

---

## Aspectos Históricos de la Terapéutica con hormonas femeninas

*Dr. Alfredo Jácome Roca\**

La endocrinología, como rama moderna de la ciencia, nació prácticamente en el siglo XX. No olvidemos que fueron Sterling y Bayliss en 1905 los que acuñaron el término "hormona" (del griego "hormeos", yo excito...) para referirse a un mensajero químico, que procedente de la mucosa intestinal, viajaba a través de la corriente sanguínea para estimular la producción de jugo pancreático, y lo denominaron "secretina". Es cierto que en 1849 Berthold había realizado un pionero pero opaco experimento, pues incluso él mismo le restó importancia, en el que se demostró que al castrar y trasplantar los testículos de gallos a la cavidad abdominal no se producían los síntomas deficitarios que se ven en el capón; habla él de la influencia

de su secreción sobre la sangre y a través de esta sobre el organismo en general. Tampoco olvidemos que Claude Bernard, de quien se dijo que "no era un fisiólogo, sino la fisiología misma", hablaba unos años más tarde del "medio interno" al considerar la glucosa - un combustible metabólico y no una hormona -, la "secreción interna" del hígado; pero él fue más allá y habló de la homeostasis o equilibrio de ese medio interno hormonal.

Aunque poco después en Londres Addison describió la enfermedad que lleva su nombre y la relacionó con la suprarrenales, una de las tantas glándulas en que famosos anatomistas en buen número habían fracasado en demostrarles un conducto excretor, no fue sino hasta 1899,

\*Académico de Número

cuando la endocrinología tomó cuerpo, pues Carlos Eduardo Brown-Sequard, discípulo de Bernard y a la sazón Presidente de la Sociedad de Biología de París, dio a conocer los resultados de su sensacional aunque falaz experimento en donde su esposa y él se habían "rejuvenecido" al usar inyecciones de jugo testicular canino; el gran despliegue publicitario despertó mucho interés en este campo.

Los antiguos habían usado la organoterapia, más no con la idea de que hubiese sustancias activas en las vísceras sino en la creencia de que un órgano enfermo podía ser curado por la ingestión del mismo órgano, pero sano. Así los egipcios prescribían pene de asno para curar la impotencia, y los romanos - tal vez mejor encaminados -, testículos del mismo animal para curar la afección. Como los egipcios usaban hiel y otros componentes del organismo animal para tratar las más disímiles afecciones, el historiador Guthrie afirma que "por lo visto, el farmacéutico de aquellos tiempos era también un hábil cazador". Y fué en esa época cuando se escribió el papiro de Kahun, que parece ocuparse de los trastornos vaginales y uterinos, como si fuera un texto de ginecología.

Pero hasta el siglo XVII llamaban al ovario "el testículo femenino", aunque le asignaban una función reproductiva correcta pues debía "regar al útero a la manera de un jardín, para que el suelo sea fértil y el semen masculino pueda germinar".

Vesalio, Falopio, Fabricio, Malpighi, von Haller, De Graaf y von Baer están en la lista de famosos anatomistas e investigadores que estudiaron el aparato genital femenino. Vesalio en su "Fábrica" critica a Galeno; en el tomo V, donde habla de los "órganos de la generación", hace un progreso muy considerable en el conocimiento de los genitales masculinos y femeninos así como en el de la anatomía del útero grávido. Falopio, su sucesor en Padua, rectifica algunos asertos de la "Fábrica", es crítico más asiduo de Galeno y más perfecto que Vesalio en sus descripciones anatómicas como las de las trompas que llevan su nombre. Fabricio De Aquependente, se considera fundador de la embriología comparada moderna y de la misma fisiología pues a la morfología genética consagró toda una serie de investigaciones sobre la formación del feto en el útero y del pollo en el huevo. Los inmunólogos lo recuerdan por la "bolsa de Fabricio". Fué De Graaf en 1672 sin embargo el que hizo una descripción magistral del folículo que lleva su nombre, cuya secreción se llamaría siglos más tarde "foliculina o estradiol", como me lo enseñaron al tomar mis clases de histología; von Baer descubrió luego el óvulo de los mamíferos, falsamente identificado hasta entonces con el folículo de De Graaf.

En el siglo XIX hubo varias observaciones que sugerían una formación endocrina del ovario. Negri planteó que la menstruación dependía de la formación ovárica; Kundrat

y Engelmann reportaron las variaciones clínicas del endometrio y Lataste las de la mucosa vaginal. Loeb reconoció que la función del cuerpo lúteo era modificar el endometrio de modo que pudiera realizarse la implantación del óvulo. Kisch en 1874 estudió los cambios que ocurrían en la menopausia y 20 años más tarde, Marie Bra, una estudiante de Brown-Sequard sugirió que las secreciones ováricas podrían usarse para tratar la insuficiencia de este órgano. Luego sería Regis el que declararía haber curado un caso de psicosis menopáusica mediante la administración subcutánea de tejido ovárico.

Durante los años siguientes se usaron varias preparaciones terapéuticamente, entre ellas ovarios crudos, jugo de ovarios, ovarios en polvo y tabletas de ovario en polvo.

Estas preparaciones se usaron para una variedad de indicaciones, entre ellas la menopausia fisiológica y quirúrgica, la obesidad y la dismenorrea. El éxito de estas preparaciones fué variable, ya que muchos de estos extractos eran inertes o tenían muy poca actividad estrogénica.

En 1897, John Beard de la Universidad de Edimburgo, sugirió que la ovulación era suprimida en mamíferos con preñez avanzada y que el cuerpo lúteo desempeñaba una función necesaria en esta supresión.

Durante las dos décadas siguientes, varios investigadores dilucidaron la función del cuerpo lúteo y del ovario completo.

En 1929, Doisy y Butenandt comunicaron independientemente haber aislado estrona a partir de la orina de mujeres embarazadas. Al año siguiente, se dilucidó la estructura de la estrona y en 1935 se aisló el 17-beta-estradiol, el estrógeno natural más potente, a partir de 4000 Kg de ovarios de cerdas, pero de estas 4 toneladas, Mc Corquedales sólo logró 10 mg de la hormona cristalizada.

En el mismo año de 1929, se identificó también a la progesterona, el elemento activo del cuerpo lúteo, y en 1934 Karl Slotta y sus colegas en Breslau identificaron su estructura.

Mención aparte merecen los trabajos de Ascheim y Zondek, quienes en 1928 observaron que la orina de mujeres embarazadas tenían una potente actividad estrogénica. Posteriormente en 1931, ellos mismos descubrieron grandes cantidades de sustancias estrógenas en la orina de yeguas preñadas, y ésta es actualmente la fuente de los estrógenos conjugados. Esta preparación comprende un 48% de sulfato de estrona, 26% de sulfato de equilina y 15% de sulfato de 17-alfa-dihidroequilina. El año entrante estos preparados completan medio siglo de disponibilidad para el cuerpo médico.

Durante las décadas de 1930 y 1940, las hormonas (principalmente estrógenos) se usaron para tratar síntomas me-

nopáusicos graves, suprimir la lactancia después del parto, tratar el cáncer de próstata en hombres y evitar los desenlaces adversos del embarazo.

Aunque los investigadores comenzaban a ver resultados con el tratamiento hormonal, su uso no era difundido debido a que la obtención de preparaciones hormonales era cara y a que las hormonas no eran naturalmente potentes por vía oral.

En 1938 Dodds y Lawson aislaron el primer estrógeno sintético, el dietilestilbestrol, actualmente discontinuado por problemas de cáncer vaginal en las hijas de las mujeres que lo tomaron. En el mismo año se descubrió que el agregado de un grupo etinilo en la posición 17 confería actividad por vía oral al estradiol.

El primer preparado del cuerpo lúteo capaz de producir cambios endometriales los obtuvo Fellner en 1913. Bute-nandt logró en 1934 su síntesis parcial.

El problema de abastecimiento de progesterona fue resuelto por un químico orgánico excéntrico, el señor Russell Marker, quien descubrió que la progesterona podía sintetizarse a partir de plantas y ensayó plantas de todo el mundo hallando que podía obtener un rendimiento considerable de progesterona a partir de la raíz de una especie de papas dulces (dioscorea, llamada "cabeza de negra") que crece salvaje en México. Al no poder obtener respaldo financiero para la fabricación, Marker abruptamente dejó su profesorado en la Universidad Estatal de Pensilvania y se mudó a la ciudad de México, donde estableció un laboratorio en un galpón de alfarería y en dos meses había fabricado más progesterona de lo que había podido ver anteriormente.

En marzo de 1939, durante la segunda Guerra Mundial apareció el primer número de "Annales D'Endocrinologie", la revista de la Sociedad Francesa de la especialidad. La mitad de los anuncios que allí aparecen están relacionados con hormonas sexuales o hipofisarias. La opoterapia de esa época algunas veces recuerda los consejos de Brown-Sequard pues habla de "Complejos de las glándulas de la energía" para "astenias, deficiencias físicas y psíquicas"; se recomiendan órganos de todas clases, endocrinos y no endocrinos. También se ven marcas como las del Laboratorio Cruet de París que todavía en esta década nos son familiares: Progynon, Proluton, Testoviron, este último usado como antagonista ginecológico para "hiperfoliculinismo y mastopatías". El estrógeno Progynon se recomienda en problemas menstruales, pubertad y menopausia. Otro producto, "Gynecalción", recomendado para la menopausia femenina (también tienen drogas para la adropausia) sugiere que desde esa época ya se preocupaban por la osteoporosis postmenopáusica. La casa Byla ofre-

ce toda la gama de hormonas hipofisarias, gonadohormona, tirohormona, lactohormona, somatohormona, ocitohormona, leiohormona y neurohormona, ésta última para el tratamiento de las "migrañas hipofisarias".

Ahí mismo, en un artículo sobre el desarrollo artificial del aparato genital humano, Moricard informa que aun con la ausencia de progesterona se puede inducir una menstruación foliculínica por medio de una inyección de benzoato de estradiol. "Desde el punto de vista terapéutico", afirma, "el interés del benzoato de estradiol nos parece muy importante. En su notable estudio sobre la foliculina, Simonet (autor de un libro sobre el tema, anunciado en la misma revista) resta importancia a esta forma de hormonoterapia. Yo, por el contrario, considero que ella es la base fundamental de la hormonoterapia ginecológica".

En la década de 1950, los médicos comenzaron a usar estrógenos para el tratamiento a largo plazo. El estrógeno también demostró evitar la arterosclerosis en polluelos y aumentar el colesterol HDL. En ese tiempo se iniciaron también los estudios de estrógeno en la profilaxis de la enfermedad cardiovascular.

Muchos nombres y demasiados experimentos se nos han quedado entre el tintero. Los trabajos de estos pioneros sirvieron de base a la revolución tecnológica de la segunda mitad del siglo XX. Ahora que ingresamos a la centuria número 21 después de Cristo y de acuerdo con las predicciones de las Naciones Unidas, la esperanza mundial de vida aumentará a 63 1/2 años para el año 2000, y a 70 en el año 2025. Se espera que en el 2025 habrá mil cien millones de personas de 60 años de edad y aún mayores en el mundo. Aunque la esperanza de vida continúa aumentando, la edad de la menopausia ha permanecido bastante constante, en unos 51 años. Por consiguiente, la terapéutica hormonal substitutiva revestirá una importancia creciente en el cuidado de la salud.

## Bibliografía

1. Amaro-Méndez S: Breve historia de la endocrinología. Editorial Científico-Técnica, La Habana, 1975.
2. Lain-Entralgo P: Historia de la Medicina, Medicina Moderna y Contemporánea. Ed. Científica-Médica, Barcelona 1954.
3. Guthrie D: Historia de la Medicina. Salvat Editores, Barcelona 1953.
4. Moricard R: Le développement artificiel de l'appareil genital humain (posologie du Benzoate d'oestradiol, des esters de testosterone et des gonadotrophines). Ann D'endocrinol 1939 1 (1): 107:112.
5. Panorama histórico de la terapéutica con hormonas femeninas, desarrollo de la contracepción oral y de la terapéutica hormonal substitutiva. (Presentado en el simposio sobre hormonas femeninas, Congreso Latinoamericano de Ginecología y Obstetricia, Montevideo, Uruguay, Dic./90).
6. Jácome-Roca A: El climaterio ¿etapa fisiológica o enfermedad? Rev. Col. Obst. Ginecol. No. 3/1991.