



Hace 55 años

*Concepto e integración del laboratorio ginecológico especializado; su utilidad y progresos recientes en este campo**

Por el Dr. JP ARZAC

*Jefe del Laboratorio de Endocrinología e Investigación Médica del Hospital Español.
México, DF.*

Para tratar de complacer al Dr. Carlos D. Guerrero, infatigable editor de nuestro órgano oficial, quien me ha hecho la distinción de encomendarme el breve desarrollo del tema que encabeza estas líneas, voy a expresarme desde un punto de vista subjetivo y más con un matiz de charla que de definición formal.

La discusión filosófica de si puede existir y cuánto es lo que comprende, como concepto puro o abstracto, el “Laboratorio Especializado de Ginecología”, nos llevaría demasiado lejos y, casi seguramente, a enredarnos (por lo menos a que yo me enredara) en tan intrincado asunto.

Digamos sólo que si la Ciencia es una, se hace evidente que sólo la limitación humana es la responsable de “creaciones” (más bien amputaciones) del conocimiento con fines prácticos, como son todas las especialidades, y por lo tanto, a menos que ennoblezcamos el pragmatismo con un rango de verdadera filosofía, resulta que el discutir sobre la ontología de cualquier especialidad está fuera de lugar.

Me concretaré pues a relatar a grandes rasgos la experiencia vivida por mí en este sentido, aclarando de paso que no pretendo dogmatizar.

Vistas así las cosas, el “Laboratorio Especializado de Ginecología” se nos presenta simplemente como un

hecho; un hecho empírico acaecido en México hace trece o catorce años.

Ignoro si en otros países existe o ha llegado a existir; aquí se originó de las necesidades e inquietudes (por cierto de estilo muy diferente) de varios hombres. Hasta donde yo sé y recuerdo, así fueron las cosas.

Por un lado había un joven ginecólogo, compañero de estudios y amigo mío, quien en el Hospital General, y en lo privado, se preocupaba profundamente de los aspectos endocrinos de la ginecología, y que preveía toda la importancia médica, social y profesional involucrada en la esterilidad conyugal.

Este hombre era y es Álvarez Bravo, quien sentía la necesidad de disponer de ciertos estudios y métodos esenciales de exploración y diagnóstico que, en los libros y revistas, particularmente norteamericanas, se mencionaban como factibles y, en muchos casos, hasta como rutinarios, pero no practicables normalmente y al servicio de la clínica en nuestro país.

Por otra parte, e independientemente, otro hombre, con extraordinaria madera de mecenas y con un inmenso amor a la ginecología, añoraba también el disponer de datos con más sabor funcional que lo que por entonces era habitual obtener.

Este hombre fue el Dr. Alejandro Otero (q.e.p.d.) quien en el Hospital Español se hallaba, por si sus antecedentes y características de personalidad no bastaran, bajo el influjo organizador y la inquietud de Carlos Guerrero por la

* Reproducido de Ginecología y Obstetricia de México 1956;11:39-42.

Cirugía Conservadora y, también, por los problemas de la esterilidad conyugal.

Y finalmente había otro (y ese era yo) que había saboreado, en la enseñanza, de las Ciencias Biológicas; en el Laboratorio de Fisiología y gracias a la incomparable configuración intelectual del Maestro J. J. Izquierdo, el gran apóstol de esta disciplina en México; de Guevara Rojas, mi iniciador en la misma, y por otros caminos que no es del caso recordar, había catado, digo, la atracción indescriptible de la investigación científica y el irremplazable valor de la experimentación biológica.

Buscaba yo cómo entregarme sin sucumbir de hambre y sin arrastrar la dignidad elemental de cualquier hombre a esa vocación en un medio pavorosamente difícil, cuando casi simultáneamente descubrimos, primero Álvarez Bravo y yo, que la estructuración de un laboratorio mixto, en el que las pruebas de aplicación clínica podrían “justificar” y subvenir a las exigencias materiales de la investigación básica. Nos brindaba la oportunidad de satisfacer nuestras diferentes inquietudes y necesidades.

Así nació mi laboratorio particular y, después, cuando Otero y Guerrero, con la aprobación de Aguilar Álvarez me hicieron el honor de llevarme al Hospital Español, el primitivo “Laboratorio de Ginecología Endocrina” de dicho hospital, que es el nombre con que lo bauticé en 1943.

El concepto, por lo tanto, que le dio origen, fue que el fruto de la aplicación práctica, que siempre tarde o temprano tiene la investigación científica desinteresada, había de sostener sus necesidades y las de quien la hacía.

Para ciertos oídos, lo de la investigación básica era y sigue siendo música celestial: lo que contaba y hasta se apreciaba como mérito elogiado era el aspecto utilitario de la cuestión: la aplicabilidad clínica del mismo.

Se realizaron así (aunque en algún solemne informe que anda por allí se diga otra cosa), como asunto de servicio clínico ordinario, *las primeras dosificaciones de Hormona Folículo-Estimulante, Estrógenos, 17-Cetosteroides y Pregnandiol*, de que podía disponer en México todo clínico.

La *biopsia de endometrio*, que en su aspecto de patología lesional era bien conocida de nuestros distinguidos histopatólogos, adquirió en el trabajo realizado con MT Rabiela, ese cariz más histofisiológico que tenía en el extranjero y que reclama la ginecología funcional.

La *citología vaginal*, en relación con el ciclo primero, y luego con la publicación (1943) de Papanicolaou y Traut,

en relación con el diagnóstico precoz del cáncer, fue también incorporada desde el principio en trabajo nuestro.

Es obvio que las *reacciones biológicas* clásicas *para diagnóstico de la gestación* y sus anomalías, fueron también congénitas de dicho Laboratorio, que quedó integrado por las siguientes secciones: Granja o Criadero de animales, Bioquímica, Citología e Histología, Cirugía experimental y posteriormente por un pequeño rincón de Fotografía.

Se excluyó deliberadamente todo lo que se practicaba rutinaria y fácilmente en cualquier laboratorio clínico general.

La idea no era competir “a como diera lugar” en una carrera desbocada por el emolumento y el falso prestigio de una gran clientela.

Agrupado y sistematizado todo este material de importación, realmente específico de un laboratorio como ese, comenzaron las primeras actividades de investigación pura y antes de tres años se habían podido cosechar algunos conocimientos interesantes (y de paso útiles) respecto a “*Imágenes Endometriales*” y mejorado desde el punto de vista práctico, algunos métodos como las *reacciones de hiperemia ovárica*, o se habían logrado mezclas *colorantes policromas para citodiagnóstico*, de más fácil y rápido manejo con resultados equivalentes a las de Papanicolaou, que nos ahorraron y siguen ahorrando el precioso tiempo requerido por la investigación y por el metabolismo basal, personal y familiar.

No es mi propósito hacer una historia detallada de las intimidades del Laboratorio y de las personas que de él han formado parte; de las penas sufridas por tratar de librarnos de la fase parasítica en que tantos sectores se complacen en que vivamos; de la humillación permanente que significa el solo hecho de luchar porque la investigación pura no sea “tolerada” como un vergonzoso contrabando que, cuando alcanza un éxito, produce el resentimiento y la “conspiración del silencio” en muchos, sino apoyada, alentada y dignificada en justicia. Lo apunto solamente, y continúo diciendo que las potencialidades intrínsecas de la citología y los requerimientos que de suyo tiene la histofisiología nos encaminaron de la manera más natural e inevitable a ampliar el radio de acción de ambas hacia el “citodiagnóstico” en general y la “Histopatología ginecológica” (como la llama Novar y como la cultivaba Robert Mayer).

El encuentro del “endometrio de las tiropatías” nos llevó por entero a la investigación experimental de la *interrelación tiroide-genital*.

De aquí nació también el estudio de las *reacciones histoquímicas*, primeramente en el endometrio, extendidas luego al tractus genital, que nos permitió encontrar con E Blanchet y en un trabajo que Pearse y otros consideran clásico, la correlación entre la curva cíclica de la fosfatasa alcalina y el glucógeno endometrial humano, y fenómenos parecidos en la coneja; además de otra serie de estudios que no es el momento de registrar en lista.

Fue estando ya plenamente en el carril ansiado como pudimos utilizar el ovario trasplantado a la cámara anterior del ojo para estudios de fisiología y hacer el *primer estudio histoquímico del corioepitelioma* de que yo tengo noticia.

Mientras otros, algunos años después, copiaban esta estructura y la orientaban hacia problemas metabólico-nutricionales clínicos en general, los problemas del factor masculino de la esterilidad iban tomando la importancia que tienen, y así, a la vez que repetíamos el camino seguido en el aspecto ginecológico, nos fue dado hacer y estudiar las *primeras biopsias testiculares histofuncionales*; luego descubrir *las variaciones del glucógeno y de la fosfatasa alcalina en el testículo humano* y entrar de lleno a aspectos que no deben clasificarse sino como fisiología de la reproducción en su más amplia acepción.

Es decir, el concepto que originó el Laboratorio tuvo necesariamente que rebasar el carácter de “ginecológico especializado” con que primitivamente lo etiqueté, para transformarse en el laboratorio de investigación a secas, que en el fondo siempre fue, y desde 1949 pudimos cambiarle el nombre al que actualmente lleva de “Laboratorio de Endocrinología e Investigación Médica”.

De endocrinología porque, aunque *en lo clínico* no nos pareció conveniente ampliarlo a aspectos metabólicos o nutricionales que, por otra parte, ya se comenzaban a hacer, en el aspecto de investigación pura sigue orientado hacia ese aspecto de la fisiología que es la endocrinología; y lo segundo por razones obvias.

Quiero decir, volviendo un poco a los renglones con que comencé estas reminiscencias, que el “Laboratorio Ginecológico Especializado” sólo puede existir como realidad arbitraria, más o menos permanente, según la limitación o amplitud que se le quiera o pueda dar. Por ejemplo, Eliseo Ramírez e Isaac Ocheterena en México; Alvarez, Houssav, Galli-Mainini, etc., en Iberoamérica, han estudiado fenómenos directamente ligados a la gineco-obstetricia; como en Estados Unidos Reynolds, Corner, Hartman, Wislocki, Dempsey, Hertig y tantos otros han

aportado conocimientos directa o indirectamente ligados a aquélla y ninguno de ellos, o de otros muchos más, son parte, que yo sepa, de un laboratorio específico y limitado “de Ginecología”. Sin embargo, quizá *todas* las técnicas descubiertas o usadas por ellos, y la aplicabilidad de las mismas y de los conocimientos que con ellas se recogen, pudieran perfectamente integrarse o estructurarse, desde el punto de vista aplicado, dentro de la rutina de un Laboratorio como el nuestro.

Es evidente que por este camino un Laboratorio así es casi infinito. Si todo lo que la investigación básica va descubriendo en relación con la ginecoobstetricia es parasitado en un gabinete de simple aplicación utilitaria, el tal laboratorio termina por identificarse con el común “laboratorio clínico” en el que basta multiplicar hasta un grado monstruoso la mecánica técnica, y la captación del fruto intelectual de la investigación desinteresada, producida fuera de él, para que abarque *toda* la medicina. Por lo tanto, es sólo el cultivo de la ciencia pura en su aspecto experimental, lo que confiere a laboratorios de aquel tipo su carácter particular y especial. No hay duda de que la mirada retrospectiva sobre lo practicado rutinariamente puede originar conocimientos nuevos, pero no son estos modestos “cortes de caja” sino el planteamiento deliberado de preguntas, con metodología bien concebida, según el concepto de Claude Bernard, lo que permite penetrar a fondo en los secretos de la naturaleza.

Deseo vehementemente que no se me malinterprete. Ni desprecio, ni puedo despreciar el laboratorio clínico, ni el ejercicio normal, profesional, de la clínica. En primer lugar, porque como dice el dicho (y perdónese lo demasiado folklórico del mismo), “arrieros somos...”, pero sobre todo porque sin ellos no hay Medicina posible. De hecho ¡pobres, en cuanto hombres y aun como científicos, de los investigadores, si no hubiera clínicos, cirujanos y laboratoristas en ejercicio rutinario! Pero no es posible ignorar que desde el momento en que un conocimiento se vuelve utilitario, de aplicación rutinaria y repetida, baja a la categoría de artesanía u oficio. Y así, cuando las técnicas se “fijan” en el laboratorio, éste se concreta en el modesto “laboratorio clínico”, simple auxiliar del médico y del cirujano.

Respecto a la utilidad del “laboratorio especializado de ginecología”, es incuestionablemente grande; cualquiera que sea el concepto de utilidad. Sí, en efecto, nos referimos a la utilidad en su sentido inferior, de aplicabilidad

cotidiana, bastará decir que fue éste uno de los principios que lo originó, y que su supervivencia, desarrollo y descendencia ulterior, confirman que no es posible ejercer hoy correctamente la ginecoobstetricia (ni la endocrinología clínica, etc.) prescindiendo de él. A este respecto, hace dos o tres años tuve la oportunidad de resumir este ángulo de la cuestión durante el 5o. Ciclo de Días Médicos de San Luis Potosí, y ahora veo que con título muy similar al de entonces va a ser nuevamente tratado en esta Revista, y en una de sus partes más llamativas, por otro compañero. No me extenderé pues sobre ello.

Ahora, si nuestra apreciación se hace desde la perspectiva estrictamente científica de la investigación fundamental, su utilidad no tiene más límite que la de los medios que se le entreguen y la de los hombres que de él se encarguen.

En cuanto a los adelantos que a su través se han logrado, también tendríamos que bifurcar nuestra base

de juicio. Me parece desde luego indudable, y sólo como botón de muestra, que hoy se trata médicamente muchísimo mejor a las enfermas, que se extirpan menos matrices que antes, que se logran más embarazos y se diagnostican oportunamente cánceres insospechados, etc., como fruto directo, de esa existencia.

Y en el otro aspecto, las 22 prioridades internacionales que del nuestro han salido, no son sino un palidísimo reflejo del caudal que los investigadores de todo el mundo pueden aportar al progreso del conocimiento en estas ramas. Para quien se interese por darse una idea somera de ello, el *Annual Review of Physiology*, en sus capítulos sobre Reproducción y Endocrinología, por ejemplo, es una buena ventana desde la cual se contemplará la actividad de los Centros de Anatomía, Bacteriología, Fisiología, etc.; es decir, de todos los veneros que alimentan incesantemente el verdadero saber humano, en su sentido *perinoético*, según la expresión de Oswaldo Robles.

*Progresos del laboratorio clínico aplicados a la Ginecología y a la Obstetricia**

Por el Dr. Luis RODRÍGUEZ VILLA

Profesor de Laboratorio Clínico. Universidad Nacional de México

El señor Dr. Carlos D. Guerrero, Secretario de Redacción y Editor de la revista *Ginecología y Obstetricia de México*, tuvo la gentileza de pedirme un artículo en el que expresara lo que se ha avanzado durante los últimos años en el Laboratorio Clínico aplicado al campo de Ginecología y Obstetricia de nuestro medio médico.

Acepté esta honrosa invitación sólo en atención a que me ha tocado vivir como Laboratorista, la etapa, quizás la más importante, de transformación y progreso de los métodos de Laboratorio aplicados a la Ginecoobstetricia, habiendo sido, por suerte, en este proceso no sólo testigo sino en ocasiones actor, dada mi posición especial de colaboración, desde mi iniciación profesional, con un grupo de distinguidos ginecólogos mexicanos.

Realmente ha habido en los últimos tres lustros un considerable progreso en el Laboratorio de Ginecología y Obstetricia que creo puede ser valorado desde dos puntos de vista: uno se refiere a *la creciente utilización de los*

* Reproducido de *Ginecología y Obstetricia de México* 1956;11:43-50

recursos del Laboratorio, por parte de los clínicos, en el estudio de sus enfermas, fenómeno por demás observado en todas las especialidades médicas, estando relacionado el segundo con *la aparición de nuevas técnicas y procedimientos* que el Laboratorio ha ido poniendo a disposición de los clínicos al paso y medida que han ido descubriéndose.

El primer punto de vista comprende, por una parte, el mayor empleo de los Métodos del Laboratorio en conjunto, con el consiguiente incremento en la experiencia y manejo de ellos y, por otra, la necesaria adaptación de los métodos ya conocidos pero mal aprovechados por su utilización aislada, con su consiguiente sistematización funcional aplicada a la clínica ginecológica y obstétrica. Una revisión sobre estos aspectos es lo que constituirá la primera parte de este artículo.

El laboratorio clínico en Ginecología y Obstetricia: su mayor utilización

Antes de entrar en materia no puedo menos que recordar a título de punto de referencia, que hasta hace unos cuantos años, digamos hasta la década de los treinta, sólo se practicaba en el Laboratorio de Ginecoobstetricia la investigación y cuantificación, en su caso, de la albúmina de la orina de las embarazadas; allá de vez en cuando se hacía una bacterioscopia, generalmente con grandes dificultades, pues aquello que se llamaba “frotis” era en realidad una verdadera plasta de flujo vaginal, prácticamente inexpugnable a la microscopia, que por un falso pudor era recogido por la misma enferma quien lo depositaba, algunas veces, en pedazos de vidrio de ventana. Finalmente, en una que otra ocasión, generalmente circunscrita a mujeres solteras, se hacía una reacción biológica para el diagnóstico del embarazo, arguyéndose no pocas veces que en tratándose de mujeres casadas, el mejor diagnosticador del embarazo era el tiempo, siendo, según este criterio, de más confianza para ese fin los signos clínicos, que la respuesta de las ratas, conejas u otros animales reactivos. Afortunadamente esos días están ya lejanos y el Laboratorio colabora más y más con los ginecólogos y obstetras.

Investigación por flujo genital

Una de las manifestaciones frecuentes de los procesos ginecológicos está constituida por la aparición de un flujo genital; pues bien, su análisis gradualmente ha ido dejando

de ser una investigación aislada, sujeta a la primo deficiencia constituida por la toma no médica del producto por examinar, antes mencionada, para ser actualmente un medio de exploración que de modo eficaz y funcional permite al clínico conocer su etiología e instituir, de este modo, el tratamiento adecuado. Pero para llegar a esto ha sido necesario que las tomas del producto por examinar pasaran a manos de médicos laboratoristas y que las investigaciones se fueran realizando con una orientación clínica definida: *búsqueda de agentes causales de infección* (Neisserias, Estreptococos, etc.) *de reacciones inflamatorias* (curva de piocitos) *de modificaciones físico-químicas de los medios vaginal y cervical* (acidez iónica-pH); *de agentes causales de infestación* (*Trichomonas*, *Monilias* etc.), con la correspondiente sistematización de la obtención de muestras a nivel de distintos segmentos del tracto genital: toma vulvo uretral, comprendiendo las secreciones directas u obtenidas por expresión de la uretra, glándulas peri-uretrales de Skene y vestibulares de Bartholin, que en conjunto son asiento frecuente de localizaciones neisserianas en los casos crónicos de gonorrea. La toma vaginal, abarcando las secreciones recogidas tanto del fondo de saco, como de las paredes vaginales en donde con frecuencia se localizan parásitos como las *Trichomonas* o las *Monilias* y finalmente la toma cervical, que incluye las secreciones recogidas a nivel del exo (erosiones) y del endocérvix, que son asiento frecuente de infecciones neisserianas y estreptocóccicas.

Comprendiendo las investigaciones de laboratorio en cada una de las muestras recogidas, la determinación de la acidez iónica o pH, por medio de papeles indicadores que como el Nitrazine, el Hydrion o el Indicador Universal de Merck desarrollan un color para ser comparado con la escala de colores suministrada por el fabricante.

La práctica, consecutiva a la toma del producto de un examen microscópico directo, entre lámina y laminilla, en ocasiones previa emulsión de la muestra con solución salina isotónica, tanto para buscar formas vegetativas de *Trichomonas*, como para determinar la proporción en que se encuentran los leucocitos, con miras a establecer la curva leucocitaria. Fijando asimismo sus caracteres morfológicos generales: Leucocitos y Piocitos propiamente dichos.

Continuando la investigación sistematizada con el examen minucioso de preparaciones teñidas, preferentemente por dos métodos, uno de coloración simple, como por

ejemplo el que se hace con la mezcla colorante Pappenheim- Krystallowitz y otro por la clásica coloración doble de Gram que permiten apreciar, el primero, los caracteres morfológicos y de agrupación de las bacterias presentes, que prácticamente no sufren modificaciones por la tinción y la segunda, la de Gram. La afinidad tincional de las mismas, con su correlativa clasificación en Gram positivas y Gram negativas, sirviendo finalmente el examen de dichas preparaciones para descubrir la presencia de Esporas o Micelios o Monilia.

Determinada cuantitativa y cualitativamente la flora bacteriana, puede fijarse, en tratándose de la secreción vaginal, el llamado "grado de limpieza de la vagina", de acuerdo con la presencia y variedad de las bacterias encontradas.

La bacterioscopia directa se complementa con la siembra de las muestras recogidas en medios de cultivo selectivos para el desarrollo de gérmenes patógenos, como la *Neisseria gonorrhoeae* o el Estreptococo (Bacto-Proteosa III-Agar chocolate. con incubación a 37°C en atmósfera con 10% de CO₂ entre otros medios usados) o bien para el de hongos, particularmente del género *Candida* (Agar de Sabouraud).

Se hacen extensivas las investigaciones de orden bacteriológico, cuando el caso clínico lo requiere, a la búsqueda del *Bacilo tuberculoso*, realizándola en baciloscopia directa o en el producto de concentraciones o a través de siembras en medios de cultivos especiales, como por ejemplo el de Lowestein, o bien finalmente por inoculación de las secreciones genitales o de los tejidos (endometrio al cobayo) empleándose también medios indirectos como las reacciones de tipo inmunitario, de Von Pirquet o Mantoux.

Finalmente, frente a ulceraciones genitales, especialmente las de localización vulvar, se practica en forma sistemática una investigación bacterioscópica de orden general para obtener información sobre la flora bacteriana presente, la que se enfoca de modo particular a la búsqueda del *Haemophilus ducreyi*, así como una investigación especializada, preferentemente en "campo oscuro" del *Treponema pallidum*, la que es seguida en ocasiones de una serología luética cualitativa o cuantitativa, cuando en la anterior se ha evidenciado la presencia de reagina sifilítica. No se descuida hoy día la búsqueda de *Entamoeba histolytica* en los casos de ulceraciones genitales que presentan exudados mucosanguinolentos.

La vigilancia de la embarazada

Paso a citar otro importante ejemplo de la sistematización funcional de los métodos de Laboratorio aplicados, en este caso a la Obstetricia y que está dado por los exámenes de vigilancia del embarazo. Líneas atrás decía que hace unos años prácticamente la única investigación que se hacía en las embarazadas era la de la albúmina urinaria, pues bien, gradualmente también se han ido agrupando en forma funcional todas aquellas investigaciones de Laboratorio que sirven al tocólogo para apreciar el estado del organismo de la mujer grávida, hasta tener en la actualidad un conjunto de pruebas que se practican al inicio de la gestación y otro grupo de análisis que se realiza periódicamente, cada uno o dos meses.

Entre las primeras se cuentan: *el examen hemocitológico completo*, adicionado de las determinaciones del *grupo sanguíneo y del factor Rh*. Las *dosificaciones químicas de la urea, del ácido úrico, glucosa y cloruros*. La *serología para investigar lues* y la *investigación cualitativa y cuantitativa*, en su caso, *de los elementos anormales de la orina*, asociada al examen microscópico del sedimento urinario.

Las que se practican periódicamente en el curso del embarazo comprenden las *numeraciones globulares sanguíneas, las determinaciones del volumen globular (hematócrito) y de la hemoglobina* y en los casos especiales *la cuantificación de las aglutininas anti-Rh*. La dosificación del ácido úrico sanguíneo y el examen de la orina abarcando las mismas investigaciones hechas en el primero.

Los datos de todos estos exámenes son concentrados en una sola hoja que conserva la embarazada y que le permite al clínico tanto seguir gráficamente el curso de su enferma, como ordenar investigaciones complementarias, como por ejemplo un urocultivo en el caso de cifras leucocitarias altas asociadas a bacteriuria con lo que son desenmascarados aquellos procesos infecciosos, especialmente colibacilares, de las vías urinarias altas (pielitis, etc.).

Control preoperatorio

La primera parte de este artículo la termino haciendo referencia al conjunto de métodos de Laboratorio que se agrupan con el título de pruebas preoperatorias, que en la actualidad se encuentran también perfectamente sistematizadas y que el ginecólogo o el obstetra emplean cuando tienen que intervenir quirúrgicamente, citando entre ellas sólo las que permiten conocer *la capacidad funcional hepática y renal*,

tales como la clásica *Prueba de Rosenthal-White* que sirve para valorar el estado de la función antitóxica del hígado, la de Van Den Bergh, cualitativa y cuantitativa que revela las bilirrubinas circulantes, las de floculación de Hanger o de MacLagan de reciente aparición que indican el estado anatomofuncional del hepatocito y dentro de las renales, la de concentración de Fishberg, la de la depuración de la Urea de Van Silyke. O la de la limpia de la creatinina endógena (Guevara Rojas) que ilustran sobre la capacidad funcional del riñón, expresada, a través de la última, en la medida del filtrado glomerular.

Deben ser citados también todos los procedimientos de Laboratorio que en conjunto permiten determinar el mecanismo de la hemorragia y que se conocen como *Pruebas de tendencia a la hemorragia*, muchas veces empleadas en los casos de sangrados genitales anormales o también como pruebas preoperatorias y que comprenden las determinaciones de los tiempos de coagulación de la sangre total del plasma, expresada esta última *en tiempo y en actividad protrombínica* (Quick), la *coagulación del plasma recalificado*, la *determinación del número y caracteres morfológicos de las plaquetas*: el estudio de la *retractibilidad del coágulo*; las *pruebas de sangrado*; la *del lazo* en sus diversas variantes, la *determinación cromatográfica del o los tipos de hemoglobina*, etc.

Técnicas o métodos de reciente conocimiento y uso (progresos)

Determinación de la tendencia hemorrágica

El segundo punto de vista del cual puede analizarse el progreso del Laboratorio de ginecología y obstetricia se refiere a la revisión de las técnicas y métodos de reciente adquisición, digamos que han sido descubiertos y llevados a la práctica corriente en la década de los cuarenta y lo que llevamos de los cincuenta, correspondiendo sobre todo al dominio de la *Hematología*, de la *Citología*, de la *Bacteriología* y de la *Hormonología*, de tal manera que puede decirse que cuando menos tres de estas Ramas del Laboratorio prácticamente sólo pueden ser ejercidas hoy día, por verdaderos especialistas, dentro del propio Laboratorio, teniéndose así a los *Citólogos*, *Hormonólogos* y *Hematólogos* (Inmunohematólogos).

Progresos en Bacteriología

Entrando en materia me referiré primeramente a descubrimientos relacionados con los temas antes tratados, por

ejemplo, dentro de la Bacteriología, a las pruebas *in vitro de sensibilidad de las bacterias a los antibióticos* que se practican, gérmenes aislados en cultivos de secreciones genitales, de orina o de otros productos orgánicos, puestos en contacto con diversos antibióticos, buscando aquel o aquellos, a los que la especie bacteriana estudiada es susceptible, para ser aplicados al paciente en la clínica, empleándose actualmente muy diversos antibióticos, como por ejemplo: Acromicina, Aureomicina, Bacitracina, Cloromicetina, Estreptomina, Furadantina, Penicilina, Polimixin, Sulfadiazina, Terramicina, Tetracyna, etc.

Dentro de la *serología para investigar lúes* se tiene, como un adelanto, una serie de reacciones, cuya sensibilidad y especificidad difícilmente podrán ser superadas, entre las que se citan, por ser muy usadas en nuestro medio, la de Mazzini y la VDRL cuyo antígeno contiene *Cardiolipina*, ambas catalogadas entre las reacciones de floculación microscópica.

La inmunohematología

En otro aspecto, el descubrimiento del llamado *Factor Rh*, con la consiguiente demostración de su poder antigénico capaz de dar origen a *anticuerpos específicos* y la comprobación definitiva de que en un fenómeno de isoinmunización materna radica la causa de la eritroblastosis fetal, sentaron las bases de nuevos y muy importantes estudios de Inmunohematología con una aplicación definitiva a la clínica obstétrica. El peligro de la heteroinmunización de una mujer embarazada Rh negativa producida por transfusiones con sangre Rh positiva, empleadas por ejemplo en casos de hemorragias uterinas, así como el de la isoinmunización en mujeres Rh negativas, con producto Rh positivo, ha hecho que gradualmente tanto en uno como en el otro caso, se proceda a la búsqueda cuidadosa de los antígenos del sistema Rh-Hr en toda mujer embarazada, habiendo muchos casos en los que es necesario hacerla extensiva al marido.

Otro tanto se hace con *antígeno del Sistema A-B-O*, aunque su papel como aglutinógenos y, por ende, como causa de eritroblastosis fetal sea discutido.

La investigación de los anticuerpos al Sistema Rh-Hr y en ocasiones al A-B-O se practica cuando se trata de buscar si una mujer embarazada está sensibilizada a los aglutinógenos correspondientes, teniendo los anticuerpos aglutinantes o aglutininas anti-Rh-Hr los especialmente buscados, procediéndose en caso positivo a su cuantifi-

cación, la que de ser posible se repetirá periódicamente con miras a establecer una curva con los diferentes títulos de aglutininas encontrados en los diferentes meses del embarazo.

No entro en la consideración de las Pruebas de Laboratorio usadas en la llamada "Enfermedad hemolítica del recién nacido", por considerar que ésta pertenece más bien a la pediatría que a la obstetricia.

En suma, a toda embarazada, pero de modo muy especial a aquella que tiene antecedentes de abortos, o de productos muertos o que ha tenido algunos con las características de la enfermedad hemolítica, se le somete hoy día a un cuidadoso tipado de su sangre, tanto del sistema A-B-O, como del Rh-Hr, con la correspondiente investigación y cuantificación en su caso, de los anticuerpos correspondientes a estos sistemas, observándose igual cuidado con la sangre que en los casos así requeridos va a ser transfundida: a toda mujer casada, aunque en el momento de la transfusión no se encuentre embarazada, todo ello en relación con el futuro del producto y el pronóstico de vida de él o aún de la madre.

La colpocitología

En relación con la *Citología vaginal exfoliativa*, cabe decir que representa una de las adquisiciones más importantes del Laboratorio de ginecología en los últimos años y se aplica, como es de todos conocido, desde un doble punto de vista: como investigación oncológica (*Colpocitología oncológica*) y como investigación hormonal (*Colpocitología funcional*).

Debido a la gran trascendencia del diagnóstico, por este medio, de un cáncer genital de la mujer, se ha llegado a establecer como conclusión definitiva la obligación que tiene el Laboratorista que hace esta clase de estudios, de someterse a un gran entrenamiento especializado, práctico y de investigación, ya que no sólo un diagnóstico citológico positivo falso, sino casi en proporción igual uno falso negativo, deben ser evitados, particularmente porque este método de investigación generalmente se emplea en los casos en que se trata de hacer un diagnóstico oncológico precoz. Por otra parte, cada día se ha ido imponiendo más la necesidad de seleccionar, según el caso clínico, la muestra que, procedente de los distintos segmentos del tracto vaginal: vulva, vagina y cérvix, debe ser examinada.

La hormonología

El estudio de las hormonas es otra muy importante adquisición de los últimos años del Laboratorio de Toco-ginecología ya que permite la valoración directa o indirecta de las hormonas que intervienen en la mujer y cuyo equilibrio determina las manifestaciones anatómico-funcionales que caracterizan su vida genital normal y por tanto activa y cuyas repercusiones sobre el psiquismo son importantes y definitivas.

El ovario, la hipófisis, el tiroides, las suprarrenales, la placenta y otras glándulas de secreción interna son hoy día valoradas en su función a través de las dosificaciones de las hormonas por ellas producidas.

Para seguir un orden, que ya se ha hecho clásico, iniciaré esta parte de mi exposición con el análisis de las hormonas ováricas.

La actividad estrogénica

Es apreciada actualmente siguiendo opcionalmente tres caminos: la *dosificación química* de la foliculina, en realidad no usada en nuestro medio. La *dosificación biológica* empleando la ratona adulta castrada como animal reactivo, por lo que el resultado se expresa en Unidades ratón en 24 horas y finalmente a través de las modificaciones de las mucosas vaginal, cérvico-uterina y uretra-vesical de la propia enferma producidas por acción de dichas hormonas.

En relación con esto último, se utilizan la *citología vaginal exfoliativa* seriada cuyas imágenes celulares son expresión fiel de la acción que los estrógenos ejercen sobre la mucosa vaginal, especialmente manifiesta durante la primera fase, la folicular, del ciclo menstrual.

Una acción igual determina modificaciones en los epitelios de la uretra y de la vejiga, en todo comparables con las de la vagina y que pueden ser apreciadas a través del sedimento urinario, me refiero al llamado *Urocitograma* frecuentemente empleado en nuestros días. En uno y otro caso y de acuerdo con el cuadro citológico obtenido se habla de estimulación estrogénica normal o bien de deficiencia estrogénica, grande, moderada o ligera.

La actividad estrogénica puede ser apreciada también por medio de la biopsia endometrial en la que se manifiesta dando las llamadas imágenes de endometrio en fase proliferativa.

Las hormonas ováricas, pero especialmente la estrogénica, ejercen una acción sobre el epitelio glandular del cérvix uterino que se traduce en la secreción que elabora,

conocida generalmente con el nombre de *moco cervical*; pues bien, las modificaciones físico-químicas periódicas del moco cervical particularmente llevadas sobre el grado de filantez y sobre el llamado "*fenómeno de cristalización*", corren paralelas, en su aparición o incremento, con las de la secreción folicular, constituyendo por este motivo una importante referencia cualicuantitativa de esta actividad hormonal.

La progesterona

Como la hormona del cuerpo lúteo o progesterona no ha sido demostrada como tal en la sangre, su investigación y cuantificación se hacen a través de la sal que representa su producto de excreción urinaria: el *glicuronato sódico de pregnandiol*. La determinación de este cuerpo se hace por medio de procedimientos químicos colorimétricos o gravimétricos, siendo estos últimos los más comúnmente empleados entre nosotros.

Colpocitología y biopsia endometrial son otros de los medios que se usan para valorar la actividad progestacional, pero su eficacia es inversa de la anotada para la hormona estrogénica, es decir, que aquí es la biopsia de endometrio, practicada muy cerca de la terminación del ciclo, la que expresa con más fidelidad que la Colpocitología, la acción de la progesterona, siendo aceptadas como características de dicha acción las imágenes endometriales de la fase progestacional (endometrio secretor), por lo que en nuestro medio es el procedimiento de elección y por tanto el más usado como medida de la actividad de esta hormona.

Hormonas hipofisarias

Siguiendo el orden preestablecido, diré en relación con las hormonas hipofisarias, que la que corrientemente es valorada entre nosotros es la *hormona folículo-estimulante*, empleándose para ello procedimientos biológicos, siendo la ratona impúber el animal reactivo de elección, por lo que el resultado se expresa en Unidades ratón en 24 horas.

Actividad tiroidea

Para juzgar la actividad tiroidea, cuya íntima relación con la del ovario ha sido definitivamente sentada, se utilizan varios procedimientos que a mi modo de ver no sólo no se excluyen entre sí, sino que se complementan. La determinación del *Metabolismo basal*, cuyo

error apreciativo puede reducirse considerablemente si la persona a quien se le va a determinar realmente se encuentra en condiciones basales y si la prueba es practicada por un médico familiarizado con el manejo de los dos elementos que en ella intervienen: en primer lugar el paciente y en segundo término, aunque no por ello menos importante, el aparato empleado. La *dosificación del colesterol* y la más reciente del *Yodo proteico* de la sangre, así como la medida de la captación, por la glándula tiroidea, del *yodo radioactivo I-131*, practicadas en conjunto, permiten una muy correcta apreciación del funcionamiento tiroideo.

Actividad de la suprarrenal (corteza)

En los últimos años se ha estandarizado una prueba de Laboratorio que permite juzgar la actividad funcional de la corteza suprarrenal; me refiero a la *dosificación de los 17 cetoesteroides* eliminados por la orina de 24 horas y que probablemente representan metabolitos de las hormonas esteroides, que en la mujer son producidos, casi en su totalidad, por las suprarrenales.

Hormonas placentarias

Por lo que toca al estudio de las hormonas placentarias, concretamente de la *gonadotropina coriónica*, el Laboratorio clínico de nuestro medio médico ha puesto a disposición del tocólogo, en los últimos años, una serie de Pruebas tanto para investigarla (*Pruebas cualitativas*), como para dosificarla (*Pruebas cuantitativas*), todas ellas de tipo biológico cuya tendencia, a partir de la clásica prueba de Aschheim-Zondek, introducida en nuestro medio por Márquez Montiel, ha sido la de obtener una respuesta lo más exacta y rápida posible.

La reacción de Friedman, en coneja; la de la hiperhemia del ovario en ratas hembras de Salmón y Geist, o la variante de Arzac en ratonas; la de Hogben en la rana hembra con garras, *Xenopus laevis*, de procedencia Sud-Africana. La reacción de Galli-Mainini en rana macho *Montezumae baird*, preconizada entre nosotros por Giménez Miranda, son las pruebas más usadas actualmente aquí para el diagnóstico biológico del embarazo.

Estas reacciones pueden transformarse de cualitativas en cuantitativas, expresándose el resultado en unidades rata, ratón, rana o coneja, según el animal reactivo utilizado. En realidad en nuestro medio la más empleada es la prueba cuantitativa de Friedman-Brohua,

cuya escala de Unidades coneja, en relación con la actividad corial y que fue propuesta por Brindeau-Hinglais, va paralela con la clínica, pudiéndose con su ayuda apreciar los estados de hipo, normo o hiperactividad placentaria, traducidos en huevo muerto retenido; huevo parcialmente desprendido (amenaza de aborto). Huevo normal, correspondiente a embarazo normal. Embarazo tóxico o bien finalmente, en la parte más alta de la escala, las degeneraciones coriales tipo mola hidatiforme o corio-epitelioma.

El laboratorio y la esterilidad

Antes de terminar quiero hacer mención a una nueva especialidad médica, que aunque en conexión con la ginecología tiene caracteres propios y definidos, ya que se encarga de estudiar los casos de esterilidad o infertilidad matrimoniales y en la que se emplean muchos de los procedimientos de laboratorio a que se ha hecho mención en este trabajo, entre los que se cuentan de manera especial aquellos que permitieron hacer el diagnóstico, aunque indirecto, bastante seguro de *ovulación*, como la Colpocitología, y el Urocitograma seriados, las modificaciones del moco cervical, y el principal de ellos, la biopsia premenstrual del endometrio. Así como las pruebas que permiten apreciar las *condiciones de receptividad* del moco cervical frente al espermatozoo, tales como el estudio del moco cervical de la época ovulatoria y los *exámenes postcoitales del mismo*

CONCLUSIONES

En síntesis: el laboratorio clínico ha progresado notablemente en los últimos veinte años en lo tocante a los procedimientos aplicables a la Ginecología y a la Obstetricia. Unos han sido descubiertos en el curso de ese tiempo, otros han sido perfeccionados, sistematizados y adaptados funcionalmente a la clínica.

La colaboración del laboratorio en estas especialidades médicas es precisa y valiosa, ya que con su ayuda el clínico puede establecer, muchas veces, un diagnóstico preciso, hacer un pronóstico correcto e instituir y controlar muchos tratamientos. Una vez más la asociación Clínica-Laboratorio se encuentra presente y de la armonía de ella se derivan importantes consecuencias que favorecen el correcto, práctico y eficiente ejercicio profesional del médico frente al enfermo.

RESUMEN

Se presenta en este artículo una revisión de los métodos de Laboratorio Clínico empleados en Ginecología y Obstetricia orientada hacia la valoración del progreso alcanzado en los últimos años por aquél en el medio médico de la capital mexicana. El artículo no lleva notas Bibliográficas porque representa, no una revisión Bibliográfica, sino la experiencia vivida por un médico laboratorista conectado con el prestigiado Cuerpo de Gineco-tocólogos mexicanos

*Contribuciones al progreso en México de la Anatomía patológica ginecológica. Resumen de 10 años (1946-1956)**

Por el Dr. Luis BENITEZ SOTO
Profesor de Anatomía Patológica
Escuela Médico Militar. México, DF.

* Reproducido de Ginecología y Obstetricia de México 1956;11:51-56

ANTECEDENTES

En el mes de enero del año 1946 fue fundada la Revista *Ginecología y Obstetricia de México*, es decir, hace precisamente una década.

Para celebrar dicho acontecimiento se ha organizado este número especial en el que aparecen diversos trabajos y puntos de vista acerca de la contribución mexicana -en los últimos diez años- al progreso de las ciencias mencionadas. A nosotros se nos ha dado la comisión de exponer, brevemente, las aportaciones mexicanas al progreso del estudio anatómo-patológico

En Ginecología, con el objeto de mejor realizar nuestra tarea, deseamos precisar -en primer lugar- que siendo la Anatomía Patológica la parte de la Patología que estudia las alteraciones de forma, composición y función de las células (1) consideraremos todo trabajo que trate de estas modificaciones y que haya sido publicado en el lapso señalado, como una contribución al tema, aunque vaya acompañado de alguna parte clínica o terapéutica. Sin embargo, como claramente lo define el título, las contribuciones consideradas serán las que posean el carácter de impulsoras del “progreso”, es decir, las que tengan cierta originalidad o tengan carácter experimental. Por esta razón pasaremos por alto, muy a nuestro pesar, las contribuciones que no llenen los precisos requisitos apuntados.

Quizá no mencionemos en el curso de nuestra exposición algunos trabajos aparecidos -principalmente- en los estados. Ello no tendrá otra razón que la falta de información bibliográfica adecuada.

Año de 1946

En este año, Luis Benítez Soto (2) publica un trabajo titulado “Diagnóstico anatomopatológico de los cánceres mamarios” que fue presentado por su autor en la Séptima Asamblea Nacional de Cirujanos.

En él se abordan tres aspectos del diagnóstico anatomopatológico de los cánceres mamarios: 1º. *El técnico*, 2º. *El histológico* y 3º. *El histoclínico*.

Desde el punto de vista técnico, el autor manifiesta las dos dificultades que ha encontrado al aplicar el método del examen extemporáneo del fragmento obtenido durante la intervención quirúrgica.

Desde el histológico señala los casos en los que se presenta (a) cierta dificultad para hacer el diagnóstico diferencial entre mastitis y neoplasia y (b) el establecimiento del grado de malignidad.

Por último, hace hincapié en los problemas histoclínicos, principalmente el que se refiere a la *clasificación de las neoplasias mamarias*.

En el mismo año Tomás Perrín (3) en un artículo intitulado “*Histología de la Endometriosis*” hace una amplia descripción de la estructura histológica de la endometriosis tanto en el útero como en algunas otras partes orgánicas.

Clemente Villaseñor (4) presenta un caso (posteriormente publicado por J. C. Graham en 1951) de “*Tumor del ovario tipo Arrenoma*”.

El propio Villaseñor fue quien hizo el estudio histopatológico y las microfotografías que ilustran el trabajo.

Año de 1947

En el transcurso de este año Pedro Arzac (5) refiere sus observaciones acerca de las modificaciones que el *endometrio* sufre en las *tiropatías*; detalla los hallazgos de 34 casos controlados, para enseguida hacer -como él llama- una tentativa de explicación basada en los conocimientos de Mears, Werner, Aranow, Eagle, Sperry, Chu, Yov, Ershoff y otros. Concluye que en ciertos casos de ginecopatías, secundarias a disfunción tiroidea, las respuestas endometriales a sus hormonas tróficas específicas están determinadas por status metabólico local que a su vez se halla condicionado por la función tiroidea.

Luis Benítez Soto (6) publica un trabajo intitulado “*Neoplasias mamarias*”; en él resume bajo la forma de estadística, 100 casos que observó y estudió histológicamente durante los años 1944-1946.

Indica que el 98% de ellos correspondió a mujeres y el 2% a hombres; que el 100% fueron de neoplasias autóctonas y el 0% de metastásicas; que 55 neoplasias se apreciaron en señoras y 43 en señoritas; que el 76.7% de malignas se encontró en señoras y el 23.2% en señoritas y que los tipos dominantes, en orden de frecuencia, fueron: fibroadenoma, hiperplasia mamaria y escirro.

Genaro Zenteno G. (7) al comentar el trabajo anterior, hace otro, con amplia exposición de diversos hechos entre los que resaltan: *1o.* el afirmar, que con justicia, la glándula mamaria debe considerarse como un anexo del aparato genital femenino, *2o.* el marcar la influencia estrogénica en la aparición del cáncer mamario y *3o.* el exponer los tipos de displasias mamarias de Marlin.

Año de 1948

A cambio de la parquedad de trabajos en los años anteriores en este los encontramos en abundancia.

C. Casarín Vergara (8) presenta, desde el punto de vista estadístico y con los datos obtenidos de los archivos del

pabellón 25 del Hospital General, 10 casos en los que hubo coincidencia entre procesos de fibromancia y cáncer del cuerpo uterino. Los exámenes histopatológicos fueron hechos por Clemente Villaseñor.

L. Pavón Sarrelangue (9) describe el caso de una niña de 3 años de edad con pubertad precoz y un tumor ovárico clasificado por Emilio Novak como *tumor de células de la granulosa*

Genaro Zenteno G (10) minuciosamente señala la parte anatómo-patológica, en un trabajo intitulado "*Intento de Clasificación Anatómo-Clínica de tumores del ovario*" al clasificar dichas neoplasias y que corresponde -en general- a las clasificaciones conocidas.

La tendencia del autor para hacer asociaciones clínico-patológicas nos parece muy justificada, especialmente para los clínicos, pero no muy útil para los anatómo-patólogos a quienes nos gustan las clasificaciones puramente anatómicas, por ser anatómico el material que estudiamos y ordenamos.

Agrega algunas observaciones de tumores ováricos en enfermas previamente hysterectomizadas con cuadros clínicos y anatomopatológicos especiales.

JC Graham (11) enumera, someramente, en un trabajo de índole anatómo-clínica, el número de casos de *tumores ginecológicos* encontrados en 2115 enfermas del tracto genital.

JP Arzac y E Vélez Orozco (12) refieren los resultados de un trabajo experimental, muy sugestivo, acerca del efecto del *hipotiroidismo sobre el ovario trasplantado a la cámara anterior del ojo del conejo*.

Los hechos comúnmente observados fueron: aumento en el número de los folículos y en *el tamaño del injerto*, en hipotiroideo por la acción del tiuracilo y -comúnmente- la formación de quistes hemorrágicos en la hembra castrada pero no tratada.

C Zuckerman (13) expone dos observaciones de cánceres primitivos de la vagina en las que los estudios microscópicos fueron hechos por Clemente Villaseñor y Luis Benítez Soto.

Año de 1949

Luis Trucy Aubert (14) al tratar -en un estudio- el tema "Neoplasias de la vulva" que forma parte de la ponencia "Neoplasias del aparato genital femenino" presentado ante el Primer Congreso Mexicano de Ginecología y Obstetricia hace una síntesis de 27 observaciones de tumores,

señalando su topografía y las principales variedades histológicas. Los estudios histopatológicos fueron hechos por Luis Benítez Soto.

Luis Benítez Soto (15) en un artículo intitulado "Neoplasias vaginales tubarias" y que también forma parte de la ponencia referida, expone los casos observados por él entre 1944 y 1948, es decir, en un lapso de 5 años.

En dicho trabajo se indica que la incidencia de las neoplasias vaginales primitivas -en comparación con las del resto de los genitales femeninos- fue de 31% y la de las tubarias de 0.62%

Al tomar en consideración la edad de las pacientes se expone que esta fluctuó entre 28 y 66 años para las vaginales y fue de 77 para la tubaria.

El estudio microscópico de las neoplasias vaginales de origen epitelial permitió clasificarlas -tomando en consideración la forma y asociación celular- de manera peculiar.

En el caso de la neoplasia tubaria se identificó como leiomioma.

Conrado Zuckermann (16) en un amplio trabajo, que al mismo tiempo es parte de la citada ponencia y en el que no solamente abarca el carácter anatomopatológico de las neoplasias ováricas, manifiesta detalladamente las características peculiares de dichas neoplasias y la frecuencia de las variedades histológicas en los casos vistos.

La mayor parte de los estudios histológicos fueron hechos por Luis Benítez Soto.

Año de 1950

G. Casares Rendón (17) refiere un raro caso de *fibroblastoma de la vulva*, recurrente después de la operación.

Conrado Zuckermann (18) expone, en un trabajo, dos casos; uno de leiomioma quístico conteniendo líquido seroso en proporción casi de dos litros y otro de un tumor raro del ovario, un disgerminoblastoma. Ambos exámenes histológicos los realizó Luis Benítez Soto.

Año de 1951

Alberto Rendón Peón (19) contribuye con un caso al estudio de los *tumores de células de la granulosa*. No indica quién hizo el estudio histopatológico.

Conrado Zuckermann (20) describe un caso de Cystosarcoma phyllodes con el título de "Neoplasia mamaria fibroide" en el que el examen histológico lo practicó Luis Benítez Soto.

G. Casares Rendón (21) relata un caso interesante de *cáncer conjuntivo de la mama*.

No refiere —el autor de la observación— quién hizo el diagnóstico histopatológico ni describe tampoco los caracteres microscópicos de la pieza.

Conrado Zuckermann (22) al relatar una observación clínica de *Tuberculosis mamaria*, hace consideraciones acerca de otros casos similares. El examen histológico lo practicó Luis Benítez Soto.

JC Graham (23) hace la exposición de una historia clínica de una enferma con *tumor virilizante del ovario* izquierdo tipo arrenoma singularmente curioso por su volumen y estructura. Por su volumen correspondía a una masa, orgánica de aproximadamente 10 kilos de peso y por su estructura histológica mostraba estar formado de dos partes: una de tipo adenocistoma quístico y otra de tipo macizo, pequeña, como de 8 cm. en su diámetro mayor donde fue encontrada la constitución arrenomatosa. El estudio histológico lo realizó Clemente Villaseñor.

Nos parece que había dos padecimientos asociados: adenocistoma mucoide gigante y arrenoma. Con posterioridad se reoperó la enferma por recidiva del tumor, muriendo finalmente. Se encontró, en la autopsia, implantación de numerosas metástasis peritoneo-visceralas.

Alfonso Ramos Armas (24) toma del servicio de Ginecología, Pabellón 25 del Hospital General, este caso que se describe con minucia y detalle bajo el nombre de “Tumor gigante, poliquístico y virilizante del ovario”.

Como casi siempre sucede cuando no se le tiene suficiente confianza a un anatomopatólogo, el tumor se manda a tres servicios distintos los que dan descripciones también distintas ocasionando que ni en las microfotografías se aprecie uniformidad. Un anatomopatólogo diagnostica arrenomastoma, otro arrenoblastoma tipo intermedio y otro más arrenoblastoma indiferenciado con zonas de diferenciación intermedia.

Alfredo López de Nava (25) da a la publicidad, con el título de “Tumor ovárico asociado a ascitis e hidrotórax” (Síndrome de Meigs), la observación relativa a un caso de síndrome de Cullingworth-Tait-Meigs en el que, después de analizar los síntomas fundamentales y la patogenia de los derrames, expresa que —posteriormente a la operación— la enferma recuperó la salud. El examen histológico lo hizo Gabriel Alvarez.

José B. Bernárdez (26) refiere algunas aportaciones al estudio histológico del endometrio y su aplicación clínica, al revisar 142 biopsias endometriales y señala el mejor tiempo para su estudio en la mujer infértil, así como la rareza del tipo normal y en 30% de lesiones fímicas.

Año de 1952

Boris Rubio (27) da a conocer el resultado de 200 biopsias del *cérvix*, en enfermas con lesión cervical en las que encontró el 95% de lesiones benignas, el 0.5% de cáncer "in situ" y el 3.5% de cáncer. En un trabajo posterior que abarcó 300 casos; más encontró cifras semejantes. Los estudios histológicos los hizo Alfonso Reyes.

Año de 1953

Conrado Zuckerman (28) en un trabajo titulado “*Corioma y Corioblastoma*” refiere dos detalladas y amplias observaciones clínicas en las que el examen histológico de un fragmento del endocérvix —en el primer caso— descubrió la lesión. Los estudios histológicos fueron hechos en los dos casos por Luis Benítez Soto, y en el último también por Roberto Mendiola.

Año de 1954

JT González Gutiérrez (29) nos refiere dos historias clínicas en las que el estudio histopatológico dio por resultado *tumor de Brenner* aunque, infortunadamente, sin demostrarlo con microfotografías ni indicar qué anatomopatólogo hizo el estudio.

Luis Carrillo Azcárate y Joaquín Correa (30) al tratar del *cáncer genital y embarazo*, señalan que el desarrollo del cáncer durante el embarazo está sujeto más bien al tipo histológico, grado y sitio del tumor.

Conrado Zuckermann (31) presenta un trabajo anatomoclínico acerca de *cánceres ováricos* en el que hace resaltar que de 51 casos observados, 46 fueron primarios y 5 secundarios.

Luis Benítez Soto (32) en un artículo intitulado “Consideraciones acerca de una estadística de Cánceres Mamarios”, señala 50 observaciones histopatológicas que le sirven para hacer una estadística de frecuencia de los diversos tipos histológicos.

Año de 1955

Antonio Barranco (33) expone el caso de miomas y dos teratomas. Hizo el estudio histológico Raúl Contreras.

Referencias consultadas

1. Benítez Soto L. Timado Elemental de Anatomía Patológica; México, 1944.
2. Benítez Soto L. Diagnóstico Anatomopatológico de los cánceres mamarios; Rev. Mex. Cir. y Can. XIV: 361, 1946.
3. Perrín GT. Histopatología general de la Endometriosis; Gin. y Obs. de Mex. 1:53, 194-6.
4. Villaseñor C. Tumor virilizante del ovario tipo arrenoma; Cir. y Cirujanos. Mex. XIV: 167, 1946.
5. Arzac P. El endometrio en las tiropatías; su probable existencia y su probable explicación; Gin y Obs, de Mex. 2: 131, 1947.
6. Benítez Soto L. Neoplasias mamarias (estudios histopatológicos). Cir. y Cirujanos, Mex. XV. 156. 1947.
7. Zenteno G. Neoplasias de la glándula mamaria; Cir. y Cirujanos, Mex. XV: 183, 1947.
8. Casarín Vergara C. Cáncer del cuerpo en las fibromatosis uterinas; Gin. y Obs. de Mex. XVI; 115. 1948.
9. Pavón Sarrelanguk R. Pubertad precoz por tumor ovárico de células de la granulosa, Gin. y Obs. de Mex. III: 20,3, 1948.
10. Zenteno G. Intento de clasificación Anatomoclínica de tumores del ovario; Gin. y Obs. de Mex. 111:229. 1948.
11. Graham JC. Estudio Anatomoclínico de 2115 enfermas ginecológicas; Gin. y Obs. de Mex. 111:317, 1948.
12. Arzac P y E. Vélez O. Efecto del hipotiroidismo sobre el ovario trasplantado a la cámara anterior del ojo, en el conejo; Gin. y Obs. de Mex. 7/7:413. 1948.
13. Zuckermann C. Cánceres primitivos de la vagina; Rev. Mex. Cir. Gin. y Can. XVI.-375, 1948.
14. Trucy Aubert L. Neoplasias de la vulva; Rev. Mex. Cirg. din. y Can. XVII: 131, 1949.
15. Benítez Soto L. Neoplasias vaginales y tubarias; Rev. Mex. Cirg. Gin. y Can. XVII 135, 1949.
16. Zuckermann C. Neoplasias ováricas; Rev. Mex. Cirg. Gin. y Can. X7/7.-151. 1949.
17. Casares Rendón G. Un caso interesante de cáncer conjuntivo de la vulva; Rev. Mex. Cirg. Gin. y Can. XVIII: 9. 1950.
18. Zuckermann C. Leiomioma uterino quístico; Rev. Mex. Cir. Gin. y Can. XVIII: 67, 1950.
19. Rendón Peón A. Contribución al estudio de los tumores de células de la granulosa; Cir. y Cirujanos, Mex. XIX: 409. 1951.
20. Zuckermann C. Neoplasia mamaria fibroide; Rev. Mex. Cirg. Gin. y Can. XIX: 1951.
21. Casares Rendón G. Un caso interesante de cáncer conjuntivo de la mama; Rev. Mex. Cirg. Gin. y Can. XIX: V5.1951.
22. Zuckermann C. Tuberculosis mamaria; Rev. Mex. Cirg; Gin. y Can. XIX: 172, 1951.
23. Graham JC. Un caso clínico de tumor virilizante del ovario izquierdo tipo arrenoma; Gin. y Obs. de Mex. W: 227 1951.
24. Ramos A. Tumor gigante, poliquístico y virilizante del ovario; Gin y Obs. De Mex. VI.-263, 1951.
25. López de Nava A. Tumor ovárico asociado a ascitis e hidrotórax (Síndrome de Mcigs); Gin. y Obs. de Mex. F7.-301.1951.
26. Bernárdez JG. Algunas aportaciones al estudio histológico del endometrio y su aplicación clínica; Gin. y Obs. De Mex. F7.-315. 1951.
27. Rubio B. Biopsia cervical, informe de 200 casos; Gin. y Obs. de Mex. VII: 124, 1952.
28. Zuckermann C. Corioma y Corioblastoma; Gin. y Obs. de Mex. VIII: 1, 1952.
29. González Gutiérrez JT. Dos casos de tumor de Brenner; Gin. y Obs. De Mex. IX.-207. 1954.
30. Carrillo AL, Correa J. Cáncer genital y embarazo; Cir. y Cirujanos, Mex. XXII: 1, 1954.
31. Zuckermann C. Cánceres ováricos; Cir. y Cirujanos, Mex. XXII: 3Q3. 1954.
32. Benítez Soto L. Consideraciones acerca de una estadística de cánceres mamarios; Cir. y Cirujanos, Mex. XXII: 53Q. 1954.
33. Barranco A. Dos fibromas y dos teratomas en una mujer adulta. Gin. y Obs. de Mex X 238,1955

*Utilidad clínica de la dosificación de hormonas ováricas**

*Dr. Francisco GÓMEZ MONT,
Jefe del Laboratorio de Hormonas del
Hospital de Enfermedades de la Nutrición.*

El avance durante los últimos años de un mejor conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos en la producción de las distintas endocrinopa-

tías, ha permitido clasificar a estas dentro de grupos de semejante alteración hormonal. Por lo tanto, el tratamiento de cada caso estará de acuerdo con la alteración causal. Esto es de básica importancia, ya que siendo los tratamientos hormonales, de sustitución o de estimulación, es necesario conocer exactamente qué glándula es la enferma, cuáles son las hormonas faltantes y el grado de este déficit.

* Reproducido de Ginecología y Obstetricia de México 1956;11:57-63

Por lo tanto, el estudio de todo caso endocrino deberá orientarse a conocer cuál o cuáles hormonas faltan y esto sólo podrá lograrse estudiando la concentración de las mismas en la sangre, en la orina, o buscando los efectos que las hormonas producen en distintos tejidos y sistemas del organismo.

El cambio que la endocrinología clínica ha sufrido en los últimos años pasando del aspecto empírico al científico, ha hecho imprescindible la utilización del laboratorio para el conocimiento exacto de la fisiopatología de los procesos anormales. Lugar preponderante en este sentido lo tienen las dosificaciones hormonales ya que es el único medio con el que se puede medir directamente la actividad funcional de una glándula.

Revisaremos en esta ocasión los métodos de dosificación hormonal que han sido utilizados en la clínica con resultados satisfactorios

Dosificaciones de estrógenos

Las hormonas estrogénicas son secretadas en el ovario, testículos y corteza suprarrenal. Estas sustancias, producidas principalmente en el ovario desde la infancia en cantidades muy pequeñas, aumentan progresivamente hasta llegar la pubertad, época en la que adquieren un carácter cíclico en su producción.

Durante el embarazo, el cuerpo amarillo continúa formando estrógenos; pero va dejando su lugar lentamente a la placenta, la cual del tercer mes en adelante es su único sitio formador.

Al acercarse la menopausia, las cifras de estrógenos van disminuyendo; pero nunca desaparecen.

Métodos de dosificación

Innumerables métodos se han descrito hasta la fecha.

En la práctica se prefieren determinaciones de estrógenos urinarios y sólo en caso de embarazo o de tumores secretores de estrógenos se hacen en sangre. El método más recomendable es el estudio de la citología vaginal.

Cifras normales

Hay excreción de cantidades muy pequeñas aun en niñas. Después de los 8 años, esta cifra aumenta progresivamente pudiéndose observar cierto cielo en algunos casos de un año y medio antes de la pubertad.

Pubertad y período reproductivo. Existe una variación cíclica en la excreción de hormonas estrogénicas en todas las mujeres normales, en relación con la menstruación. En el siguiente cuadro se especifican las cifras promedio

	1a. semana	2a. semana	3a. Semana	4a. semana
<i>Estrógenos Urinarios</i>				
Promedio en 24 horas	22 u.r.	66 u.r.	100	menos de 13
<i>Estrógenos sanguíneos*</i>				
Promedio por 100 cc	O a 1 ur			

en unidades ratón en muestra de orina de 24 horas y por 100 cc de suero.

En la menopausia y por un número variable de años después de ella, la excreción de estrógenos baja considerablemente y se acompaña de una alza en la excreción urinaria de hormona estimulante del folículo.

Embarazo. La secreción de estrógenos aumenta progresivamente a lo largo de la gestación. En la sangre alcanza, hacia la octava semana, valores de 12 unidades ratón y no es sino hasta la décima segunda semana en que las cifras son definitivamente elevadas, llegando a un promedio de 25 unidades ratón por 100 cc de suero. Después de este periodo, se elevan más rápidamente hasta alcanzar cifras de 100 a 120 unidades ratón en 100 cc de suero.

Unas horas después del parto empiezan a descender rápidamente para alcanzar valores normales a los cuatro o cinco días después del parto.

Alteración de la secreción de estrógenos

1. Pubertad precoz verdadera.
2. Tumores de células granulosas.
3. Se ha reportado la existencia de cifras elevadas de estrógenos en tumores suprarrenales o testiculares: sin embargo, dado el polimorfismo de estos tumores, no hay regla que permita considerar la excreción elevada de estrógenos como sinónimo de ellos.
4. En los trastornos funcionales del ovario, excepcionalmente, se observa excreción exagerada de hormonas estrogénicas; pero sí se observan cuadros en los que la excreción es mantenida por períodos prolongados de tiempo, llegando a alcanzar un total mensual de dos a cinco veces mayor a lo normal.

Disminución de la cifra de excreción de estrógenos. La secreción de estrógenos por los ovarios puede disminuir: cuando exista o una lesión ovárica que le impida funcionar correctamente o cuando no reciba la estimulación hipófisaria. Esto último sólo podrá saberse si se dosifica la hormona estimulante del folículo.

La excreción de estrógenos se encuentra muy baja en los casos de panhipopituitarismo y en otras condiciones asociadas con disminución de producción de estrógenos: tirotoxicosis, cirrosis hepática, desnutrición, caquexia.

A lo largo del embarazo, la excreción de estrógenos urinarios o la concentración de los mismos en la sangre, se encuentra muy disminuida en los casos de amenaza de aborto después de la muerte fetal.

En casos de preeclampsia, se ha observado un descenso moderado de estos compuestos en sangre y en orina, precediendo a la aparición signos clínicos.

Pregnandioli urinario

El pregnandioli es un producto derivado del metabolismo de la progesterona y probablemente, de algunas hormonas de la corteza suprarrenal y en particular, de la desoxicorticosterona.

En clínica humana no se han podido aislar de la orina, sustancias con actividad progestacional, por lo tanto se recurre a la dosificación de pregnandioli urinario para conocer el estado de la secreción de la progesterona.

Cifras normales

No se debe encontrar pregnandioli en niños de ambos sexos, en hombres durante toda su vida ni en las mujeres después de la menopausia. Durante la vida reproductiva de la mujer se encuentra normalmente el pregnandioli en la fase lútea del ciclo menstrual (las dos últimas semanas del ciclo), y durante todo el embarazo.

Las cifras normales, por nuestro método, son las siguientes:

Aumento de la excreción de pregnandioli

Prácticamente, sólo los tumores, o hiperplasias suprarrenales o los luteomas, pueden dar secreción alta y mantenida de pregnandioli urinario.

Se han descrito cuadros de descamación del endometrio que se caracterizan por hemorragias irregulares; incluidos dentro del cuadro de sangrado uterino funcional que se acompaña de excreción de pregnandioli urinario durante toda la fase hemorrágica.

Disminución de la excreción de pregnandioli

Trastornos menstruales. La ausencia de pregnandioli en las dos últimas semanas del ciclo, corresponde en la gran mayoría de los casos a ciclos anovulatorios.

Cifras normales de pregnandioli urinario

Días	Mg en 24 h	Días	Mg	Días	Mg	Días	Mg
1	0	8	0	15	1.8	22	1.5
2	0	9	0	16	1.8	23	1
3	0	10	0	17	1.8	24	0.9
4	0	11	0.3	18	2.5	25	0.3
5	0	12	0.3	19	3	26	?
6	0	13	1.3	20	3.5	27	?
7	0	14	1.3	21	2.4	28	?

Embarazo

Mes Mg 24 horas

1	?
2	2
3	2
4	3.5
5	7.5
6	11.5
7	21
8	28
0	?

Por otra parte, la excreción de cantidades bajas de pregnandioli; de una fase de excreción de corta duración menor de doce días y la excreción total insuficiente de un ciclo progestacional, se observan en casos de trastornos menstruales y de esterilidad.

Aborto habitual o amenaza de aborto. Uno de los primeros signos de inminencia de aborto, es la existencia de cifras muy bajas de pregnandioli urinario junto con descenso de los estrógenos.

Muerte intrauterina. Puede encontrarse disminución franca del pregnandioli.

Diabetes y embarazo. La gran frecuencia de toxemia en el curso del embarazo en diabéticas y su asociación con cifras bajas de pregnandioli y estrógenos en estas enfermas, junto con elevación de la gonadotrofina coriónica en la sangre, obliga a seguir el embarazo de estas enfermas con dosificaciones hormonales para controlar un tratamiento de substitución adecuado y lograr disminuir la incidencia de toxemia o muertes fetales.

Toxemia y embarazo. Igual que en la diabetes, uno de los primeros signos de la inminencia de una toxemia tardía del embarazo es la disminución del pregnandioli por debajo

de valores normales; dato que antecede por varias semanas a la aparición de los signos clínicos.

Gonadotrofinas

Bajo este título consideramos a dos tipos de sustancias que, excretadas en la orina o circulando en la sangre, originadas en la hipófisis o en el tejido coriónico tienen acción trófica sobre las gónadas.

Hormona estimulante del folículo

Esta sustancia es secretada por el lóbulo anterior de la hipófisis y tiene como acción principal la de estimular a los folículos primordiales del ovario, para su desarrollo y función secretora de estrógenos y sobre el testículo para estimular el desarrollo del tejido espermático y la producción de espermatozoides adultos. En el hombre, la secreción de esta sustancia es constante desde la pubertad hasta el climaterio, época en que asciende hasta alcanzar cifras elevadas y persistir en este estado durante un período de tiempo variable.

En la mujer, desde la pubertad, su secreción toma un aspecto cíclico en relación con el ciclo menstrual. Desde valores muy bajos en la época de la menstruación, asciende progresivamente hasta alcanzar valores bajos en la época cercana a la menstruación siguiente. Cuando se trate, por lo tanto, de investigar la actividad funcional de la hipófisis en relación con la secreción de esta hormona, debe investigarse precisamente en la época correspondiente a la mitad del ciclo menstrual en que alcanza su máximo, pues de realizarse esta determinación antes o después se encontrarán valores bajos o ausencia de esta hormona. En caso de que los ciclos no sean regulares, o que se trate de una amenorrea prolongada, lo mismo que en los hombres, la determinación podrá hacerse en cualquier época.

	Mujeres		Hombres	
	Variación	Promedio	Variación	Promedio
Prepúberes	0	0	0	0
Adultos	—	—	6 a 24 u. r.	—
1a. semana	0 a 12	6		
2a. semana	8 a 40	20		
3a. semana	0 a 8	6		
4a. semana	0 a 6	Huellas		
Menopausia	60 a más de 96	80		
Climaterio	—	—	60 a más de 96	80 unidades
Masculino	—	—	—	

Las cifras normales de la hormona estimulante del folículo son las siguientes:

Las cifras corresponden a unidades matriz de ratón en 24 horas.

Las cifras en sangre en individuos normales son prácticamente de 0.

Cifras anormales de hormona estimulante del folículo

Los padecimientos hipofisarios son divididos en dos grupos.

1. *Orgánicos.* Si encuentran cifras muy bajas en los casos en que un tumor ha comprimido la porción secretora de la glándula o que ésta ha sido destruida por los procesos mencionados, como en algunos casos avanzados a acromegalia, de tumores cromóforos de la hipófisis, craneofaringeomas o en los casos de generación por necrosis de la hipófisis dando origen a cuadros de panhipopituitarismo. Excepcionalmente encuentran cifras elevadas de esta hormona por procesos de origen tumoral, ya que no se han descrito tumores hiperfuncionales de la porción basófila de la hipófisis.

2. *Funcionales.* Hay numerosos estados sin lesión anatómica de la glándula que se acompañan de alteración en la secreción de la hormona estimulante del folículo.

La hormona estimulante del folículo, descende en numerosos procesos en los que no es posible determinar el déficit funcional en relación con la secreción de las otras hormonas antihipofisarias, por lo que se consideran estos casos como insuficiencias gonadales secundarias o insuficiencia hipofisaria primitiva. Dentro de este cuadro entran numerosos casos de trastornos menstruales y de hipogonadismo. Tiene, por lo tanto, importancia determinar esta hormona para definir si el origen del trastorno es primitivo o secundario a alteraciones hipofisarias y realizar el tratamiento adecuado.

En otros muchos padecimientos, la hormona estimulante se encuentra descendida como en la tirotoxicosis, enfermedad de Addison, cirrosis hepática, pelagra, sprúe, en enfermedades crónicas y debilitantes; pero las cifras mejoran a medida que el estado general de los enfermos se recupera, por lo que se cree, que estas alteraciones, son secundarias al estado nutritivo general.

Gonadotrofina coriónica

La presencia de esta hormona habla, desde un punto de vista práctico, de la existencia de tejido coriónico en el

organismo. Normalmente éste se encuentra presente sólo durante el embarazo, de tal manera que el hallazgo de la gonadotropina coriónica fuera de la época correspondiente, debe ser considerado como anormal.

Generalmente ya se descubre 10 días después de haber faltado el primer período menstrual, al iniciarse un embarazo. Desde entonces aumenta, alcanzando hacia la sexta semana cifras hasta llegar a 10,000 unidades por 100 c.c. de suero (las fluctuaciones diarias en orina hacen más aconsejable la determinación de esta hormona en sangre, en donde los valores son más constantes). Posteriormente, esta cifra puede subir aún más llegando a alcanzar cifras de más de 30,000 unidades en 100 c.c. de suero. De la 20a. semana en adelante, estas cifras empiezan a disminuir hasta llegar a un valor que oscila entre 300 y 500 unidades ratón durante casi toda la segunda mitad del embarazo. Después del parto, desciende rápidamente hasta desaparecer.

Dada la precoz y alta concentración de esta hormona, en sangre y orina, su identificación sirve para las llamadas "reacciones precoces del embarazo", que alcanzan su valor a partir del décimo día después de no haberse presentado el período menstrual siguiente a la fecundación.

La mola hidatiforme, formada por tejidos coriónicos, produce generalmente grandes cantidades de esta hormona que alcanza rápidamente cifras muchas veces superiores a las indicada anteriormente, pudiendo registrarse valores de más de un millón de unidades en 100 c.c. de suero; sin embargo, esto no siempre es constante y entonces *el diagnóstico de mola por el laboratorio no es posible.*

El corionocarcinoma maligno, generalmente consecutivo a la expulsión de una mola, a un aborto o a un parto, se acompaña de cantidades elevadas de gonadotropina coriónica, y se caracteriza por la elevación progresiva y constante de esta hormona, dato que debe hacer sospechar su existencia y orientar hacia un tratamiento enérgico, definitivo y temprano. No deberán hacerse reacciones cualitativas de embarazo, para su diagnóstico, puesto que basta la persistencia de restos placentarios no degenerados para obtener una reacción positiva, mientras que si se hace la determinación cuantitativa de la hormona se verá que tanto las cifras encontradas, como la evolución que sigue en dos o más determinaciones, corresponde a lo ya dicho acerca del corionocarcinoma maligno.

Cuando la cifra de gonadotropina coriónica aumenta en la segunda mitad del embarazo, puede corresponder a preeclampsia o eclampsia.

La muerte fetal se acompaña de un descenso en la concentración de gonadotropina coriónica.

Tumores testiculares. Los que entran en el grupo de tumores de tejido embrionario son los corionocarcinomas que se caracterizan por la producción de cantidades elevadas de gonadotropina coriónica suficiente, en la mayoría de las veces, para el diagnóstico, por medio de reacciones de embarazo. Su hallazgo debe hacer sospechar su existencia y proceder rápidamente a tratamiento, pues, estos tumores de tejidos embrionarios, son altamente malignos y producen metástasis, muy temprano en su evolución.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rakoff AE. En: Cantarow A, Trumper M. Clinical Biochemistry. 3th ed. Philadelphia: Saunders, 1945;524.
2. Hoffman J. Female Endocrinology including sections on the Male. Philadelphia: WB Saunders, 1944;649.
3. García Reyes JA, González Valero E. 17 cetoesteroides urinarios. Presentado en la Sesión Científica del Hospital de Enfermedades de la Nutrición, 26 de mayo de 1948.
4. Vaux NW, Rakoff AE. Estrogene-Progesterone therapy a new approach in treatment of habitual abortion. Medical Clinics of North America 1942;26:1915.
5. Hamblen EC, Cuyler WK, Baptist M. Urinary excretion of 17 ketoesteroids in ovarian failure. Journal of Clinical Endocrinology 1941;1:763.
6. Fraser RW, Forbes AP, Albright F, Sulkowitch H, Reifenstein EC. Colorimetric Assay of 17 Ketoesteroids in Urine. Journal of Clinical Endocrinology 1941;V:234.
7. Klinefelter HS, Albright F, Griswold GC. Experience with Quantitative Test for normal or decreased amounts of Follicle Stimulating Hormone in the Urine in Endocrinological diagnosis. Journal of Clinical Endocrinology 1943;V(3):529.
8. Venning EH, Browne JSL. Excretion of Glycogenic corticoids and of 17 Ketoesteroids in various endocrine and other disorders. Journal of Clinical Endocrinology 1947;V(7):79.
9. Forbes AP, Donaldson E, Reifenstein EC, Albright F. The effect of Trauma and disease- in the urinary 17 Ketoesteroids excretion in man. Journal of Clinical Endocrinology 1947;7:264.
10. Fkeef SCH. Clinical significance of Hormone Assay. In: Glandular Physiology and Therapy. A Symposium. American Medical Association 1942;341.
11. Gustavonson G, D'Amour FE. The Assays of Gonadotropins and Gonadal Hormones in Glandular Physiology and Therapy. Symposium. American Medical Association 1942;365.
12. Astowood EB, Skegar Jones GE. A simple method for the Quantitative Determinations of Pregnanediol in Human Urine. Journal of Biological Chemistry 1941;V(13): 397.
13. VENNING EH, BROWNE JSL. Studies on Corpus Luteum Function. Endocrinology 1937;V(21):711.
14. Allen E, Danforth CH, Doisy EA. Sex and Internal Secretion. Baltimore: Williams & Wilkins, 1939.