

RESPUESTA CICLICA ENDOMETRIAL A LA ADMINISTRACION PROLONGADA DE ESTROGENOS

Doctor Guillermo di Paola (Buenos Aires)

El estudio de la histofisiología de la menstruación ha sido realizado en forma exhaustiva, existiendo acuerdo general acerca de las transformaciones cíclicas del endometrio, su disgregación y reparación consecutivas. De igual modo acéptase el condicionamiento hormonal de dichas modificaciones por las hormonas ováricas, estrógenos y progesterona, habiéndose logrado repetir las iatrogénicamente en mujeres castradas. Sin embargo, no es conocido en todos sus detalles el mecanismo íntimo mediante el cual se disgrega el endometrio proliferado y secretante. Sólo mencionaré la teoría de Allen (1), que postula la supresión o descenso de los estrógenos como causa de la hemorragia, la que fue ulteriormente modificada cuando se probó una acción similar de la progesterona. La hemorragia menstrual sería debida entonces a la desaparición o disminución acentuada del estímulo necesario para mantener el endometrio al finalizar cada ciclo sexual, es decir, a la caída del nivel de esteroides ováricos, aunque se discute su modo de acción sobre los arteriolos espiralados cuya intervención en este proceso ha sido puesta en duda por Kaiser (12).

Por otra parte, es bien sabido que la estrogenoterapia produce a menudo metrorragias, y que la administración periódica de estrógenos en dosis y tiempo adecuados ocasiona, entre 10 y 12 días después de suspendida, la aparición de una hemorragia siempre que el efector endometrio esté en condiciones de responder; este hecho habla en favor de la teoría de Allen. Sin embargo, no siempre existe este intervalo, y esto lo hemos observado especialmente en mujeres menopáusicas tratadas con estrógenos en las que suele aparecer una metrorragia durante el tratamiento, vale decir, sin que se produzca la supresión o disminución del estímulo hormonal. Además Werner y Collier (15) observaron en 1933 la aparición de metrorragias más o menos periódicas en el curso de tratamientos prolongados con pequeñas dosis continuas e iguales de estrógenos en mujeres castradas. Más tarde Hisaw (11), Corner (3) y Zuckerman (17) obtuvieron el mismo resultado en monas castradas, inyectadas también durante 1 año con pequeñas dosis diarias de estrona (100 u. i.). Zuckerman (18) repitió el experimento con dosis mayores (1000 u. i.), no

comprobando entonces hemorragias. Bishop (2) observó que administrando diariamente a una mujer castrada 5000 u. i. de estrona aparecían metrorragias periódicas que calificó "hemorragias de umbral". Reynolds, Kaminester y Schloss (14) repitieron el mismo experimento con dipropionato de estradiol, y posteriormente Davis (4), di Paola y del Castillo (7), di Paola y Terzano (8) confirmaron estos hechos utilizando estilbestrol, benzoato de estradiol y pellas de estas hormonas.

Sin embargo, todos estos experimentos, de indudable significación para explicar la aparición de hemorragias no menstruales, tuvieron poca divulgación pasando casi desapercibidas frente a la teoría de la supresión o disminución de los esteroides, que aparentemente es útil para explicar el determinismo de la menstruación, pero cuya aplicación a la patogenia de las metrorragias anovulatorias o por ciclos monofásicos evidentemente no satisface.

En efecto, así como hemos visto que a menudo aparece una hemorragia mientras se administran estrógenos, ha sido repetidamente comprobado que en casos de metrorragias disfuncionales por folículo persistente aquélla se inicia sin que el quiste folicular disminuya de tamaño o desaparezca. Zondek demostró (16) además que la actividad hormonal del folículo persistía después de haber comenzado la metrorragia, no habiéndose tampoco podido establecer diferencias significativas en las dosificaciones urinarias de estrógenos. Ya en 1948 (9) decíamos nosotros que no considerábamos necesario admitir la involución del folículo para que se pro-

duzca la hemorragia, y que su causa debía residir en el endometrio. En la actualidad, según Ober (13), ya no es posible admitir el viejo concepto de la persistencia del folículo inmaduro y su involución consecutiva para explicar las hemorragias del ciclo monofásico.

El móvil que nos ha inducido a exponer este problema de fisiología genital a la consideración de ustedes no es solamente fijar la atención sobre el mismo, sino también aprovechar la oportunidad para relatar una serie de experimentos que, con el fin de interpretar la respuesta cíclica a los estrógenos, se realizaron en el Instituto de Fisiología de Buenos Aires, hace ya algunos años, y que no han tenido la debida difusión.

En 1930 Del Castillo y Calatroni (5) demostraron que las inyecciones diarias de pequeñas dosis de estrona durante varios meses, en ratas hembras castradas, provocan estros vaginales periódicos separados por fases de diestro, suponiendo la existencia de algún factor extraovárico que disminuye la sensibilidad vaginal durante los períodos refractarios. En 1938 (6, 10) retomamos la investigación con Del Castillo para estudiar las variaciones del umbral de respuesta vaginal en ratas hembras castradas que recibían inyecciones diarias de estradiol. Con esa finalidad realizamos una serie de experimentos en los que tratamos de alterar o modificar los diversos factores que suponíamos capaces de hacer variar la respuesta vaginal tales como: dosis de estradiol, extirpación de glándulas endocrinas (adrenales, hipófisis), inyección simultánea de otras hormonas (progesterona, DOCA).

A) *Respuesta vaginal al estradiol.* Después de algunos ensayos se demostró que para la mejor comprobación de la respuesta cíclica se requiere una dosis diaria de 1 u. b. i. de benzoato de estradiol. Con cantidades mayores (5 a 20 u. b. i.) los diestros son reemplazados por metaestros, en tanto que con dosis menores (0,5 u. b. i.) se consiguen estros muy espaciados.

B) *Respuesta vaginal y suprarrenallectomía.* En las cepas utilizadas, los ciclos vaginales de ratas enteras no son interrumpidos por la suprarrenallectomía bilateral, operación que produce signos de insuficiencia hasta 12 días del postoperatorio, iniciándose en ese momento una mejoría debido a la hipertrofia de tejido adrenal accesorio, que es constante. En las ratas castradas inyectadas con la dosis mínima de estradiol (0,5 u. b. i.), la adrenalectomía determinó la aparición inmediata del estro si hasta entonces no había aparecido, o estros más prolongados y frecuentes; siempre se conservó la respuesta cíclica. Con la dosis electiva de 1 u. b. i., la adrenalectomía provoca estros más prolongados. Se concluye que la adrenalectomía determina una mayor sensibilidad de la vagina de ratas castradas a la estimulación continua con estradiol (fig. 1).

C) *Respuesta vaginal y DOCA.* La inyección diaria de 0,5 mg. de DOCA impide el estro continuo determinado por la adrenalectomía en ratas castradas inyectadas diariamente con 1 u. b. i. de estradiol. Si se aumenta la dosis de DOCA los estros desaparecen. Estos hechos significan que la DOCA neutraliza el efecto de la adrenalectomía

sobre la sensibilidad vaginal al estradiol (fig. 1).

D) *Respuesta vaginal y progesterona.* La posible acción de la progesterona fue estudiada en ratas castradas inyectadas diariamente con estradiol con adrenales o sin ellos. La inyección diaria de 0,5 mg. de progesterona impide el estro continuo provocado por la adre-

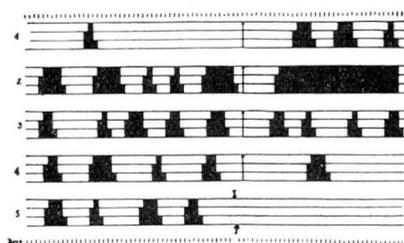


Figura 1. Respuesta cíclica vaginal en ratas castradas: 1º 0,5 u. b. i. diaria; adrenalectomía (flecha); 2º 1 u. b. i. diaria, adrenalectomía. 3º 1 u. b. i. diaria, adrenalectomía (flecha) y 0,5 mg. DOCA diaria. 4º 1 u. b. i. diaria, adrenalectomía (flecha) y 2 mg. DOCA diaria. 5º 1 u. b. i. diaria, en flecha inyecciones diarias de 2 mg. DOCA.

nalectomía; en las ratas con adrenales la inyección de progesterona produce un diestro permanente. Por lo tanto la progesterona al igual que la DOCA neutraliza el efecto de la adrenalectomía y eleva el umbral de respuesta al estradiol (fig. 2).

E) *Respuesta vaginal e hipofisectomía.* La hipofisectomía permitió eliminar toda posible acción hormonal sobre la vagina, excepto el estradiol inyectado. En las 8 ratas así tratadas comprobamos la persistencia de la respuesta cíclica vaginal con 1 u. b. i. de estradiol.

Como síntesis de esta serie de observaciones experimentales formulamos las siguientes conclusiones:

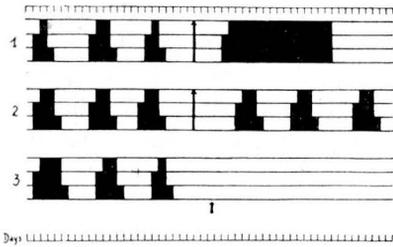


Figura 2. Respuesta cíclica vaginal en ratas castradas: 1º 1 u. b. i. diaria, adrenalectomía (flecha) 2º 1 u. b. i. diaria, adrenalectomía (flecha) y 0, 5 mg. progesterona diarios. 3º 1 u. b. i. diaria, en flecha inicia además 0, 5 mg. progesterona diarios.

1ª La vagina de ratas castradas posee una actividad cíclica intrínseca que se evidencia con la inyección continua de pequeñas dosis de estradiol.

2ª La adrenalectomía bilateral aumenta la sensibilidad vaginal de la rata castrada al estradiol.

3ª La administración de DOCA y progesterona disminuye la sensibilidad vaginal al estradiol en la rata castrada y neutralizan el efecto de adrenalectomía.

4ª La hipofisectomía no modifica la respuesta cíclica vaginal al estradiol.

Estas comprobaciones en animales de laboratorio ponen de manifiesto la importancia del órgano efector en el estudio e interpretación de las acciones hormonales cuyo papel es tan a menudo subestimado. Con esta base experimental, y pensando que si la vagina es en la rata el efector clásico de los es-

trógenos en la mujer lo es el endometrio, resolvimos hacer el experimento en mujeres castradas que conservan el útero, o con fallas ováricas graves, repitiendo con sustancias de acción estrogénica más modernas las observaciones ya citadas de Werner y Collier, Bishop y otros. Recordamos que Zuckerman, (17) primero en ratas y después en monas castradas, llegó a los mismos resultados.

El experimento fue realizado de 3 maneras distintas:

A) inyectando dosis diarias de benzoato de estradiol por vía parentérica durante varios meses en mujeres castradas conservando el útero;

B) implantando pellas de estradiol o estilbestrol en el tejido celular subcutáneo en mujeres castradas, climatéricas o con síndrome de Turner;

C) inyectando estrógenos de acción prolongada (ciclopentil propionato de estradiol) en amenorrea grave, sin estrógenos (fig. 3).

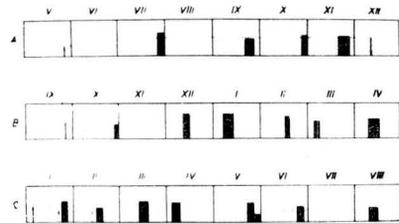


Figura 3. Respuesta cíclica endometrial. A) Mujer castrada inyectada diariamente con 400 u. estradiol benzoato durante 5 meses. B) Mujer castrada implantada con pella 100 mg. estradiol benzoato. C) Amenorrea grave tratada con ciclopentilpropionato de estradiol 10 mg. (flecha grande); prueba de progesterona positiva (flecha chica).

A) La inyección diaria y continua durante 5 meses de 400 u. b. i. de benzoato de estradiol a una mujer castrada determinó la aparición de 4 metrorragias de 3 a 5 días de duración, la primera de las cuales a los 60 días de iniciado el tratamiento y las restantes separadas por intervalos de 60, 32 y 29 días. Dos días después de suprimidas definitivamente las inyecciones se produce una metrorragia abundante. La biopsia endometrial reveló una hiperplasia glándulo-quística.

B) Se utilizaron pellas de benzoato de estradiol de 100 mg. y dipropionato de estilbestrol de 20 mg. que implantamos en la cara externa del muslo. La acción estrogénica fue controlada por extendidos vaginales seriados y biopsias de endometrio, los que antes de iniciar el experimento demostraron ser atróficos. En 3 casos apareció la primera metrorragia entre 30 y 40 días después del implante, repitiéndose luego 4 y 5 veces con intervalos más o menos periódicos; en 1 caso la metrorragia apareció sólo a los 4 meses. Se hace notar la lenta absorción de la pella, que para el benzoato de estradiol se ha calculado en 113 unidades diarias. También hacemos resaltar el hecho que la curva de células eosinófilas de los extendidos vaginales raramente sobrepasó el 20% durante los períodos en que aparecieron hemorragias. Más aún, en la observación Nº 4, después de haber comprobado 3 hemorragias con extendidos vaginales entre 5 y 8% de eosinófilas, hicimos un nuevo implante con el que la curva de eosinófilas ascendió al 30%, pero las metrorragias no se reprodujeron hasta 2 meses des-

pués, cuando las eosinófilas volvieron a desconocer. Todos estos hechos hablan en favor de la necesidad de utilizar dosis bajas, con leve acción estrogénica, para lograr la respuesta periódica.

C) Inyección de 10 mg. ciclopentil propionato de estradiol en amenorrea grave a la dosis de 1 dosis mensual durante 3 meses, comprobando el estímulo proliferativo endometrial mediante la prueba de progesterona positiva. A continuación no se reanudaron las inyecciones, a pesar de lo cual persistieron extendidos vaginales tróficos y aparecieron 5 metrorragias espontáneas en un lapso de 6 meses. Posteriormente no se reprodujeron las hemorragias, y los frotis vaginales se hicieron atróficos.

DISCUSION

La aparición de metrorragias durante la administración continuada de pequeñas dosis de estrógenos en mujeres castradas o con insuficiencia ovárica grave constituye un hecho experimental y clínico suficientemente comprobado. Su mecanismo no puede explicarse por medio de la teoría de la supresión o disminución de esteroides que controle la disgregación del endometrio premensual, es decir, por la "insuficiencia absoluta", pues se trata de un fenómeno diferente no sólo por la manera de provocarlo sino también por las circunstancias en que aparece. Allen y colaboradores (1), que admitieron la posibilidad de la respuesta cíclica endometrial, introdujeron el concepto de la "insuficiencia relativa" para explicarlo. En este tipo de metrorragias el nivel de

estrógenos administrados es bajo pero constante, determinando la proliferación o crecimiento progresivo del endometrio que suma los pequeños estímulos recibidos, hasta que en un momento dado la dosis de estrógeno no es capaz de proveer los metabolitos indispensables para mantener y regular sus necesidades metabólicas, y se produce la insuficiencia relativa, iniciándose la regresión endometrial con la hemorragia consiguiente. Esta metrorragia puede ser evitada o detenida de inmediato aumentando la dosis de estrógeno para corregir el desequilibrio provocado. La hipótesis de la insuficiencia relativa se confunde con la elevación del umbral de respuesta del endometrio por encima de un nivel estrogénico constante, que fue la explicación propuesta por Zuckerman (18), Bishop (2) y nosotros (8,9). En las observaciones clínicas que acabamos de exponer, sin embargo, las metrorragias cesaron espontáneamente, habiendo tenido una duración media de 8 días y una máxima de 20 días, pudiéndose suponer fundadamente que la disgregación parcial del endometrio persiste hasta que se reduce su altura, quedando entonces el umbral de respuesta por debajo del nivel del aporte estrogénico constante.

Es evidente que la respuesta cíclica vaginal, que puede estudiarse tan claramente en la rata, como lo hemos demostrado, debe ser relacionada con la respuesta cíclica endometrial, siempre que se tengan en cuenta las diferencias de especie, que en el caso que nos ocupa adquiere mayor significado por la falta de menstruación en los roedores.

Conviene también hacer notar que

estro en la rata significa el mayor grado de crecimiento de los órganos genitales, que se manifiesta claramente en la intensa proliferación del epitelio vaginal. Por lo tanto, el estro corresponde al período proliferativo del endometrio, pues ambos son fenómenos constructivos; la hemorragia, en cambio, significa la regresión del endometrio a un período o estado de reposo. Esta discriminación tiene importancia para comparar los hechos observados en roedores y mujeres, pues a menudo son erróneamente equiparados estro y metrorragia por ser los períodos más llamativos de los respectivos ciclos.

Deseamos destacar la importancia de la dosis baja y constante para evidenciar la respuesta cíclica, que de otro modo puede pasar desapercibida.

La respuesta rítmica es una característica propia del epitelio vaginal de la rata, que indudablemente hállase subordinada a la actividad ovárica, pero la variación periódica de ésta no es indispensable para que aquélla se manifieste como se ha probado mediante la administración continuada de pequeñas dosis de estrógenos en castradas.

En el endometrio de la mujer castrada se ha observado una respuesta semejante que se evidencia también sólo con pequeñas dosis continuadas de estrógenos que producen proliferación e hiperplasia, pero que periódicamente, ya sea por elevación del umbral de respuesta, por insuficiencia relativa o por período refractario, se disgrega parcialmente, ocasionando hemorragia.

La aplicación de estos hallazgos experimentales a la clínica ginecológica

ha permitido una mejor interpretación de la fisiopatología de las metrorragias disfuncionales por ciclos monofásicos con la lógica repercusión favorable sobre su tratamiento, mediante el empleo de dosis adecuadas de estrógenos que sobrepasan el umbral de hemorragia,

asociados a preparados de progesterona de acción retardada para producir la eliminación ulterior del endometrio. En nuestra opinión este tratamiento constituye uno de los progresos más importantes de la terapéutica ginecológica en los últimos años.

B I B L I O G R A F I A

1. ALLEN E.: *Sex and Internal Secretions*. Williams & Wikins, Baltimore, 1939.
2. BISHOP P. M.: *Brit. Med. J.* 1: 939; 1939.
3. CORNER G. V.: *Amer. J. Physiol.* 113: 238; 1935.
4. DAVIS R.: *Amer. J. Obst. Gyn.* 39: 938; 1935.
5. DEL CASTILLO E. B., CALATRONI C.: *Rev. Soc. Arg. Biol.* 11: 108; 1930.
6. DEL CASTILLO E. B., DI PAOLA G.: *Endocrinol.* 30: 48; 1942.
7. DI PAOLA G., DEL CASTILLO E. B.: *J. of Clin. Endocr.* 2: 215; 1942.
8. DI PAOLA G., TERZANO G.: *Medicina* 6: 479; 1946.
9. DI PAOLA G., CALATRONI C., RUIZ V.: *Endocrinología sexual*. Ed. El Ateneo, 1948. Buenos Aires.
10. DI PAOLA G.: *Rev. Soc. Arg. Biol.* 15: 61; 1938.
11. HISAW F.: *Amer. J. Obst. Gyn.* 29: 638; 1935.
12. KAISER I. H.: *Amer. J. Obst. Gyn.* 56: 1037; 1948.
13. OBER K.: *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 17: 610; 1957.
14. REYNOLDS S., KAMINESTER S., SCHLOSS S.: *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 45: 749; 1940.
15. WERNER A., COLLIER J.: *Amer. Med. Ass.* 100: 633; 1933.
16. ZONDEK B.: *Amer. J. Obst. Gyn.* 68: 310; 1954.
17. ZUCKERMAN S.: *Nature* 10: 139; 1937.
18. ZUCKERMAN S. J.: *Physiol.* 92: 13; 1938.