

## Valoración de la gonadotrofina coriónica

### I. - RESULTADOS OBTENIDOS CON EL PREPARADO TIPO INTERNACIONAL

Por ALBERTO TORINO y ALBERTO RODRIGO

La frecuencia cada vez mayor con que se emplea en terapéutica humana, la sustancia gonadotrófica extraída de la orina de mujeres embarazadas, y la circunstancia de existir un preparado tipo internacional para esta clase de gonadotrofinas, nos ha inducido a estudiar las características reaccionales de nuestros animales de laboratorio, cuando se inyectan con dosis variables de esa hormona.

En otro trabajo, Torino y Orellana (1942), estudiaron la curva « dosis-efecto » de la gonadotrofina suérica, en lo que respecta a la hipertrofia de los ovarios y del útero.

Esos mismos datos experimentales, sumados a los que se exponen más adelante, han servido para efectuar un estudio comparativo de la acción de las dos gonadotrofinas (suérica y coriónica), cuando se inyectan en dosis iguales, especialmente, con la finalidad de poder reconocer en el futuro, el origen de las gonadoestimulinas existentes en el comercio.

Fundamenta este trabajo, el estudio preliminar de las condiciones experimentales, para efectuar la dosificación de esta hormona, no sólo en los productos respectivos, sino también en la orina de las mujeres normales en diversas épocas de la vida sexual y especialmente durante el embarazo normal y patológico.

Fácilmente se comprenderá la importancia del estudio cuantitativo, para los fines arriba mencionados, ya que la terapéutica más lógica y probable de las disendocrinias sexuales, reside en un acertado empleo, una vez conocidas las perturbaciones del balance hormonal, de los medicamentos de reemplazo.

A semejanza de lo que ha ocurrido con las hormonas estrógenas, antes de la dosificación en unidades internacionales, existe una verdadera anarquía en lo que respecta a la asignación de la actividad de los productos comunes, que se indica muchas veces en unidades arbitrarias y que inducen a error.

TABLA I. — Acción de la gonadotropina suérica

| Dosis en<br>U. I. | N° de<br>ratas | Promedio<br>de peso<br>gs. | PESO DE OVARIOS |                                     |                                     |
|-------------------|----------------|----------------------------|-----------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
|                   |                |                            | Absoluto<br>mg. | Coef. de<br>variación<br>(P = 0,99) | Relativo a<br>100 g. de rata<br>mg. |
| —                 | 5              | 30,8                       | 13,8            | ± 10,8                              | 45,3                                |
| —                 | 5              | 38,0                       | 13,4            | ± 18,3                              | 35,4                                |
| —                 | 5              | 40,6                       | 15,4            | ± 18,7                              | 38,3                                |
| —                 | 5              | 28,6                       | 12,4            | ± 19,4                              | 43,3                                |
|                   | 20             | 34,5                       | 13,8            |                                     | 40,6                                |
| 1,0               | 4              | 26,3                       | 24,3            | ± 10,5                              | 92,6                                |
| 1,0               | 5              | 30,6                       | 18,6            | ± 2,4                               | 61,2                                |
| 1,0               | 5              | 33,0                       | 22,2            | ± 33,9                              | 69,6                                |
| 1,0               | 5              | 35,6                       | 21,8            | ± 14,6                              | 62,5                                |
| 1,0               | 4              | 31,3                       | 20,5            | ± 22,0                              | 66,2                                |
|                   | 23             | 31,4                       | 21,5            |                                     | 70,4                                |
| 2,0               | 5              | 27,0                       | 31,0            | ± 14,6                              | 115,6                               |
| 2,0               | 5              | 30,6                       | 23,6            | ± 23,1                              | 77,3                                |
| 2,0               | 5              | 36,0                       | 25,2            | ± 14,2                              | 70,4                                |
| 2,0               | 2              | 40,0                       | 27,5            | ± 23,4                              | 69,1                                |
| 2,0               | 5              | 37,2                       | 24,0            | ± 15,6                              | 65,6                                |
| 2,0               | 4              | 28,5                       | 22,0            | ± 23,9                              | 77,1                                |
|                   | 26             | 33,2                       | 25,6            |                                     | 79,2                                |
| 4,0               | 5              | 27,2                       | 35,6            | ± 22,6                              | 135,2                               |
| 4,0               | 5              | 29,6                       | 28,8            | ± 21,5                              | 98,9                                |
| 4,0               | 5              | 31,6                       | 31,8            | ± 10,7                              | 101,6                               |
| 4,0               | 2              | 44,0                       | 28,5            | ± 22,6                              | 65,0                                |
| 4,0               | 5              | 29,6                       | 22,8            | ± 6,5                               | 77,0                                |
| 4,0               | 3              | 28,7                       | 25,3            | ± 18,9                              | 91,3                                |
|                   | 25             | 31,8                       | 28,8            |                                     | 94,8                                |
| 8,0               | 4              | 29,3                       | 38,3            | ± 8,5                               | 131,6                               |
| 8,0               | 4              | 30,8                       | 34,5            | ± 45,8                              | 112,1                               |
| 8,0               | 5              | 32,0                       | 32,8            | ± 14,3                              | 103,9                               |
| 8,0               | 5              | 37,0                       | 30,0            | ± 18,0                              | 82,7                                |
| 8,0               | 5              | 33,4                       | 33,2            | ± 6,8                               | 101,2                               |
| 8,0               | 4              | 33,8                       | 33,3            | ± 19,3                              | 100,6                               |
|                   | 27             | 32,7                       | 33,7            |                                     | 105,4                               |

sobre el peso del útero y los varios

| P E S O D E U T E R O            |                 |                                  |                                     |                                  |
|----------------------------------|-----------------|----------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|
| Coef. de variación<br>(P = 0,99) | Absoluto<br>mg. | Coef. de variación<br>(P = 0,99) | Realtivo a<br>100 g. de rata<br>mg. | Coef. de variación<br>(P = 0,99) |
| ± 17,7                           | 24,2            | ± 31,4                           | 78                                  | ± 24,0                           |
| ± 19,4                           | 20,8            | ± 4,6                            | 55                                  | ± 9,6                            |
| ± 21,3                           | 20,4            | ± 22,1                           | 50                                  | ± 9,2                            |
| ± 15,6                           | 13,0            | ± 20,8                           | 45                                  | ± 16,1                           |
| ± 10,2                           | 19,6            |                                  | 57                                  | ± 15,5                           |
| ± 10,8                           | 123,3           | ± 37,7                           | 412                                 | ± 45,2                           |
| ± 26,2                           | 113,4           | ± 83,5                           | 369                                 | ± 86,2                           |
| ± 20,1                           | 184,0           | ± 96,7                           | 530                                 | ± 94,2                           |
| ± 21,3                           | 207,2           | ± 38,7                           | 615                                 | ± 60,0                           |
| ± 14,1                           | 164,5           | ± 60,4                           | 516                                 | ± 48,3                           |
| ± 11,5                           | 158,0           |                                  | 502                                 | ± 30,8                           |
| ± 12,8                           | 248,8           | ± 28,1                           | 932                                 | ± 32,6                           |
| ± 20,8                           | 171,2           | ± 31,8                           | 546                                 | ± 37,5                           |
| ± 11,6                           | 203,4           | ± 50,3                           | 597                                 | ± 60,2                           |
| ± 8,8                            | 296,5           | ± 20,4                           | 746                                 | ± 12,0                           |
| ± 17,6                           | 263,2           | ± 50,6                           | 699                                 | ± 39,2                           |
| ± 7,6                            | 192,5           | ± 42,3                           | 664                                 | ± 23,7                           |
| ± 13,0                           | 229,0           |                                  | 697                                 | ± 18,0                           |
| ± 13,4                           | 224,0           | ± 37,5                           | 821                                 | ± 33,3                           |
| ± 26,6                           | 236,6           | ± 18,9                           | 815                                 | ± 29,2                           |
| ± 18,2                           | 275,4           | ± 47,8                           | 868                                 | ± 44,2                           |
| ± 28,3                           | 257,0           | ± 141,3                          | 577                                 | ± 137,1                          |
| ± 6,2                            | 244,0           | ± 34,4                           | 820                                 | ± 32,4                           |
| ± 41,0                           | 182,3           | ± 41,9                           | 630                                 | ± 18,4                           |
| ± 13,4                           | 237,0           |                                  | 755                                 | ± 16,2                           |
| ± 12,9                           | 235,0           | ± 17,3                           | 738                                 | ± 53,1                           |
| ± 44,2                           | 181,3           | ± 17,1                           | 589                                 | ± 13,3                           |
| ± 21,4                           | 225,4           | ± 29,4                           | 706                                 | ± 28,5                           |
| ± 28,9                           | 302,2           | ± 8,1                            | 825                                 | ± 12,0                           |
| ± 19,9                           | 209,8           | ± 39,6                           | 633                                 | ± 45,3                           |
| ± 15,5                           | 208,8           | ± 29,8                           | 624                                 | ± 19,5                           |
| ± 11,2                           | 227,0           |                                  | 686                                 | ± 13,0                           |

La tabla que se transcribe a continuación y que ha sido publicada por Hamburger (1939), permite comprobar la veracidad de lo que afirmamos. En ella, se indica la cantidad de unidades internacionales necesaria para producir el efecto que se menciona.

|  |           |
|--|-----------|
| Ratas hembras (útero de 50 mg.) .....                | 0,3 U. I. |
| Ratas hembras (queratinización vaginal en 50 %) .... | 0,4 U. I. |
| Ratas hembras (luteinización en 50 %) .....          | 1,1 U. I. |
| Batones (luteinización en 50 %) .....                | 2,5 U. I. |
| Conejo (reacción positiva en 50 %) .....             | 5,0 U. I. |

Como puede deducirse, 100 unidades conejo, equivalen a 500 U. I., mientras que 100 unidades rata, determinadas por el método de la hipertrofia del útero, equivalen a 30 U. I. solamente.

**MATERIAL Y MÉTODOS.** — Los detalles de la técnica y condiciones de los animales, son los indicados en el trabajo de Torino y Orellana (1942).

Como sustancia gonadotrófica, se ha utilizado el preparado tipo internacional, distribuido por el National Institute for Medical Research de Hampstead y descrito en el Memorandum (1939), respectivo.

#### RESULTADOS

En la Tabla I, se hallan los resultados obtenidos con diversas dosis del preparado tipo internacional (0,5, 1, 2, 4, 8 y 16 U. I.),

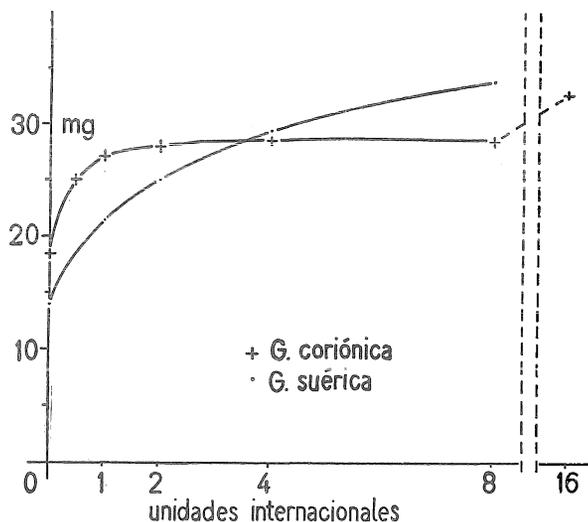


FIG. 1.

relacionando con los pesos corporales, los pesos de los ovarios y del útero.

Estos valores están expresados en sus cifras absolutas y recalculándolas en función del peso. Se indican asimismo los coeficientes de variación correspondientes a cada lote de animales, para una probabilidad de 0,99. (Es decir, expresando la desviación standard, multiplicada por el factor 2,576, como porcentaje de las cifras de los pesos).

En la Tabla II, se hallan consignados los datos referentes a dosis iguales de ambas gonadotrofinas coriónica y suérica.

Puede verse en la primera de ellas, que el aumento de peso de los ovarios se realiza en forma no muy evidente con el aumento de las dosis, y que parece alcanzar a un máximo con la dosis 2 U. I., escasamente sobrepasado por la dosis 16 U. I.

En forma paralela reacciona el útero, ya que se obtiene el valor máximo con la dosis 2 U. I.

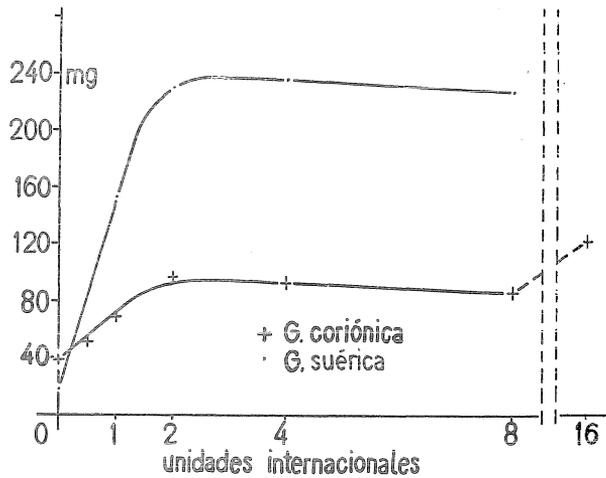


FIG. 2.

Estos fenómenos se hallan representados gráficamente por las figuras 1 y 2, en que están inscriptos los valores absolutos y relativos a 100 g. respectivamente, tanto en lo que respecta a la hipertrofia de los ovarios como a la del útero. Ambas no son otra cosa que la curva característica « dosis-efecto » de la gonadotrofina coriónica.

#### DISCUSIÓN

La escasa modificación del peso de los ovarios, indica la poca precisión de un método fundado en tal principio. En efecto, la hipertrofia que se observa con las tres primeras dosis (0,5, 1 y 2 U. I.), es poco marcada y la variación de la sensibilidad individual (es decir del error del método), indicada por los coeficientes

TABLA II. — Comparación entre los efectos obtenidos con diversas dosis de gonadotrofinas coriónica y suérica

| Dosis U. I. | Nº de ratas                     |                               | Promedio de peso                |                               | Peso de ovarios                 |                               |                                 |                               | Peso de útero                   |                               |                                 |                               |
|-------------|---------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
|             |                                 |                               |                                 |                               | Absoluto                        |                               | Relativos a 100 g. de rata      |                               | Absoluto                        |                               | Relativos a 100 gs. de rata     |                               |
|             | Gonadotro-<br>fina<br>coriónica | Gonadotro-<br>fina<br>suérica |
| 0,5         | 29                              | —                             | 33,8                            | —                             | 25,6                            | —                             | 76,4                            | —                             | 57,0                            | —                             | 167                             | —                             |
| 1,0         | 29                              | 23                            | 39,0                            | 31,4                          | 26,7                            | 21,5                          | 73,4                            | 70,4                          | 66,0                            | 158                           | 184                             | 502                           |
| 2,0         | 30                              | 26                            | 37,5                            | 33,2                          | 28,3                            | 25,6                          | 79,0                            | 79,2                          | 97,0                            | 229                           | 260                             | 697                           |
| 4,0         | 28                              | 25                            | 38,8                            | 31,8                          | 27,6                            | 28,8                          | 76,1                            | 94,8                          | 89,0                            | 237                           | 232                             | 755                           |
| 8,0         | 30                              | 27                            | 34,9                            | 32,7                          | 28,7                            | 33,7                          | 86,5                            | 105,4                         | 84,0                            | 227                           | 252                             | 686                           |
| 16,0        | 30                              | —                             | 33,4                            | —                             | 32,7                            | —                             | 100,2                           | —                             | 98,0                            | —                             | 305                             | —                             |
| Test        | 20                              | —                             | 34,5                            | —                             | 13,8                            | —                             | 40,1                            | —                             | 19,6                            | —                             | 57,0                            | —                             |
| Test        | 29                              | —                             | 37,8                            | —                             | 19,1                            | —                             | 50,2                            | —                             | 39,0                            | —                             | 96,0                            | —                             |

de variación que figuran en las columnas 5ª y 7ª, son tan amplias, que quitan toda significación a dichos aumentos. Por otra parte, no bien se sobrepasa la dosis dos unidades, la curva correspondiente a los pesos de los ovarios, así como la que indica la del peso del útero, se comporta como una curva con saturación, es decir, se llega a un efecto máximo que no permite ser sobrepasado por dosis mayores.

Es interesante en cambio, comparar los resultados de la Tabla II, en la que se observa que los incrementos del peso de los ovarios y del útero, que se obtienen con dosis iguales de gonadotrofina coriónica y suérica son totalmente distintos. En efecto, mientras que los valores de incremento absoluto del útero, con la gonadotrofina coriónica, no alcanzan a 100 mg, con 16 U. I., con la suérica, la dosis de 8 U. I. produce un aumento de 227 mg.

Esta característica que también se registra aunque en forma menos aparente, con la hipertrofia ovárica, permite diferenciar fácilmente el origen de una gonadotrofina.

En un estudio que se está finalizando, se analizarán estadísticamente estos resultados, que servirán para poder efectuar valoraciones cuantitativas, con una apreciación conocida del error, suficiente en la práctica de la fiscalización de esta clase de productos.

#### CONCLUSIONES

1. — Se ha determinado la curva característica « dosis-efecto » del preparado tipo internacional de gonadotrofina coriónica, en ratas impúberes de 21 días de edad aproximadamente, en lo que respecta a la hipertrofia del útero y de los ovarios.

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

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

4. — Una vez alcanzado un efecto máximo, las dosis mayores, no son capaces de sobrepasar ni de modificar el grado de la hipertrofia.

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

6. — Es posible determinar el origen coriónico o suérico de una gonadotrofina, estudiando el efecto de dosis crecientes sobre la hipertrofia ovárica y uterina.

#### BIBLIOGRAFIA

- HAMBURGER C., 1939, *Bull. de l'Organisation d'Hygiene*, **8**, 953.  
*Memorandum sur l'etalon international de substance gonadotrophique tirée de l'urine de femme enceinte*, 1939, *Ibid.*, **8**, 956.  
TORINO A. y ORELLANA D., *Rev. del Inst. Bacteriológico*, 1942, **11**, 210.