo.

Sin embargo, los descubrimientos tienen a veces suerte extraordinaria, no sospechada al principio: diecinueve años después, Harris aplica el microscopio al tallo de la hipófisis de la rata anestesiada y tiene que convencerse que la corriente sanguínea en los vasos portales del tallo no es de abajo hacia arriba, no es de la hipófisis hacia el hipotálamo, sino es, ¡hacia abajo, es decir, del hipotálamo hacia la hipófisis!

Hasta hoy guardo mi ejemplar del trabajo de Popa y Fielding del año 1930. Había puesto, en el diagrama de los autores, una flecha en rojo de abajo hacia arriba, para así explicarlo a mis alumnos, y para insistir en la omnipotencia endocrina de la hipófisis. Veintitrés años después, al preparar las proyecciones para un curso de postgraduados, tuve que cambiar en el mismo diagrama, la dirección de la flecha —*¡de arriba hacia abajo!*...

Cuando se conocieron los experimentos de Popa y Fielding, varios investigadores hicieron la sección del tallo de la hipófisis. Los resultados han sido muy contradictorios: los unos vieron atrofia gonadal, los otros vieron sólo trastornos del ciclo sexual, o aún conservación del ciclo normal. Los detalles de toda esta vasta experimentación y las diversas interpretaciones de los resultados contradictorios ya no interesan. Nuevos experimentos de Harris realizados en los años 1947 a 1950, fueron concluyentes.

Harris demostró que en la rata la estimulación eléctrica del tuber cinereum, parte basal del hipotálamo, provoca la ovulación; al contrario, la estimulación directa de la hi-

pófisis queda sin efecto. Otro hallazgo de Harris es crucial. Después de la sección del tallo desaparece transitoriamente el ciclo estral; pero el ciclo reaparece en casi todos los animales. Es que los vasos portales cortados se regeneran. Sin embargo, ya no vuelve a presentarse el ciclo estral si se introduce, entre los dos cabos del tallo seccionado, un papelito impidiendo así la regeneración de los vasos del tallo y el restablecimiento de la corriente sanguínea. Sólo volverá el estro si por alguna razón la plaquita de papel se ha movido de su lugar.

Después de los trabajos de Harris resumidos en 1955 en su libro *Neural Control of the Pituitary Gland* ya no hay más duda: la función endocrina de la prehipófisis está bajo la dependencia de sustancias que le llegan por la vía sanguínea portal directa del hipotálamo.

Benoit y Assenmacher estudian de 1950 a 1955 las relaciones entre hipotálamo y prehipófisis en el pato. En esta especie la mayor parte de las venas portales se dirige al lóbulo anterior, *separadamente del tallo*, lo que ofrece grandes oportunidades al experimentador: puede seccionar, si lo necesita, separadamente tallo o venas portales. Los autores franceses así demuestran que los testículos quedan intactos si se hace la sección del tallo solamente; los testículos continúan respondiendo al estímulo luminoso, a pesar de haber sido seccionado el tallo. Pero si se seccionan las venas portales, se produce atrofia de los testículos; ellos ya no responden más al estímulo luminoso.

Con estos hechos experimentales concuerdan los resul-

tados obtenidos en el estudio de la llamada *neurosecreción* del hipotálamo.

Las células nerviosas del hipotálamo presentan los *atributos glandulares*, para servirnos de las palabras de Benoit y Assenmacher, en su reciente gran resumen sobre *El Control Hipotalámico de la Actividad Gonadotrófica de la Prehipófisis*, resumen que trae más de un millar de referencias sobre este problema. Ya hace treinta años el histólogo Scharrer interpretó el cuadro citológico de las células nerviosas en el sentido de que se trata de células endocrinas. Hoy la bibliografía sobre este problema es amplísima; hasta existen datos sobre las variaciones citológicas o neurosecretoras, que experimentan los diversos núcleos hipotalámicos en las distintas fases del ciclo sexual del ratón (Hertl, 1953).

Neurosecreción hipotalámica —factor *extrahipofisario* que interviene en los sucesos gonadales. Recordémosnos de algunas observaciones anteriores.

Hemos mencionado el hecho espectacular observado por varios autores y que tanto nos interesó en nuestra propia experimentación de hace treinta y cinco años, de que el ovario injertado en el cobayo macho se comporta, en su desarrollo folicular, de modo distinto que el ovario injertado en la hembra: en el cobayo macho no se llega a la producción del cuerpo lúteo (cap. VI). En otras palabras: el ciclo ovárico, el ritmo sexual, característica tan fundamental de los mamíferos, depende de un factor extragonadal y distinto según el sexo. No se trata de ausencia en el

macho, de la gonadotrofina luteinizante; hoy sabemos que la gonadotrofina hipofisaria que estimula el desarrollo de la glándula intersticial del testículo es *idéntica* con la gonadotrofina que estimula la luteinización o el desarrollo del cuerpo lúteo.

Es verdad, hay diferencias entre la hipófisis masculina y femenina muy pronunciadas en la rata; pero consta, como lo evidenciaron nuestros experimentos, que estas diferencias entre la hipófisis masculina y femenina de la rata desaparecen después de la castración. Estas diferencias hipofisarias son ¡un carácter sexual dependiente de las hormonas gonadales —el ovario feminiza la hipófisis y el testículo la masculiniza! Ya nuestros experimentos de 1930 a 1935 lo habían evidenciado, y el americano Pfeiffer dio en 1936 pruebas experimentales de verdadero brillo y definitivas en favor de semejante concepto.

Pues bien: en el cobayo macho portador de un ovario hay hipófisis masculina que contiene gonadotrofinas luteinizantes y hay ovario con grandes folículos listos para ser luteinizados —pero ellos *no* se luteinizan. Es decir, o hay algún factor Y que está presente en el macho e impide la luteinización; o falta en el macho algún factor, el cual en la hembra interviene en la luteinización. Así llegamos a la conclusión de que nuestro factor Y extragonadal específico del sexo que suponíamos que era hipofisario, es en verdad *extrahipofisario*: un factor extragonadal y extrahipofisario del cual depende el cumplimiento del ciclo ovárico folicular.

También varios otros estudios, en primer lugar, los con

transplantación de la hipófisis en ratas hembras hipofisectomizadas como los realizaron Harris y Jacobsohn en 1951 y 1952, hablan en favor de un factor Y *extrahipofisario*: la hembra hipofisectomizada reasume su ciclo sexual al implantarle hipófisis, no importa que sea ésta femenina o masculina. También los recientes resultados de Martínez y Bittner, en ratones, demuestran que el ciclo sexual no es obra de la hipófisis, sino que depende de algún factor *extrahipofisario*. En el macho castrado, con injerto de ovario y de vagina, no hay ciclo vaginal, aunque la mucosa vaginal se cornifica; ya lo había descubierto Martins en 1931. Y la cornificación queda acíclica aun cuando se reemplaza la hipófisis masculina por una hipófisis femenina (Martínez y Bittner, 1956).

El factor extragonadal específico del sexo ¿emana del hipotálamo, o es mediado por éste? No lo sabemos todavía, pero parece justo suponerlo. En todo caso, la magnífica labor, en especial de Harris, de Jacobsohn, de Martínez y Bittner, de Benoit y Assenmacher, nos lo hacen pensar.

BIBLIOTECA NACIONAL  
SECCIÓN CHILENA

DETERMINACION GENETICA Y  
DIFERENCIACION FENOTIPICA SEXUAL

La hipófisis de la cual depende la gónada, pero la hipófisis misma dependiente de ésta.

La hipófisis —factor extragonadal específico del sexo— se revela que es, ella también, un carácter sexual “secundario”, es decir, dependiente de la hormona específica gonadal. Y aparte de eso, también está en juego un factor extragonadal y extrahipofisario específico del sexo. Pero siempre guarda su función omnipotente la hormona gonadal específica del sexo.

La gónada produce la hormona específica del sexo. El sexo de las células gonadales que la producen, es genéticamente determinado, como el de todas las células del organismo. Pero, por otra parte, la diferenciación fenotípica, femenina o masculina, de los órganos y tejidos está bajo la dependencia de las hormonas gonadales específicas del sexo.

El organismo, considerado como un todo, se sirve de las hormonas gonadales específicas de cada uno de los dos sexos para la realización *fenotípica* de aquel sexo que ha sido determinado *genotípicamente* en el momento de la fecundación.

Son exactamente cuarenta años desde que adherimos al concepto del soma embrionario "asexual", al empeñarnos en dar mayor desarrollo a ideas semejantes anteriores de Steinach y de Tandler en Viena y de otros. No es el lugar para discutir las peripecias de este concepto. Pero eso sí, quiero dejar constancia de que de 1935 a 1939 varios eminentes investigadores como Dantchakoff, Ancel, Wolff, Willier y otros hasta llegaron a demostrar que por inyección de estrógeno o andrógeno en un huevo fecundado de gallina, la gónada embrionaria experimenta la influencia de la hormona sexual contraria: el testículo genético sufre la transformación parcial en ovario, y el ovario genético sufre la transformación parcial en testículo. Lo mismo demostraron Humphrey y otros para los anfibios.

En 1942 resumí, en la revista "Ciencia" (México), los datos pertinentes a este apasionante problema del papel que en la evolución del ser corresponde a la determinación genética del sexo por una parte, a la diferenciación fenotípica por otra parte. Con el cigoto que ha resultado de la unión del óvulo con el espermio ya está determinado el sexo de la gónada. Pero, en seguida, es la gónada la que asume el papel del centro de la potencia hormonal específica del sexo, sirviéndose el organismo para la realización de sus fines de diferenciación fenotípica, de la hormona sexual masculina o

femenina. Ella es, en condiciones normales, omnipotente en cuanto a la diferenciación del sexo. Pero, en seguida, surgen como etapas evolutivas nuevos centros endocrinos específicos del sexo —la hipófisis y probablemente también el hipotálamo; pero la especificidad sexual de la hipófisis ha sido engendrada, a todo parecer, por la acción endocrina específica de la gónada.

En 1949, Kitty Ponse trató el problema de la diferenciación del sexo en un gran libro que quedará como clásico. La hipotencialidad o equipotencialidad —términos que son preferibles al de la asexualidad— del soma embrionario genéticamente ya determinado, es el problema céntrico del libro de Kitty Ponse. Y en 1950 tuvo lugar en París, bajo los auspicios del Centro Nacional para la Investigación Científica de Francia, una memorable reunión internacional para discutir los problemas de la diferenciación sexual en los vertebrados. Los más prominentes trabajadores en este campo, del mundo entero, participaron en esta reunión; a algunos de entre ellos mencionamos en la bibliografía. Pero todos los relatos han sido de importancia tal que lo más justo habría sido reproducir en la bibliografía todo el Índice de Materias del tomo que fue publicado por el Centro Nacional. Los relatos fueron publicados también en los números 3 y 4 de Archives d'Anatomie microscopique et de Morphologie expérimentale, 1950.

BIBLIOTECA NACIONAL  
SECCIÓN CHILENA

LA CONSTELACION CROMATINICA  
ESPECIFICA DEL SEXO

Por otra parte, un problema totalmente nuevo ha sido planteado en 1949, por el descubrimiento del "sex chromatin". El descubrimiento se debe a Barr y colaboradores en Gran Bretaña.

Estos investigadores enseñan un hecho de importancia suma: cada uno de los dos sexos está caracterizado por una distinta constelación *cromatínica* presente en las células nerviosas, una distribución de cromatina en el núcleo, en una forma que es *específica del sexo*. En seguida, se establece que esto vale para casi todos los órganos, y que la diferencia en la constelación cromatínica de las células del soma ya está presente *antes* de producirse la diferenciación gonadal. La constelación cromatínica específica del sexo es patrimonio hereditario, independiente de la hormona específica del sexo.

Otros investigadores, y entre ellos nuestro eminente colega Coutts y sus colaboradores, comunican en 1957 que por la constelación cromatínica de las células presentes en el líquido amniótico hasta se puede pronosticar el sexo del embrión.

Hay en todo eso otro hecho sorprendente: la constelación cromatínica femenina se encuentra no en la totalidad de las células de los tejidos del sexo femenino sino sólo en más o menos 70 por ciento de las células; y esta constelación cromatínica femenina se encuentra también en unos 5 por ciento de las células de los tejidos del sexo masculino. Desde el punto de vista cromatínico todo hombre es hasta cierto grado también femenino, y toda mujer hasta cierto grado masculina. Tendremos que volver a este mismo problema de intersexualidad al discutir los modernos conocimientos sobre las hormonas gonadales de ambos sexos presentes en el mismo organismo.

Los nuevos, verdaderamente brillantes hallazgos que debemos a Barr y a quienes continuaron su labor, la demostración de que las células somáticas tienen desde el principio una constelación cromatínica específica del sexo, genéticamente determinada, se aparean con el hecho de la bipotencialidad o equipotencialidad del soma que se feminiza o masculiniza por la hormona específica del sexo. Los nuevos hallazgos tendrán que repercutir en todo nuestro pensamiento, e incluso en nuestra experimentación, sobre la evolución fenotípica normal o patológica del sexo.

LA ENDOCRINOLOGIA SEXUAL  
EN LA CLINICA

Una complejidad extraordinaria que se nos presenta, y que ha reemplazado los anteriores conceptos simplistas sobre las gónadas como factores que influyen en la formación y en el mantenimiento de los caracteres sexuales: una glándula endocrina encerrada en la gónoda misma, al lado de la glándula reproductora; una glándula endocrina la cual por sus hormonas específicas del sexo, feminiza y masculiniza; hermafroditismo por la acción simultánea de las hormonas específicas del sexo, en el mismo organismo; la hipófisis y sus gonadotrofinas, y las hay no menos que tres, que son los instrumentos químicos indispensables para el funcionamiento rítmico de las gónadas; y las gónadas por su parte influyen en la función gonadotrófica de la hipófisis; la hipófisis, órgano tan fundamental y prepotente en la dinámica fun-

cional endocrina —ya no primer motor de la sexualidad sino anexo glandular del hipotálamo; el complejo sexual neuroendocrino puesto en contacto con el sistema nervioso central, con el ambiente externo.

Y la glándula sexual endocrina se ensancha: también las cápsulas suprarrenales producen las hormonas específicas del sexo, tanto andrógenos como estrógenos; y en la preñez no es sólo el ovario que produce las dos hormonas ováricas sino también la placenta, y ésta hasta se encarga de producir hormonas gonadotróficas.

Un *Complejo Sexual Neuroendocrino*, de amplia ramificación en el organismo mismo y sobrepasando los límites del individuo, a través del sistema nervioso central.

Y por otra parte, el soma equipotencial sujeto a la feminización y masculinización por la acción de las hormonas gonadales, pero soma caracterizado por una constelación cromatínica también específica del sexo y que es genéticamente dada.

En la evolución histórica de la endocrinología sexual, y en cada una de las fases sucesivas de esta evolución, la clínica se enriquece. La reacción de embarazo que se debe a Aschheim y Zondek; los conocimientos sobre la condición de la mucosa vaginal en las distintas fases del ciclo, y el método del frote vaginal, aplicado a la mujer —del cobayo, de la rata, del ratón en el laboratorio, a la mujer en la clínica; los nuevos conocimientos sobre la virilización por tumores de la suprarrenal y del ovario; sobre el origen de los fenómenos de intersexualidad en la cual se llega a una

clasificación de un dinamismo estupendo. En el “Espectro Sexual” que el Presidente de la Sección de Endocrinología de la Sociedad Real de Medicina de Londres ofrece en octubre de 1957 en su Discurso Presidencial, hay ¡entre hombre y mujer normal, no menos que quince etapas intersexuales, cada una de ellas clínicamente bien delineada!

Uno de los clásicos de la clínica sexual de la primera mitad del siglo, que disponía de una amplísima visión en trastornos sexuales de orden físico y psíquico —me refiero a Magnus Hirschfeld en Berlín— enseñaba que todo hombre o mujer es bisexual: no hombre o mujer, sino cierto porcentaje de hombre y cierto porcentaje de mujer, juntos en el mismo cuerpo.

Entonces tal concepto, basado exclusivamente en la observación clínica, parecía muy atrevido. Pero hoy sabemos que producen tanto estrógeno como andrógeno no sólo la cápsula suprarrenal; también el ovario y el testículo son capaces de producir hormonas del sexo opuesto, en todo caso, en ciertas condiciones experimentales y patológicas.

Algo como un concepto de *intersexualidad hormonal* de todo hombre y mujer: ni ciento por ciento hombre, ni ciento por ciento mujer. Concepto intersexual-dialéctico, si se quiere: diferencia y semejanza, distancia y proximidad; equilibrio dinámico entre los dos sexos en el mismo cuerpo, equilibrio cambiante que hasta cierto grado es también función de la edad.

Y tuvimos que dejar constancia del hecho de que un semejante concepto de intersexualidad de hombre y mujer

como *estado* normal, es válido también desde el punto de vista cromatínico.

¡Qué satisfacción habría sido para Magnus Hirschfeld, muerto ya hace veinticinco años, si hubiera podido saber que su extraordinaria visión basada en observaciones clínicas está en pleno acuerdo con los nuevos conocimientos tanto sobre la intersexualidad hormonal como sobre la intersexualidad cromatínica!

BIBLIOTECA NACIONAL  
SECCIÓN CHILENA

LA QUÍMICA DE LAS HORMONAS  
SEXUALES

En ningún otro campo de la endocrinología sexual el problema de la “proximidad” y “distancia” biológica entre los dos sexos se reveló ser tan real como en la química de las hormonas sexuales. Y esta química de las hormonas gonadales que tanta importancia ha adquirido para la clínica está íntimamente ligada, en sus mismos comienzos, con los estudios biológicos en los animales del laboratorio.

En 1917 Stockard y Papanicolau, de Cornell University en New York, suizo el uno, griego el otro, dilucidan el ciclo sexual en el cobayo; en 1922 Long y Evans, de University of California en Berkeley, describen el ciclo sexual en la rata; en 1924 Allen y colaboradores, de Yale University, lo describen en el ratón. Las distintas fases del ciclo ovárico repercuten en la mucosa vaginal. En la fase folicular

se produce la queratinización de la mucosa vaginal —punto culminante del *estro*. El simple frote vaginal permite captarlo. Y ya en 1923 Allen y Doisy inyectan líquido folicular de diversos animales bajo la piel de ratones y ratas castradas; independientemente de ellos y en el mismo año Courrier en Estrasburgo lo hace en el cobayo y el hurón. Se produce el estro vaginal. Es el descubrimiento de la sustancia estrógena, la *foliculina*, como la bautiza Courrier que demuestra que está presente también en el líquido folicular de la mujer. La “Unidad-Ratón” será la medida del estrógeno. Así se ha inaugurado la química de las hormonas sexuales.

Pronto se descubre una rica fuente de estrógeno en la orina de la mujer embarazada. Aún mucho más rica es la orina de la yegua preñada como lo descubre Zondek en 1931. Con mi alumno el químico Poch seguimos en Concepción el camino indicado por Zondek, lo que, por cierto, es sólo de interés local, nacional.

Muchos investigadores están ahora detrás de la estructura química del estrógeno. En 1932 Butenandt, joven químico en Heidelberg, pone el punto sobre la *i*: el estrógeno de la orina es un ciclopentenofenantreno; el colesterol es, en el organismo, el prototipo de este grupo de sustancias.

Se conoce en primer lugar, la estrona. En 1933 los químicos alcanzan a transformarla en estradiol que es varias veces más activa que ella. El estradiol —artificio químico— ideado y ejecutado por una bioquímica “imaginaria”. Pero en seguida, en 1935, se revela la presencia del estradiol en

el ovario: el estrógeno vislumbrado primero como artificio es el estrógeno verdadero, estrógeno *par excellence*.

Es esta la auténtica historia de nuestro saber sobre el estradiol: la ciencia experimental, contemplativa e imaginaria, se adelanta al saber de la realidad orgánica y verdadera. Y algo semejante sucederá con la hormona andrógena. Primero, en 1931, se conoce la androsterona. En el laboratorio se la transforma en sustancias mucho más activas. También extractos testiculares son mucho más activos que la androsterona. Así se comienza a buscar otro andrógeno natural y al fin, en 1935, el grupo de Laqueur en Amsterdam encuentra en el testículo la testosterona.

Estradiol y testosterona. Lo femenino y lo masculino, reducidos a fórmulas químicas, y tan semejantes entre sí —para el profano. Pronto los químicos Butenandt, Slotta y otros darán a conocer también la fórmula de la hormona del cuerpo lúteo, la progesterona. Ella también es un ciclo-penteno-fenantreno. Ya dijimos que el colesterol es, en el organismo, el prototipo de estas sustancias. Se las bautiza adecuadamente como *esteroides*.

Esteroides: nombre hoy día genérico. Porque son esteroides también las hormonas suprarrenales, pero también los ácidos biliares. Son esteroides también muchas sustancias presentes en las plantas. Estas son fuente importante en la moderna industria de las hormonas gonadales; el precio de la progesterona descende estrepitosamente de cincuenta dólares por gramo a sólo cincuenta centavos, después de haberse encontrado, en la selva virgen mexicana, una

planta tuberosa que permite la fácil síntesis de la progesterona. Y operaciones químicas sintéticas que en el laboratorio exigen trabajo inmenso se encargan, en la industria, a los bacterios que las realizan sigilosamente por sus fermentos.

No podemos imaginarnos la clínica moderna sin las hormonas sexuales —sin estradiol, sin progesterona, sin testosterona. Y en eso ¡qué papel formidable cupo a la simple esterificación del estradiol y de la testosterona! Las hormonas esterificadas al ser inyectadas se absorben más lentamente que las hormonas libres, y así se les permite actuar de modo más prolongado. Hasta se llega, muy recientemente, a un derivado esterificado de la progesterona, de acción también prolongada; se llega a este derivado esterificado, por un rodeo químico, transformando la progesterona primero en un alcohol.

La química sintética se empeña también en ensalzar la actividad de los esteroides gonadales, por diversos cambios estructurales. Se sintetizan los esteroides llamados halogenados, campo en el cual se ha distinguido en especial Fried del Squibb Institute for Medical Research en Estados Unidos; la halogenación sirve de protección contra la inactivación del esteroide en el hígado como lo enseñan experimentos realizados en nuestro Instituto. Djerassi, Rosenkranz y colaboradores sintetizan también la 19-nor-progesterona, o progesterona a la cual se ha privado de su grupo metilo en posición C-19; la 19-nor-progesterona es cinco a diez veces más activa que la progesterona natural. Y hay también una

19-nor-testosterona. En vez de la progesterona, que es el gestágeno natural, un *hipergestágeno*; en vez de la testosterona, que es el andrógeno natural, un *hiperandrógeno*. Y es de interés apasionante el hecho de que el aumento de la actividad de la 19-nor-progesterona obedece a otro mecanismo que en caso de halogenación: la 19-nor-progesterona se inactiva en el hígado en forma igual que la progesterona, como lo demostramos en colaboración con la Sra. Girardi y los señores Iglesias y Jadrijevic.

Y al quedarse admirado de la labor del químico, uno no puede menos que plantear una cuestión muy delicada: ¿por qué la Naturaleza no supo poner al servicio de los mamíferos los hipergestágenos e hiperandrógenos? Es una cuestión sí muy delicada, pero también muy bien motivada por el hecho de no haber faltado a la Naturaleza la sabiduría de sintetizar otros esteroides sin metilo en C-19 como el estradiol. Y hasta se ha demostrado que el ovario, aún *in vitro*, es capaz de transformar la testosterona en estradiol lo que significa pérdida del metilo C-19.

Supo el hombre cambiar la progesterona en 19-nor-progesterona; lo supo a través de su bioquímica imaginaria. Supo el hombre también poner en las manos del clínico el stilbestrol y otros estrógenos artificiales semejantes.

Butenandt, Ruzicka, Doisy, Slotka, Kendall, Reichstein, Marrian, Shoppee, Miescher, Wettstein, Dodds, Callow, Dobriner, y más recientemente el joven Djerassi, Zaffaroni, Dorfman y muchos otros son los químicos que merecen la gratitud de los clínicos —y de los pacientes.

NUEVOS CAMINOS EN LA TRANSPLAN-  
TACION DE LAS GONADAS

Hemos destacado el gran papel que cupo a la transplanta-  
ción de las gónadas en la historia de la endocrinología. Bas-  
ta recordarse de los experimentos clásicos en aves: de Ber-  
thold en el siglo pasado, de Pézard, Goodale y otros, en  
nuestro siglo. La acción hormonal gonadal *específica del*  
*sexo* también en mamíferos se debe en primer lugar al mé-  
todo de transplatación en los experimentos de Steinach;  
de Sand, y en seguida de nuestro grupo primero en Estonia  
y en seguida en Chile (cap. III).

No es de asombrarse que la transplatación gonadal para  
fines clínicos entusiasmó, así hace unos treinta y cinco años,  
a muchos investigadores y cirujanos.

Sin embargo, la transplatación gonadal no dio el resul-  
tado anhelado por el clínico. Este resultado negativo se debe

al hecho de que la gónada transplantada de un individuo a otro (la llamada homotransplatación), o de una especie a otra (la llamada heterotransplatación) no se enraiga, sino se absorbe, con mayor o menor rapidez. En la homotransplatación la gónada prende bien sólo si se hace en cepas especialmente seleccionadas, por cruzamiento repetido entre animales de la misma cría —procedimiento al cual hoy se recurre tan ampliamente en el laboratorio. Pero es evidente que en la clínica humana estamos muy, muy lejos de semejante situación.

Así se entiende que la clínica muy pronto dejó de lado la transplatación gonadal, y con tanta mayor razón práctica ya que mientras tanto la química puso en las manos del clínico las hormonas gonadales químicamente puras y aún en forma de substancias más activas que los esteroides gonadales naturales.

Empero, y por otra parte, estos empeños clínicos aunque infructuosos insinuaron estudios experimentales los que llevaron paulatinamente a conocimientos de importancia suma.

Se había originado la idea de conservar órganos fuera del organismo para los fines de la transplatación. Todos se recordarán de las tentativas hechas en su tiempo por Carrel con el riñón o con la pared arterial, conservados sobre hielo. Zondek y Wolff transplantaron ovario humano conservado durante cinco días a 12°C bajo cero. Creían ellos que tal ovario se arraigaba para permanecer activo en sen-

tido endocrino durante algún tiempo; pero muy pronto ellos mismos se dieron cuenta de que tal ovario no sobrevive.

Nuestros propios estudios con la transplatación del ovario del cobayo conservado a temperaturas más bajas que cero siempre dieron resultados negativos. Estos últimos resultados fueron en nuestros estudios tanto más impresionantes ya que tuvimos pleno éxito con ovarios conservados a temperaturas superiores a cero. Hasta tuvimos éxito con ovarios conservados a temperaturas de 1 a 3°C durante 16 días, y a temperatura de pieza durante 11 días. La acción endocrina en uno de estos casos la observamos durante dos años enteros después de la transplatación comprobando por el examen microscópico la conservación del injerto ovárico en plena acción folicular. Hasta tuvimos éxito con ovarios conservados parcialmente desecados, es decir, en los cuales habíamos causado pérdida de parte de su agua.

Como ya mencionamos, el interés por la transplatación ovárica tuvo que disminuir ante las magníficas posibilidades clínicas que ofrecía el gran desarrollo de la química de las hormonas, por una parte, y en especial la falla de la transplatación de un individuo al otro (homotransplatación). Sin embargo, nuestros estudios con la transplatación de ovarios conservados a diversas temperaturas no fueron en vano: contribuyeron, y creo que aún considerablemente, al desarrollo de un ramo de la medicina experimental que últimamente llegó a su auge.

Cuando nos convencimos que ovarios conservados a temperaturas abajo de cero no se arraigan, mientras que se

arraigan los que conservamos a temperaturas encima de cero, procedimos, en Concepción, en colaboración con mi ayudante químico Veshniakov, al estudio del metabolismo comparativo de estos dos tipos de ovarios conservados. Nos servimos del célebre dispositivo de Warburg que permite medir el consumo de oxígeno de pequeñas cantidades de tejido. Nos convencimos que el ovario conservado a temperaturas encima de cero continúa respirando durante varios días y hasta una semana; el ovario conservado a temperaturas abajo de cero durante sólo 30 minutos, y al ser devuelto a la temperatura del cuerpo, consume cantidades mucho más pequeñas de oxígeno y cesa totalmente de respirar cuando el ovario normal continúa todavía consumiendo oxígeno; el ovario conservado ha muerto prematuramente. Otros experimentos nos enseñaron que tal ovario se comporta algo igual a un ovario muerto por trituración.

Pues bien, el estudio de estos problemas entró muy recientemente en una nueva fase cuando varios investigadores como el suizo Luyet en Estados Unidos, Rostand en Francia, Parkes y sus colaboradores Miss Smith y otros, descubrieron que la conservación de órganos y tejidos, e incluso de organismos enteros a temperaturas más bajas que cero, se hace posible al agregar al líquido en el cual están suspendidos, ciertas sustancias. Una de estas sustancias es simplemente la glicerina. Para tomar sólo un ejemplo de entre los experimentos realizados por Parkes, Smith y Polge: el ovario de la rata que sucumbe al ser expuesto durante pocos minutos a unos pocos grados abajo de cero, sobrevive

en presencia de glicerina durante dos años a  $190^{\circ}$  bajo cero y se lo puede transplantar con éxito. Lo mismo vale para la conservación de espermatozoides. Los mismos métodos se aplicaron recientemente con éxito en la conservación de la sangre. Así investigadores norteamericanos conservaron sangre a  $93^{\circ}\text{C}$  bajo cero durante seis meses, agregando dextrosa o lactosa, y quedándose intactos los glóbulos rojos; la sangre se utilizó con éxito para la transfusión. Resultados casi fantásticos se obtuvieron en la conservación de espermios. Al resumir estos resultados Hammond de la Universidad de Cambridge, uno de los maestros británicos en endocrinología aplicada a la ganadería, cuenta de experimentos que se hicieron con espermios guardados con glicerina a  $79^{\circ}\text{C}$  bajo cero. El material fue enviado por avión de Cambridge al Africa del Sur para ser usado con éxito hasta seis meses después. Pero ya ha sido establecido de que los espermios se conservan vivos durante tres años.

Así son a veces los caminos de la investigación experimental: en busca de lo útil se llega primero a lo inútil, y de éste inesperadamente a otro aspecto útil y totalmente nuevo. . . En Londres ya tuvieron lugar varias importantes reuniones internacionales, bajo la presidencia de Parkes, para discutir posibilidades prácticas y las aplicaciones de la conservación de órganos y tejidos a bajas temperaturas.

Interesará al médico también el hecho de que se hicieron progresos experimentales muy notables en la superación de la dificultad que ofrece la homotransplatación. Se debe a los investigadores ingleses Medawar, Billingham y

colaboradores el conocimiento de que las dificultades son de orden inmunológico, y de que se puede vencer la resistencia contra el prendimiento con sencillas técnicas tendientes a crear condiciones inmunológicas apropiadas, como por ejemplo la inyección en el receptor, antes de nacer, de una suspensión de bazo de la especie donadora. Siviéndose de esta técnica varios investigadores como Martínez, Krohn y otros obtuvieron pleno éxito con la homotransplatación del ovario. Así por ejemplo Krohn hizo el injerto del ovario de una cepa pigmentada (C3H) en hembra de una cepa albina (A), obteniendo del cruzamiento de esta hembra albina (A) con macho albino (A) una cría de siete, todos pigmentados (C3H).

Otro nuevo método de homo y aún de heterotransplatación se debe a Sturgis y Castellanos en Estados Unidos. Ellos se sirven de pequeños recipientes, o "cámaras", de material poroso en los cuales se coloca 20 a 40 fragmentos de ovario; los poros son suficientemente grandes para permitir el paso de sustancias químicas, incluso de proteínas y gonadotrofinas, pero no de leucocitos u otras células. Los recipientes se implantan entre la pared abdominal muscular y el peritoneo. El tejido ovárico queda intacto y funcional durante varios meses, aun cuando se trata de ovario humano en macacus rhesus castrado, como lo demuestra la queratinización vaginal y el estado del endometrio. Tengo la impresión de que el método es una especie de cultivo de tejido en el organismo mismo, fuera del alcance inmunológico adverso. Los autores lo aplicaron en tres casos de insu-

ficiencia ovárica ("ovarian dysgenesis"), de 14 a 15 años de edad. Hubo indudablemente función hormonal ovárica, atestiguada por la queratinización de la vagina, y en uno de los tres casos aun cierto desarrollo mamario y aparición de pelo pubiano. Pero desde un punto de vista clínico los resultados eran, a todo parecer, más bien modestos.

Así es cierto que se hicieron últimamente grandes progresos en la transplatación gonadal. Pero no parece probable que la transplatación ganará terreno ante la competencia por parte de la administración hormonal. Sin embargo, es justo reconocer que el gran empeño que se hizo en la transplatación gonadal tuvo resultados de interés científico inmediato y sumo, y para el futuro tal vez también de importancia práctica.

BIBLIOTECA NACIONAL  
SECCIÓN CHILENA

ANTAGONISMO DE LAS HORMONAS  
SEXUALES

Al empeñarnos en dar un cuadro de la evolución de la endocrinología sexual a través del medio siglo pasado y del papel que le cupo en la clínica, no podemos pasar por encima de uno de los problemas parciales pertinentes que encontró su asiento definitivo sólo al disponer, tanto el laboratorio como la clínica, de hormonas ya químicamente puras o sintéticas. Me refiero al problema del *antagonismo* de las hormonas sexuales.

Steinach ha sido el primero en hablar, en 1919, del “antagonismo de las hormonas sexuales”. Opinaba él que tal antagonismo se manifiesta en dos aspectos distintos: (a) resistencia de la gónada *in situ* contra el prendimiento del injerto de una gónada del otro sexo, y (b) acción inhibidora de la hormona específica del otro sexo sobre tejidos cuyo

crecimiento es estimulado por la hormona específica del propio sexo. *En esta forma estricta* la noción del antagonismo en su doble aspecto no está de acuerdo con los nuevos conocimientos.

En cuanto a (a), ya sabemos que en ciertas condiciones experimentales se consigue la "convivencia" de ovario y testículo en el mismo organismo como ha sido demostrado por Steinach mismo y por Sand, y como ha sido comprobado por Moore, Lipschutz y otros (véase cap. III). La resistencia, en cuanto se presenta, no es específica del sexo; se trata según toda evidencia, de las condiciones prehipofisarias gonadotróficas las que no siempre permiten, en el animal intacto, el prendimiento de un injerto gonadal. Tanto el ovario agregado a los dos testículos intactos *in situ*, como a los dos ovarios *in situ*, tiene menores expectativas de prendimiento y de funcionamiento.

En cuanto a (b), es un hecho definitivamente establecido que la hormona estrógena inhibe el crecimiento de los espolones del gallo; inhibe también la evolución del plumaje característico del macho. Estos caracteres del gallo no deben su desarrollo a la acción estimulante de la testosterona, y están presentes en forma casi igual también en el capón. Si, por una parte, es efectivo que la hormona específica del otro sexo tiene acción inhibidora sobre el plumaje y los espolones, consta por otra parte que se trata, en nuestros ejemplos, de una inhibición del crecimiento de tejidos que *no* son estimulados en su crecimiento por la hormona del propio sexo, en contrariedad con lo que opinaba Steinach.

Queremos anotar varios puntos de interés histórico. Ya en 1901 el biólogo Herbst, en un amplio resumen sobre los *Estímulos Formativos en la Ontogénesis de los Animales*, había insistido en la facultad inhibidora, o “negativa” como dijo él, propia a las hormonas gonadales aparte de su facultad estimulante. Al contrario, dos décadas después Moore, notable investigador norteamericano, ahora ya difunto, se opone enfáticamente a la idea de una acción inhibidora de hormonas. La inducción del plumaje femenino no sería “inhibición de plumaje de gallo”, sino “estimulación de plumaje de gallina”. Admitamos que es algo como una disputa terminológica, aunque el plumaje de la gallina es tanto en su peso como en su “significado biológico” darwiniano “menos” que el plumaje del gallo. Y en la inhibición del crecimiento de los espolones por el estrógeno la acción inhibidora de la hormona ya se manifiesta con toda claridad.

Se desprende de estos datos que la idea de un antagonismo hormonal específico sexual como lo entendía Steinach en (a) no es efectivo, pero que es efectiva la acción inhibidora de las hormonas sobre el crecimiento de tejidos, aunque no en la forma como lo sugería Steinach en (b). Paulatinamente llegamos a un concepto de un antagonismo hormonal específico sexual en otro sentido que se pensaba al principio: antagonismo en sentido de supresión de la acción de la hormona gonadal de un sexo por la hormona gonadal del otro sexo.

Los experimentos con transplatación ovárica en machos, con intervención simultánea en el testículo, que en los años

1923 a 1925 pude realizar con mis colaboradores Voss y otros en Estonia, dieron, así lo creo, la prueba definitiva de que existe tal antagonismo entre la hormona sexual femenina y masculina.

En nuestros experimentos tuvimos que convencernos de que en la presencia simultánea de tejido testicular y ovárico, ambos en pleno desarrollo, puede fallar la función endocrina del uno o del otro. Vimos, treinticinco años ha, que el ovario injertado que estimula el aparato mamario, no siempre permite a la hormona masculinizante, presente al juzgar por el aspecto del tejido testicular, de ejercer su acción estimulante sobre el pene y las vesículas seminales; y vimos también que el testículo al masculinizar en forma normal los órganos respectivos, no siempre permite al ovario injertado y bien desarrollado, de ejercer su acción estimulante sobre el aparato mamario. Basta castrar al animal, es decir, retirar los testículos, para que en pocos días más, se haga visible la transformación femenina del aparato mamario. Es así que nos dijimos que la hormona gonadal puede ser inhibida en su acción por la hormona gonadal del otro sexo.

Estos estudios tomaron un nuevo rumbo cuando la química puso en manos del investigador las hormonas gonadales químicamente puras. Hoy sabemos que diversas acciones del *estrógeno* pueden ser contrarrestadas por el *andrógeno*. Tal vez lo más espectacular desde un punto de vista clínico ha sido el experimento de Lacassagne del año 1939 en el cual la evolución del adenocarcinoma en cierta cepa del ratón dependiente del estrógeno, se inhibe por la

administración del propionato de testosterona. En seguida el andrógeno fue aplicado en la terapia del cáncer mamario en la mujer, es verdad, sin que los resultados hayan sido, hasta ahora, muy satisfactorios.

Mayor brillo clínico ofrece el antagonismo hormonal en el tratamiento del cáncer prostático con estrógeno, método clásico introducido en 1942 por Huggins. La evolución del cáncer prostático y en especial la evolución de las metástasis, se detiene, aunque sólo transitoriamente, al hacer la orquidectomía; pero del mismo modo actúa también el estrógeno —según todo parecer, al antagonizar la acción del andrógeno producido por el testículo o la suprarrenal.

El antagonismo de las hormonas sexuales se nos presenta también en las interrelaciones entre *estrógeno* y *progesterona*, sin perjuicio para el hecho del sinergismo de las dos hormonas ováricas en la evolución de la mucosa uterina de preñez y de la glándula mamaria de lactancia. Para el clínico el cuadro más impresionante del juego antagónico entre estrógeno y progesterona lo ofrece un experimento de laboratorio que se debe a nuestro grupo en Santiago.

El investigador norteamericano W. O. Nelson descubrió en 1937 que por la administración prolongada de estrógeno se provoca en la cobaya fibromiomas uterinos. Independientemente de estos hallazgos demostramos, en marzo de 1938, en colaboración con el Dr. R. Iglesias, que se puede provocar por el mismo método también múltiples fibromas o fibromiomas abdominales extrauterinos. ¡Era mucha suerte la que tuvimos! Por otra parte, establecimos que la produc-

ción de estos tumores es inhibida si se administra simultáneamente con el estrógeno también la progesterona. Estos experimentos realizados en gran escala desde 1937 en nuestro Instituto en colaboración con Iglesias, Vargas, Murillo y muchos otros, han servido de punto de partida para amplios estudios sobre las condiciones químico-estructurales de los esteroides en la terapia del cáncer.

Es cierto que los resultados clínicos revelan que el problema del tratamiento hormonal del cáncer es de complejidad mucho mayor que se había podido pensar al comienzo. Pero el progreso en este campo presupone la participación del experimentador.

El antagonismo entre estrógeno y progesterona ofrece gran interés clínico también en el nuevo capítulo de *Planned Parenthood*, o reproducción dirigida. Ya desde hace tiempo se conoce el hecho de que la progesterona inhibe la luteinización, es decir, la formación del cuerpo lúteo. Nuestro Instituto ha dedicado, desde 1946, largos estudios al problema de la acción antiluteinizante de varias hormonas esteroideas. Se estableció que la amplia luteinización que se provoca con grandes cantidades de estrógeno, se la puede prevenir si simultáneamente se administra progesterona. Es un juego antagónico entre estrógeno y progesterona por el cual se controla la función gonadotrófica del complejo hipotalámico-prehipofisario. Es decir: la acción antagónica de la progesterona no es acción directa sobre el ovario. Lo demuestra un experimento realizado por Iglesias y Rojas en 1950: la implantación de un comprimido de progeste-

rona en el ovario mismo no impide su luteinización, mientras que la luteinización es inhibida por un comprimido de progesterona implantado bajo la piel.

Hemos estudiado hasta ahora la acción antiluteinizante de una treintena de distintos esteroides, incluso de los hipergestágenos. Estos estudios, realizados en colaboración con la Dra. E. Mardones y muchos otros, adquieren interés práctico por ser la acción antiluteinizante relacionada con la acción *antiovulatoria*: ovulación y luteinización son ambas el efecto de la misma hormona gonadotrófica. El interés práctico de semejantes estudios ha sido revelado en especial por la admirable labor experimental y clínica de Pincus y colaboradores en Estados Unidos: administración bucal de esteroides antiovulatorios para la regulación de la reproducción. Y nos complace decir que el Population Council, renombrada fundación norteamericana que presta su interés al problema de Planned Parenthood, ha puesto sus amplios fondos a disposición también de nuestro Instituto, y esperamos que así podremos contribuir a resolver algunos problemas pertinentes.

Es verdad que las relaciones ovárico-prehipofisarias y su dependencia del juego antagónico entre estrógeno y progesterona son de suma complejidad. Por una parte, como hemos visto, parece que el ciclo ovárico obedece al juego enlazado de las dos hormonas producidas sucesivamente por el ovario. Sin embargo, y por otra parte, el desarrollo de la decidua que depende de la progesterona, puede ser inhibido por la acción antagónica del estrógeno (Hisaw).

## HORMONAS GONADALES Y CÁNCER

Mencionamos, en varias ocasiones, el uso que se hizo, del antagonismo de las hormonas sexuales, en tentativas terapéuticas en cáncer. En estas tentativas terapéuticas casi todo es todavía tanteo. Sin embargo, las hormonas, y en especial las hormonas gonadales e hipofisarias, han adquirido importancia suma en el problema del origen del cáncer.

Ya que estoy colaborando en el campo de hormonas y cáncer desde tantos años, me permitiré referirme a algunos recuerdos personales que pueden servir de puntos de referencia al discutir el problema de hormonas gonadales e hipofisarias en relación con cáncer.

Era lógico plantear la cuestión de si sería posible provocar crecimiento epitelial atípico con una hormona como el estrógeno, hormona capaz de determinar en el corto

plazo de unas 36 a 48 horas la transformación del epitelio cúbico de la mucosa vaginal, en un epitelio malpighiano, con queratinización de las capas superiores. Los primeros experimentos en este campo se hicieron por Lacassagne ya en 1932 y varios otros investigadores. Ellos alcanzaron a provocar crecimiento atípico, tumoral y canceroso, del útero y de las glándulas mamarias en diversas especies, administrando estrógeno. El problema, y el camino emprendido por los investigadores, me atraían. Sin embargo, tenía yo el sentimiento —con razón o sin ella— de que las cantidades de estrógeno usadas por los experimentadores estaban muy por encima de las que actúan en condiciones fisiológicas y aún patológicas. Sí, deseaba estudiar el problema del cáncer en relación con las hormonas sexuales; pero con antecedentes menos artificiosos. Me faltaba la imaginación, y la imaginación de los otros la miraba en aquel entonces con desconfianza; los interesantes resultados referidos no eran suficientes para entusiasmarme.

Sin embargo, en el mes de abril de 1936 hice, inesperadamente, una observación que me indicó un nuevo camino para el estudio del problema de los tumores en relación con hormonas, y esta observación determinó en forma definitiva el rumbo de mi labor de investigador experimental para el resto de mi vida. Pero antes de hablar sobre lo de abril de 1936, tengo que contarles sobre cosas muy anteriores.

Estaba estudiando en años anteriores el comportamiento de las gónadas al disminuir su masa en el organismo, las

reacciones llamadas compensadoras, de gran interés tanto para la fisiología, como para la patología. Nuestros estudios estaban relacionados con los problemas fundamentales de la endocrinología sexual a los cuales ya me he referido: la glándula intersticial del testículo, la ley de la constancia numérica folicular, los factores internos extragonadales determinantes del desarrollo gonadal. En el curso de estos estudios disminuimos la masa testicular u ovárica dejando sólo un fragmento de ella en el organismo. En los fragmentos se presentaban a veces irregularidades inesperadas. Así en el fragmento testicular intraabdominal del cobayo los islotes de la glándula intersticial ubicados entre los tubos seminíferos degenerados, se veían en forma de grandes nódulos; en el fragmento ovárico en la gata se presentó una vez un quiste luteico. Entonces, hace ahora treinta y cinco años, no pudimos imaginarnos que estas irregularidades denotaban un trastorno experimental de las interrelaciones ovárico-prehipofisarias.

Lo que entonces me interesaba era la cuestión de si el tejido intersticial presente en un pequeño fragmento testicular es capaz de suplir a la masa intersticial de los dos testículos. Nos convencimos que tal fragmento testicular con tubos seminíferos degenerados, pero con los islotes intersticiales intactos, aun cuando pesa no más que pocos miligramos, no más que 1 por ciento de lo que pesan en el cobayo los dos testículos juntos, produce todavía andrógeno suficiente para mantener en estado normal el pene, la próstata y las vesículas seminales. Las magníficas preparaciones

microscópicas hechas por mi colaborador en histología, ya difunto, el Profesor Karl Wagner —las guardo hasta hoy— las mostraba en el año 1920 ó 1921 al Profesor de Anatomía Patológica, el Dr. Ucke, mi Colega en la Facultad, ahora también ya difunto. El anátomo-patólogo miró las preparaciones con mucho interés y aprecio y me dio su opinión franca y —*demoledora para mí*: “Colega, me dijo, esto ya no es el tejido intersticial normal detrás del cual Ud. está andando; esto es *tumoral*”. Golpe tremendo para mí, porque era mi esperanza, y anhelo, encontrar en estos fragmentos llanamente el tejido intersticial endocrino, responsable de la masculinización normal y comprobar así el concepto de Bouin. Y se revelaba que ya no era verdadero tejido testicular intersticial endocrino, sino tejido despreciable —¡tumoral!

Este primer hallazgo de una respuesta tumoral experimental por parte del testículo, era para mí, hace casi cuarenta años, algo como derrota. Pero treinta años después, en mi libro sobre “Hormonas Esteroidales y Tumores” —*Steroid Hormones and Tumors*— que se publicó en Estados Unidos, las microfotografías de estas mismas preparaciones histológicas son ya las de ¡auténticos tumores funcionales de la glándula intersticial del testículo, auténticos tumores que había visto tantos años atrás, sin saber apreciarlos!...

Como me queda todavía algo de autocrítica quiero dar aquí la palabra a mi viejo amigo Mefistófeles, siempre y eternamente vivo:

*Que mérito y fortuna*

*Entre sí se enlazan,*

*Eso jamás se les ocurre*

*A los necios y los torpes.*

*Si en sus manos tuviesen*

*La piedra filosofal,*

*¡Ay, faltaría filósofo—*

*Para la piedra!*

Así en lo grande, y en lo pequeño —que era mi caso. Pero tal vez aún peor que eso: para poder continuar por otros quince años más como endocrinólogo, sin tumores y sin cáncer, tuve que “reprimir”, a la Freud, nuestros tumores experimentales testiculares funcionales, haciéndolos demorar en el subconsciente. Así llegó el mes de abril de 1936. Estaba examinando, en la tranquilidad de la noche, preparaciones microscópicas de úteros de cobayos con castración subtotal, o fragmentación ovárica. Ya estaba consciente de que los quistes ováricos luteicos y aún hemorrágicos, que aparecen en estas condiciones experimentales, denotan un trastorno de las relaciones ovárico-prehipofisarias, y que de ello resulta una hiperplasia quística glandular del endometrio, hasta con metrorragia. Al examinar tales úteros me encontré con el hecho de que el endometrio puede llegar a producir grandes pólipos; que las glándulas llegan a invadir el miometrio, casi alcanzando a la serosa; en medio del miometrio vi un quiste glandular lleno de digita-

ciones epiteliales provenientes de su propia pared. En el cuello uterino del mismo animal se me presentó un magnífico epitelioma.

Tuve que darme cuenta de que este crecimiento epitelial atípico, punto de partida del crecimiento tumoral, resultaba de un trastorno hormonal ovárico-prehipofisario denotado por el cuadro histológico que ofrece el ovario.

Era el comienzo de una nueva fase en toda mi propia vida —el estudio experimental del origen de los tumores a base de trastornos hormonales. . . Eran las 11 de la noche. Estaba solo en mi estudio; subí al segundo piso para despertar a mi señora y para participarle la grata nueva. . .

Poco tiempo después atracó en Talcahuano un buque en el cual iba de viaje a Estados Unidos mi viejo amigo el gran ginecólogo Ludwig Fraenkel, descubridor de la función endocrina del cuerpo lúteo. Nos reunimos en la cubierta y nos constituimos con nuestras esposas, en un pequeño symposium científico. Mostré a Fraenkel nuestras microfotografías y le expuse los resultados. Fraenkel dijo con franqueza que los hallazgos son de mucha importancia y se quedó entusiasmado.

El 6 de junio de 1936 comuniqué los hallazgos en Santiago, en la nueva Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología, bajo un título algo “ablandado” —*Hiperplasia experimental del endometrio*—, para no chocar demasiado a mis colegas clínicos. El 16 de noviembre del mismo año los comuniqué en la Academia de Ciencias de París en cuyos Comptes Rendus ocupan las páginas 1025 y siguientes del

tomo 201, ya con un título más valiente: *Croissance atypique destructive*, etc.

Guardo la carta que me escribió el gran fisiólogo Housay al conocer nuestras publicaciones. Dice en esta carta: "Quedé muy impresionado. . . Ese tema es de porvenir seguro."

Hoy el capítulo de la tumorigénesis ovárica y extra-ovárica, basada en trastornos experimentales ovárico-prehipofisarios, ha alcanzado gran desarrollo. En eso, mucho se debe a un método casi estrafalario a la primera vista: se elimina un ovario y el otro se injerta en el bazo. Aplicamos este método por primera vez en enero de 1942, en colaboración con Ponce de León, en el cobayo. Independientemente de nosotros tal experimento se hizo en la rata por Biskind en Estados Unidos. En la rata pronto aparecen en el ovario intraesplénico tumores de células de granulosa, como lo descubrió Biskind. En el cobayo vimos luteomas; el tumor de granulosa se demora años en aparecer en el cobayo. El animal más adecuado para tales estudios es el ratón, como lo demostró Ming-Hsin Li en colaboración con Gardner en Estados Unidos. Al resumir muy recientemente, en el 7º Congreso Internacional del Cáncer, los conocimientos sobre la tumorigénesis ovárica relacionada con trastornos hormonales ovárico-prehipofisarios experimentales, tuve que anotar no menos que 18 fases por las cuales pasa el ovario en el proceso evolutivo hacia el tumor de células de granulosa. En estrecha dependencia de la función gonadotrófica prehipofisaria desviada, pasa el ovario por estas

18 fases en el curso de sólo un año que corresponde a treinta o cuarenta años en la vida de la mujer.

¡Qué cambio de horizonte al confrontar estos impresionantes datos sobre la dinámica evolutiva tumoral, con los que nos procura la patología estática descriptiva de los tumores!

Al establecer que trastornos hormonales ovárico-prehipofisarios pueden causar tumorigénesis no debemos olvidar nos de las relaciones de la hipófisis con el hipotálamo, y a través de éste con la corteza cerebral y el ambiente. En otras palabras: se nos plantea la cuestión de si factores ambientales-psíquicos pueden ser responsables de ciertas formas de tumorigénesis, tanto en el sexo femenino, como en el sexo masculino.

El grupo de Mühlbock ha establecido que en el ratón del laboratorio, animal por decirlo así "domesticado", aparecen al fin de la vida que en esta especie dura alrededor de dos años, profundos cambios ováricos. En seguida vimos, en nuestro Instituto, en la cobaya, a la edad de 4 y en especial de 5 y 6 años, ovario quístico y tumores uterinos u otros, espontáneos. En ratas hembras viejas se han observado notables cambios en la histología de la prehipófisis (Wolfe). Todo eso haría pensar que en animales envejecidos están en juego trastornos hormonales ovárico-prehipofisarios que incluso pueden ser tumorígenos. El clínico no desconocerá el interés que tales hallazgos ofrecen para la patología de la mujer de edad avanzada.

La noción de un trastorno hormonal ovárico-prehipofisario coincide con la noción del trastorno del *ritmo sexual*.

## EL SIGNIFICADO DEL RITMO SEXUAL

En el sexo *femenino* la noción de la *normalidad* es coincidente con la noción de un curso normal del ritmo sexual.

Disponemos hoy día de un sencillo experimento que evidencia que el ritmo sexual es un factor esencial que protege al organismo contra la acción tumorigena de la hormona estrógena. Como ya hemos mencionado (Cap. XIV), se puede provocar en la cobaya, por la administración prolongada del estrógeno, fibromas y fibromiomas uterinos, y extrauterinos abdominales. Pero si el estrógeno se administra en forma *intermitente*, es decir, *imitando el ritmo sexual*, los tumores no se presentan, aún en el caso de administrar cantidades varias veces mayores de las que se necesitan para provocar el fibroma abdominal. Son experimentos que hicimos en colaboración con los Drs. Vargas y Rodríguez.

Hay toda la razón para generalizar esta observación, al decir que la Naturaleza no habría podido hacer uso de los estrógenos en los mamíferos *si no hubiera recurrido al ritmo sexual*.

Todos los médicos conocen el hecho fundamental de que factores ambientales-psíquicos ejercen una profunda influencia sobre el ritmo sexual, en cuya dinámica participan ovario, hipófisis, hipotálamo, en acción e interacción encadenada. Y es justo suponer que factores ambientales-psíquicos capaces de causar trastornos del ritmo, con eso mismo serán capaces de causar también tumorigénesis en cuanto ella está bajo la dependencia de hormonas gonadales, o de un trastorno gonadal-hipofisario. Esto se refiere en primer lugar a tumores diríamos "ginecológicos", pero probablemente también a otros tumores.

Ya nos hemos referido a este tema en el capítulo anterior. Di expresión a estas ideas por primera vez en el relato sobre Cáncer y Hormonas que me ha correspondido hacer en el Congreso Internacional del Cáncer que en 1954 sesionó en Sao Paulo. Ha sido gran satisfacción para mí conocer, cuatro años después, en el Congreso Internacional del Cáncer en Londres, los resultados que obtuvo el grupo de Kavetsky en Kíev en ratones con cáncer mamario: trastornos nerviosos experimentales determinan en el ratón una aparición más precoz del cáncer mamario y su mayor frecuencia. Kavetsky y Turkevich hicieron uso, en sus experimentos en ratones, de los diversos métodos de reflejos condicionados y

causaron en sus animales una “neurosis” experimental. En cepas con cáncer mamario hereditario la frecuencia del cáncer aumenta en aquellos animales en los cuales se había producido la “neurosis”. Los tumores aparecen en estos animales también más tempranamente que en los otros. Fels en Buenos Aires alcanzó a aumentar la frecuencia de ciertos tumores ováricos en ratas que se deben a trastornos experimentales del ritmo sexual, al exponer sus animales a la acción prolongada de la luz.

También Li, en Pekin, ya ampliamente conocido por sus estudios sobre el tumor ovárico intraesplénico en el ratón (véase Cap. xv), ha comunicado en 1957 sobre experimentos con el hamster, en el cual se pudo acelerar la aparición del tumor ovárico intraesplénico al exponer los animales diariamente a estímulos eléctricos dolorosos. Y por otra parte, Li y su colaborador Liu encontraron que la frecuencia de los tumores ováricos experimentales disminuye si se administra bromuro de sodio. El libro que en 1958 se publicó en Kíev bajo la dirección de B. E. Kavetsky —*El Proceso Neoplásico y el Sistema Nervioso*— convence que los investigadores soviéticos ya desde algunos años están prestando vivo interés a este problema, gran problema, indudablemente.

Hemos dicho que la Naturaleza no habría podido hacer uso, en los mamíferos, de los estrógenos tumorígenos si no hubiera recurrido al ritmo sexual. El ritmo sexual se nos presenta como un poderoso instrumento de *autodefensa*

*antitumoral*: al trastornarlo experimentalmente a través de intervenciones en el sistema nervioso aumenta la frecuencia de los tumores en los animales del laboratorio.

En los sucesos esteroidales cuyo conjunto es el ritmo sexual, participa no sólo el estrógeno, sino también la progesterona, de acción fundamentalmente rítmica, y con respecto al estrógeno no sólo de acción sinérgica, encadenada, sino también antagonista, protectora. Todo lo que conocimos sobre esteroides de acción tumorígena y antitumorígena nos enseña que el ritmo sexual, instrumento de autodefensa antitumoral, es sólo uno de los aspectos de lo que llamamos *homeostasis esteroideal* del organismo. La homeostasis esteroideal es un fenómeno *dinámico*, de equilibrio *lábil*; de los trastornos de la homeostasis esteroideal, de los trastornos de este equilibrio lábil resulta tumorigénesis. Me he empeñado en dar un cuadro de los fundamentos experimentales de estos conceptos en mis escritos *Autodéfense Antitumorale* y *Steroid Homeostasis, Hypophysis and Tumorigenesis*, publicados en 1956 y 1957, respectivamente.

Cuando se habla de la homeostasis esteroideal se piensa en primer lugar en condiciones de orden cuantitativo. Sin embargo, desde un principio no se podría desconocer la posibilidad de que sea un desvío *cualitativo* en el metabolismo de los esteroides, un factor causativo del cáncer. Han sido los estudios de Dobriner los que hicieron pensar en semejante eventualidad. Dobriner y otros encontraron en la orina

de enfermos de cáncer gonadal o suprarrenal, esteroides que en individuos normales se encuentran sólo raramente, o no se encuentran del todo. Sin embargo, por el momento sería imposible pronunciarse en forma definitiva sobre el problema de un desvío cualitativo del metabolismo esteroideal en el cáncer.

Cuando se discute el significado del ritmo sexual en sus tan variados aspectos, y en especial el profundo significado biológico de la acción rítmica del estrógeno, no debemos desconocer la importancia inmediata que este problema reviste para la clínica, y en especial para la terapia con estrógeno. Es el mérito de Palmer de haber insistido en que el tratamiento con estrógeno debe ser cíclico. A base de nuestros amplios estudios experimentales sobre los resultados nocivos de la acción continua del estrógeno participamos en la opinión vertida por Palmer. El gran alcance de la regla que en el tratamiento con estrógeno deben ser intercalados, cada dos semanas más o menos, intervalos sin estrógeno, se hace evidente en especial cuando es necesario un tratamiento prolongado como en la menopausia.

BIBLIOTECA NACIONAL  
SECCIÓN CHILENA

HORMONAS SEXUALES Y FACTORES  
PSICO-SEXUALES

Los factores psíquicos siempre debemos tenerlos presentes, en todo lo que al sexo se refiere.

Al revisar mis propios escritos, a través de cuarenta años, escritos de los cuales yo mismo en parte ya me había olvidado, me encuentro con un artículo de resumen sobre *La Secreción Interna de las Glándulas Sexuales y su Significado para la Sexualidad Humana*. Mi artículo publicado en octubre de 1921, en una revista alemana, entonces ampliamente difundida, termina con palabras a las cuales todavía hoy me suscribo, en especial después de los veinticinco años de nuestros trabajos experimentales sobre trastornos ováricos-prehipofisarios y tumorigénesis. Las transcribo aquí con algunos muy ligeros cambios:

“Toda época, toda clase social, toda profesión y aún todo individuo, manifiestan una forma de sexualidad como es propia solamente a cada uno entre ellos.

“Estas tan diversas formas de sexualidad emanan del juego combinado de condiciones internas y externas.

“Y si es así, debo ser claro, desde un principio, que de una igual base endocrina, podrán emanar muy distintas conductas psico-sexuales, en acuerdo con las muy distintas condiciones externas.

“Por eso, cuando se discuten los factores internos determinantes de la sexualidad humana, entre los cuales un papel tan destacado corresponde a la secreción interna de las glándulas sexuales, nunca debemos olvidarnos de los factores ambientales-psíquicos.

“Es necesario que insistamos debidamente en los factores ambientales-psíquicos que también son determinantes de la sexualidad humana; ellos siempre están presente para dejar su profunda huella en la cambiante sexualidad humana.

“Desconocer los factores ambientales-psíquicos de la sexualidad humana normal o patológica significaría acarrear las más graves consecuencias tanto para la actividad médica como para la del educador”.

No creo que me hubiera equivocado: las líneas que escribí en 1921 las comprueban los conocimientos adquiridos después en los casi cuarenta años que han corrido.

Sí, la responsabilidad del médico que se dedica a la endocrinología sexual, es inmensa, por la concurrencia tanto de los complejos factores *internos* como de factores *externos* no menos determinantes.

La sexualidad humana, como todas las cosas humanas,

*sobrepasa* lo puramente biológico. La sexualidad humana que tiene sus raíces en lo *biológico*, se levanta por encima de ellas para penetrar en otro nivel, el nivel de lo *social*.

Permítanme recurrir aquí a la poesía como la encierra la sabiduría de la antigua China.

En el pensamiento filosófico chino corresponde un gran papel a las nociones de *yin* y *yang*. Las dos palabras significan, en el principio, no más que “lado oscuro” y “lado solanero” de un cerro. Yin es lo que *está en la sombra*, y yang lo que *está bañado de luz*. En el siglo IV a.n.E. *yin* y *yang* aparecen por primera vez con el significado de “femenino” y “masculino”, y con este significado adquieren un papel destacado en el concepto cosmogónico chino.

Lo femenino, lo que está en la sombra; lo masculino, lo que está bañado del sol. . . ¡Qué *antítesis* peligrosa engendrada por el espíritu avasallador del patriarcado! ¡Y cuántas veces nuestro médico endocrinólogo se encontrará ante esta antítesis —no menos entre gente humilde que entre los poderosos!

En eso la tarea del médico es allanar el camino que de la *antítesis* lleve hacia la *síntesis*. Nos lo enseña el sabio chino, el legendario Lao Tzu. Habla Lao Tzu a Confucio:

“He viajado hacia los Comienzos del Mundo. . .

“La mente se enturbia ante lo que aquí aprende, y es incapaz de entenderlo; los labios se cierran y no pueden hablar. Pero tentaré de pintarle un cuadro de lo que he visto.

“He visto *yin*, la *Energía Femenina*, en su grandeza

inmóvil; he visto yang, la *Energía Masculina*, subyugante en su vigor fogoso.

“La grandeza inmóvil surgía desde las entrañas de la tierra; el vigor fogoso reventaba desde el cielo.

“Los dos se interpenetraron, se fundieron inextricablemente, y *de su unión nacieron las cosas del mundo*”.

Así lo dijo Lao Tzu a Confucio, y nos lo relata Chuang Tzu en el siglo III a.n.E.

Emocionante, y de valor imperecedero.

Guía también para el médico, porque le recuerda que son verdaderamente céntricos, *céntricos en sentido humano*, los problemas a cuya solución debe contribuir, en la medida de sus fuerzas limitadas, la *Endocrinología Sexual*.

BIBLIOTECA NACIONAL  
SECCIÓN CHILENA

## BIBLIOGRAFIA

No es nuestro propósito dar una bibliografía completa. Los datos bibliográficos que aquí se procuran, están destinados por una parte a facilitar una visión del desarrollo histórico de los conocimientos en nuestro campo, y por otra parte a servir de guía para una orientación más amplia del lector.

### Cap. I: *Los precursores*

- Bernard, Claude. *Leçons de Physiologie Expérimentale*. Paris, 1885 (cit. de Gley, p. 12 y sig.).
- Berthold, A. Transplantation der Hoden. Arch. f. Anat. u. Physiol., Physiol. Abt., pp. 41-46. 1849.
- Biedl, A. *Innere Sekretion*. 2. Aufl. 2. Teil. Berlin-Wien, 1913.
- Biedl, A. *Innere Sekretion*. 4. Aufl. Band I, 1. Teil (Geschichtliche Einleitung); Band III (Literatur). Berlin-Wien, 1922.
- Gley, E. *Les Sécrétions Internes*. Paris, 1914.
- Müller, Johannes. *Handbuch der Physiologie des Menschen*. 3. Aufl. 1. Band. Coblenz, 1838.
- Pelikan, E. *Gerichtlich-medizinische Untersuchungen über das Skopzenium in Russland*. Giessen, 1876.

### Cap. II: *Cuerpo lúteo y glándula intersticial del testículo*

- Bouin, P. et P. Ancel. Recherches sur les cellules du testicule des Mammifères. Arch. de Zool. Expér. et gén. 1. 1903.
- Bouin, P. et P. Ancel. Recherches sur la signification physiologique de la glande interstitielle du testicule chez les Mammifères. J. de Physiol. et Pathol. Génér. 6. 1904.
- Bouin, P. et P. Ancel. Recherches sur les fonctions du corps jaune gestatif. J. de Physiol. et Pathol. Génér. 12, 13. 1910, 1911.
- Brambell, R., A. S. Parkes and U. Fielding. Changes in the ovary of the mouse following exposure to X-rays. Parts I-IV. Proc. Royal Soc., B, 101-102. 1927-1928.
- Corner, George W. Physiology of the Corpus luteum: I. The effect of very early ablation of the corpus luteum upon embryos and uterus. Am. J. of Physiol. 86: 74. 1928.
- Corner, George W. Development, organization and breakdown of the corpus luteum in the Rhesus monkey. Carnegie Inst. of Washington Public. 557. Contrib. to Embryol. N° 204. 1945.
- Fraenkel, Ludwig. Die Funktion des Corpus luteum. Arch. f. Gynaekol. 68: 2-109. 1903.
- Fraenkel, Ludwig. Vergleichend histologische Untersuchungen über das Vorkommen drüsiger Formationen im interstitiellen Eierstockgewebe (glande interstitielle de l'ovaire). Arch. f. Gynaekol. 75: 1-65. 1907.
- Fraenkel, Ludwig. Neue Experimente zur Funktion des Corpus luteum. Arch. f. Gynaekol. 91: 1-57. 1910.
- Mandl, Anita M. and S. Zuckerman. The reactivity of the X-irradiated ovary of the rat. J. of Endocrinol. 13: 262-268. 1956.
- Nelson, W. O. Hormonal relations in the human testis. III. Congr. Pan-american. de Endocrinol. (Santiago de Chile), Relatos Oficiales. Santiago, 1956, pp. 293-296.
- Parkes, A. S. On the occurrence of the oestrous cycle after X-ray sterilisation. Parts I-IV. Proc. Royal Soc., B, 100-102. 1926-1927.
- Steinach, E. und G. Holzknrecht. Erhöhte Wirkungen der inneren Sekretion bei Hypertrophie der Pubertätsdrüsen. Arch. f. Entw. Mech. 42: 490-507. 1916.

- Athias, M. L'activité sécrétoire de la glande mammaire hyperplasée, chez le cobaye mâle châtré, consécutive-ment à la greffe de l'ovaire. C. R. Soc. Biol. (Paris). 78: 410. 1915.
- Lipschutz, A. Entwicklung eines peni-sartigen Organs beim maskulierten Weibchen. Akad. Anzeiger N° 27, Akad. d. Wissensch., Wien, 1916.
- Lipschutz, A. Umwandlung der Clitoris in ein penisartiges Organ durch experimentelle Maskulierung. Arch. f. Entw.-Mech. 44: 196-206, 1918.
- Lipschutz, A. *Die Pubertätsdrüse und ihre Wirkungen*. Bircher, Bern, 1919.
- Lipschutz, A. *The Internal Secretions of the Sex Glands*. Heffer, Cambridge, Engl.; Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1924.
- Lipschutz, A. Neue Untersuchungen über experimentellen Hermaphroditismus und über den Antagonismus der Geschlechtsdrüsen. Pflügers Archiv. 221: 439-454. 1929.
- Lipschutz, A., H. E. Voss y otros. Experimenteller Hermaphroditismus und der Antagonismus der Geschlechtsdrüsen. Mittel. I-XII. Pflügers Archiv. 207, 208, 211. 1925-1926.
- Moore, C. R. On the physiological properties of the gonads as controllers of somatic and psychical characteristics. III. Artificial hemaphroditism in rats. IV. Gonad transplantation in the Guinea-Pig. J. Exp. Zool. 33: 129-171, 365-389. 1921.
- Moore, C. R. *The Biology of the Testes*. En Edgar Allen, Ed. *Sex and Internal Secretions*. Baltimore, 1929. pp. 353-451.
- Sand, Knud. *Experimenteller Studier over Kønskarakterer hos Pattedyr*. Copenhagen, 1918. pp. 256.
- Sand, Knud. Experimenteller Hermaphroditismus. Pflügers Archiv. 173: 1. 1918.
- Sand, Knud. Experiments on the internal secretion of the sexual glands, especially on experimental hermaphroditism. J. of Physiol. 53: 257-263. 1919.
- Sand, Knud. Etudes expérimentales sur les glandes sexuelles chez les Mammifères. J. de Physiol. et de Pathol. Génér. 19: 305-322. 1921.
- Sand, Knud. L'hermaphroditisme expérimental. J. de Physiol. et de Pathol. Génér. 20: 472-487. 1922.
- Sand, Knud. *Die Physiologie des Hodens*. En *Handbuch der Inneren Sekretion*. B. II, pp. 2018-2268. Leipzig, 1933.
- Steinach, E. Umstimmung des Geschlechtscharakters bei Säugetieren durch Austausch der Pubertätsdrüsen. Zentralbl. f. Physiol. 25: N° 17. 1911.
- Steinach, E. Willkürliche Umwandlung von Säugetier-Männchen in Tiere mit ausgeprägt weiblichen Geschlechtscharakteren und weiblicher Psyche. Pflügers Archiv. 144: 71-108. 1912.
- Steinach, E. Feminierung von Weibchen und Maskulierung von Männchen. Zentralbl. f. Physiol. 27: N° 14. 1913.
- Steinach, E. Experimentell erzeugte Zwitterbildungen beim Säugetier. Akad. Anzeiger N° 12, Akad. der Wissensch., Wien, 1916.
- Steinach, E. Pubertätsdrüsen und Zwitterbildung. Arch. f. Entw.-Mech. 42: 307-332. 1916.

Para la bibliografía en aves y anfibios véanse los trabajos de Pézard, Pézard y Sand, Goodale, Morgan, Zawadowcky, Benoit, Ponce, en mi libro del año 1924 del cual hubo también una edición en español (Morata, Madrid, 1928).

Cap. IV: *Un "grave accidente" en la evolución de la endocrinología*

- Brown-Séquard, C. E. Des effets produits chez l'homme par des injections sous-cutanées d'un liquide retiré des testicules frais de cobaye et de chien. C. R. Soc. Biol. 41: 415-419. 1889 (13 de Junio).
- Brown-Séquard, C. E. Seconde note sur les effets produits etc. Ibidem, 420-422.
- Marshall, F. H. A. *The Physiology of Reproduction*. London, 1910. 2<sup>a</sup> Ed. 1922. *Marshall's Physiology of Repro-*

duction. Edit. by A. S. Parkes. Longmans, Green & Co. London, 1958. Hasta ahora se publicaron Vol. I, Part I, y Vol. II.

Marshall, F. H. A. and A. Jolly. Contributions to the physiology of mammalian reproduction. Part II: The ovary as an organ of internal secre-

tion. Philosoph. Transact. R. S., Series B, 198: 123-141. 1905.

Martins, Thales. Evolução do conceito de hormônio e opoterapia. Exame crítico da influência de Brown-Séquard. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia. 1: 5. 1951.

#### Cap. V: La reacción "acomplejada" ante el concepto de la "disociación" funcional de la gónada

Aristotle, *Parts of Animals*. The Loeb Classical Library, London-Cambridge, Mass., 1955. Libro IV, cap. VI.

*Fifth International Planned Parenthood Conference*, Tokyo, Oct. 1955.

Acta Endocrinologica, Suppl. 28, 1956.

*The Population Council*. Reports of the Executive Officers. New York, 1925-1955.

No mencionamos el sinnúmero de trabajos que en el curso de los años se han publicado con el fin de rebatir el concepto clásico de Bouin y Ancel sobre la glándula intersticial. Estos trabajos han debidamente caído en olvido. Varios datos bibliográficos véase en Bibliografía, Cap. III: Lipschutz (1919) y (1924).

#### Cap. VI: Hipófisis y gónadas entrelazadas entre sí

Allanson, M., R. T. Hill and M. K. McPhail. The effect of hypophysectomy on the reproductive organs of the male guinea-pig. *J. Exp. Biol.* 12: 348-354. 1935.

Aron, Max et Claude Aron. L'hyperactivité réactionnelle de l'ovaire restant après hémiovariectomie. *Acta Physiol. Lat.-Am.* 3: 53-56. 1953.

Aschner, B. *Physiologie der Hypophyse*. En *Handbuch der Inneren Sekretion*. Berlin, 1927. T. 2, pp. 277-374.

Burrows, H. *Biological Actions of Sex Hormones*. 2nd. ed. London, 1949.

Cushing, H. Ablación de la hipófisis en perros. *Cit. de Trendelenburg*, p. 114; Aschner, pp. 294-299.

Evans, H. M., K. Meyer and Miriam E. Simpson, a oth. *The Growth and Gonad-Simulating Hormones of the Anterior Hypophysis*. *Memoirs Univ. of Calif.* 11. 1933. pp. 446.

Fels, E. Experimentelle Studien an Parabiose-Tieren. *Arch. f. Gynaekol.* 138: 16. 1929.

\*Foà, C. *Arch. Ital. de Biol.* 35: 364. 1901.

Hammond, John. *Fertility*. En *Marshall's Physiology of Reproduction*. A. S. Parkes Ed. Longmans, Green & Co. London, 1952, Vol. II, pp. 648-740.

Hammond, John and F. H. A. Marshall. *Reproduction in the Rabbit*. Edinburgh, 1925.

Hartman, C. G. Observations on the functional compensatory hypertrophy of the opossum ovary. *Am. J. Anat.* 35: 1-24. 1925.

Hill, R. T., A. S. Parkes and A. M. Corkill. Hypophysectomy of birds. *Proc. Roy. Soc., B.* 115, 116, 117, 1934, 1935.

Hunter, John. An experiment to determine the effect of extirpating one ovarium upon the number of young produced. *Philos. Trans.* 77: 233. 1787. Reproducido en *The Works of John Hunter*. Vol. IV, 1837. pp. 50-54.

Kallas, Helmuth. Parabiose und Hypophysenvorderlappen. *Pflügers Arch.* 223: 232-250. 1939.

Li, Choh Hao. Recent knowledge concerning the biochemistry of anterior pituitary hormones. III. *Congr. Panamer. de Endocrinol.*

\*No visto en el original.

- Santiago (Chile), 1954. *Relatos Oficiales*, pp. 31-42.
- Li, Choh Hao. Studies on pituitary lactogenic hormone. *J. Biol. Chem.* 229: 157-163. 1957.
- Li, Choh Hao. Properties and structural investigations on growth hormones isolated from bovine, monkey and human pituitary glands. *Feder. Proc.* 16: 775-783. 1957.
- Li, Choh Hao. Growth hormone from monkey and human pituitary glands. *Cancer.* 10: 698-703. 1957.
- Li, Choh Hao, R. D. Cole, D. Chung and J. Léonis. Corticotropins. *J. Biol. Chem.* 227: 207-216. 1957.
- Lipschutz, A. Über die kompensatorischen Reaktionen der Geschlechtsdrüsen. *Skand. Arch. f. Physiol.* 43: 45-54. 1923.
- Lipschutz, A. Ovarielle Dynamik auf experimenteller Grundlage. *Eesti Arst.* N<sup>o</sup> 5, Febr. 1926.
- Lipschutz, A. Leyes de la función ovárica. *La Clínica* (Santiago de Chile): 3: 50. 1926.
- Lipschutz, A. On some fundamental laws of ovarian dynamics. *Biol. Reviews* (Camb.). 2: 263-280. 1927.
- Lipschutz, A. New developments in ovarian dynamics and the law of follicular constancy. *Brit. J. of Experim. Biol.* 5: 283-291. 1928.
- Lipschutz, A. et L. Adamborg. Nouvelles expériences sur la loi de la constance folliculaire. *C. R. Soc. Biol.* (Paris). 93: 1464. 1925.
- Lipschutz, A., L. Adamborg, M. Tiitso and S. Veshnjakov. Experimenteller Hermaphroditismus und der Antagonismus der Geschlechtsdrüsen. IX: Das Gesetz der konstanten Follikelzahl. *Pflügers Arch.* 211: 682-696. 1926.
- Lipschutz, A. XII: Der Einfluss des Alters des Wirtstieres auf das Zustandekommen des weiblichen Effekts. *Pflügers Arch.* 211: 745-760. 1926.
- Lipschutz, A. Das Gesetz der Pubertät. *Deutsche Med. Wschr.* N<sup>o</sup> 26. 1927.
- Lipschutz, A. Loi de la constance folliculaire, loi de la puberté et lobe antérieur de l'hypophyse. *Rev. franç. Endocrinol.* 8: 97. 1930.
- Lipschutz, A. Prehipófisis masculina y femenina y tentativas experimentales de su neutralización. *Arch. Portug. Sci. Biol.* 5: 179. 1936.
- Lipschutz, A. Comparative physiology of the gonadotrophic function of the anterior lobe of the hypophysis. En *Problems of Nervous Physiology and Behaviour*. Symposium dedic. to Prof. J. Beritashvili. Acad. Sci. URSS., Tibilisi, 1936, p. 141. En ruso, con resumen inglés.
- Martins Thales. Échanges hormonaux chez les animaux en parabiose. *C. R. Soc. Biol.* (Paris). 102: 605, 614. 1929; 103: 1341. 1930; 104: 686. 1930.
- Martins, Thales. O ciclo estral dos ratos em parabiose, e os hormônios do lobo anterior da hipófise. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Supl.* 11: 265. 1929.
- Martins, Thales. *Glandulas Sexuales e Hypophyse Anterior*. Comp. Editora nacional, Sao Paulo, 1936. Cap. X-XII: 289-353.
- Marx, W. and H. M. Evans. The pituitary growth hormone. *Am. Assoc. f. the Advancement of Sci.* 47-56. 1944 (?). *Amplia bibliografía*.
- McPhail, M. K. and A. S. Parkes. The adaptation of parapharyngeal hypophysectomy to the guinea-pig and hedgehog. *Proc. Roy. Soc., B.* 114: 10-20. 1933.
- McPhail, M. K. Hypophysectomy of the cat. *Proc. Roy. Soc., B.* 117: 45-63. 1935.
- Parkes, A. S., Margaret Hill, M. K. McPhail and I. W. Rowlands. Studies on the hypophysectomized ferret. I-X: *Proc. Roy. Soc., B.* 112, 113, 114, 117, 125. 1932-1935, 1938. Véase también Allanson, McPhail y White.
- Sand, Knud. Véase *Bibliografía*. Cap. III.
- Selye, H. Effect of hypophysectomy on the ovary of immature rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* 31: 262-264. 1933.
- Selye, H., J. B. Collip and D. L. Thomson. Effect of hypophysectomy upon pregnancy and lactation. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* 30: 589-590; 31: 82-83. 1933.
- Smith, P. E. Hypophysectomy and a replacement therapy in the rat. *Am. J. Anat.* 45: 206-256. 1930.
- Smith, P. E., and E. T. Engle. Experimental evidence regarding the rôle of the anterior pituitary in the development and regulation of the genital system. *Am. J. Anat.* 40: 159-217. 1927.
- Trendelenburg, P. *Die Hormone. Ihre*

- Physiologie und Pharmakologie.* Springer, Berlin, 1929. B. 1: Keimdrüsen, Hypophyse, Nebennieren.
- White, W. E. The effect of hypophysectomy in the rabbit. *Proc. Roy. Soc., B*, 114: 64-79. 1933.
- Zondek, B., und S. Aschheim. Hypophysenvorderlappen und Ovarium. *Arch. f. Gynäkol.* 130: 1-45. 1927.
- Zondek, B. *Die Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens.* Berlin. 1931.

Cap. VII: Reflejos prehipofisarios

- Benoit, J. Activation sexuelle obtenue chez le Canard par l'éclairement artificiel pendant la période de repos génital. *C. R. Acad. Sci. (Paris)*. 199: 1671; 201: 3359, 1935; *C. R. Soc. Biol. (Paris)*. 118: 664, 669, 672; 120: 131, 133, 136, 905, 1323, 1935; 123: 241, 1936; 127: 906, 907; 129: 231. 1938.
- Benoit, J. Hypophysectomie et éclairage artificiel chez le Canard mâle. *C. R. S. Biol. (Paris)*. 120: 1326, 1935; *Arch. Portugu. des Sci. Biol.* 5: 279-287. 1936.
- Benoit, J. Facteurs externes et internes de l'activité sexuelle. I: Stimulation par la lumière. *Bull. Biol. France et Belgique.* 70: 487-533. 1936; II: Etude du mécanisme de la stimulation par la lumière... Rôle de l'hypophyse. *Ibidem.* 71: 394-437. 1937.
- Benoit, J., F. X. Walter et I. Assenmacher. Nouvelles recherches relatives à l'action de lumières de différentes longueurs d'onde sur la gonadostimulation du Canard mâle impubère. *C. R. S. Biol. (Paris)*. 144: 1206. 1950; *J. Physiol.* 42: 537-541. 1950.
- Benoit, J., I. Assenmacher et E. Brard. Apparition et maintien de cycles sexuels non saisonniers chez le Canard domestique placé pendant plus de trois ans à l'obscurité totale. *J. de Physiol.* 48: 388-391. 1951.
- Benoit, J., I. Assenmacher et E. Brard. Etude de l'évolution testiculaire du Canard domestique soumis très jeune à un éclairage artificiel permanent pendant deux ans. *C. R. Acad. Sci. (Paris)*. 242: 3113-3115. 1956.
- Bissonnette, T. H. Studies on the sexual cycle in birds: I-VII. *Am. J. Anat.* 45, 46, 1930; *J. Exp. Zool.* 58, 1931; *Physiol. Zool.* 4, 1931; 5, 1932; *Proc. R. Soc., B.* 122, 1937.
- Bissonnette, T. H. Modification of mammalian sexual cycles. I-V. *Proc. R. Soc., B*, 110, 1932; *Biol. Bull.* 68, 1935; *J. Exp. Zool.* 71, 1935; *J. Exp. Biol.* 12, 1935; *J. Comp. Psychol.* 22, 1936.
- Bissonnette, T. H. Photoperiodicity in birds. *Wilson Bull.* 49: 241-270. 1937. *Con amplia bibliografía.*
- Collin, Remy. *L'Innervation de la Glande pituitaire.* Paris, 1937.
- Everett, J. W., Ch. H. Sawyer and J. E. Markee. A neurogenic timing factor in control of the ovulatory discharge of luteinizing hormone in the cyclic rat. *Endocrinology* 44: 234-250. 1949.
- Everett, J. W. and Ch. H. Sawyer. A neural timing factor in the mechanism by which progesterone advances ovulation in the cyclic rat. *Endocrinology* 45: 581-595. 1949.
- Everett, J. W. and Ch. W. Sawyer. A 24-hour periodicity in the "LH-release apparatus" of female rats, disclosed by barbiturate sedation. *Endocrinology* 47: 198-218. 1950.
- Folley, S. J. *Lactation.* En *Marshall's Physiology of Reproduction.* A. S. Parkes Ed. Longmans, Green & Co., London, 1952. Vol. II, pp. 525-647.
- Lipschutz, A. Reflejos prehipofisarios. *Revista de Psiquiatría.* 1, N<sup>o</sup> 4: 1-19. 1936.
- Marshall, F. H. A. The Croonian Lecture: Sexual periodicity and the causes which determine it. *Phil. Transact. B.* 226: 423-456. 1936.
- Marshall, F. H. A. On the hypophysis as the regulator of gonadal rhythm. En *Les Hormones Sexuelles.* Paris, 1938, pp. 243-253.
- Marshall, F. H. A. Exteroceptive factors in sexual periodicity. *Biol. Rev.* 17: 68-89. 1942. Véase también bibliografía en A. S. Parkes. *F. H. A. Marshall.* Obituary Notices of Fellows of the Royal Society. 7: 239-251. 1950.
- Marshall, F. H. A., and E. B. Verney. The occurrence of ovulation and pseudo-pregnancy as a result of nervous stimulation. *J. Physiol.* 86: 327-1936.

- Rowan, W. On photoperiodism, reproductive periodicity and the annual migration of bird and certain fishes. Proc. Boston Soc. Nat. Hist. 38: 147. 1926. Véase también Rowan en la bibliografía de Benoit, Facteurs, etc. 1936, 1937.
- Selye, H. *Textbook of Endocrinology*. Montreal. 1947.
- Selye, H. On the nervous control of lactation. Am. J. Physiol. 107: 535-538. 1934.
- Selye, H. Influence of uterus on ovary and mammary gland. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 31: 488-490. 1934.
- Selye, H., J. B. Collip and D. L. Thomson. Nervous and hormonal factors in lactation. Endocrinology 18: 237-248. 1934.
- Selye, H., and T. McKeown. Production of pseudo-pregnancy by mechanical stimulation of the nipples. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 31: 683-687. 1934.
- Selye, H. and T. McKeown. Further studies on the influence of suckling. Anat. Rec. 60: 323-332. 1934.

#### Cap. VIII: Hipotálamo y Neurosecreción

- Assenmacher, Y. Recherches sur le contrôle hypothalamique de la fonction gonadotrope préhypophysaire chez le Canard. Arch. d'Anat. Microsc. et Morphol. Exp. 47: 447-572. 1958.
- Benoit, J., et I. Assenmacher. Rapport entre la stimulation sexuelle préhypophysaire et la neurosécrétion chez l'oiseau. Arch. Anat. Microsc. et Morphol. Exp. 42: 334-386. 1953.
- Benoit, J., et I. Assenmacher. Le contrôle hypothalamique de l'activité préhypophysaire gonadotrope. J. Physiologie. 47: 427-567. 1955.
- Da Lage, Ch. Recherches sur le complexe hypophysaire de l'hippocampe. Arch. d'Anat. Microsc. et Morphol. Exp. 47: 401-445. 1958.
- Harris, G. W. Oestrous rhythm, pseudopregnancy and the pituitary stalk in the rat. J. Physiol. 111: 347. 1950.
- Harris, G. W. Hypothalamic control of the anterior pituitary gland. Ciba Found. Coll. Endocrinol. 4: 106. 1952.
- Harris, G. W. *Neural Control of the Pituitary Gland*. Edward Arnold Ltd. London. 1955.
- Harris, G. W., and D. Jacobsohn. Functional grafts of the anterior pituitary gland. Proc. Roy. Soc., B, 139: 263. 1952.
- Hertl, M. Brunstzeitige Kernschwellung im Tuber cinereum der weissen Maus. Morpholog. Jahrb. 92: 75. 1953.
- Lipschutz, A. Prehipófisis masculina y femenina y tentativas experimentales de su neutralización. Arch. Portugu. Sci. Biol. 5: 179. 1936.
- Martínez, C., and J. J. Bittner. A non-hypophyseal sex difference in estrous behaviour of mice bearing pituitary grafts. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 91: 506. 1956.
- Pfeiffer, C. A. Sexual differences of the hypophysis and their determination by the gonads. Am. J. Anat. 58: 195. 1936.
- Popa, G., and U. Fielding. The vascular link between the pituitary and the hypothalamus. Lancet. 2: 238. 1930.
- Popa, G., and U. Fielding. A portal circulation from the pituitary to the hypothalamic region. J. Anat. 65, Part I: 88-91. 1930.
- Scharrer, Berta. Neuro-endocrine mechanisms in insects. En *Zweites Internat. Symp. über Neurosekretion*. Springer, Berlin, 1958, pp. 79-84. En la misma publicación varios otros importantes trabajos.

#### Cap. IX: Determinación genética y diferenciación fenotípica sexual

- Ancel, P. Les hormones génitales et le développement sexuel embryonnaire chez les vertébrés supérieurs. Journées Médicales de Paris Internationales. 1937.
- Crew, F. A. E. *The Factors which Determine Sex*. En *Marshall's Physiology of Reproduction*, A. S. Parkes Ed. Longmans, Green & Co., London. 1952, pp. 741-792.
- Dantchakoff, V. La différenciation du sexe chez les vertébrés. Colloques Internat., Centre Nat. Rech. Scientif. 31: 185-212. 1951.
- Jost, A. Sur le contrôle hormonal de la différenciation sexuelle du La-

- pin. Coll. Internat., Centre Nat. Rech. Scientif. 31: 395-425. 1951.
- Lipschutz, A. Especificidad sexual humoral extragonádica. *Ciencia* (México). 3: 49-55. 1942. También el cap. XI de mis libros de 1919 y 1924; véase bibliografía cap. III del presente libro.
- Ponse, Kitty. *La Différentiation du Sexe et l'Intersexualité chez les Vertébrés*. Libr. Univ., Lausanne, 1949.
- Raynaud, A. Recherches expérimentales sur le développement de l'appareil génital et le fonctionnement des glandes endocrines des foetus de Souris et de Mulots. Coll. Internat., Centre Nat. Rech. Scientif. 31: 336-394. 1951.
- Witschi, E. Génétique et physiologie de la différenciation du sexe. Coll. Internat. Centre Nat. Rech. Scientif. 31: 33-64. 1951.
- Wolff, E. Le rôle des hormones embryonnaires dans la différenciation sexuelle des oiseaux. Coll. Internat., Centre Nat. Rech. Scientif. 31: 244-268. 1951.

#### Cap. X: *La constelación cromatínica específica del sexo*

- Barr, M. L., and E. G. Bertram. A morphological distinction between neurones of the male and female, and the behaviour of the nucleolar satellite during accelerated nucleoprotein synthesis. *Nature*. 163: 676-677. 1949.
- Keymer, E., Edna Silva-Inzunza and W. E. Coutts. Contribution to the antenatal determination of sex. *Am. J. Obst. a. Gynecol.* 74: 1098-1101. 1957.

#### Cap. XI: *La endocrinología sexual en la clínica*

- Allende, Inés L. C. de, E. Shorr and C. G. Hartman. A comparative study of the vaginal smear cycle of the Rhesus monkey and the human. *Carnegie Inst. of Washington Public.* 557. Contributions to Embryol. 31: 1-26. 1943.
- Armstrong, C. N. The clinical diagnosis of sex. President's Address. *Proc. R. Soc. Med.* 51 23. 1958.
- Aschheim, S. *El Diagnóstico del Embarazo mediante la Orina*. Trad. de la 2ª ed. alem. Madrid. 1934.
- Aschheim, S., und B. Zondek. Schwangerschaftsdiagnose aus dem Harn (durch Hormonnachweis). *Klin. Wschr.* 7: 8-9. 1928.
- Aschheim, S., und B. Zondek. Die Schwangerschaftsdiagnose aus dem Harn durch Nachweis des Hypophysenvorderlappenhormons. *Klin. Wschr.* 7: 1401-1411; 1453-1457. 1928.
- Del Castillo, E. B. Síndrome de insuficiencia espermatogénica. *Patología, diagnóstico y terapéutica*. III Congr. Panamericano de Endocrinol. (Santiago de Chile), *Relatos Oficiales*. Santiago. 1956, pp. 297-325.
- Eckstein, P., and S. Zuckerman. *The Oestrous Cycle in the Mammalia*. En *Marshall's Physiology of Reproduction*. Longman's, Green & Co., London, 1956, pp. 226-396. (¡Con una bibliografía de casi 1200 trabajos!).
- Gans, F., and J. Ser. Normal pregnancy and delivery in female pseudohermaphroditism. *Acta Endocrinologica*. 30: 424-434. 1959.
- Hirschfeld, Magnus. *Sexualpathologie*. Tres tomos. I: Geschlechtliche Entwicklungsstörungen; II: Sexuelle Zwischenstufen; III: Störungen im Sexualstoffwechsel). Bonn. 1917, 1918, 1920.
- Long, J. A., and H. M. Evans. *The Oestrous Cycle in the Rat*. *Mem. Univ. Calif.* 6: Berkeley. 1922, pp. 116.
- Marañón, G. *Los Estados Intersexuales de la Especie Humana*. Madrid. 1929, pp. 262.
- Stockard, C. R., and G. N. Papanicolaou. The existence of a typical oestrous cycle in the guinea-pig. *Am. J. Anat.* 22: 225-283. 1917.
- Wilkins, L. *The Diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders in Childhood and Adolescence*. Thomas, Springfield, Ill. 1950. (Alrededor de un cuarto de libro está dedicado a la clínica endocrinológica sexual).

- Allen, E. and E. A. Doisy. An ovarian hormone. *J. Am. Med. Ass.* 81: 819. 1923.
- Allen, E. and E. A. Doisy. The induction of a sexually mature condition in immature females by injection of the ovarian follicular hormone. *Am. J. Physiol.* 69: 577. 1924.
- Allen, E., a. oth. and E. A. Doisy a. oth. The hormone of the ovarian follicle; its localization and action in test animals, and additional points bearing upon the internal secretion of the ovary. *Am. J. Anat.* 34: 133-181. 1924.
- Butenandt, A. Chemical constitution of follicular and testicular hormones. *Nature*, Aug. 1932.
- Butenandt, A. Über die Chemie der Sexualhormone. *Angewandte Chemie.* 45: 655. 1932.
- Courrier, R. Rut expérimental chez la femelle châtrée et chez la femelle impubère. *C. R. Soc. Biol.* 90: 453. 1924.
- Courrier, R. Le rythme vaginal du Hérisson: action de l'injection de liquide folliculaire. *C. R. Soc. Biol.* 90: 808. 1924.
- Courrier, R. Nouvelles recherches sur la folliculine. *C. R. Acad. Sci.* 178: 2192. 1924.
- Courrier, R. *Endocrinologie de la Gestation*. Masson. Paris. 1945.
- Djerassi, C., L. Miramontes and G. Rosenkranz. Steroids. XLVIII: 19-norprogesterone, a potent gestational hormone. *J. Am. Chem. Soc.* 75: 4440-4442. 1953.
- Djerassi, C., L. Miramontes, G. Rosenkranz and F. Sondheimer. Steroids. LIV: Synthesis of 19-nor-17-alpha-ethynyltestosterone and 19-nor-17-alpha-methyltestosterone. *J. Am. Chem. Soc.* 76: 4092-4094. 1954.
- Dorfman, R. I., and R. A. Shipley. *Androgens*. John Wiley & Sons, New York. 1956.
- Dorfman, R. I., and F. Ungar. *Metabolism of Steroid Hormones*. Burgess Publishing Co., Minneapolis. 1952.
- Fieser, L. F., and Mary Fieser. *Natural Products Related to Phenanthrene*. 3rd ed. Reinhold Publishing Corp., New York. 1949.
- Fried, Josef. Biological effects of 9-alpha-fluorohydrocortisone and related halogenated steroids in animals. *Annals New York Acad. Sci.* 61: 573-581. 1955.
- Girardi, Silvia, D. Jadrijevic, R. Iglesias and A. Lipschutz. Behaviour of 19-nor-progesterone and 19-nor-ethinyltestosterone in the liver of the guinea-pig. *Nature.* 182: 1450-1451. 1958.
- Hollander, N., and V. P. Hollander. The effect of follicle stimulating hormone on the biosynthesis in vitro of estradiol-17-beta from acetate-1-C14 and testosterone-4-C14. *J. Biol. Chem.* 233: 1097-1099. 1958.
- Huggins, Ch., and E. V. Jensen. The depression of growth of the uterus, adrenals, and ovaries by fluorinated steroids in the pregnane series. *J. Exper. Med.* 102: 347-360. 1955.
- Huggins, Ch., and K. Mainzer. Hormonal influence on mammary tumors of the Rat. *J. Exper. Med.* 105: 109-136. 1956.
- Lipschutz, A., and S. Figueroa. Halogenated progesterone derivatives as antiluteinizers. *Acta Endocrinol.* 26: 371-376. 1957.
- Lipschutz, A., S. Figueroa, D. Jadrijevic, Silvia Girardi. Resistance of 9-alpha-fluoro-11-beta-hydroxyprogesterone to inactivation in the liver. *Nature.* 180: 508-509. 1957.
- Lipschutz, A., et E. Poch. Sur le mode d'extraction de la folliculine de l'urine de la Jument gravide. *C. R. Soc. Biol.* 111: 856. 1932; *Monitore di Endocrinologia.* 2: 11. 1934.
- Marrian, G. F., and G. A. D. Haslewood. The chemistry of oestrin. VI: The ring structure of crystalline trihydroxy- and keto-hydroxy-oestrin. *J. Soc. Chem. Ind.* 51: 277-283. 1932.
- Miescher, K. On the relation of activity to constitution in the sexogens, with special reference to the doisyonic acids. *Recent Progr. Hormone Res.* 3: 47-69. 1948.
- Shoppee, Ch. W. *Chemistry of the Steroids*. Butterworth. London. 1958.
- Wotiz, H. H., J. W. Davis, H. M. Lemon and M. Gut. Studies in steroid metabolism. V: The conversion of testosterone-4-C14 to estrogens by human ovarian tissue. *J. Biol. Chem.* 222: 487-495. 1956.

- Billingham, R. E., L. Brent and P. B. Medawar. "Actively acquired tolerance" of foreign cells. *Nature*. 172: 603-606. 1953. Véase también \*Phil. Trans. Roy Soc., B, 239: 357. 1956.
- Billingham, R. E., L. Brent and P. B. Medawar. Enhancement in normal homografts, with a note on its possible mechanism. *Transplant. Bull.* 3: 84-88. 1956.
- Deanesly, R. Immature rat ovaries grafted after freezing and thawing. *J. Endocrinol.* 11: 197-200. 1954.
- Deanesly, Ruth. Histological evolution of rat gonadal tissue transplanted after freezing and thawing. En Ciba Foundation Symposium, *Preservation and Transplantation of Normal Tissues*. Churchill, London. 1954, pp. 86-99.
- Deanesly, R. Delayed development of grafts from frozen ovarian tissue. *J. Endocrinol.* 14: xxxv. 1956.
- Deanesly, R. Histological appearance of rat gonads fixed while frozen. *J. Endocrinol.* 15: v. 1957.
- Hammond, J. The story of a research which knows no frontiers. The Agricultural Review, Dec. 1955.
- Kallas, H. Weitere Untersuchungen über die Überpflanzung getrockneter Eierstöcke. *Virchow's Archiv.* 273: 524-530. 1929.
- Krohn, P. L. Litters from C3H and CBA ovaries orthotopically transplanted into tolerant A strain mice. *Nature*. 181: 1671-1672. 1958.
- Lipschutz, A., and V. Úprus. Survivance de l'ovaire hors de l'organisme. *C. R. Soc. Biol. (Paris)*. 97: 566. 1927.
- Lipschutz, A. Transplantation von konservierten Ovarium. I, II, III: *Pflügers Archiv.* 220: 11-34, 321-338. 1928; IV: Transplantation von getrocknetem Ovarium. *Virchow's Archiv.* 272: 245-264. 1929.
- Lipschutz, A., und H. Kallas. Neue Untersuchungen über Verpflanzung von getrocknetem Eierstock. *Virchow's Archiv.* 277: 694-712. 1930. Véase también Kallas y Úprus.
- Lipschutz, A., and S. Veshnjakov. Über den Sauerstoffverbrauch des isolierten Säugetierovariums. *Pflügers Archiv.* 223: 56-77. 1929.
- Lipschutz, A. *Transplatación ovárica. Sus bases experimentales*. Morata, Madrid. 1930.
- Lipschutz, A. Nouvelles recherches sur la transplantation d'ovaires conservés hors de l'organisme. *C. R. Sci. (Paris)*. 195: 1107. 1932.
- Lipschutz, A. Über das Verhalten des isolierten Eierstocks des Meerschweinchens unter verschiedenen experimentellen Bedingungen. *Arch. exper. Zellforsch.* 13: 118-140. 1932.
- Luyet, B. J., and P. M. Gehenio. *Life and Death at Low Temperatures*. Biodynamica, Normandy, Miss. 1940.
- Martínez, C., J. B. Aust and R. A. Good. Acquired tolerance to ovarian homografts in castrated mice. *Transplantation Bull.* 3: 123-129. 1956.
- Martínez, C., June M. Smith and R. A. Good. Acquired tolerance to homologous transplantation of endocrine glands in inbred strains of mice. *Brit. J. Exp. Pathol.* 39: 574-581. 1958.
- Mocquet, P., et G. Cotte. *Résultats des greffes ovariennes*. Assoc. Franç., de Chirurgie, 45me Congrès. Paris. 1936, pp. 126.
- Parkes, A. S. Preservation of living cells and tissues at low temperatures. *Proc. III. Internat. Congr. Anim. Reprod.* Cambridge. 1956.
- Parkes, A. S. Grafting of mouse ovarian tissue after freezing and thawing. *J. Endocrinol.* 14: xxx. 1956.
- Parkes, A. S. Survival time of ovarian homografts in two strains of Rats. *J. Endocrinol.* 13: 201-210. 1956.
- Parkes, A. S. Ed. A discussion on viability of mammalian cells and tissues after freezing. *Proc. Roy. Soc., B*, 147: 424-553. 1957.
- Parkes, A. S. Some biological effects of low temperatures. *The Advance of Science*, N° 58, Sept. 1958.
- Parkes, A. S. Ed. *Recent Research in Freezing and Drying*. Oxford. 1958.
- Smith, Audrey U., and A. S. Parkes. Storage and homografting of endocrine tissues. En Ciba Foundation Symposium: *Preservation and Transplantation of Normal Tissues*. Churchill, London. 1954, pp. 76-85.
- Smith, Audrey, U. Ereezing and drying biological materials. *Nature* 181: 1694-1696. 1958.
- Smith, Audrey, U. Life at low temperatures. *Nature* 182: 911-913. 1958.

\* No visto en el original.

- Strumia, M. M., L. C. Colwell and P. V. Strumia. Preservation of whole blood in frozen state for transfusion. *Science* 128: 1002. 1958.
- Sturgis, S. H., and H. Castellanos. Ovarian homografts in the primate: experience with millipore filter chambers. *Am. J. Obst. Gynecol.* 76: 1132-1146. 1958.
- Uprus, V. Experimentelle Untersuchungen über die Transplantation von Eierstöcken, die bei niedrigen Temperaturen konserviert wurden. *Folia Neuropatologica Estoniana* 12: 1-23. 1932.

#### Cap. XIV: Antagonismo de las hormonas sexuales

- Bruzzzone, S., and A. Lipschutz. Testosterone-oestradiol antagonism studied on the clitoris of the guinea-pig. *Acta Endocrinol.* 12: 28-34. 1953.
- Herbst, Curt. *Formative Reize in der tierischen Ontogenese.* Leipzig, 1901, pp. 125. Véase pp. 69-90.
- Lipschutz, A. Is there an antagonism between the male and the female endocrine gland? *Endocrinology* 9: 109-116. 1925.
- Lipschutz, A., H. E. Voss y otros. Experimenteller Hermaphroditismus und der Antagonismus der Geschlechtsdrüsen. *Mitteil.* I-XII. *Pflügers Archiv* 207, 208, 211. 1925-1926.
- Lipschutz, A. El problema del antagonismo de las glándulas sexuales y su relación con la patología. *Anales de la Universidad de Chile*, 2ª Serie, 5: 491-513. 1927. Publicado también en Lipschutz, A. *La Autorregulación Orgánica.* Madrid, 1930. pp. 95-114.
- Lipschutz, A. Progesterone and its derivatives in the physiology and pharmacology of the hypophysial gonadotrophic function. *Academico Josepho Charvát, Praga*, 1958. pp. 113-121.
- Mardones, E., R. Iglesias and A. Lipschutz. Comparative antiluteinizing potency of five derivatives of progesterone. *Endocrinology* 58: 212-219. 1956.
- Moore, C. R. On the properties of the gonads as controllers of somatic and psychological characteristics. III (p. 168) and IX (pp. 403-405). *J. Exp. Zool.* 33: 129. 1921; *Am. J. Anat.* 37: 351. 1926.
- Moore, C. R., and Dorothy Price. Gonad hormone functions, and the reciprocal influence between gonads and hypophysis with its bearing on the problem of sex-hormone antagonism. *Am. J. Anat.* 50: 13-71. 1932.
- Pincus, G. Some effects of progesterone and related compounds upon reproduction and early development in mammals. *Acta Endocrinol. Suppl.* 28: 18-36. 1956.
- Smelser, G. K. The response of guinea-pig mammary glands to injected sex hormones and ovarian grafts and its bearing on the problem of sex hormone antagonism. *Physiol. Zool.* 6: 396-449. 1933.
- Steinach, E. Die antagonistisch-geschlechtsspezifische Wirkung der Sexualhormone vor und nach der Pubertät. *Akadem. Anzeiger* N° 11, *Akad. der Wissensch., Wien*, 1919.
- Takewaki, K. Effect of cryptorchidism and unilateral castration on response to estrogen of vaginal transplants in male Rats. *J. Fac. Sci. Univ. Tokyo, Sect. IV*, 8: 191-197. 1957.
- Takewaki, K. Estrogenic effect of intratesticular and subcutaneous ovarian grafts on vaginal grafts in male rats. *Annot. Zool. Japonenses*, 31: 34-38. 1958.

#### Cap. XV: Hormonas gonadales y cáncer

- Bielschowsky, F., and E. S. Horning. Aspects of endocrine carcinogenesis. *Brit. Med. Bull.* 14: 106-112. 1958.
- Bruzzzone, S., and A. Lipschutz. Tumorigenesis induced in the guinea-pig by ovarian fragmentation. *Brit. J. Cancer* 8: 613-626. 1954.
- Burrows, H., and F. Horning. *Oestrogen and Neoplasia.* Blackwell, London, 1952.
- Furth, J. Discussion of problems rela-

- ted to hormonal factors in initiating and maintaining tumor growth. *Cancer Research* 17: 454-463. 1957.
- Huggins, Ch., and L. Pollice. Effects of 3-methylcholanthrene on the endocrine system and metabolism of mammary tumors hitherto refractory. *J. Exp. Med.* 107: 13-32. 1958.
- Iglesias, R. Antitumorogenic and tumor stimulating actions of steroid hormones. *Cancer* 10: 734-737. 1957.
- Iglesias, R. Paradoxical actions of steroids on three transplantable ovarian and testicular tumours of the AxC rat. *Acta Unio Intern. Canc.* 15: 1958.
- Iglesias, R. Tumores experimentales uterinos y extragenitales provocados por el benzoato de estradiol. Tesis Univ. de Chile, 1958 (Public. Dep. Med. Exp. Nº 1), pp. 32.
- Iglesias, R., and E. Mardones. The influence of the gonads and of certain steroid hormones on the growth of the spontaneous and transplantable ovarian tumor in AxC rats. *Cancer Research* 16: 756-760. 1956.
- Iglesias, R., and E. Mardones. Influence of hormones on the growth of a transplantable suprarenal tumor. *Brit. J. Cancer* 12: 28-31. 1958.
- Lipschutz, A. Hiperplasia experimental del endometrio. *Bol. Soc. Chil. Obst. y Ginecol.* 1: 146-174. 1936.
- Lipschutz, A. Croissance atypique et destructive des glandes utérines après des interventions ovariennes expérimentales. *C. R. Acad. Sci. (Paris)* 203: 1025. 1936.
- Lipschutz, A. *Steroid Hormones and Tumors*. Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1950.
- Lipschutz, A. *Steroid Homeostasis, Hypophysis and Tumorigenesis*. Heffer & Sons Ltd., Cambridge, 1957.
- Lipschutz, A. Antitumoral autodefense. *Texas Reports* 12: 115-125. 1954; *Rev. Méd. de Chile* 80: 645-651. 1952.
- Lipschutz, A. Autodéfense antitumorale. *Bordeaux Chirurgical, Fasc.* 1: 20-28. 1956.
- Lipschutz, A. Ovarian tumours and other tumoural responses induced by subtotal castration ("ovarian fragmentation") in mice. *Acta Unio Intern. Canc.* 15. 1958.
- Lipschutz, A., R. Iglesias, G. Rojas and H. Cerisola. Spontaneous tumorigenesis in aged guinea-pigs. No todavía publicado.
- Lipschutz, A. E. Mardones, S. Bruzzone and R. Iglesias. Dependence of tumoural growth in AxC rats on the hypophysis. *Acta Unio Intern. Canc.* 15. 1958.
- Lipschutz, A., G. Rojas, H. Cerisola and R. Iglesias. Evolutional phases of the intrasplenic ovarian tumour in mice Balb A. *Acta Unio Intern. Canc.* 15. 1958.
- Mardones, E., R. Iglesias and A. Lipschutz. Granulosa-cell tumours in intrasplenic ovarian grafts, with intrahepatic metastases, in guinea-pigs at five years after grafting. *Brit. J. Cancer* 9: 409-417. 1955.
- Mardones, E., and A. Lipschutz. On the influence of cortisone on the evolution of tumoural growth in intrasplenic ovarian grafts in two strains of mice. *Brit. J. Cancer* 10: 517-526. 1956.
- Mühlbock, O. The use of inbred strains of animals in experimental gerontology. *Ciba Foundation Coll. on Ageing* 3: 115. 1957.
- Nelson, W. O. Endometrial and myometrial changes, including fibromyomatous nodules, induced in the uterus of the guinea-pig by the prolonged administration of oestrogenic hormone. *Anat. Rec.* 68: 99-102. 1937.
- Nelson, W. O. Atypical uterine growths produced by prolonged administration of estrogenic hormones. *Endocrinology* 24: 50-54. 1939.
- Thung, P. J. Ovaria van oude muizen. *Universidad de Leiden, Holanda*, 1958.
- Thung, P. J., L. M. Boot and O. Mühlbock. Senile changes in the oestrous cycle and in ovarian structure in some inbred strains of mice. *Acta Endocrinol.* 23: 8. 1956.

Cap. XVI: *El significado del ritmo sexual*

- Fels, E. Tercer Congreso Panamericano de Endocrinología (Santiago de Chile), 1954, p. 18.
- Kavetsky, R. E., Ed. *El Proceso Neoplásico y el Sistema Nervioso* (en ruso). Kiev, 1958.

- Kavetsky, R. E., N. M. Turkevich and E. M. Samoondgean. Some functional peculiarities of the pituitary gland and the nervous system in mice of high tumour strain. Seventh Intern. Cancer Congress, Abstracts of Paper, London, 1958, pp. 15-16.
- Li, Ming-Hsin. On endocrine imbalances in tumorigenesis. Chinese Med. J. 75: 702-711. 1957.
- Lipschutz, A. F. Rodríguez and L. Vargas. Continuous and discontinuous treatment with estrogens in experimental tumorigenesis. Endocrinology 28: 664-668. 1941.
- Lipschutz, A. Steroid homeostasis and tumorigenesis. Acta Unio Intern. Canc. 10: 70-88. 1954. Véase también Lipschutz, A. *Steroid Homeostasis, Hypophysis and Tumorigenesis*. W. Heffer & Sons Ltd., Cambridge, England, 1957, pp. 45-49.
- Palmer, A. Cyclical estrogen therapy. Am. J. Obst. & Gynecol. 44: 56-65. 1942.

Cap. XVII: *Hormonas sexuales y factores psico-sexuales*

- A. Lipschutz, Die innere Sekretion der Geschlechtsdrüsen und ihre Bedeutung für die Sexualität des Menschen. Die Umschau 25: 645. 1921.
- Waley, Arthur, *Three Ways of Thought in Ancient China*. Allen & Unwin, London, 1939 (3rd. ed. 1953), pp 33-34.
- Véase también Kavetsky, Li, Lipschutz, Cap. XVI.

BIBLIOTECA NACIONAL  
SECCIÓN CHILENA

INDICE ALFABETICO DE AUTORES

- Adamberg, 106.  
 Addison, 15.  
 Allanson, 105.  
 Allen, 67, 68, 110.  
 Allende, 109.  
 Ancel, 28-30, 50, 59, 103, 105, 108.  
 Arai, 42.  
 Aristóteles, 40, 105.  
 Armstrong, 109.  
 Aron, Claude, 105.  
 Aron, Max, 105.  
 Aschheim, 46, 47, 64, 107, 109.  
 Aschner, 46, 105.  
 Asdell, 42.  
 Assenmacher, 54, 55, 57, 107, 108.  
 Athias, 31, 33, 45, 104.  
 Aust, 111.  
  
 Barr, 61, 62, 109.  
 Basedow, 15.  
 Benoit, 32, 51, 54, 55, 57, 104, 107, 108.  
 Bernard, Claude, 15, 26, 103.  
 Berthold, 14, 24, 25, 103.  
 Bertram, 109.  
 Biedl, 103.  
 Bielschowsky, 112.  
 Billingham, 76, 111.  
 Biskind, 92.  
 Bissonnette, 51, 107.  
 Bittner, 57, 108.  
 Bouin, 28-30, 33, 37, 38, 50, 89, 103, 105.  
 Brambell, 103.  
 Brard, 107.  
 Brent, 111.  
 Brown-Séguard, 34-37, 104.  
 Bruzzone, 112, 113.  
 Burrows, 105, 112.  
 Butenandt, 68, 69, 71, 110.  
  
 Callow, 71.  
 Castellanos, 77, 112.  
 Cerisola, 113.  
 Collip, 106, 108.  
 Colwell, 112.  
 Confucio, 101, 102.  
 Corkill, 105.  
 Corner, 103.  
 Cotte, 111.  
 Courrier, 67, 110.  
 Coutts, 62, 109.  
 Crew, 108.  
 Cushing, 46, 105.  
 Chuang Tzu, 102.  
  
 Da Lage, 108.  
 Dantchakoff, 59, 108.  
 Darwin, 7, 14, 81.  
  
 Davis, 110.  
 Deanesly, 111.  
 Del Castillo, 109.  
 Djerassi, 70, 71, 110.  
 Dobriner, 71, 97.  
 Dodds, 71.  
 Doisy, 68, 110.  
 Domm, 32.  
 Dorfman, 71, 110.  
  
 Eckstein, 109.  
 Einstein, 39.  
 Engle, 46, 106.  
 Evans, 46, 67, 105, 109.  
 Everett, 51, 107.  
  
 Fels, 47, 96, 105, 113.  
 Fielding, 52, 53, 103, 108.  
 Fieser, 110.  
 Figueroa, 110.  
 Foá, 44, 105.  
 Folley, 107.  
 Forel, 37.  
 Fraenkel, 28, 29, 33, 91, 103.  
 Freud, 90.  
 Fried, 70, 110.  
 Furth, 112.  
  
 Gans, 109.  
 Gardner, 92.  
 Gehenio, 111.  
 Girardi, 71, 110.  
 Gley, 103.  
 Good, 111.  
 Goodale, 32, 72, 104.  
 Gut, 110.  
  
 Hammond, 42, 76, 105.  
 Harris, 52-54, 57, 108.  
 Hartman, 42, 105, 109.  
 Heape, 41.  
 Herbst, 81, 112.  
 Hertl, 55, 108.  
 Hill, Margaret, 106.  
 Hill, R. T., 105.  
 Hirschfeld, Magnus, 37, 65, 66, 109.  
 Hisaw, 85.  
 Hollander, 110.  
 Holzknicht, 29, 30, 103.  
 Horning, 112.  
 Houssay, 92.  
 Huggins, 83, 110, 113.  
 Humphrey, 59.  
 Hunter, 43, 44, 105.  
 Hasslewood, 110.  
  
 Iglesias, 14, 71, 83, 84, 110, 112, 113.

- Jacobsohn, 57, 108.  
 Jadrijevic, 71, 110.  
 Jensen, 110.  
 Jolly, 35, 36, 105.  
 Jost, 108.
- Kallas, 47, 105, 111.  
 Kavetsky, 95, 96, 113, 114.  
 Kendall, 71.  
 Keymer, 109.  
 Kocher, 15.  
 Krohn, 77, 111.
- Lacassagne, 82, 87.  
 Lacqueur, 69.  
 Lao Tzu, 101, 102.  
 Lea Plaza, 23.  
 Lemon, 110.  
 Léonis, 106.  
 Li, Choh, 41, 105, 106.  
 Li, Ming, 92, 96, 114.  
 Lobo Onell, 23.  
 Long, 46, 67, 109.  
 Luyet, 75, 111.
- Mainzer, 110.  
 Mandl, 30, 103.  
 Marañón, 109.  
 Mardones, 85, 112, 113.  
 Marie, 15.  
 Markee, 51, 107.  
 Marrian, 71, 110.  
 Marshall, 35, 36, 42, 50, 51, 104, 105, 107.  
 Martínez, 57, 77, 108, 111.  
 Martins, 35, 47, 57, 105, 106.  
 McKeown, 108.  
 McPhail, 105, 106.  
 Medawar, 76, 111.  
 Mefistófeles, 89.  
 Meyer, 105.  
 Miescher, 71, 110.  
 Minkowski, 15.  
 Miramontes, 110.  
 Moore, 31-33, 80, 81, 104, 112.  
 Morgan, 104.  
 Mühlbock, 93, 113.  
 Müller, Joh., 15, 25, 26, 103.  
 Mosquot, 111.  
 Murillo, 84.
- Nelson, 83, 103, 113.
- Palmer, 98, 114.  
 Papanicolaou, 67, 109.  
 Parkes, 30, 36, 50, 51, 75, 76, 103, 105, 106, 111.  
 Pearl, 42.  
 Pelikan, 25, 103.  
 Pézard, 32, 72, 104.  
 Pfeiffer, 56, 108.
- Pincus, 85, 112.  
 Poch, 68, 110.  
 Polge, 75.  
 Pollice, 112.  
 Ponce de León, 92.  
 Ponce, 32, 60, 104, 109.  
 Popa, 52, 53, 108.  
 Prenant, 29.  
 Price, 112.
- Raynaud, 109.  
 Reichstein, 71.  
 Rodríguez, F., 94, 114.  
 Rojas, 84, 113.  
 Rosenkranz, 70, 110.  
 Rostand, 75.  
 Rowan, 51, 108.  
 Rowlands, 106.  
 Ruzicka, 71.
- Samoondgean, 114.  
 Sand, 31-33, 41, 72, 80, 104, 106.  
 Sawyer, 51, 107.  
 Scharrer, 55, 108.  
 Schoppe, 42.  
 Selye, 106, 108.  
 Ser, 109.  
 Shipley, 110.  
 Shoppee, 71, 110.  
 Shorr, 109.  
 Simpson, 105.  
 Slotta, 69, 71.  
 Silva-Inzunza, 109.  
 Smelser, 112.  
 Smith, Audrey, 75, 111.  
 Smith, June M., 111.  
 Smith, Ph. E., 46, 47, 50, 106.  
 Sondheimer, 110.  
 Steinach, 29-33, 37-39, 59, 72, 79-81, 103, 104, 112.  
 Stockard, 67, 109.  
 Strumia, 112.  
 Sturgis, 77, 112.
- Takewaki, 112.  
 Tandler, 59.  
 Thomson, 106, 108.  
 Thung, 113.  
 Tiitso, 106.  
 Trendelenburg, 106.  
 Turkevich, 95, 114.
- Ucke, 89.  
 Ungar, 110.  
 Uprus, 112.
- Van Oordt, 32.  
 Vargas, L., 84, 94, 114.  
 Verney, 50, 107.  
 Veshnjakov, 75, 111.  
 Vintemberger, 50.

Voss, 82, 104, 112.

Wagner, 89.

Waley, 114.

Walter, 107.

Warburg, 75.

Wettstein, 71.

White, 107.

Wilkins, 109.

Willier, 32, 59.

Witschi, 32, 109.

Wolfe, 93.

Wolff, E., 73.

Wolff, Et., 59, 109.

Wotiz, 110.

Zaffaroni, 71.

Zawadowsky, 32, 104.

Zondek, 46, 47, 50, 64, 68, 73, 107,  
109.

Zuckerman, 30, 103, 109.



