

Valoración de la gonadotrofina suérica

I. - RESULTADOS OBTENIDOS CON EL PREPARADO TIPO INTERNACIONAL

Por ALBERTO TORINO y DAVID ORELLANA

La naturaleza proteica de las gonadotrofinas, y la falta de reacciones características y específicas para las mismas, impiden hasta el momento presente, toda tentativa de dosificación química.

El único recurso, lo constituye pues el empleo de los métodos biológicos, cuyo principio, se basa en la reacción que se observa en diversos órganos de los animales impúberes.

Hoy se acepta universalmente, que existen sustancias gonadotróficas de tres orígenes distintos: *a*) coriónica, *b*) suérica y *c*) hipofisaria, denominaciones que indican no solamente de donde provienen, sino que hacen presumir una diferencia en su acción. No insistiremos más en estos detalles que son ampliamente conocidos y para cuyo más amplio conocimiento remitimos a la obra de Allen Danforth y Doisy (1939).

Muy numerosos son los métodos biológicos que se han propuesto y el criterio que ha de seguirse para su elección se basa en: 1º la objetividad del mismo, 2º sencillez de su ejecución, 3º sensibilidad y 4º variación de los resultados imputables a la distinta sensibilidad de los animales, que en el fondo constituye solamente el error del método.

Greenblatt y Pund (1941), preconizaron el empleo de la canalización vaginal; Cinberg y Goldman (1940), la proporción de estros; Biscoff (1941), el aumento de peso de los ovarios; Gusman y Goldzieher (1941), el aumento de peso del útero y de los ovarios; Delfos (1941) y Barlow y Sprague (1941), la queratinización vaginal, corroborando los resultados con los incrementos de peso de los ovarios y del útero de los mismos animales; Frank y Berman (1941), se limitan a estudiar la proporción de cuerpos lúteos existentes en los ovarios. Más recientemente D'Amour y D'Amour (1940), estudian comparativamente los resultados en lo que respecta a las modificaciones del: *a*) peso corporal, *b*) canalización de la

vagina, *c*) aumento de peso de los ovarios, *d*) aumento de peso del útero y *e*) proporción de luteinización, concluyendo en asignar valor preferente a la estimación del aumento de peso del útero combinado con la proporción de queratinización vaginal.

Sealey y Sondern (1940), dosifican cuantitativamente las gonadotrofinas, cuando la dosis oscila entre 0,5 y 8 U. I., con un error del 15 al 20 %, empleando como criterio de reacción, el aumento de peso de los ovarios, del útero y de las vesículas seminales de animales impúberes.

Evans, Hines, Varney y Koch (1940), aconsejan el incremento de peso del útero de ratón, que es sumamente sensible (66 veces mayor que el incremento de peso de los ovarios de la rata).

Ultimamente Gustavson y D'Amour (1941), hacen una breve revista de los métodos y especifican las ventajas e inconvenientes que tienen cada uno de ellos.

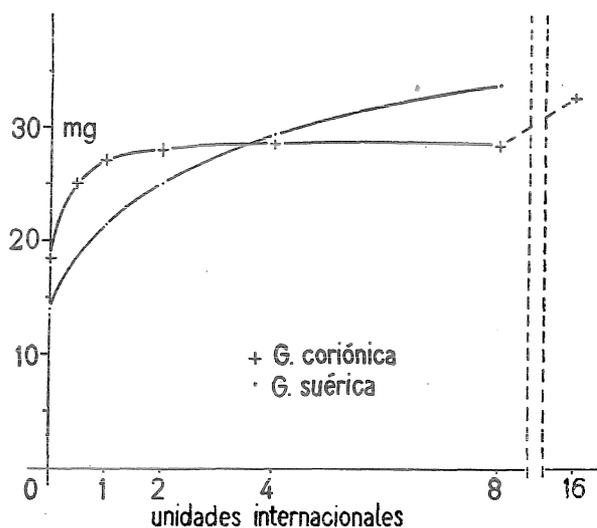


FIG. 1. — Incremento de peso de los ovarios, en función de las dosis. (Valores absolutos).

Este trabajo tiene por objeto el reunir datos experimentales en cantidad suficiente para conocer las características de reacción de nuestras ratas y poder construir una curva « dosis-efecto », útil en el futuro, para determinar la actividad de los preparados comerciales y la concentración de las gonadotrofinas en los diversos humores orgánicos.

En un estudio que en breve se publicará, se analizan los datos que se consignan en éste y en otro trabajo (Torino y Rodrigo, 1942), considerándolos estadísticamente, con la magnitud del error en las determinaciones.

MATERIAL Y MÉTODOS. — Se han utilizado las ratas impúberes del criadero del Instituto, mantenidas con los cuidados habituales de alimentación e higiene.

La sustancia gonadotrófica empleada, fué la distribuída por el National Institute for Medical Research de Hampstead, y que está descrita en el Memorándum (1939), respectivo. Las soluciones se prepararon en alcohol al 10 % (P/V), en el momento de usarse, y se inyectaron siguiendo la técnica de Collip (1939).

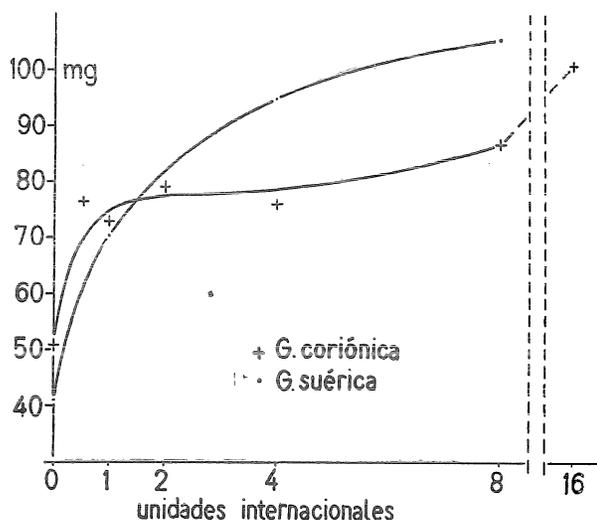


FIG. 2. — Incremento de peso de los ovarios, en función de las dosis. (Valores relativos a 100 g)

A las 120 horas de la primera inyección, se sacrificaron los animales; se aislaron con disección cuidadosa el útero y los ovarios, que se pesaron en fresco en una balanza de torsión con un error máximo de 0,5 mg.

RESULTADOS

En la Tabla I, se hallan inscriptos los resultados obtenidos con diversas dosis (variables entre 1,0 y 8,0 U.I.), relacionadas con el peso de los animales, el peso total de ambos ovarios y del útero, así como los mismos valores recalculados para 100 g de rata. Se han calculado asimismo los coeficientes de variación correspondientes a cada lote de animales (es decir la desviación standard multiplicada por el factor 2,576 y calculada como porcentaje del peso), para una probabilidad de 0,99.

Para cada dosis, se ha calculado el promedio de la totalidad de lotes inyectados con una misma dosis, calculándose asimismo los coeficientes de variación correspondientes.

En la Tabla II, se han sumariado estos mismos resultados estableciéndose una columna en la que figuran los pesos máximo y mínimo respectivamente, que se han observado con una misma dosis, tanto en lo que respecta a los ovarios como al útero.

Los gráficos 1 y 2, han sido construídos con las cifras que anteceden y constituyen la curva características «dosis-efecto», que muestran en forma bien clara los resultados.

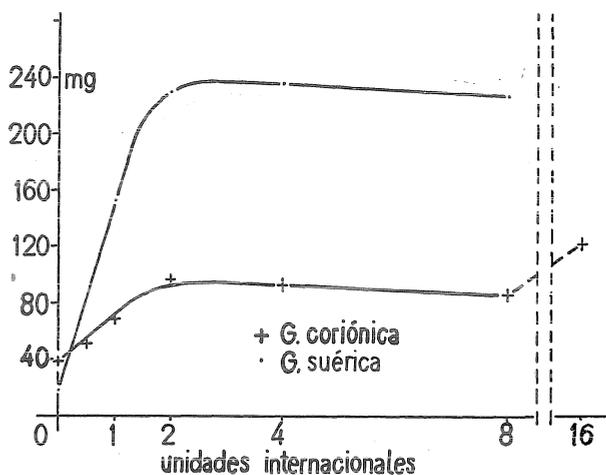


FIG. 3. — Incremento de peso del útero, en función de las dosis. (Valores absolutos).

DISCUSIÓN

Como puede verse en los resultados de la Tabla I, los incrementos de peso de los ovarios son relativamente reducidos y la variación que se observa entre lotes inyectados con la misma dosis, es lo suficientemente grande como para reducir la significación de dichos incrementos de peso, por la magnitud de la desviación standard, expresada como coeficientes de variación para $P = 0,99$ en la 5ª y 7ª columnas.

La dosis de 4 U. I., alcanza a sobrepasar algo el doble del peso de los ovarios de los animales testigos, pero si en cambio observamos el efecto obtenido con la hipertrofia del útero, esta misma dosis (4 U. I.), sobrepasa el décuple del peso del útero de esos mismos testigos. Los fenómenos son más visibles tanto en lo que respecta a la hipertrofia de los ovarios como del útero, cuando se consideran los datos recalculados por 100 g de peso.

TABLA I. — Acción de la gonadotrofina coriónica

Dosis en U. I.	N° de ratas	Promedio de peso gs.	P E S O D E		
			Absoluto mg.	Coef. de variación ($P = 0,99$)	Relativo a 100 g. de rata mg.
—	9	28,7	8,4	$\pm 19,64$	30,2
—	10	49,4	25,1	$\pm 15,38$	52,8
—	10	34,3	22,7	$\pm 35,64$	66,5
	29	37,8	19,1	$\pm 24,1$	50,2
0,5	9	23,7	20,2	$\pm 8,91$	83,8
0,5	10	38,5	24,1	$\pm 16,47$	63,1
0,5	10	37,4	30,9	$\pm 23,27$	83,1
	29	33,8	25,6	$\pm 14,6$	76,4
1,0	10	23,0	18,4	$\pm 16,09$	80,2
1,0	10	50,7	26,6	$\pm 13,76$	53,3
1,0	10	40,7	35,1	$\pm 28,18$	87,3
	30	39,0	26,7	$\pm 17,9$	73,4
2,0	9	21,4	20,2	$\pm 7,03$	82,2
2,0	10	50,0	30,4	$\pm 22,89$	60,9
2,0	9	36,1	33,9	$\pm 35,64$	96,0
	28	37,5	28,3	$\pm 16,5$	79,0
4,0	9	23,2	19,8	$\pm 12,73$	85,3
4,0	10	45,5	27,0	$\pm 10,48$	67,7
4,0	9	46,8	38,3	$\pm 27,82$	83,9
	28	38,8	27,6	$\pm 16,2$	76,1
8,0	10	27,4	23,9	$\pm 18,74$	87,9
8,0	10	47,0	30,2	$\pm 13,21$	68,2
8,0	10	30,3	31,4	$\pm 31,75$	103,3
	30	34,9	28,7	$\pm 13,8$	86,5
16,0	10	28,0	29,1	$\pm 16,46$	104,6
16,0	10	42,7	43,3	$\pm 15,52$	107,0
16,0	10	29,5	25,8	$\pm 23,37$	88,9
	30	33,4	32,7	$\pm 14,4$	100,2

sobre el peso del útero y de los ovarios

O V A R I O S		P E S O D E U T E R O		
Coef. de variación (P = 0,99)	Absoluto mg.	Coef. de variación (P = 0,99)	Relativo a 100 g. de rata mg.	Coef. de variación (P = 0,99)
± 10,93	9	± 43,78	35	± 25,31
± 18,29	60	± 28,17	120	± 17,80
± 31,11	45	± 35,96	129	± 29,04
± 20,88	39	± 39,2	96	± 25,95
± 12,17	40	± 37,03	179	± 22,61
± 15,10	50	± 22,56	130	± 17,48
± 10,64	75	± 38,81	195	± 22,36
± 9,27	57	± 26,1	167	± 14,60
± 7,38	37	± 25,56	163	± 25,70
± 13,53	71	± 30,99	152	± 32,15
± 17,71	91	± 16,56	231	± 13,88
± 12,81	66	± 22,3	184	± 15,58
± 8,21	56	± 21,49	228	± 18,59
± 18,78	132	± 32,67	262	± 23,89
± 15,89	101	± 35,96	291	± 16,88
± 12,39	97	± 23,9	260	± 12,27
± 9,09	52	± 29,59	219	± 24,89
± 16,97	101	± 16,78	224	± 12,25
± 16,42	113	± 22,67	255	± 20,13
± 10,87	89	± 18,5	232	± 11,27
± 19,93	67	± 18,95	244	± 16,02
± 23,80	103	± 14,08	240	± 36,64
± 20,82	82	± 26,85	273	± 17,15
± 14,12	84	± 14,2	252	± 13,94
± 16,41	74	± 130,83	262	± 35,77
± 14,85	131	± 19,27	347	± 40,60
± 15,33	90	± 20,36	305	± 13,70
± 9,97	98	± 18,4	305	± 18,97

Por otra parte, parece insinuarse un fenómeno sumamente interesante y que ha sido advertido por otros autores; la curva que representa el incremento de peso del útero, una vez llegada al máximo, sufre una inflexión con cambio de tangente, que indica que cuando se sobrepasa cierta dosis, el efecto obtenido es menor que con una dosis inferior.

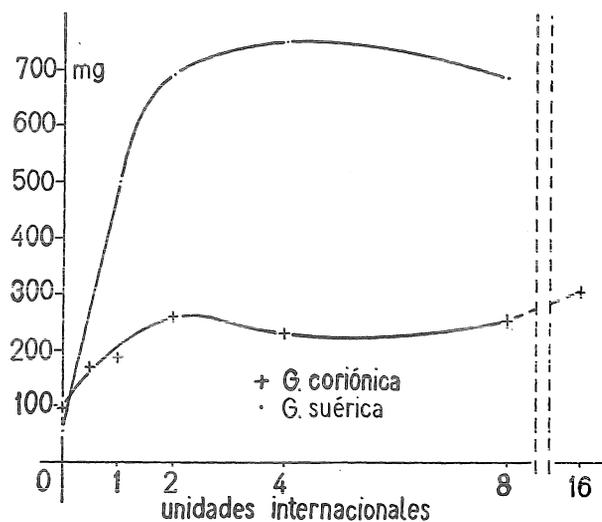


FIG. 4. — Incremento de peso del útero, en función de las dosis. (Valores relativos a 100 g).

Es evidente pues, que cuando se trabaja con un número reducido de animales, no es posible indicar cifras que tengan significación real, por dos razones: 1º, porque el coeficiente de variación es bastante amplio, y 2º, porque cabe la posibilidad que al utilizar la hipertrofia del útero como efecto reactivo más sensible, se haya inyectado una dosis excesivamente grande, que acusará resultados que podrían obtenerse con dosis muy inferiores. Por otra parte, la variación entre el efecto máximo y mínimo para las mismas dosis y que figura en la Tabla II, alcanza a un cociente de 2 para el incremento de peso de los ovarios y de 20 en la dosis 2 U. I. para el incremento de peso del útero.

CONCLUSIONES

1. — Se ha determinado el efecto obtenido con diversas dosis del preparado tipo de gonadotrofina suérica, en ratas impúberes de 21 días de edad aproximadamente y de peso variable entre 26 y 40 g, en el incremento de peso de los ovarios y del útero.

TABLA II. — *Acción de la gonadotrofina sérica sobre el peso del útero y de los ovarios*
Variaciones máximas de una misma dosis

Dosis U. I.	Nº de ratas	Promedio de peso gs.	Peso de ovarios			Peso de útero			Variaciones máximas para una misma dosis			
			Absoluto mg.	Relativo a 100 g. de rata mg.	Coef. de variación (P = 0,99)	Absoluto mg.	Relativo a 100 g. de rata mg.	Coef. de variación (P = 0,99)	Ovario		Útero	
									Mínimo mg.	Máximo mg.	Mínimo mg.	Máximo mg.
—	20	34,5	13,8	40,6	± 10,22	19,6	57,0	± 15,54	11	17	11	32
1,0	23	31,4	21,5	70,4	± 11,45	158,0	502,0	± 30,82	14	29	18	352
2,0	26	33,2	25,6	79,2	± 13,03	229,0	697,0	± 17,95	18	36	103	437
4,0	25	31,8	28,8	94,8	± 13,42	237,0	755,0	± 16,17	22	47	95	398
8,0	27	32,7	33,7	105,4	± 11,16	227,0	686,0	± 12,99	26	52	104	330

2.— Se ha comprobado una relación directa entre la magnitud de la dosis y el aumento de peso, dentro de ciertos límites.

3.— El incremento de peso del útero, constituye un método mucho más sensible que el de los ovarios.

4.— Sobrepasando cierta dosis máxima, el efecto es menor que con dosis inferiores.

5.— Es absolutamente indispensable emplear un número grande de animales, ya que la variación individual de la sensibilidad de los animales expone a grandes errores en la interpretación de los resultados.

BIBLIOGRAFIA

- ALLEN E., DANFORTH CH. H. y DOISY E. A., 1939, *Sex and Internal Secretions*.
Ed. The Willams and Wilkins Co. Baltimore.
- BARLOW O. W. y SPRAGUE K. D., 1941, *Endocrinol.* 28, 203.
- BISCHOFF F., *Endocrinol.* 29, 520.
- CINBERG, B. L. y GOLDMAN S. F., 1940, *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 43, 208.
- COLLIP J. B., 1939, *Bull. de l'organisation d'Hygiene*, 8, 952.
- D'AMOUR F. E. y D'AMOUR M. C., 1940, *Endocrinol.* 26, 93.
- DELFOE E., 1941, *Endocrinol.* 28, 196.
- EVANS J. S., HINES L., VARNEY R. y KOCH F. C., 1940, *Endocrinol.* 26, 1005.
- FRANK R. T. y BERMAN R. L., 1941, *Endocrinol.* 28, 211.
- GREENBLATT R. B. y PUND E. R., 1941, *Sou. Med. Journ.* 34, 730.
- GUSTAVSON R. G. y D'AMOUR F. E., 1941, *J. A. M. A.* 117, 188.
- Memorandum sur l'etalon international de substance gonadotrophique tirée du sérum de jument pleine*, 1939, « Bull. de l'organisation d'Hygiene, 8, 971.
- SEALEY J. L. y SONDERN C. W., 1940, *Endocrinol.* 26, 813.
- TORINO A. y RODRIGO A., 1942, *Rev. del Inst. Bacteriológico*, 1942, 11, 219.