

**INFLUENCIA DE LA ADMINISTRACION PROLONGADA DE  
OESTRONA SOBRE LA PIEL Y ANEXOS DE  
LA RATA BLANCA**

POR EL

**Dr. Ramón A. Argüello**

(Trabajo del Instituto de Fisiología de la Facultad de Ciencias Médicas de  
Córdoba. R. Argentina)

**INTRODUCCION Y LITERATURA**

El dimorfismo sexual tiene una exteriorización manifiesta en la piel y anexos de numerosas especies animales.

Este hecho es particularmente visible en las aves en muchas de las cuelas plumaje, espolones y cresta tienen caracteres distintos en el macho y en la hembra. También en las otras clases de vertebrados las manifestaciones cutáneas del dimorfismo sexual son numerosas e importantes. La coloración nupcial en algunos peces, color de la hembra y callosidad del pulgar en el macho en los bac-tracios, la cornamenta del ciervo y otros rumiantes, la melena del león africano, la coloración y aspecto particular de la piel sexual en los monos, el espesor y aspecto de la piel y el desarrollo y distribución del sistema piloso en la especie humana, son algunos de los hechos que están patentizando la vinculación existente entre la piel y anexos y el sexo. Los efectos de la castración demuestran que todos ellos se deben a las secreciones internas de las gónadas. Todavía haremos notar que la mama, estructura característica y común a todos los mamíferos, es un derivado de la piel, y que este órgano

está estrechamente vinculado al proceso reproductivo, y a la actividad endócrina del ovario.

Ante esta enumeración de hechos resulta notable que no se hayan realizado investigaciones tendientes a profundizar nuestros conocimientos acerca de la influencia de las hormonas sexuales sobre el desarrollo general de la piel y anexos en los mamíferos. Los estudios que hemos encontrado y que se mencionan a continuación se han efectuado con el fin de investigar la acción de las hormonas sexuales sobre la piel de zonas corporales estrechamente vinculadas con la actividad sexual: piel genital de los monos, mama, pezón, etc., pero, que nosotros sepamos, no se han hecho estudios acerca de la acción de las hormonas sexuales sobre la piel y anexos en general, en sus porciones desvinculadas con los órganos reproductivos.

Allen (1927) observó que la inyección de sustancias oestrogénica produce hiperqueratosis en la piel del mamelón de la macaca; Sardi (1935) obtuvo el mismo efecto en cobayas. Burrows, Herold y Kennaway (1934) estudiaron los efectos producidos por la aplicación reiterada de oestrón en la piel de ratones, pero aparentemente no vieron modificaciones cutáneas, habiendo sido el objetivo principal de su investigación el de comprobar si la oestrón se absorbe por esta vía. Bachman, Collip y Selye (1935 y 1936) estudiaron la acción prolongada del oestriol y de la oestrón provocando las variaciones características de la piel sexual y comprobaron que en las zonas modificadas el corion presentaba una textura más laxa de las fibras conjuntivas y un marcado aumento en espesor de la epidermis; las fotomicrografías que ilustran el primer artículo permiten apreciar una hiperqueratosis manifiesta en los animales tratados.

En medicina humana, y hasta cierto punto empíricamente, se ha ensayado el tratamiento con oestrón de estados de hipertrichosis y de alopecia, siempre con resultado favorable para el caso en tratamiento (Jason, 1934 — Mussio-Furnier, 1935).

## MÉTODOS Y RESULTADOS

Los experimentos se realizaron en 45 ratas blancas de las cua-

les 25 fueron sometidas al tratamiento por la oestróna y 18 sirvieron de testigos. Al iniciarse la observación el peso de los animales oscilaba entre un mínimo de 15 gramos y un máximo de 90, oscilando el peso de la mayoría entre 20 y 60 gramos. La oestróna, salvo en dos animales en los que se aplicaba localmente sobre la piel en solución oleosa, se inyectaba en el tejido celular subcutáneo del vientre. Se han empleado en diversos momentos, progynon oleoso, una solución preparada en el Instituto Bacteriológico del Dto. Nacional de Higiene (que debemos a la gentileza del Dr. V. Deulofeu) concentrado a razón de 6000 unidades internacionales por c.c. y una solución acuosa preparada en este Instituto por el Dr. B. A. Mácola extrayéndola de orina de embarazada por el procedimiento aconsejado por Zondek (1935). Se inyectaban entre 12 y 40 unidades diarias por animal. Los testigos fueron inyectados con aceite puro en cantidades iguales a las que vehiculizaban la oestróna inyectada a los otros. El examen del contenido vaginal en las hembras, verificado diariamente desde el momento en que se abría la vagina (al 2° o 3er. día de iniciado el tratamiento) demostraba una absorción suficiente para mantenerlas en oestro permanente.

El tratamiento se prolongó entre períodos variables entre 56 y 102 días. De acuerdo con la experiencia de otros investigadores se notó la necesidad de aumentar la dosis de oestróna a medida que el animal crecía a fin de mantenerlo en oestro permanente.

Solo mencionaremos de paso las modificaciones extracutáneas observadas y ya señaladas por numerosos investigadores. Hubo en todos los casos una evidente disminución del crecimiento en los animales tratados. Mientras el peso final de los inyectados nunca sobrepasó los 200 gramos, en un 50 % de los testigos dicho peso fué separado. En cuanto a los pesos menores, mientras el 36 % de las inyectadas tenía un peso final inferior a 150 gramos en el lote testigo solo el 12 % (un animal) pesaba menos de 150 grs. Otros hechos llamativos han sido la atrofia de las gónadas (testículos u ovarios según el sexo), el aumento de tamaño de las suprarrenales y la disminución, no muy marcada, de la tiroides. En el tractus genital de las hembras se encontraron, macro y microscópicamente, las

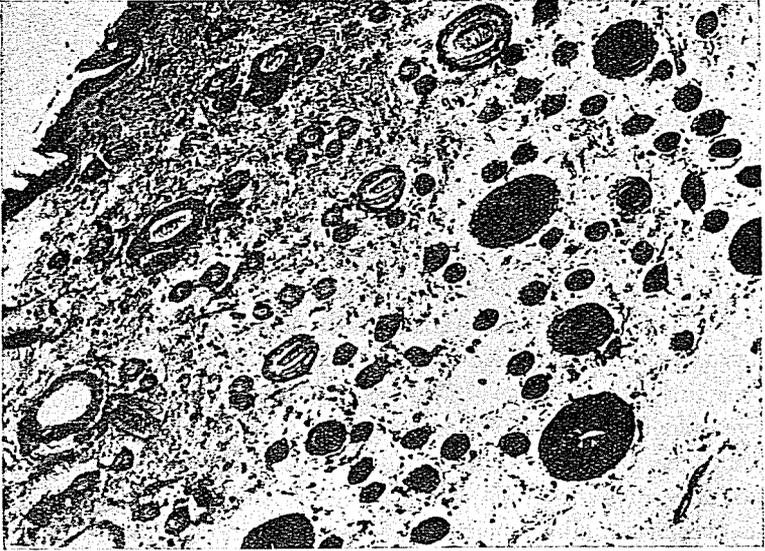


Figura 1

*Piel del dorso, rata testigo*

Obsérvese el espesor de la dermis y la gran abundancia de folículos pilosos

modificaciones características del estado de oestro. En los machos había una marcada atrofia de las vesículas seminales.

Las modificaciones en la piel han sido evidentes y constantes en los animales tratados y se revelaban tanto a la inspección directa como el exámen histológico.

Ni el aspecto del pelo ni el de las vibrisas ofrecían modificaciones revelables a la inspección directa. En cambio era posible comprobar una notable disminución del espesor de la piel de las ratas inyectadas si se hacía un pliegue entre pulgar e índice. A menudo se observó también que los dientes de las ratas inyectadas tenían manchas blanquecinas, no siendo raro que presentaran las puntas rotas o desgastadas, manifestaciones que no se observaron en los testigos. Las uñas no presentaban particularidades a la inspección directa.

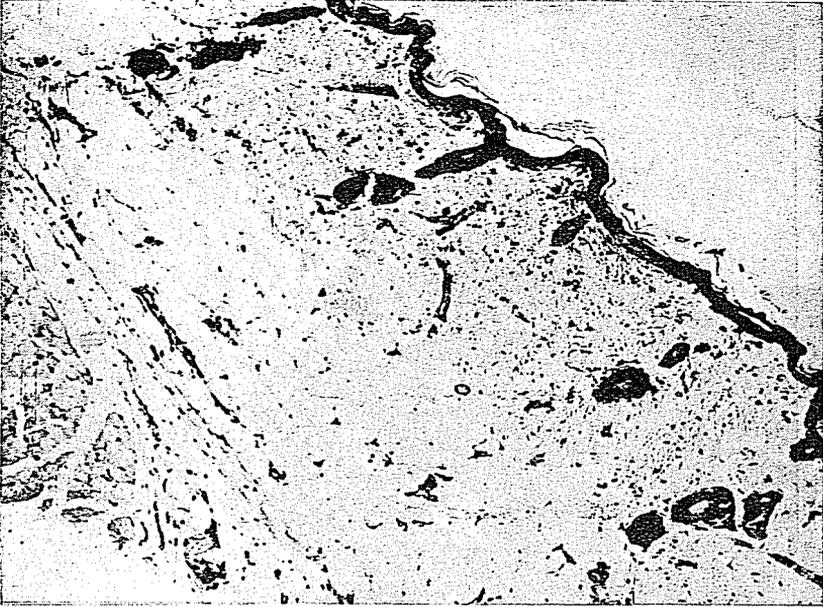


Figura 2

*Piel del dorso, rata inyectada*

Igual aumento que Fig. 1. Obsérvese la hiperqueratosis, la escasez de folículos y la atrofia de la dermis.

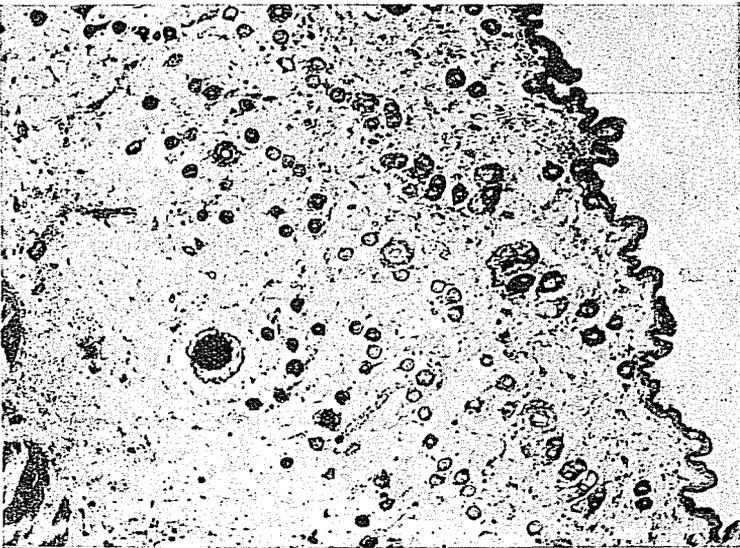


Figura 3

*Piel de abdomen, rata testigo*

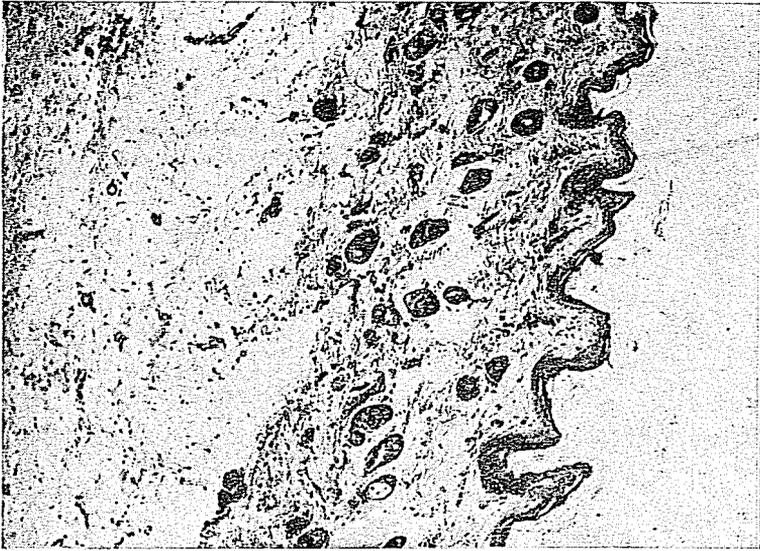


Figura 4

*Piel de abdomen, rata inyectada*

Comparar con Fig. 3, tomada con igual aumento

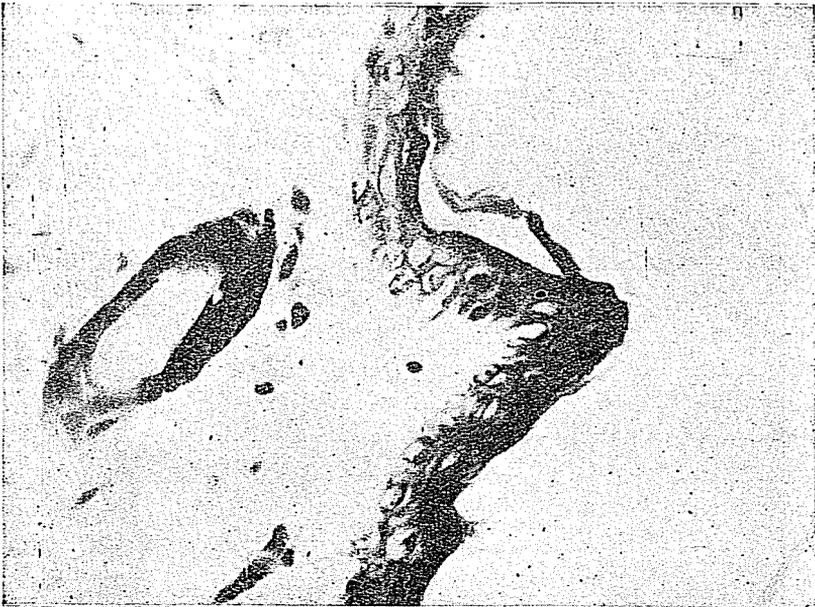


Figura 5

*Piel lumbar, rata testigo*

El estudio histológico de la piel se hizo examinando muestras recogidas en el dorso, en la región lumbar, en el abdomen y en el labio inferior. De la comparación con los testigos resultan diferencias muy netas y constantes que resumiremos a continuación.



Figura 6

*Piel lumbar, rata inyectada*

Igual aumento que figura 5. Nótese la atrofia del epitelio y la hiperqueratosis.

En la epidermis hay: a), una marcada hiperplasia de la capa cornificada; b), atrofia, de grado variable según las regiones y los animales, de la capa epitelial que muestra signos degenerativos de algunos de sus componentes y c), disminución y distribución anormal del pigmento (Figs.

En la dermis se comprueba: a), disminución considerable del tejido celular adiposo; b), gran disminución del número de folículos pilosos en las capas superficiales; c), desaparición casi total de folículos pilosis y formaciones accesorias en las capas profundas de la dermis (Figs.

Estas alteraciones no se observaron con igual intensidad en to-

## DISCUSION

das las regiones: eran más marcadas en la piel del dorso y de la región lumbar y menos acusadas en la región del abdomen.

Estos experimentos demuestran que la hormona sexual femenina tiene una acción evidente sobre el desarrollo de la piel en la rata. Queda por determinarse si se trata de una acción directa sobre la piel, lo cual es poco probable puesto que la aplicación local no produjo efectos apreciables, o si se trata de una acción indirecta a través de su influencia sobre la hipófisis. La falta de crecimiento y el desarrollo disminuído de las gonadas demuestran que la hipófisis de nuestros animales estaba evidentemente disminuída en su capacidad funcional. Se sabe que los animales sin hipófisis presentan alteraciones en su sistema piloso. Los perros hipofisoprivos, especialmente si se operaron cuando cachorros, conservan un pelo de aspecto lanuginoso (comunicación personal del Dr. Orías de observaciones hechas por el Prof. Houssay). En el conejo (White, 1933) gato, rata y huron (Mc. Phail, 1934) la hipofisectomía provoca una pérdida de pelo. No sabemos si se ha realizado el estudio histológico de la piel en estas condiciones.

Aun si se atribuyeran a una influencia hipofisaria las modificaciones observadas, cabría preguntarse si éstas, a su vez, no estarían mediadas por la tiroides que tiene una evidente influencia sobre el desarrollo de la piel y cuyo mantenimiento anatómico y funcional, según es ampliamente conocido, se debe a la hipófisis.

## CONCLUSIONES

Las ratas blancas inyectadas prolongadamente con oestrone, tanto machos como hembras, presentan modificaciones cutáneas características y constantes. La piel es más delgada, y el examen histológico, con ligeras diferencias según las regiones, demuestra: a), hiperplasia de la capa cornificada, b) atrofia de la capa epitelial y signos degenerativos de algunos de sus componentes; c), disminución y distribución anormal del pigmento; d) disminución considerable del tejido celular adiposo; e), desaparición total de folículos

pilosos y formaciones accesorias en las capas profundas de la dermis y gran disminución de los mismos en las zonas superficiales.

Es poco probable que estas modificaciones se deban (por lo menos en forma exclusiva) a una acción directa de la oestrone sobre la piel, habiendo motivos para sospechar que intervenga para producirlas, en forma directa o indirecta, la inhibición de la función hipofisiaria creada por la administración excesiva y prolongada de dicha substancia.

### BIBLIOGRAFIA

- Allen, E.*, (1927), citado por Turner en Allen, E., "Sex and Internal secretions", Baltimore, 1932, 562.
- Bachman, G., Collip, J. B. y Selye, H.*, Proc. Roy. Soc., B, 1935, XVII, 16, y Proc. Soc. exper. Biol. Med., 1936, XXXIII, 549.
- Burrows, H. y Kennaway, N M*, Am. Journ. Canc., 1934, XX, 48, en Ber. u. ges. Physiol., 1934, LXXIX, 426.
- Jason*, Dermatol. Wochschrft., enero 1934, en Analecta Terapéutica, 1935, I, 50.
- Mc Phail, M. K.*, Proc. Roy. Soc., B, 1935, CXVII.
- Mussio - Fournier*, Academie de Medecine, París, marzo de 1935, en Analecta Terapéutica, 1936, I, 40.
- Sardi, J. L.*, Rev. Soc. Argent. Biol., 1935, XI, 253.
- White, W. E.*, Proc. Soc. Roy Soc., B, 1935, CXIV, 64.
- Zondek, B.*, "Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens", J. Springer, Wien, 1935.