

# HIPERESTROGENISMO\*

Profesor Titular: *Dr. Pedro Nel Cardona C.*

Profesor: *Dr. René Díaz Correa*

Profesor Agregado: *Dr. Gustavo Isaza Mejía*

Profesor Asociado: *Dr. Gonzalo Vásquez Vásquez*

Instructor: *Dr. Fernando Cardona Arango*

Medellín, Colombia

---

## INTRODUCCION

Se escogió el tema de HIPERESTROGENISMO para una de las ponencias de Ginecología, en el IV Congreso de la especialidad, con sede en Barranquilla, por tratarse de un capítulo nuevo de endocrinología ginecológica, que tiene necesariamente como base el estudio de los *estrógenos*, los cuales por esencia constituyen la piedra angular de la fisiología femenina y de su patología funcional.

Hemos preferido el término de hiperestrogenismo, en lugar de hiperfoliculinismo ó hiperestronismo porque nos parece más comprensivo, toda vez que en el concepto general de estrógenos quedan incluidos no sólo la estrona ó foliculina sino también el estradiol y el estriol.

El hiperestrogenismo es difícil de definir por tratarse de una condición patológica irregular, en el sentido de que unas ve-

---

\* Ponencia presentada al IV Congreso Colombiano de Obstetricia y Ginecología por la Cátedra de Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia.

ces suele manifestarse en forma vaga e imprecisa y en otras, con un cuadro clínico y lesiones anatómicas bien definidas.

Para formarnos siquiera una idea aproximada, concebimos el hiperestrogenismo como la resultante de un desequilibrio de las hormonas sexuales, con predominio de la actividad estrogénica y con su repercusión funcional sobre los órganos específicos terminales.

Conviene aclarar que el desequilibrio anotado se refiere necesariamente con el de las otras hormonas gonadales, o sea, progestógenos y andrógenos; y que la primacía funcional puede ser debida a un aumento en la producción estrogénica, o a una menor secreción de las hormonas que normalmente balancean el fisiologismo endocríneo.

La primera comunicación al respecto se debe a GILBERT - DREYFUS, en trabajo presentado a la Sociedad Médica de los hospitales de París, en Julio de 1936, que lleva por título "El Síndrome: hiperfoliculínico; su tratamiento por las inyecciones de hormona luteínica". La triada sintomática original era:

a) congestión mamaria precoz, premenstrual, con sensación de edema en el pecho;

b) congestión endopélica sensible o intensa, en los días de la ovulación (síndrome intermenstrual del 15º día);

y c) trastornos generales de orden neurótico, con manifestaciones especiales en el intermenstruo o en los días que preceden las reglas. Mencionan también dichos autores algunas modificaciones menstruales referentes a fecha, duración, cantidad, que pueden llegar aún hasta la amenorrea.

En el decurso de los últimos años, el síndrome ha sido ampliamente revisado, a medida que avanzan nuestros conocimientos sobre los estrógenos.

Hoy día no se admite el diagnóstico de hiperestrogenismo por el solo relato clínico, como en los tiempos originales, sino que se exige al menos los controles citológico y anatómico, y mejor aún, el de la dosificación química de los esteroides gonadales.

Los citólogos reportan hiperestrogenismo cuando la eosinofilia y la picnosis alcanzan determinados niveles; en igual sentido se pronuncian los patólogos, ante las modificaciones hiperplásicas del endometrio.

Sin embargo no siempre existe la concordancia absoluta de las dos pruebas como hemos tenido oportunidad de observarlo en nuestros casos de estudio, y como lo pudieron también comprobar NETTER y colaboradores, en estudio, interesante, por tratarse de casos clínicamente sospechosos de hiperestrogenismo.

En 80 frotis	Hiperestrogenismo	20%
	Hipoestrogenismo	30%
En 55 biopsias	Hiperplasia glándulo-quística	2%
	Hipoluteínica	22%

Es de justicia anotar que en las biopsias los casos de hipoluteinismo (22%) bien se pudieran contabilizar como hiperestrogénicos por que el fiel de la balanza se inclina en su favor.

Así tendríamos, entonces, que el 20% hallado en los extendidos vaginales es un número vecino a 24% obtenido en las biopsias.

Queremos tan solo hacer resaltar con estos datos que no todo cuadro clínico con apariencias de hiperestrogenismo lo es en realidad; y por consiguiente, que el síndrome primitivo ha sufrido modificaciones saludables que lo acercan cada vez más a la realidad patológica como entidad clínica.

Cuáles son los órganos específicos terminales de que hablamos en la definición del síndrome?

Se puede afirmar que todo el organismo, en tesis general, responde a los estrógenos, y así lo podemos apreciar en la piel y sus faneras, en huesos, músculos y articulaciones, en el sistema nervioso central y periférico, y muy especialmente en el simpático. Pero es un hecho notorio que a nivel de los órganos femeninos de reproducción, como son los senos y mucosas de revestimiento de origen mülleriano (útero y vagina), su acción es más apreciable, de allí que podamos darles el apelativo de receptores privilegiados, condición que sabe aprovechar la clínica para precisar el diagnóstico.

Nuestro pensamiento inicial fué hacer una revisión general en los diversos órganos y aparatos de la economía, o sea en aquellos casos en donde hubiera exceso de estrógenos. Nos interesaba conocer, por ejemplo, los cambios de la estructura ósea, tan controvertidos en la hora actual, cuando todavía no sabemos si la osteoporosis y algunas descalcificaciones de la columna dorsal pro-

pias de la senectud, son verdaderamente ocasionadas por carencia o por exceso de estrógenos. Igual empeño teníamos en el control de los fenolesteroides en las insuficiencias agudas del hígado y en casos de cirrosis; también pensábamos en algún estudio en relación con el estrogenismo en el hombre, lo mismo que una relación del nivel estrogénico en el carcinoma genital, así como iniciar el estudio del factor psicológico en relación con el hiperestrogenismo. Igualmente pensamos hacer un estudio de la piel y sus faneras, por medio de cortes histológicos comparativos, que nos encausara en la patogenia de tantas modificaciones por hoy mal conocidas.

No obstante, en el curso del tiempo hábil de que disponíamos no nos fué posible abarcar tantos problemas, por lo cual nos vimos forzosamente confinados sólo a algunos de los capítulos enunciados especialmente de orden ginecológico.

El trabajo está dividido en siete capítulos principales, cada uno de ellos subdividido según las circunstancias, con los siguientes epígrafes:

- 1º) Métodos de laboratorio.
- 2º) Patología útero-ovariana del hiperestrogenismo.
- 3º) Etiología y metabolismo de los estrógenos.
- 4º) Cuadro clínico y patogenia de sus manifestaciones ginecológicas.
- 5º) Relación del hiperestrogenismo con los centros nerviosos superiores.
- 6º) Estudio del hiperestrogenismo en relación con algunas enfermedades hepáticas.
- y 7º) Tratamiento.

---

#### **METODOS DE ESTUDIO DEL HIPERESTROGENISMO**

Basados en nuestra definición para poder catalogar un paciente como hiperestrogénico debemos previamente compararlo con un patrón normoestrogénico y confirmar que la actividad estrogénica es mayor que la normal.

Para valorar la actividad normoestrogénica tenemos diferentes pruebas biológicas, bioquímicas, morfológicas y clínicas que son las siguientes:

Estudio clínico, cristalización del moco, estado morfológico del endometrio, porcentaje del cromosoma sexual, porcentaje de la pincosis y de la eosinofilia en la citología exfoliativa, morfología tecal en el ovario, eliminación de andrógenos y de pregnandiol urinario valorados por métodos bioquímicos y dosificación de la eliminación de estrona, estradiol y estriol en la orina por métodos biológicos y bioquímicos.

Consideramos que para la definición del normoestrogenismo, debemos de descartar las pruebas en donde para su evaluación interviene el factor subjetivo, pues ello traería como consecuencia una definición condicionada al juicio individual, y por consiguiente variable, del que valora la actividad estrogénica; por lo tanto el estudio clínico, la cristalización del moco, y las dosificaciones hormonales biológicas, el estado morfológico del endometrio y la teca no los consideraremos para la definición del normoestrogenismo, además ninguna de las citadas pruebas ha sido posible correlacionarlas con determinadas cantidades de hormonas expresadas en unidad de peso.

Por lo tanto definiremos el normoestrogenismo basados en las pruebas objetivas como son la dosificación bioquímica de la estrona, estradiol, y estriol en la orina por el método colorimétrico de BROWN que es hasta la fecha el método mejor y más fiel que existe como lo ha comprobado DIZFALUZY de Estocolmo, y la dosificación bioquímica de los 17 cetosteroides según la técnica modificada de DRECKER. Cuando hicimos este trabajo no teníamos montada aún la técnica del pregnandiol urinario y la valoración de la progesterona fué necesario hacerla por el estudio de la citología exfoliativa.

Definiremos también el normoestrogenismo basados en el recuento del porcentaje eosinófilo y picnótico de la citología exfoliativa cuyo valor analizaremos al estudiar la posibilidad, siguiendo a VILLA, de correlacionar esta última prueba con la bioquímica de BROWN.

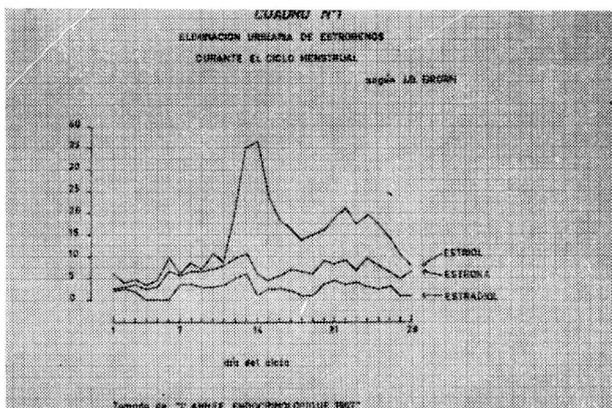
Con respecto al cromosoma sexual sólo nos limitaremos a informar que hemos iniciado en nuestra cátedra de ginecología en el presente año un estudio de la relación entre su porcentaje y el estado de actividad estrogénica, basados en el hecho de encontrarse esta cromatina aumentada en el tejido mamario en los casos de mal pronóstico de carcinoma de la mama. Nuestra estadística no llega aún a un número considerable para apoyados en ella sa-

car conclusiones firmes sobre tan novedoso tema. Nos limitaremos a mencionar basados en nuestra experiencia, y en colaboración con el señor Gonzalo Uribe quien adelanta su trabajo de tesis sobre cromosoma sexual, que hemos observado un porcentaje de % que parece estar ligeramente aumentado, en los pacientes con hiperestrogenismo acentuado. En un caso este porcentaje disminuyó después de la extirpación de parte de quistes ováricos que habíamos encontrado grandes y poli-quísticos. Pero insistimos, no estamos aún en presencia del número de casos requeridos para poder investigar si existe una relación entre el grado de actividad estrogénica y el porcentaje del cromosoma sexual de BARR.

*Correlación entre la Estrogenuria de Brown y la Citología Exfoliativa de Papamiltiades - Shorr.*

En nuestro concepto el método más eficaz para estudiar la posibilidad de una correlación entre la estrogenuria y la citología exfoliativa, consiste en el análisis de ambas técnicas a través de los 28 días del ciclo menstrual normal.

Brown ha estudiado la estrogenuria diaria en el ciclo menstrual normal y las siguientes son las cifras medias del autor. (Cuadro N° 1).

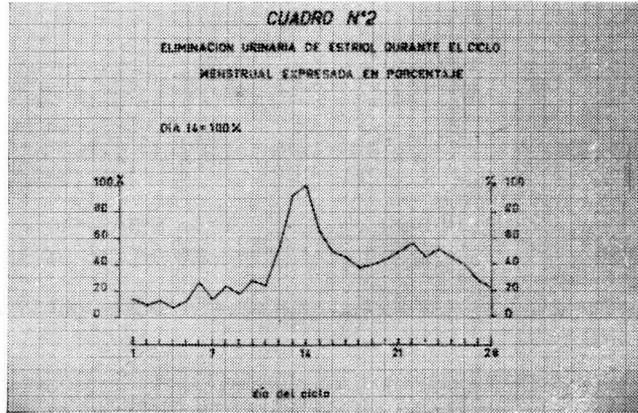


CUADRO N° 1

Con la misma técnica se ha visto que en nuestro medio la gráfica no presenta modificaciones de valor y que ella está de acuerdo con la clínica.

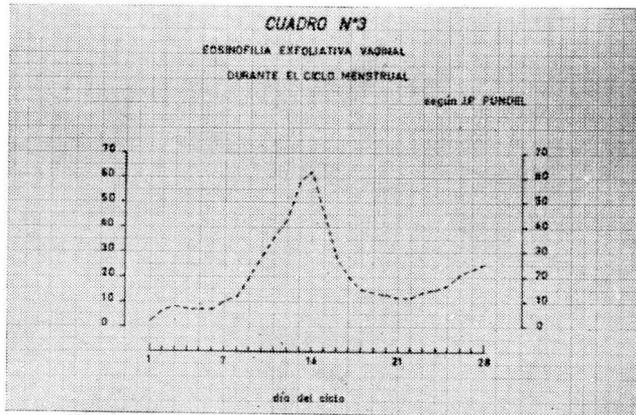
Para poder correlacionar la estrogenuria, que es expresada en unidad de peso, con la citología exfoliativa que es expresada en porcentaje, representaremos el cuadro N° 1 también en porcentaje considerando como 100 x 100 la cifra del día 14 del ciclo y considerando únicamente la eliminación de estriol pues solo ella revela el grado de actividad estrogénica como se demostrará más adelante. (Cuadro N° 2).

CUADRO N° 2



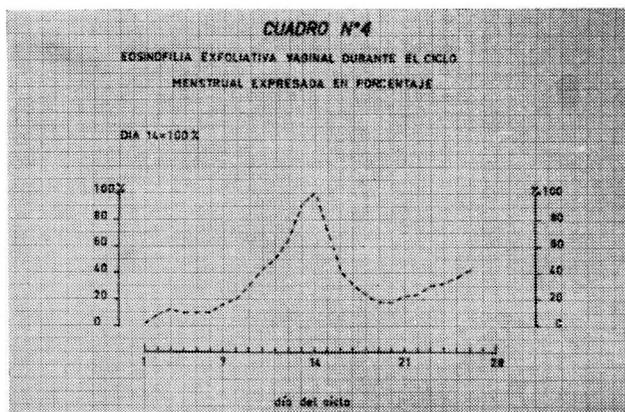
Veamos ahora la gráfica diaria de la eosinofilia exfoliativa vaginal obtenida por PUNDEL con la técnica de Papamiltiades Shorr, en ciclos menstruales normales. (Cuadro N° 3).

CUADRO N° 3



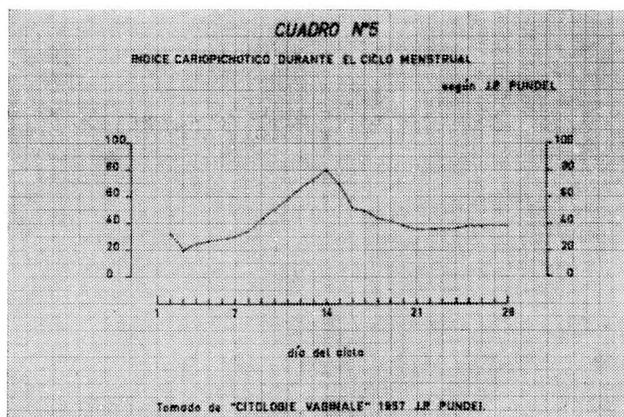
Nosotros efectuando esta misma técnica hemos encontrado cifras acordes a las expresadas en el cuadro N° 3, además hemos visto que dichas cifras tienen un real sentido clínico.

Para poder correlacionar esta gráfica de la citología exfoliativa con la de estrogenuria, representaremos este cuadro en porcentaje considerando como 100 x 100 la cifra del día 14 del ciclo. (Cuadro N° 4).



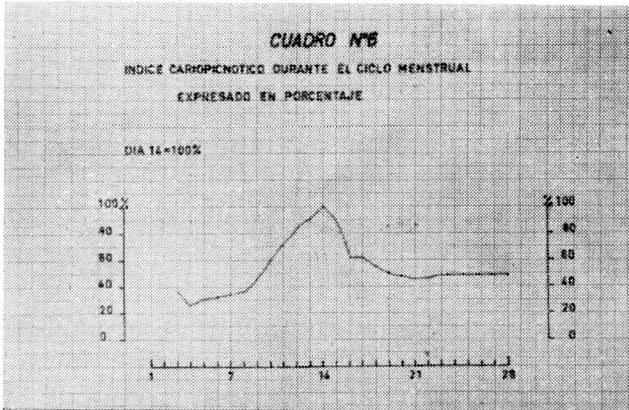
CUADRO N° 4

Conocemos los trabajos sobre el valor funcional de la morfología nuclear y bien sabemos la gran discordancia existente entre los autores del real índice cariopícnótico. Los estudios efectuados por nosotros en la clínica Ginecológica usando para la lectura el contraste de fases nos han demostrado además de su utilidad clínica una gráfica media normal muy semejante a la de PUNDEL. (Cuadro N° 5).



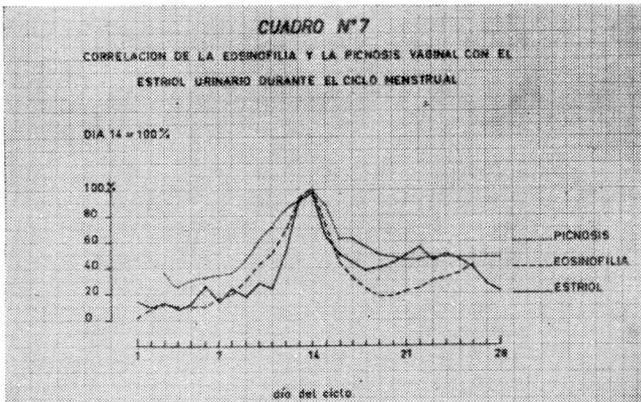
CUADRO N° 5

Para poder correlacionar esta prueba morfológica con la de afinidad tintorial y con la química colorimétrica, representaremos el cuadro N° 5 en porcentaje, considerando como 100 x 100 el día 14 del ciclo. (Cuadro N° 6).



CUADRO N° 6

Basándonos en todo lo anterior podemos correlacionar el método químico de BROWN con el citológico de Papamiliades-Shorr en una sola gráfica ya que todos los términos usados son porcentajes. (Cuadro N° 7).



CUADRO N° 7

Estudiando esta gráfica podemos concluir que es posible una correlación entre la citología exfoliativa y la eliminación de estríol y que por lo tanto la prueba citológica cumple con los requi-

sitos para la definición del normoestrogenismo, además que el porcentaje de eosinofilia y de eliminación de estriol es prácticamente igual desde el día 2 hasta el día 16 del ciclo, es decir hasta que empieza a ejercer su acción la progesterona. Ello lo hemos comprobado clínicamente. De la anterior conclusión podemos deducir que estudiando la eosinofilia en estos días del ciclo sabremos las gamas de eliminación de estriol y por consiguiente conoceremos el grado de actividad estrogénica.

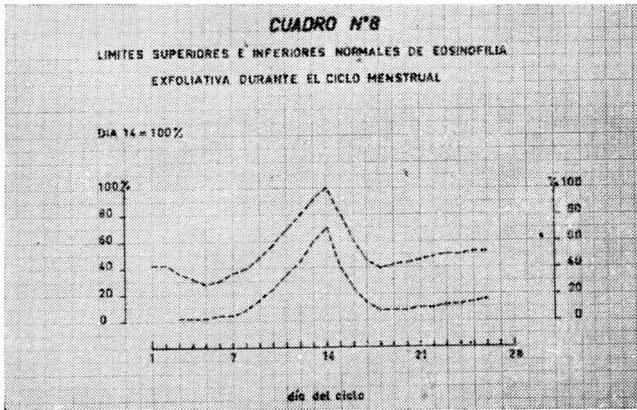
Del día 16 en adelante podemos estudiar el grado de actividad estrogénica en función de la actividad progesterónica y cuando nos referimos a una hiperactividad estrogénica en estos días del ciclo puede ser ella real por mayor eliminación de estrógenos o relativa por menor producción de progesterona de la correspondiente a determinado día del ciclo estudiado. Lo anterior expresado a la progesterona en la segunda mitad del ciclo es aplicable a las hormonas androgénicas durante todo el ciclo.

Debemos valernos del porcentaje de la picnosis expuesto en el Cuadro N° 5 para comprobar si en el estudio de la citología exfoliativa correspondiente a determinado día hay posibilidad de error en la coloración.

Como la actividad estrogénica está en relación con los andrógenos y la progesterona, cuando expresamos por la citología un cuadro de determinada actividad estrogénica, queremos decir siempre que ese cuadro es semejante a la actividad estrogénica determinada de un patrón con normal actividad androgénica y progesterónica.

Basados en nuestra experiencia consideramos las siguientes cifras como límites superiores e inferiores normales. (Cuadro N° 8).

Y con base en esta gráfica respaldada por las dosificaciones cuantitativas normales estudiamos el hiperestrogenismo desde el punto de vista colpocitológico y urocitológico; entre estos dos últimos métodos de estudio existe una relación de 1.47 a 1.0 a favor del colpocitológico encontrado por LENCIONI; esta es la razón en la cual nos basamos para relacionar el urocitograma con la colpocitología y las dosificaciones hormonales cuantitativas.



CUADRO N° 8

**PATOLOGIA UTEROOVARIANA  
 EN RELACION CON EL HIPERESTROGENISMO**

Normalmente, como es sabido, sólo unos trescientos o cuatrocientos óvulos alcanzan madurez completa durante la vida genital de la mujer.

Apenas los folículos más fuertes, los más sensibles a la F. S. H. logran ese fin, es decir, se rompen y liberan el óvulo.

Cuando, sin embargo, la capacidad de respuesta al Prolan A. es semejante entre muchos folículos, varios de ellos tratan de madurar al mismo tiempo, sin que lleguen a lograrlo, upes los óvulos mueren en distintas etapas de su desarrollo y los folículos se atresian.

Esta situación provoca cambios en la mucosa uterina de tipo proliferativo o regresivo según el estado del folículo y como consecuencia menorragias o amenorreas.

Con frecuencia, debido a una hipersecreción de Gonadotrofina Folículo-estimulante y a una deficiencia de hormona luteinizante, la corteza ovárica aparece sembrada de quistes de tamaño medio y aún grandes. La sobre-producción estrogénica por estos ovarios poli-quísticos, puede ser tan intensa que se produce, muchas veces, hiperplasia glándulo-quística. La metrorragia es casi continua en estos casos debido a que siempre se encuentran zo-

nas de endometrio proliferativo, y zonas de endometrio descamativo. La metrorragia no desaparece hasta cuando la hipófisis no vuelve a funcionar en forma normal, y un folículo madurante predomina sobre los demás para establecer el ciclo menstrual ordinario.

Los ovarios que, habiendo sido normales, pero que debido a una actividad aumentada de la hipófisis se vuelven poli-quísticos, deben ser diferenciados de otro grupo de ovarios poli-quísticos de origen congénito.

El primer tipo tiene estroma normal, túnica albugínea delgada y el líquido folicular es normal. La superficie de estos ovarios es irregular con grandes protuberancias debidas a más o menos numerosos folículos translúcidos. El tamaño aumentado de estos ovarios se debe solamente al contenido quístico de los folículos y regresa a su estado normal cuando la función de la hipófisis también lo hace.

El segundo tipo, es decir, los ovarios poli-quísticos de origen congénito están caracterizados por gran tamaño, superficie lisa o ligeramente irregular, túnica albugínea gruesa, estroma denso y fibroso y una baja cantidad total de folículos. Este tipo de ovarios está usualmente asociado con otros signos de inferioridad constitucional: Amenorrea, irregularidades menstruales, y esterilidad. Estos ovarios fueron descritos por BARTEL y HERRMANN en 1911 y por STEIN y LEVENTHAL en 1935. El término francés de ovarios esclero-quísticos es una designación propia para este estado. La resección bilateral en cuña de los ovarios es el único tratamiento que ofrece buenas posibilidades de mejoría .

Para nuestro trabajo, se estudiaron, en el departamento de Patología de la Facultad de Medicina, veintinueve casos de pacientes operadas en el Servicio de Ginecología. De ellos hubo material para cincuenta y una preparaciones histológicas que comprenden ovario, útero y endometrio.

Las preparaciones correspondientes a ovario sumaron veinticinco, en las cuales se encontró lo siguiente:

Hiperplasia de la teca:	Tres casos
Persistencia de la teca:	Ocho casos
Masa fibrotecal:	Un caso
Teca luteinizada:	Un caso

Tumor granulosa:	Un caso
Quiste seroso:	Cinco casos
Quiste dermoide:	Dos casos
Quiste folicular:	Dos casos
Cuerpo amarillo:	Dos casos

Es de notarse que en cinco de los casos correspondientes a hiperplasia y persistencia de la teca, además de esta patología, se encontraron quistes foliculares en el mismo ovario.

El total de miometriosis estudiados fué de diez y seis en los cuales se encontró:

Leiomiomas:	Catorce casos
Subinvolución y Fibrosis:	Un caso
Normal:	Un caso

Las diez preparaciones restantes correspondieron a endometrio y entre ellas el estudio dio:

Hiperplasia glandular:	Cuatro casos
Endometrio hiperestrogénico:	Tres casos
Endometrio folicular:	Dos casos
Pólipo endometrial:	Un caso

Se deja constancia de que el siguiente grupo de biopsias de endometrio, aunque no fue revisado por el patólogo, sí pertenece a este trabajo:

Hiperplasia glándulo quística:	treinta y tres casos
Hiperplasia polipoide:	cinco casos
Hiperplasia simple:	cuatro casos

De los veintinueve casos inicialmente enunciados, se encontró que siete de ellos, tenían el estudio completo de ovario, útero y endometrio, y en estos siete casos las preparaciones histológicas de cada uno de estos tejidos mostraban los signos de hiperestrogenismo, vale decir, hiperplasia de la teca, fibroma é hiperplasia endometrial.

Uno de ellos tenía: Leiomioma y adenomiosis, hiperplasia glándulo-quística y teca hiperplásica.

Estos últimos siete casos enumerados son realmente los más demostrativos de hiperestrogenismo.

En los demás, el estudio fué parcial, es decir, endometrio y

ovario solamente, o útero y ovario, u ovario solo, debido a que muchos de ellos no requirieron cirugía radical o las piezas quirúrgicas no se estudiaron completamente.

#### MIOMETRIO: 16 PREPARACIONES

Leiomiomas :	14
Subinvolución y Fibrosis :	1
Normal :	1

#### ENDOMETRIO: 10 PREPARACIONES

Hiperplasia Glandular :	4
Endometrio Hiperestrogénico :	3
Endometrio Folicular :	2
Pólipo Endometrial :	1

#### OVARIO: 25 PREPARACIONES

Hiperplasia de la Teca :	3
Persistencia de la Teca :	8
Masa Fibrotecal :	1
Teca Luteinizada :	1
Quiste seroso :	5
Quiste dermoide :	2
Quiste folicular :	2
Cuerpo amarillo :	2
Tumor granulosa :	1

#### ETIOLOGIA DEL HIPERESTROGENISMO Y METABOLISMO DE LOS ESTROGENOS NATURALES

Veamos en primer término, qué son los estrógenos: Basta considerar la etimología del vocablo para formar concepto. Para mayor claridad recordemos el trabajo original de STOCKARD y PAPANICOLAOU, aparecido en el *Am. Journal of Anatomy*, en el año de 1917, y el cual fué complementado por LONG y EVANS con el estudio en la rata, y ALLEN DOISY en el ratón, cinco años más tarde.

Los cambios observados en útero y vagina dependen estrechamente de la secreción ovariana y corresponden en los roedores a la postura ovular. El conjunto de fenómenos biológicos ca-

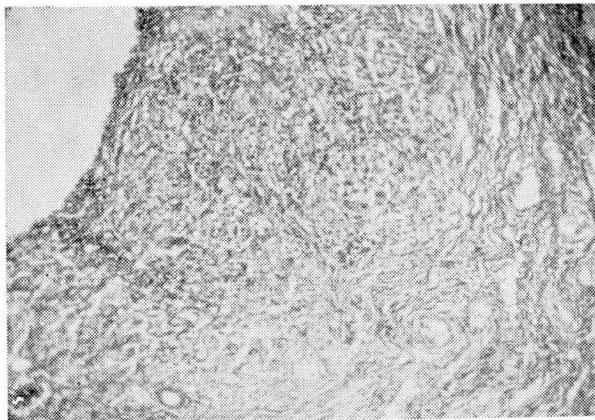


FIGURA N° 1 - Hiperplasia tecal.



FIGURA N° 2 - Adenomiosis.



FIGURA Nº 3 - Adenomiosis.

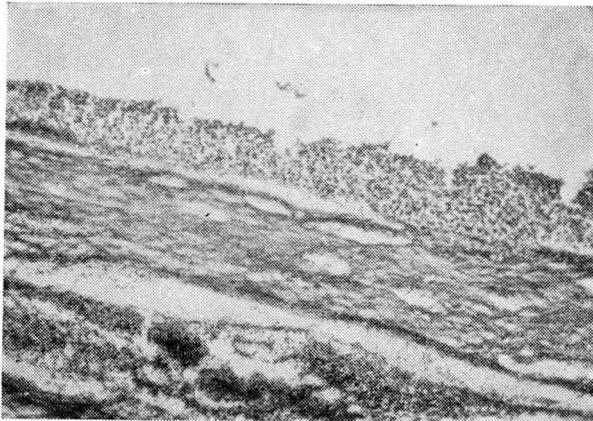


FIGURA Nº 4 - Hiperplasia tecal.

racterizados por la aceptación del macho, ó período de celo, es lo que se llama Estro; y la contraprueba en animales castrados es definitiva al conseguir un celo artificial con la hormona foliculínica del ovario.

Los Estrógenos son, pues, las hormonas naturales o sintéticas capaces de provocar el estro en los roedores.

En el ser humano encontramos también los estrógenos, vale decir, estrógenos naturales armónicamente elaborados y con funciones perfectamente definidas, tanto en el conjunto psicossomático general femenino, cuerpo y mente pudiéramos decir, como en el específico de los órganos de origen Mülleriano.

*Etiología* — Con fines genéticos, que tendremos oportunidad de comentar en el decurso del presente trabajo, son pues en orden cronológico, las hormonas mayores, aunque después del descubrimiento de los esteroides suprarrenales se les mire solo como a “parientes pobres”, no obstante hay el unánime consenso de que los estrógenos siguen ocupando la primacía en la esfera genital de la mujer.

En la primera parte de este trabajo se analizan ampliamente los tres principales estrógenos naturales, es decir, el beta estradiol, la estrona y el estriol. Cabe sólo mencionar que los primeros conceptos teóricos sobre degradación progresiva del beta estradiol en estrona, y ésta en estriol, están hoy revaluados, como lo veremos al estudiar el metabolismo general de estas hormonas.

En cuanto a su potencia funcional, se admite que beta estradiol es de siete a diez veces más activo que la estrona, y ésta tres veces más que el estriol.

Derivados los tres del estrano, su diferencia química estructural esquemática es muy sencilla.

Apenas mencionamos el 16 Epiestriol, recientemente descubierto por G. F. Marriam, hallado en cantidades mínimas en orina de mujeres embarazadas y cuyas propiedades aún se desconocen. (1)

Para nuestro trabajo consideramos sin interés práctico el estudio, v. gr. de algunos estrógenos hallados por GIRARD en la yegua preñada, tales como la equilina, equilenina e hipulina, con

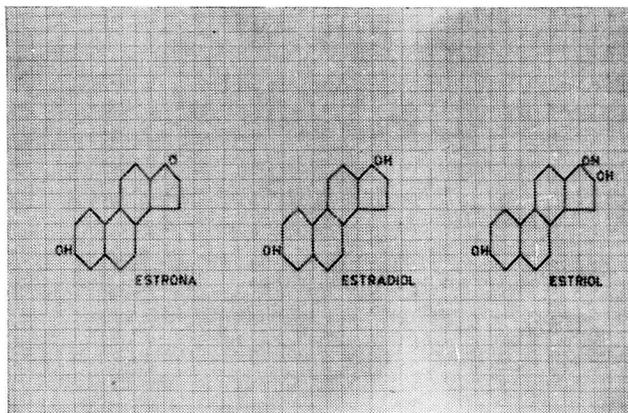


FIGURA N° 5

fórmulas químicas muy semejantes a la de la estrona, pero no experimentadas aún en la mujer.

Tenemos en fin, los estrógenos sintéticos, conocidos desde 1933 mediante los trabajos originales de COOK y DODDS y que son de gran utilidad clínica, pero, como es obvio, no se producen en el organismo y no cuentan por consiguiente en el cuadro del hiperestrogenismo propiamente dicho.

### FUENTES DE PRODUCCION

Hoy por hoy estamos todos de acuerdo que en la mujer hay tres órganos encargados de la secreción de estrógenos, que son los ovarios, las suprarrenales y la placenta. Como sólo en gestantes se encuentra el tejido placentario, y no es éste el caso que contemplamos al referirnos al síndrome en cuestión, nos ocuparemos entonces de los dos primeros órganos mencionados.

a) *Ovario* — Es indudable que el ovario es el órgano por excelencia productor de estrógenos. La castración se acompaña de una foliculinopenia manifiesta, y sus secuelas sobre la economía desaparecen con el injerto ovariano o la terapia sustitutiva correspondiente.

Con pruebas contundentes afirma BOTELLA en su tratado de Endocrinología de la mujer (2) que, a nivel de la teca interna que es una formación histológica de origen mesenquimal, es el sitio donde se excretan los estrógenos. Hace más de treinta años, (en 1926) hizo PARKER la misma afirmación; y MORICARD últimamente analizó los caracteres histológicos de la teca interna dejando en claro que su tejido en general es en todo semejante al de las otras glándulas de secreción interna, lo que no ocurre con la granulosa, que de hecho es de origen meramente epitelial.

Por otra parte, cómo explicaríamos la secreción permanente de estrógenos, si su sitio habitual de producción fuera en la granulosa, de vida tan corta y expuesta a las contingencias de metaplasia o regresión como es lo corriente en dicha estructura?

Además los folículos atrésicos, con atrofia de la granulosa, son también secretores de estrógenos, lo mismo que el cuerpo amarillo, a pesar de haber tenido ya lugar la metaplasia integral de las células de la granulosa.

b) *Suprarrenales* — La corteza de las glándulas suprarrenales es el asiento principal de formación de esteroides en el ser humano. Las mismas hormonas gonadales se producen allí, aunque en cantidades menores, lo que ha justificado el calificativo de tercera gónada que últimamente se les ha dado.

Existen pruebas suficientes acerca de la formación de estrona a nivel de la zona X o zona intersticial de la corteza. Por otra parte, se encuentran estrógenos, a veces en cantidad apreciable, como hemos tenido oportunidad de controlarlo con extendidos vaginales, en los años siguientes a la menopausia quirúrgica sin otra explicación valedera que su origen suprarrenal. El investigador francés JAYLE anota (año 1951) que al principio de la fase folicular la casi totalidad de los esteroides urinarios son de origen córtico-suprarrenal. Se conoce también la superproducción hormonal de estrógenos en el síndrome adrenogenital feminizante, con adenoma o hiperplasia funcionante de la cortical y merma de secreción de corticoides. Es, pues, un hecho indiscutible la formación de estrógenos a nivel de la corteza suprarrenal.

c) Hay igualmente una fuente de gran importancia en la producción estrogénica en la mujer. Se trata de algo conocido en los últimos años y que se pudiera subdividir así:

1) Un conjunto de alimentos de uso diario, capacitado para formar estrógenos y constituido por carne, leche, mantequilla, huevos, avena, levadura de cerveza y papas.

2) Hay unos microbios tales como el estafilococo y el colibacilo, que pueden hacer la síntesis de algunos productos estrogénicos no necesariamente estrona o estradiol, pero que al metabolizarse lograrán actuar como tales.

NOTA: Por razones obvias nos abstendremos de comentar esta importantísima fuente de producción estrogénica.

---

### *METABOLISMO DE LOS ESTROGENOS*

Ha sido motivo de estudios experimentales é investigaciones cuidadosas en los últimos diez años, lo referente al metabolismo de los estrógenos. Hay un hecho inicial que da, como quien dice, la campanada de alarma consistente en que un altísimo porcentaje de los estrógenos inyectados al hombre, más o menos 85%, no aparecen en la orina ni en las heces, ni tampoco se encuentran almacenados en el organismo, lo que hace pensar que deben sufrir un proceso metabólico muy importante. (ZONDEK 1934).

Veamos en primer lugar algo en relación con la biogénesis en el ser humano. Las células tecales, para no referirnos sino al ovario, sintetizan los fenolesteroides por estímulo hipofisiario, y pasan a la economía. En un principio se creyó que todos los esteroides gonadales eran formados a expensas del colesterol, por su gran similitud nuclear; pero PINCUS demostró con el uso de la colesterina marcada (C. 14) que los otros esteroides, tales como la progesterona y los corticoides aumentaban; en cambio, los estrógenos eran indiferentes.

Así mismo pudo el mismo autor comprobar, que la inyección de acetato marcado igualmente (C. 14), producía el aumento estrogénico. Estas experiencias fueron comprobadas posteriormente por WERTHESSEN (1953), y está hoy aceptado universalmente que los estrógenos son los únicos esteroides que no tienen origen en el colesterol.

El esquema adjunto, de HEARD da una idea acerca de los precursores estrogénicos en el ser humano.

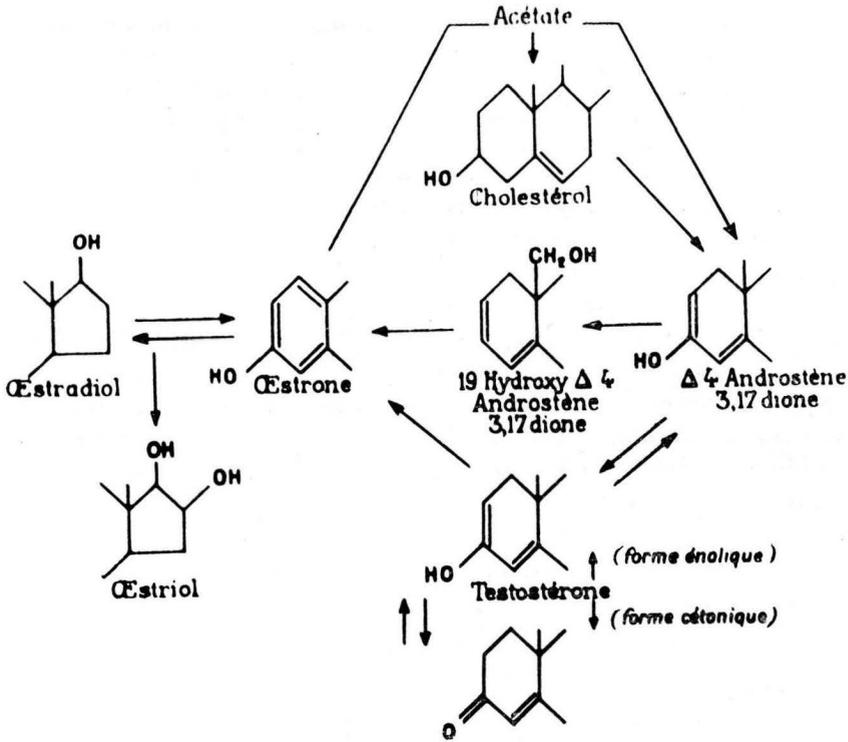


FIGURA N° 6

Llama la atención el fenómeno antes desconocido del parentesco metabólico de la testosterona con la estrona.

En efecto, la inyección de testosterona marcada al C. 14 a la jumenta preñada da lugar a eliminación de estrona marcada en cantidad importante. Y otra experiencia complementaria consiste en incubar trozos de ovario humano con testosterona y la formación de estrona.

Ocupémonos en seguida del metabolismo de los estrógenos propiamente dicho. Este problema ha sido muy estudiado, es de gran importancia y su solución todavía no se ha alcanzado. La principal dificultad estriba en que hasta la fecha no ha sido posible la dosificación estrogénica en la sangre humana.

En el conejo y el ratón se han alcanzado progresos significativos con el uso de los isótopos del carbono, hasta el punto de haber conseguido seguir la suerte de estrona marcada e inyectada por vía venosa al conejo y obtener hasta el 60% en la orina en el curso de las primeras ocho horas; si a este guarismo agregamos el porcentaje de las heces, llegamos a la conclusión de que la casi totalidad de la estrona inyectada es metabolizada y eliminada en el curso de veinticuatro horas. Más o menos de treinta a cuarenta por ciento de los metabolitos eliminados por la orina han perdido su estructura esteroide, y otro porcentaje menor, la estructura fenólica propia de la estrona. No obstante se ha logrado sacar en claro de estas experiencias en el conejo, que la inyección de estrona marcada permite recoger en la orina 5.4% de sustancias cetónicas fuertes y 14.4% de función ácida débil. Entre estas encontramos: Estrona no transformada 2.1%; estradiol-alfa 5.21%; estradiol-beta 0.078% y estriol 0.8% (3).

Además, se encontraron tres metabolitos fenólicos no descritos antes, como productos metabólicos de la estrona. Se ha venido avanzando poco a poco, con la fisiología comparada, en la solución de este problema.

En lo referente al estudio en el hombre, los informes allegados hasta ahora son poco halagadores.

A pesar de todo, del estudio de la sangre, del hígado, de los ovarios in vitro al igual que de los testículos y suprarrenales, de la placenta y endometrio, etc., se han obtenido reportes que muestran eslabones metabólicos intermediarios de la estrona, del beta-estradiol y del estriol a medida que van cumpliendo sus funciones.

Igualmente tenemos informes de la reversibilidad recíproca de unos en otros; y por último, de su desintegración en metabolitos inferiores, ya no esteroides, que desconocíamos en absoluto hace poco tiempo.

El factor final de estos cambios metabólicos es el referente a la suerte que corren los estrógenos fuertes (estrona y beta-estradiol) frente a la flora intestinal. De los trabajos de HEUSGHEM y de los similares de STIMMEL (1954), con el empleo de la estrona marcada se deduce que la flora intestinal de una mujer normal es potencialmente capaz de inactivar en unas ocasiones, y de reactivar en otras, las funciones biológicas de los esteroides mayores, que a su vez volverían al hígado para entrar de nuevo en funciones metabólicas semejantes a las mencionadas anteriormente.

Se han hecho estas consideraciones generales acerca del metabolismo de estos esteroides porque son muchos los casos de hiperestrogenismo sin explicación aparente y es probable que el proceso patológico obedezca a factores meramente metabólicos.

Hemos visto ya los pormenores de los esteroides fenólicos, igualmente hemos estudiado los tres principales estrógenos naturales productores del hiperestrogenismo. Estudiaremos ahora cómo estos productos hormonales actúan en el organismo humano en casos de hiperestrogenismo.

En primer término, veamos cómo se produce en el ser humano el aumento de los estrógenos, en los siguientes numerales:

a) porque el órgano o tejido que los produce se liberta del control hipofisario, como en el caso de los tumores feminizantes del ovario.

b) porque la hipófisis se desensibiliza al aumento o exceso de los estrógenos circulantes y continúa entonces secretando FSH y LH, como en el caso de los ovarios poliquísticos y esclero-quísticos, en los cuales rara vez hay cuerpo amarillo, y en cambio se encuentra hipertrofia de la teca interna.

c) cuando por los motivos anotados en su metabolismo, hay desviación retrógrada funcional, en el sentido de que la estrona se metaboliza en beta-estradiol que es ocho o diez veces más activo; ó que el estriol se metabolice en estrona que es tres veces más activa que él. En estas condiciones, el organismo tiene necesaria-

mente que reaccionar a esteroides de mayor gradación funcional. Vimos atrás que el endometrio, el ovario mismo, el testículo, las suprarrenales, la flora intestinal entre otros, son capaces de provocar este metabolismo retrógrado.

d) las suprarrenales estimuladas por las gonadotrofinas, especialmente en los primeros meses de la menopausia, pueden superproducir estrógenos.

e) el aporte alimenticio puede aumentar la producción de estrógenos y sumarse a otros factores para desencadenar el hiperfuncionamiento.

y f) algunas entidades patológicas del hígado, como v. gr. la cirrosis, al estorbar el metabolismo descendente, daría lugar en parte, al hiperfoliculinismo, sin embargo nosotros nos permitimos disentir de este punto de vista, sin observaciones todavía suficientes en número para una afirmación rotunda, como tendremos ocasión de analizar más adelante.

Además el funcionamiento regular hepático exige un aporte de proteínas alimenticias en especial de caseína, lo mismo que de las vitaminas del grupo B, de tal manera que una hipo-nutrición o una avitaminosis, conducirían a cuadros clínicos de hiperestrogenismo, tales como metropatías hemorrágicas, etc. anteriormente incomprendidas.

En páginas postreras analizamos la acción hormonal directa de los fenol-esteroides sobre los órganos de origen mülleriano. Es el epitelio vaginal el primero en responder a la acción de los estrógenos mayores, (unas pocas horas), y más tarde —de veinticuatro a cuarenta y ocho horas— viene la respuesta endometrial, hecho explicativo de una aparente contradicción entre las biopsias de endometrio y los frotis vaginales cuando se toman al mismo tiempo.

Es igualmente interesante el estudio de la respuesta a los estrógenos en el músculo uterino, las trompas de FALOPPIO, las glándulas del cérvix; lo mismo que en el desarrollo de la musculatura del periné y de las estructuras vulvares.

---

### FORMAS PATOGENICAS DEL HIPERESTROGENISMO OVARICO

Bajo esta denominación consideraremos todas las modificaciones ováricas susceptibles de producir hiperestrogenismo. Dada

la inquietud tisular del ovario y su potencialidad blastomatosa, sería lógico suponer que las grandes formaciones tumorales fuesen las mayores productoras de estrógenos. Sin embargo pequeñas alteraciones en la función y estructura de este órgano, especialmente en lo relacionado con la teca interna, fuente principal de estrógenos, son susceptibles de mayor actividad hormonal que las grandes alteraciones del órgano.

Generalizando el concepto podrían hacerse sinónimos hiperestrogenismo ovárico e hiperplasia tecal, concibiendo esta hiperplasia en el más amplio sentido.

La hiperactividad patológica de la capa de células de la granulosa tiene relativa importancia en la producción de hiperestrogenismo, pero muy secundaria frente a la de la teca. Considerando esta potencialidad de desarrollo hiperplásico tecal y granuloso, aislado o combinado, pasaremos revista a las diversas alteraciones ováricas relacionadas con ella.

A) *Persistencia del folículo.* — La frecuencia de esta disfunción, ovárica anovulatoria oscila según los distintos autores, entre un 2 a un 10% del total de pacientes ginecológicas. Se considera que el 10% de la clientela femenina estéril presenta ciclo anovulatorio.

Desde hace muchos años se ha considerado la persistencia unifolicular de Schroeder como causa de hiperestrogenismo, pero recientemente Wahlen ha insistido sobre la importancia del ovario poliquístico como substrato de la hiperplasia quística del endometrio.

La importancia de la persistencia de folículos pequeños y de la polimicroquistosis ovárica en la producción de hiperestrogenismo sostenido y prolongado no ha sido suficientemente subrayada. Patólogos modernos como Botella Llusí y Alvarez Fuertes insisten en su frecuencia concomitante con el mioma y en el hiperestrogenismo como su importante consecuencia. Anteriormente se consideraba el ovario polimicroquístico como una entidad distinta de la persistencia folicular simple lo cual en realidad no es exacto. Tanto etiológica como endocrinológicamente son trastornos semejantes. Muy similar al ovario polimicroquístico es el ovario con degeneración poliquística u ovario esclero-quístico que no es productor de estrógenos.

La persistencia folicular en algunos casos es más prolongada, sobrepasando los 28 días da lugar a la metropatía hemorrágica de Schröder con formación de folículo de tamaño superior a 1 cm., generalmente hasta 2 o 3 cms. de diámetro. Diversos matices caracterizan este estado disendocrínico a saber: ciclo anovulatorio corto considerado anteriormente y las persistencias foliculares de ciclo mediano y largo. Estos estados son semejantes. Varían únicamente en la cuantía de la persistencia y por lo tanto en las manifestaciones de hiperestrogenismo que producen y también porque las reglas se ven tanto más retrasadas cuanto mayor es la persistencia y por lo tanto también el tamaño, que llega a alcanzar el folículo.

Dada la similitud de estas tres formas, reconocen también una idéntica etiología, aún no bien dilucidada pero que para Watson y colaboradores reside en la hipófisis no de una manera primitiva sino secundaria a un trastorno primitivamente ovárico (que determinaría una reacción secundaria de la hipófisis) con predominio del factor folículo estimulante (FSH) e inhibición del luteinizante (LH) como lo ha demostrado Varangot. El trastorno ovárico desencadenante de la disfunción hipofisiaria es considerada por Botella Llusíá como una deficiencia ovárica primitiva excitante de la maduración folicular y por consiguiente de la persistencia folicular.

B) *Hiperplasia tecal y masas fibrotecales.* — Es relativamente frecuente, de acuerdo con la mayoría de los autores, el hallazgo en ovarios jóvenes y de la época de la menopausia, de hiperplasia tecal y masas fibrotecales respectivamente. También en el ovario de la época menopáusica podría encontrarse hiperplasia de la teca con ausencia casi total de folículos aún atrésicos. En cambio en el ovario joven la hiperplasia tecal coincide con masa folicular atrésica.

Las masas fibrotecales invasoras del ovario, acompañan la manifestación clínica de metropatía hemorrágica debido al hiperestrogenismo que provocan. De acuerdo con algunos autores su hallazgo en estos casos alcanzaría el 22.5% y su comprobación correspondería a la época de la premenopausia.

C) *Quistes foliculares luteínicos.* — Paradójicamente los quistes luteínicos observados con frecuencia en los casos de miomas uterinos producían estrógenos en forma muy activa en lugar

de secretar cantidades ascendentes de progesterona. Estudiando su estructura histológica se descubrió que estos quistes no eran otra cosa que cuerpos amarillos persistentes en los que la capa granulosa era regresiva mientras que la teca hiperplásica.

D) *Síndrome del ovario con anexitis residual.* — En estos casos el órgano puede perder su función y es causa de hipoestrogenismo con atrofia consiguiente de la mucosa uterina, o bien provocar una reacción de persistencia folicular con síndrome de hiperestrogenismo aunque en algunas ocasiones es discreto. La causa de estas persistencias foliculares podría deberse a engrosamiento reaccional de la albugínea con endurecimiento de la cortical que imposibilitaría la ruptura folicular. Otros suponen como etiología probable una reacción hipofisiaria del tipo mencionado anteriormente en este capítulo.

E) *Tumores funcionantes del ovario.* — Causa del más acentuado hiperestrogenismo conocido, son los tumores feminizantes ováricos denominados tcoma y tumor de células de la granulosa y descritos conjuntamente por Novak como mesenquinoma feminizante. Ambos tumores presentan actividad endocrina con producción alta de estrógenos, ocasionando manifestaciones clínicas en relación con la secreción hormonal.

---

### MANIFESTACIONES CLINICAS GINECOLOGICAS DEL HIPERESTROGENISMO

Una vez expuesta la patogenia del síndrome hiperestrogénico nos referiremos a las manifestaciones clínicas genitales que se le atribuyen.

Para facilitar su descripción conviene dividirlo en dos formas clínicas: agudo y crónico.

La primera forma, conocida también como *breve* consiste en una acumulación de estrógenos endógenos en el premenstruo. Este recargo hormonal transitorio es responsable de síntomas y signos tan significativos como son la tensión dolorosa premenstrual, mastodinia, edemas, alteraciones psíquicas y sensación de plenitud abdominal. Inclúyese en esta división el llamado "síndrome del día 14" descrito por Dreyfus con manifestaciones subjetivamente semejantes.

En el síndrome crónico o *largo* de hiperestrogenismo debemos considerar la metropatía hemorrágica de Schroeder o metrorragias, la amenorrea hiperestrogénica, las metrorragias funcionales asociadas con hiperplasias atípicas, el mioma, la endometriosis y el síndrome premenopáusic.

En la mujer en período de actividad genital pueden observarse hemorragias hiperestrogénicas frecuentes que pueden coincidir hormonalmente con un aspecto endometrial hipoluteínico o más rara vez con el aspecto histológico menos objetable de hiperestrogenismo: la hiperplasia glándulo-quística. Algunos autores muy extremistas lo admiten como prueba única de hiperestrogenismo. No parece que la hiperplasia glándulo-quística pueda reconocer otro origen, pero todos los hiperestrogenismos están lejos de traducirse por ella.

La amenorrea es otra de las manifestaciones muchas veces sugestiva de hiperestrogenismo. En los ciclos monofásicos prolongados el retardo menstrual puede coincidir con hipereliminación estrogénica (hiperestrogenuria) como lo describió Zondek y lo han confirmado muchos otros autores. Esta amenorrea puede coincidir con hiperplasia o proliferación persistente endometrial. Este estado de amenorrea no es muy prolongado. Dura dos o tres meses hasta que el folículo o los folículos persistentes se atresian provocando oscilaciones o descenso en el nivel hormonal con la hemorragia consiguiente.

Las metrorragias funcionales asociadas con hiperplasias atípicas no se refieren a cuadros de malignidad endometrial sino a aspectos un poco distintos de la hiperplasia en queso suizo de Schroeder. Algunos de estos estados endometriales no obedecen exactamente a la etiología hiperestrogénica pero con el objeto de hacer un diagnóstico diferencial con las metropatías clásicas es preciso enumerarlas aquí: a) maduración irregular endometrial, b) descamación irregular del endometrio, c) hiperplasia con secreción y d) metaplasia pavimentosa endometrial.

Dejando de lado las dos primeras formas sobre cuya etiología hiperestrogénica no existe acuerdo, nos limitaremos a considerar la hiperplasia con secreción y la metaplasia pavimentosa del endometrio.

Recientemente Te Linde describió la histopatología de endometriosis hiperplásicos en estado secretorio. Botella Llusía afirma

el hallazgo frecuente de este aspecto endometrial concomitante clínicamente con meno-metrorragias funcionales. Ambos autores están de acuerdo en los siguientes hallazgos histológicos esenciales: glándulas bien desarrolladas con aspecto secretorio persistente y quísticas, estroma notoriamente edematoso típicamente hiperplásico debido al hiperestrogenismo, vasos dilatados y trombóticos como en la hiperplasia simple. La etiología de este estado endometrial es probablemente un hiperestrogenismo agudo, vale decir concomitante con un desarrollo normal del cuerpo amarillo.

El aspecto de metaplasia pavimentosa del endometrio se observa en los estados de hiperestrogenismo acentuado, verbigracia en los tumores funcionantes del ovario. La etiología de esta alteración no es suficientemente clara todavía.

Insistente y unánimemente investigadores de gran prestigio han atribuído un origen hiperestrogénico a la formación de miomas uterinos y a la endometriosis. Invocan causas genéticas equiparables a los factores de determinación de Roux y causas hormonales que serían los factores de realización de este mismo autor, concretamente en este caso los estrógenos. Desde 1935 Lacasagne mediante estrogenoterapia fuerte y prolongada obtuvo en la coneja modificaciones uterinas diversas, desde la hipertrofia simple e hiperplasias glándulo-quísticas hasta fibromas. Comprobaciones semejantes han hecho en animales de experimentación autores tan serios como Moricard y De Wateville.

Según histólogos muy autorizados los hallazgos patológicos en el ovario de casos de miomas uterinos son claramente expresivos de hiperestrogenismo. La producción experimental de endometriosis a partir de injertos sustentados con estrogenoterapia consecutiva de Harbitz ha puesto en evidencia el origen estrogénico de esta entidad. Goodall ha encontrado modificaciones de tipo hiperestrogénico en los ovarios de mujeres portadoras de endometriosis.

La mastodinia, la adenosis y la enfermedad quística son displasias mamarias que traducen la excitación exagerada estrogénica sobre los conductos galactóforos provocando su proliferación hasta límites elevadamente patológicos. Gracias a los estudios endocrinos de Geschickter, basados en determinaciones de estrógenos y pregnandiól a lo largo del ciclo en una serie de mujeres afectadas de mastodinia, se reconoce hoy el origen hiperestrogénico agudo de este trastorno.

En cuanto a la adenosis también podemos decir que es atribuible a un hiperestrogenismo. Sin embargo aquí, y a diferencia de la mastodinia, su influjo parece ser más continuo, es decir que la adenosis sería la consecuencia de un hiperestrogenismo crónico. La triada patógena adenosis mamaria, hiperplasia glándulo-quística y miomas uterinos es relativamente frecuente y ha sido descrita por numerosos autores.

Según Geschickter estudios sobre la excreción de estrógenos y pregnandiol podrían servir de dato para el diagnóstico diferencial de los trastornos funcionales de la mama, considerando que el pregnandiol es bajo pero no está marcadamente disminuído en la adenosis y en la mastodinia las cifras de pregnandiol son normales. Sobra advertir que en todas ellas se ha encontrado aumento de los estrógenos que pueden llegar a sobrepasar las 1.000 unidades rata.

Experimentalmente Gardner, Smith y otros han obtenido proliferaciones adenomatosas de la mama de la rata mediante la inyección prolongada de estrógenos.

---

## MECANISMOS NEUROENDOCRINOPSICOLOGICOS EN LA PRODUCCION DE LOS ESTROGENOS

Hasta hace muy poco tiempo, se aceptaba la autonomía de la hipófisis y se decía en todos los textos de endocrinología: "En el concierto de las glándulas endocrinas, la hipófisis es el director de la orquesta".

Conocimientos más recientes hicieron del hipotálamo el centro coordinador de las funciones neuro-endocrinas que le valieron el nombre de "Encrucijada neuro-endocrina".

Se sostenía que los núcleos hipotalámicos constituídos por grupos de células nerviosas, no solamente transmitían y frenaban los estímulos venidos de la corteza cerebral, el cerebro interno y del sistema vegetativo: Simpático y parasimpático, sino que también y seguramente bajo la acción de estos estímulos, producían unas sustancias de acción secretoria que al pasar al lóbulo anterior de la hipófisis a través de un sistema vascular porta, y por vía axónica al lóbulo posterior, (ocitocina). Estas sustancias en-

cargadas de estimular la producción de las gonadotrofinas, eran almacenadas por la hipófisis y no sintetizadas por dicha glándula.

En cambio podemos decir hoy, sin negar las explicaciones anteriores que consideramos verdaderas pero no como primarias sino más bien como consecutivas a procesos más generales, y que gracias a las revolucionarias conquistas actuales sabemos que las integraciones entre el sistema vegetativo y el sistema cerebro-espinal se verifican en la región mesencefálica, cuyas 3/5 partes están constituidas por las formaciones reticulares, conocimiento éste que nos presenta aún a la corteza cerebral misma destronada de su papel de supremo centro integrador.

Un error muy difundido es el creer que el sistema neurovegetativo hace las veces de piloto automático para dejar libre a la corteza cerebral; más bien lo que ocurre es lo contrario: es el sistema de la vida de relación el que, en cierto modo, se pone al servicio del sistema vegetativo, o por lo menos, se integra con él para servir a la conducta total del individuo; vemos así las influencias o dependencias que hay entre los dos sistemas y comprendemos entonces cómo las alteraciones de los centros superiores repercuten sobre los órganos internos (útero - ovarios etc.) y viceversa como las alteraciones de éstos afectan también a los centros diencefálicos y a la corteza cerebral.

La división del sistema nervioso en centros, y más aún atribuirle a cada uno de estos centros una función delimitada, es hoy inadmisibles a la luz de los conocimientos neuropsicológicos; puesto que el sistema nervioso es en realidad indivisible, es un todo que dirige las funciones afectivas, intelectuales, espirituales y vegetativas del ser humano.

Sin embargo y con fines didácticos, sí podemos decir con MACLEAN "El hipotálamo sirve de mediador en la expresión de las emociones".

Los influjos salidos de la corteza, controlados é integrados en primera línea por la gran masa reticular, pueden al excitar o inhibir los centros hipotalámicos, alterar en forma muy notoria la producción de las sustancias que estimulan la hipófisis (aumentándolas o suprimiéndolas), para lograr en esta forma, y en último término un trastorno más o menos grave en la producción de estrógenos (hiper o hipoestrogenismo) y de la Progesterona.

El Hipotálamo contiene núcleos que conectan también a través de la substancia reticular los influjos psicoafectivos con los influjos de la vida vegetativa en forma directa y sin tener en cuenta la hipófisis; muy demostrativo es el caso de la suspensión de la menstruación causado por un shock emocional "Stres" que favorece la producción de Adrenalina, la cual produce una vasocontracción brusca de las arteriolas del endometrio.

En conclusión, no podemos hablar de un centro definido para la mayor o menor producción de los Estrógenos, sabemos que esta producción está condicionada por múltiples factores; anímicos, mentales, afectivos y orgánicos, pero cómo llegan estos factores a la producción de mayor cantidad en unos casos, y cómo en otros por el contrario se encuentran disminuidos, esto aún lo ignoramos.

---

### **INSUFICIENCIA HEPATICA EN RELACION CON EL HIPERESTROGENISMO**

Basados en la teoría enunciada, hace algunos años, por varios autores, según la cual la inactivación de los estrógenos se llevaría a efecto en el hígado y que como consecuencia de una lesión hepática grave esto no podría realizarse provocando un aumento de los estrógenos circulantes y estos a su vez un cuadro marcado de hiperestrogenismo en la mujer lo mismo que en el hombre reflejado especialmente por metrorragias funcionales por hiperplasia del endometrio y ginecomastia respectivamente, resolvimos comprobar prácticamente el valor real de esta teoría para agregar un capítulo más al estudio del hiperestrogenismo, tema de este trabajo.

Fueron estudiadas ocho pacientes en edad desde los 14 a los 39 años.

Los resultados obtenidos por citología vaginal fueron indicativos de franco hipoestrogenismo en todos los casos fluctuando el porcentaje de células eosinófilas entre cero y doce por ciento y las picnóticas del cero al quince por ciento. La cifra mayor de células basales fué de catorce por ciento.

Este estudio está en un todo de acuerdo con los trabajos efectuados por CAMERON quien en estudio similar en once casos, por medio de dosificación estrogénica obtuvo resultados semejan-

tes a los nuestros, es decir, en un todo contrarios a la teoría inicialmente anunciada de hiperestrogenismo en casos de insuficiencia hepática comprobada.

De las ocho pacientes anotadas en una sola fué realizada la dosificación de estrógenos siguiendo la técnica de BROWN de Edimburgo. Las cifras obtenidas fueron:

<i>Paciente estudiada</i>	<i>Normal</i>
Estrona:           5.7 Gamas	7 Gamas
Estriol:           8.5   "	18   "
Estradiol:       11.7   "	4   "
<hr/>	
Total:           25.9 Gamas	29 Gamas

Como se ve en el cuadro anterior las cifras parciales y totales obtenidas en nuestro caso fueron inferiores a las que debieran existir en una paciente normal a esa edad.

Es necesario anotar que la cifra de estradiol en nuestra paciente está un poco elevada en relación con lo que debiera ser normal, pero creemos apoyados en su citología que lo más importante en este estudio es la cifra total obtenida y no las parciales consideradas separadamente.

Para concluir podemos hacer nuestras las palabras de CAMERON, quien dice:

“La demostración de que la excreción combinada de estrona, estradiol y estriol está dentro de *límites normales*, no confirma las conclusiones de previos investigadores acerca de que la excreción total de estrógenos está aumentada en la enfermedad hepática crónica”.

“Se sigue de aquí, que la inactivación trastornada de las hormonas estrogénicas como responsable de los cuadros endocrinos que aparecen en las enfermedades hepáticas no puede considerarse como probada”.

### TRATAMIENTO DEL HIPERESTROGENISMO

El tratamiento lo dividiremos en los siguientes apartes:

- 1º — Dietético
- 2º — Hormonal
- 3º — Por medios físicos y quirúrgicos
- 4º — Psicológico

## DIETETICO

El tratamiento Dietético lo estamos empleando cada vez con más frecuencia en nuestro medio ya que comunmente saltan a la vista las precarias condiciones nutrimentales de los pacientes que se acercan a nuestra consulta. En el estado actual de la situación económica y educativa tan crítica por la que atraviesa hoy el País es casi imposible que la población pueda tener buena y suficiente alimentación. Por eso vemos mujeres jóvenes y de edad media que presentan hemorragias funcionales que responden muy bien a la sola indicación de buena dieta, agregadas también las vitaminas especialmente del complejo B, las cuales han demostrado últimamente tener un gran valor en la regulación de los estrógenos.

Nuestras experiencias en este sentido han podido ser llevadas a cabo en nuestras pacientes de holgada posición económica a quienes se les puede indicar tratamientos dietéticos adecuados. Los resultados han sido altamente alentadores en particular en mujeres jóvenes.

## HORMONAL

El tratamiento hormonal por ser bien conocido de todos apenas nos limitaremos a recordarlo sumariamente.

a) En primer lugar nos referiremos a la progesterona que sigue siendo de gran valor ya que generalmente es esta la hormona que al fallar en su función complementaria de los estrógenos permite que se produzca el cuadro de hiperestrogenismo, tal como lo anotó DREYFUS inicialmente. La dosis media aconsejada es la de 200 a 250 mgs. repartidos en la segunda parte del ciclo. Pueden usarse inyecciones de 25 mgs., diarios o preparados con concentraciones de acción prolongada para reducir la frecuencia de las inyecciones. Podría usarse también la vía oral, la cual requiere una dosis tres veces mayor a la parenteral.

b) La terapia con los andrógenos es quizás el más eficaz de los tratamientos hormonales para el hiperestrogenismo, a pesar de que algunos autores condenan el uso de ellos en la mujer. Seguimos creyendo que son las hormonas que mayor antagonismo presentan a los estrógenos a pesar de que comunicaciones recientes indican la posibilidad de que los andrógenos pueden tener una acción estrogénica franca.

Preferimos las dosis bajas, es decir de 150 a 200 mgs. por mes y creemos que ellas son más que suficientes para el control

del hiperestrogenismo. Con estas dosis bajas desaparece el peligro de la virilización y solamente persiste el aumento de la libido, que es un efecto inherente a la androgenoterapia. Tuvimos oportunidad de tratar varios casos para este trabajo con control citológico y pudimos ver la acción real de las hormonas ya que extendidos vaginales francamente hiperestrogénicos, al cabo de un mes de tratamiento se hacían hipoestrogénicos. Preferimos el uso de otras hormonas al de los andrógenos en mujeres muy jóvenes.

Creemos que los andrógenos deben utilizarse en la primera parte del ciclo donde su efecto ha demostrado ser más notable.

c) *Tratamiento con estrógenos.* — El tratamiento con estrógenos, lo empleamos especialmente para los casos agudos de hemorragias por hiperestrogenismo, las cuales cesan con rapidez al elevarse de nuevo el nivel de estrógenos circulantes. También para tratamientos combinados y cíclicos de estrógenos y progesterona. En estos últimos casos preferimos la vía oral con preparados sintéticos de estrógenos que son de fácil administración y muy eficaces.

Aparte de estos tratamientos, también acostumbramos el uso de los andrógenos y la progesterona combinados, en la segunda mitad del ciclo. Los resultados han sido buenos y tienen la gran ventaja de que las dosis totales de andrógenos pueden ser reducidas considerablemente. Las dosis empleadas han sido de 150 mg. de testosterona y 60 mg. de progesterona por ciclo. Desgraciadamente los efectos de este tratamiento son muy pasajeros y la hemorragia reaparece muy poco después de suspendida la medicación.

d) *Tratamiento con gonadotrofinas.* — Tenemos poca experiencia con estas hormonas por lo cual, no podemos emitir concepto. Pero, por los informes que han emitido algunos autores, creemos que el valor de ellas en el tratamiento del hiperestrogenismo es más teórico que práctico. Además su alto precio hace que sea casi imposible su empleo en nuestro medio.

Con respecto a los noresteroides nada podemos decir. Nos basta con mencionarlos como posible tratamiento útil en el hiperestrogenismo.

#### POR MEDIOS FISICOS Y QUIRURGICOS

El tratamiento por medios físicos y quirúrgicos lo empleamos especialmente en pacientes de edad avanzada, que habiendo

sido tratadas por otros medios (hormonales, dietético, etc.) no obtienen mejoría y que por presentar patología ginecológica muy pequeña, o condiciones orgánicas peligrosas para la cirugía (cardíacas, obesas, asmáticas, etc.), no pueden ser sometidas a este último tratamiento, inevitable en algunos casos.

El tratamiento quirúrgico lo empleamos especialmente para hacer raspados uterinos en aquellos casos en que la biopsia de endometrio informa: hiperplasia endometrial. Lo asociamos al tratamiento hormonal.

La cirugía de los ovarios la empleamos para corregir estados de hiperestrogenismo debidos a ovarios poli-quístico, o con hiperplasia de la teca, o con masas fibrotecales. La cirugía en estos casos es conservadora, resección en cuña; no así en tumores funcionantes de la menopausia en los cuales empleamos cirugía radical.

#### PSICOLOGICO

Es, a este tratamiento, al cual, por ser menos conocido, queremos referirnos más ampliamente.

---

#### PAPEL DE LA CORTEZA CEREBRAL

Las excitaciones perceptivas y afectivas, las emociones de todas clases, las impresiones que nos llegan a través de los órganos de los sentidos, excitan la corteza cerebral la cual a su vez prepara y desencadena estímulos que se dirigen a los núcleos de la base; tálamo, hipotálamo, tuber cinereum y finalmente hipófisis. Ciertos traumatismos psicológicos pueden orientarse por estas vías y también por vía vago simpática y producir un mal funcionamiento ovárico con superproducción de estrógenos y defecto de progesterona provocando un edema cortical que a su vez es factor de ansiedad, angustia, insomnio, etc. A medida que aumenta la producción de estrógenos se disminuye la producción de gonadotrofinas; los estrógenos a su vez producen más y más edema, aumentan los signos de ansiedad, temor a la enfermedad, a la hemorragia, a la cefalea, al insomnio; mientras más se inhibe la corteza cerebral, más excitaciones llegan al lóbulo anterior de la hipófisis, menor producción de gonadotrofinas FSH, se cierra

más y más el círculo vicioso de la enfermedad hiperestrogenismo con su cortejo: Hemorragia, tensión premenstrual, mastitis quísticas, cefalea, insomnio etc.

La psicoterapia con sus variados métodos: Historio-Diagnosis o Autobiografía del paciente, prueba de asociaciones de Jung, Catarsis, interpretación de los sueños, el narcoanálisis, el hiponálisis en los casos más difíciles (Verdaderas neurosis); y la psicoterapia superficial en la mayoría de los casos, conducen a la solución o destrucción de dicho círculo vicioso, de las tensiones emocionales o mejor dicho, a su concienciación. Este fenómeno verifica la destrucción de las motivaciones inconscientes o mejor aún, la comprensión de los mecanismos psicoafectivos por la paciente misma, lo cual hace en muchos casos, si no resolver sus problemas, al menos adaptarse a ellos. Esto trae consigo una disminución de las descargas o bombardeos nerviosos que del medio exterior e interior se dirigen a la totalidad del sistema nervioso, a la corteza cerebral, a la gran masa reticular y finalmente al diencéfalo, hipotálamo, hipófisis y en último término, ovario; produciendo así el equilibrio de sus funciones; el normoestrogenismo en el caso que nos interesa.

No podemos detallar en este capítulo todos los métodos enunciados. Hemos escogido la presentación de algunos casos tratados con la hipnosis, por considerar que siendo el sistema menos difundido, tiene sin embargo un valor muy semejante a los otros. Esto no quiere decir que desconozcamos o dejemos de recomendar la psicoterapia superficial como el método más fácil de aplicar y de gran utilidad. Al narcoanálisis se referirá uno de nosotros con el trabajo: "Narcoanálisis en Ginecología", y la Psicoterapia Colectiva en el "Tratamiento de la Dismenorrea".

*La hipnosis.* — Hoy, a la luz de nuestros conocimientos acerca de los principios de la libre asociación, la catarsis, la hipermnesia, el trauma, la transferencia y otros fenómenos descubiertos por Freud y sus discípulos, nos encontramos en mejores condiciones que él para el empleo de esta técnica que constituye una gran ayuda, al ampliar el campo de la conciencia y poner más rápidamente al alcance del paciente los conocimientos y recuerdos que no poseía en estado de vigilia; haciendo así una sustitución del psicoanálisis ortodoxo, más difícil, laborioso y dispendioso, por e hiponálisis, sistema más rápido y sencillo.

Parece que la falta de entusiasmo de Freud por la hipnosis, fué causada por el hecho de que aún no estaban muy bien desarrolladas las técnicas para el control seguro y rápido del paciente, gastando en esa época hasta veinte minutos o más. La engorrosa técnica hipnótica que empleaba está pasada de moda, y ya no es necesaria gracias a los adelantos y desarrollo de técnicas más adecuadas y rápidas.

En realidad el hipnotismo usado como técnica aislada, no solamente no es una panacea, sino más bien un sistema inútil y perjudicial, no cura nada. Esta ha sido tal vez la causa de su desprestigio. La gula, el tabaquismo, el insomnio, el alcoholismo, pueden a veces suprimirse por medio del hipnotismo; pero sus causas, el incidente causal, o trauma, quedan sin solucionar; el paciente puede dejar de comer en exceso, de fumar, beber, etc., pero el trastorno neurótico sigue su marcha, lo único que puede lograrse con el hipnotismo simple, es el traspaso de los síntomas a otro órgano; el paciente dejará de comer su alimento, pero empieza a comerse las uñas, dejará de beber licores embriagantes, pero beberá café y fumará en exceso.

Es necesario pues aplicar la técnica hipnótica al estudio de las asociaciones libres, utilizarlo para hacer que el paciente recuerde vivamente y asocie el trauma psicológico originario con sus síntomas actuales, y valernos de él para verificar una verdadera reconstrucción de la personalidad del neurótico, estos hechos se logran por medio del hipnoanálisis.

Antes de entrar en explicaciones acerca de lo que es el hipnoanálisis, queremos decir que el hipnotismo no es sueño como algunos creen; y que si en su técnica se usa la palabra dormir, ello se debe a que es ésta la forma más adecuada para colocar al paciente en reposo y concentración mental, elementos indispensables.

El individuo sumergido en el sueño natural y profundo, no puede escuchar nada de lo que sucede a su alrededor, no puede contestar preguntas, no puede concentrar su mente para reavivar recuerdos; todo lo contrario sucede con el individuo hipnotizado.

Concentra la mente consciente en forma tan profunda e intensa, que logra ligarla con la mente subconsciente, este es el hecho primordial y básico de la hipnosis, es el método que permite al hipnotizado ponerse en comunicación con el inconsciente subjetivo; aquel inmenso, extraordinario y fantástico depósito de su-

cesos, ideas, fantasías que a través de generaciones, (Inconsciente Colectivo de Jung, Herencia Arcaica); y a través de toda la vida del individuo (Inconsciente Personal), se ha ido formando para crear una verdadera fuente de hechos que afloran a la superficie, en forma involuntaria, originando en la mente del sujeto modificaciones que lo conducirán a la normalidad o a la anormalidad, (Neurosis) según el caso y según personalidad.

El hipnotizado logra así penetrar en el inconsciente, de donde extraerá en forma rápida y segura, todos los elementos que más tarde en estado de vigilia y, gracias a las capacidades del sicoterapeuta, quien estará en condiciones de elegir los elementos adecuados, pondrá en discusión amplia hasta lograr que dichos elementos se vuelvan conscientes, afloren a la superficie como dicen los psicoanalistas.

Una vez hecho conscientes los elementos perturbadores causantes de las Neurosis, dejarán de producir descargas de energía que en los estados Neuróticos se traducen por un número infinito de síntomas orgánicos: cefaleas, flujos, hemorragias, dolor pélvico, dispareunia, frigidez, etc.

Un ejemplo nos hará comprender mejor lo anotado anteriormente: Una mujer, de 30 años de edad, fué enviada al servicio de ginecología para tratamiento quirúrgico de enorme desgarró rectovaginal producido en un parto distócico atendido por comadrona en el campo, este desgarró produjo una verdadera cloaca que permitía el paso de las materias fecales a través de la vagina.

Unos quince días después del parto, la paciente hizo además una parálisis flácida de los miembros inferiores que le impedía todo movimiento, la marcha era imposible; fué minuciosamente estudiada en el servicio de Neurología donde no se pudo comprobar ninguna causa orgánica que explicara la paraplejía.

Se practicó el hipnotismo. Desde la primera sesión entró en trance profundo pero no suministró datos importantes, solamente en la 3ª sesión, la paciente se desató en un llanto profuso y comenzó a relatarnos lo siguiente:

*“Hace 5 años me casé, durante este tiempo era feliz, mi marido es perfecto, estoy segura de que me quiere mucho; para completar esta felicidad, quedé en embarazo hace un año; pero desafortunadamente el parto fué un verdadero fracaso, el niño mu-*

*rió y yo quedé en estas condiciones (Expulsando materias fecales por la vagina). No sé qué opinará mi marido, él me quiere mucho, pero yo no deseo volver a la casa, creo que mi marido se desilusionará; además tendré que esperar a que me curen aquí en el hospital la parálisis pues en este estado sería un ser perfectamente inútil".*

Valiéndonos de los datos suministrados por la paciente durante la hipnosis, ideas estas, por lo demás inconscientes, que la paciente logró profundizar y alejar de la conciencia. -Represión- sostuvimos con ella un amplio diálogo en el sentido de demostrarle que su incapacidad física sería solamente temporal, que la intervención quirúrgica a la cual la someterían en el servicio de Ginecología, le permitiría no solamente volver a verificar la defecación normal, sino también las relaciones sexuales en las mismas condiciones que antes; además sería posible también un nuevo embarazo y un parto normal.

La paciente reconoció su ansiedad, adquirió confianza en el futuro y al día siguiente se levantó de la cama, dió algunos pasos y después de un reentrenamiento de ocho días, caminaba perfectamente.

Un segundo caso es todavía más interesante para nosotros los Ginecólogos; se trata de la señora XX de 28 años, obesa, hace 4 años presenta tensión premenstrual intensa, 10 días antes de la menstruación se instala el cuadro así: Mastalgia, irritabilidad, angustia precordial, urticaria, prurito, en las manos y pies. Eczema de los miembros inferiores, temblor generalizado, oleadas de calor, sudoración profusa, insomnio total, edema, cefalea intensa, llanto, tristeza, etc.

Al interrogatorio acepta que en un principio de su matrimonio, tenía grandes deseos de quedar embarazada pero que en vista de que su marido era de espermograma muy deficiente, (de 10.000,000 á 15.000,000), "*hace ya 4 años me conformo con la suerte, me hice al dolor; ya no me preocupo por eso, lo que me preocupa es esta enfermedad tan terrible, que me dura de 10 a 12 días todos los meses y que me empezó también hace 4 años. Durante los días de la menstruación lloro continuamente*".

*Tratamiento.* — VI-15-57. Primera sesión de Hipnosis: Rápidamente se sumerge en trance hipnótico profundo y al interrogarle acerca de las causas de su ansiedad, reproduce ampliamente su neurosis o angustia precordial llora profusamente y dice:

*“Doctor, lo que le dije de que ya no me preocupo por los niños, no es verdad; yo lo niego o mejor lo oculto por no preocupar a mi marido que es tan bueno; en realidad mi obsesión es un hijo, una cuna en mi casa, creo que si no lo puedo tener, mejor es que me muera, me aterra la soledad”.*

En estado de vigilia se discutió el problema, se le aseguró la posibilidad de tener un hijo, se le hizo consciente su sintomatología orgánica como consecuencia de su tensión o ansiedad neurótica. Se le explicaron muy claramente los peligros de esta tensión que altera cada vez más las funciones orgánicas. A partir de esta fecha, su ciclo menstrual se normalizó y al 2º ciclo logró un embarazo normal que terminó en un parto normal.

Vista 2 años más tarde nos relata la señora que no ha vuelto a presentar los trastornos premenstruales. El caso descrito que podríamos catalogar como “Esterilidad Sicógena pura”, no nos extraña; sabemos muy bien y ya lo dijo William Bucham en 1779 “La esterilidad es a menudo la consecuencia del temor, el miedo, ansiedad o cualquiera de las pasiones que tienden a obstaculizar el flujo menstrual”. Estos conocimientos empezaron ya en el siglo pasado con los avances de la endocrinología, el sistema autónomo y la psicofisiología o mejor dicho, el conocimiento de que las emociones o acontecimientos de la vida psicológica influyen la vida fisiológica de la humanidad.

Damos los más rendidos agradecimientos a los demás miembros del Servicio de Ginecología que en una y otra forma colaboraron en la preparación de este trabajo lo mismo que a la Srta. Inés Giraldo Echeverry por el entusiasmo y rectitud desplegados en su calidad de Secretaria.

---

#### BIBLIOGRAFIA

- (1) DREYFUS GILBERT, MATHIVAT et WIMPHEN: **Sindrome Hyperfolliculinique; son traitement par l'hormone luteinique.** Soc. Med. Hop. París, 10 Juillet 1936. Bull N° 25.
- (2) NETTER A. **Ginecologie** Cd. Med. Fcannmarion París 1958.
- (3) BROWN J. B. **Achemical Method for the Determination of Oestriol, Oestrone and Oestradiol in Human Urine.** Biochemical J. Vol. 60 pág. 185 1935.
- (4) DIZFALUZY E. **Chemical Determination of Oestrogens in the Urine.** Acta Endocr. Kbh. 24 suppl. 31 pág. 11 1957.

- (5) DREKTER J., PEASESON E., Mc. CAVACK T., PARTOZAK E., J.: *Clin. Endocrinol.* 7. 795, 1947.
- (6) VILLA L. G. **Dosificación de Estrógenos.** Tesis de Grado. Fac. Med. Univ. de Antioquia.
- (7) BROWN J. B. *Lancet*, 1: 320, 1955.
- (8) PUNDEL J. P. **Acquisitions recentes en Cytologie vaginale hormonale.** Masson et Cie. Ed. París. 1957.
- (9) LENCIONI L. J. **El Urocitograma.** Ed. Atlas. Buenos Aires. 1958.
- (10) RUBIN and NOVAK. **Integrated Gynecology.** Ed. Blakiston. 1956.
- (11) STOCKARD C. R. and PAPANICOLAOU G. N. **The existense of a tipical oestrus cycle in the guinea pig, with a study of its histological and physiological changes.** *Am. J. Anat.* 22: 225.
- (12) ALLEN E. DOISY E. A. *J. Am. Med. Ass.* 81. 819. 1923.
- (13) DODDS E. C. LAWSON: *Nature* 139, 1068, 1937.
- (14) BOTELLA J. **Endocrinología de la mujer.** Ed. Científico Médica. Madrid. 1956.
- (15) ZONDEK B. *Lancet*, 1934, a ii, 356.
- (16) PINCUS G. **Aspects des metabolisme des steroides hormonaux.** Masson et Cie. 1955. París.
- (17) HEARD *Rec. Prog. Hormone. Research.* 12. 45-70, 1956.
- (18) HEUSGHEM C. **Contribution a l'etude analytique et biochimique des oestrogenes naturels.** Ed. Masson et Cie. París. 1954.
- (19) GESCHICKTER C. E. **Diseases of the breast.** Ed. Lippincott. Phil. 1945.
- (20) CAMERON C. B. **Urinary excretion of oestrone, oestradiol-17 beta and oestriol in patients with chronic liver damage** *J. Endocr. Lond.* 15 (2) June. pág. 199. 1957.