

ACTUALIDADES

TRATAMIENTO DE LAS ALTERACIONES MENSTRUALES (1)

Dres. A. SEYMOUR PARKER y LEWIS M. HURXTHAL

(De la Clínica de Lahey)

El tratamiento de las alteraciones menstruales está aún lejos de ser satisfactorio. A pesar de los adelantos en la fisiopatología endocrina durante los últimos 20 años, en muchos casos es todavía imposible un diagnóstico clínico exacto. En tales circunstancias el tratamiento debe limitarse a efectuar aquellas medidas que parecen lógicas, o que la experiencia ha demostrado que son útiles.

Nos proponemos exponer unas pocas guías diagnósticas que consideramos valiosas para el estudio de los desórdenes menstruales, y que muchas veces permiten eliminar desde el principio a ciertos casos que requieren un estudio profundo, para cuya realización precisa un utillaje especial.

El aparato genital femenino se halla sometido a cambios constantes desde el momento en que comienza a desarrollarse hasta que termina de funcionar con la menopausia. En los Estados Unidos de América es corriente un desarrollo rá-

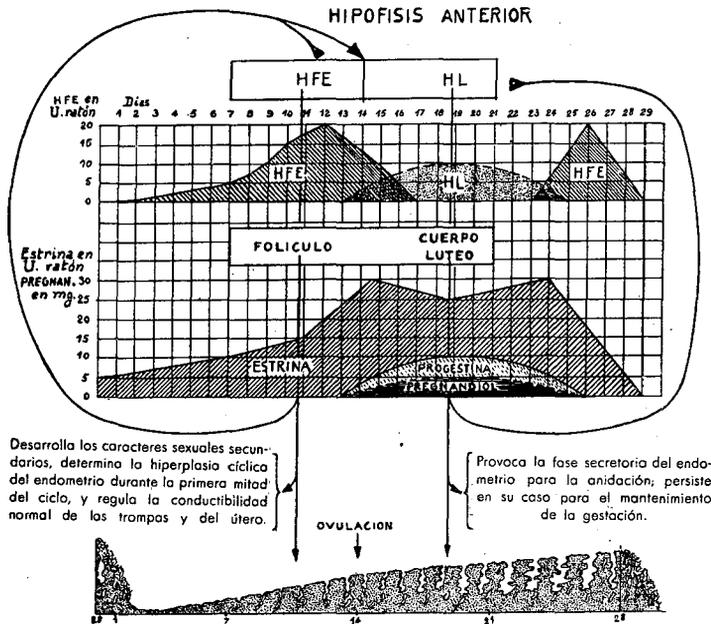


Diagrama mostrando la fisiología del ciclo menstrual normal, con expresión de las concentraciones hormonales.

vido de los órganos genitales y de los caracteres sexuales secundarios alrededor de los 11 años y a los 13 ó 14 la muchacha normal comienza a menstruar y poco después alcanza la madurez, es decir, es capaz de ser madre.

Durante la primera mitad del ciclo menstrual, el crecimiento del endometrio es estimulado por la estrina, producida por la acción de la hormona estimulante folicular del lóbulo anterior de la hipofisis sobre el folículo de Graaf (fig. núm. 1). Hacia la mitad del ciclo la estrina segregada alcanza una concentración suficiente para inhibir parcialmente la formación de hormona foliculo-estimulante y estimu-

(1) Facilitado para su publicación en ANALES DE MEDICINA Y CIRUGIA por la Casa Americana de la Embajada de los Estados Unidos de América del Norte en España. Traducido del texto original inglés por la Redacción.

lar la producción de la hormona luteinizante del lóbulo anterior. Entonces ocurre la ovulación. Bajo la influencia de esta última se forma el cuerpo lúteo y en el folículo colapsado se forma a la vez progesterina y estrina. El endometrio hiperplasiado pasa entonces a la fase secretoria, y si no hay embarazo se supone que el efecto combinado de la estrina y la progesterina basta para inhibir una sucesiva actividad gonadotrófica pituitaria. En estas condiciones el cuerpo lúteo regresa, cesa la producción de estrina y progesterina y ocurre la menstruación.

Para determinar la causa de una anomalía menstrual es necesario obtener una *historia cuidadosa*, fijándose especialmente en los siguientes puntos:

1. Antecedentes familiares de afecciones endocrinas, tales como pubertad precoz o tardía, hirsutismo familiar, etc.
2. Enfermedades previas.
3. Un calendario exacto del ciclo menstrual: comienzo, intervalo y duración de la hemorragia, cantidad de la misma, días del ciclo y síntomas que acompañan la menstruación.
4. Irregularidades en el régimen de vida: régimen alimenticio, falta de reposo, etc.

Debe realizarse una *exploración física completa*, con particular atención a la presencia de enfermedades sistematizadas, tipo constitucional, peso, y de los caracteres sexuales secundarios, hallazgos por visión directa y fundus copia; y el examen pélvico y rectal, con el fin de excluir anomalías de desarrollo, tumores e infecciones.

Pueden estar indicadas las siguientes investigaciones complementarias:

- 1) *Biopsia del endometrio* y «*frottis*» vaginales, o bien sólo estos últimos, para determinar la presencia o ausencia de actividad secretoria, y por tanto la existencia o no, de ovulación.
- 2) *Dilatación o curetaje* con fines diagnósticos (pólipos uterinos, o carcinoma incipiente) y terapéuticos (la hemorragia puede ser remediada ocasionalmente).
- 3) *Utero-tubograma*, para descubrir si se sospecha alguna afección oculta intrauterina (fibroma, p. ej.).
- 4) *Radiografías del cráneo*, determinación del metabolismo basal, colesterinemia, determinación de las hormonas folículo-estimulantes, de la estrina, pregnandiol y andrógenos.

Amenorrea

Si la enferma no había menstruado nunca, previamente, y ha pasado la edad normal de la menarquía, se utiliza el término de *amenorrea primaria*. La denominación de *amenorrea secundaria*, es empleada cuando no se presenta flujo menstrual después de haberse iniciado con anterioridad. La oligomenorrea, o hemorragia cíclica con intervalos muy prolongados, puede incluirse desde el punto de vista práctico dentro del nombre genérico «*amenorrea*».

Consideramos de interés, desde el punto de vista diagnóstico, la subdivisión de la *amenorrea primaria* en 2 grupos

I. Amenorrea primaria

a. *Con ausencia de los caracteres sexuales secundarios*. En este grupo se incluyen aquellos procesos que pueden ser reconocidos al primer golpe de vista o que requieren un mínimo de investigaciones. Los datos más importantes para el diagnóstico se expresan en la siguiente lista:

1. Origen pituitario.

- a) Tumor. Acidófilo: Gigantismo; silla turca ensanchada. Hormonas folículo-estimulantes (H. F. E.) (*) (3, 5). Negativos.
Cromóforo: Retardo en el crecimiento, silla turca ensanchada. H.F.E. negativas.
Craneo-faringiomas: Retardo en el crecimiento, calcificaciones suprasilares. H.F.E. negativas.

(*) Siguiendo la técnica de Heller y Heller para distinguir entre las cantidades normales o disminuídas de las hormonas folículo-estimulantes, convendremos en que:

- Una H.F.E. negativa indica que la excreción está disminuída.
- Una H.F.E. normal indica una excreción que se mantiene dentro de los límites normales.
- Una H.F.E. positiva indica un aumento en la excreción.

- b) Hipofunción: Completa o panhipopituitarismo sin tumor. Retardo en el crecimiento, silla turca normal. H.F.E. negativas, bajo metabolismo basal. Colesterinemia normal.
 - c) Eunucoidismo. Peso normal; talla aumentada, H.F.E. negativas (si bien la producción de H.F.E. es deficiente, la pituitaria segrega otras hormonas).
2. Origen gonadal.
- a) Eunucoidismo (hipogonadismo). Peso normal, talla aumentada. H.F.E. excesivas (deficiente respuesta ovárica).
 - b) Agonadismo: Peso subnormal, escasa talla, vello pubiano usualmente presente. H.F.E. excesivas; ausencia congénita de ovarios. Síndrome de Turner; castración en la infancia a causa de enfermedad, o bien quirúrgicamente.
3. Origen tiroideo.
Mixedema o cretinismo; desarrollo físico y mental retardados; metabolismo basal disminuido; elevada colesterolemia (H.F.E. normales).
4. Pubertad tardía.
Historia familiar.
- b) *Con presencia de un desarrollo normal de los caracteres sexuales secundarios.*
Aquí debe excluirse: la imperforación del himen, el útero infantil refractario a los estímulos normales y las anomalías congénitas tales como la atresia de la vagina o la ausencia de útero.

II. Amenorrea secundaria. (con presencia de desarrollo sexual secundario).

Bajo este epígrafe consideramos los siguientes estados:

- 1. Embarazo.
- 2. De origen pituitario.
 - a) Tumor-acidófilo-acromegalia; silla turca ensanchada. H.F.E. negativas.—Cromóforo o mixto; silla íd. defectos visuales. H.F.E. negativas (los caracteres sexuales secundarios pueden desaparecer). Basófilo. Silla normal; aspecto clínico decisivo. H.F.E. normales o negativas.
 - b) Hipofunción global adquirida. Enfermedad de Simmonds, y *post-partum*, silla normal. H.F.E. negativas.
 - c) Hipofunción adquirida. H.F.E. negativas. Silla turca normal.
- 3. De origen ovárico:
 - a) Menopausia; exceso de H.F.E.
 - b) Tumor. Arrenoblastoma. Masculinización. Aumento de andrógenos, disminución de las H.F.E.
 - c) Hiperhormonal (ovárica). Persistencia de quistes foliculares. Exceso de estrina; luego exceso de H.F.E. Persistencia del cuerpo lúteo. Pregnandiol positivo, exceso de H.F.E. y a menudo «test» de Ascheim-Zondek falsamente positivo.
 - d) Hipo-hormonal. Ooforectomía unilateral, sección ovárica contralateral.
 - e) Enfermedades del ovario que dificultan su normal funcionamiento. H.F.E. normales o aumentadas.
- 4. Origen uterino. Falta de respuesta del útero consecutiva a una anterior amenorrea endocrina.
- 5. Origen tiroideo:
 - a) Hipertiroidismo. Bocio; historia, elevado metabolismo basal. H.F.E. normales.
 - b) Hipotiroidismo. Mixedema, bajo metabolismo basal, elevada colesterolemia. H.F.E. normales.

6. Origen adrenal:
 - a) Tumor. Cortical. Exceso de andrógenos. Masculinización (H.F.E.?).
 - b) Enfermedad de Adisson. «Test» del agua. H.F.E. normal
7. De origen metabólico. Mala nutrición con o sin enfermedades sistematizadas, incluyendo la anorexia nerviosa. H.F.E. normales o disminuidas.
Exceso de obesidad. H.F.E. normales.
8. Choque nervioso (hipotalámico) o enfermedad mental (esquizofrenia). H.F.E. normales o negativas.

* * *

El tratamiento de los síndromes del grupo I-A, no será descrita en este lugar, excepto en lo referente a la hormonoterapia, que puede intentarse en el eunucoidismo con ausencia de H.F.E. La falta de función ovárica se compensa mejor con la administración diaria o periódica, por vía bucal, de estilbestrol o bien otros estrógenos.

Como hemos indicado anteriormente, la menopausia prematura, la persistencia del cuerpo lúteo, o del foliculo de Graaf y la deficiencia selectiva de las H.F.E. pueden ser evidenciadas mediante las biopsias del endometrio o las investigaciones hormonales. Los tumores pituitarios pueden ser demostrados mediante la radiografía correspondiente, y las alteraciones tiroideas por la historia, examen clínico, etc. La presencia de obesidad, o por el contrario de mala nutrición, o de un shock nervioso anterior, no significa necesariamente que dichos procesos sean causa de la amenorrea.

En cierto número de pacientes no puede determinarse con certeza si alguna de las causas citadas anteriormente, motiva la amenorrea. En estas circunstancias se habla de amenorrea funcional. A pesar de los progresos efectuados en el diagnóstico, tiene una existencia real, y el tratamiento de la misma precisa mucho juicio clínico y está sujeto naturalmente a errores.

Antes de tratar de la terapéutica endocrina, es interesante detenernos un poco ante la influencia del sistema nervioso como productor de amenorrea. Cambios en el medio de vida, como p. ej., el ingreso en un internado, distintos trastornos emotivos, son capaces de ocasionarla.

La amenorrea de un origen indeterminado, en general de tipo secundario, no es obstáculo para la salud, y no ofrece motivo para una acción terapéutica a menos que: 1) Que la muchacha no haya menstruado a la edad de 17-18 años. (En estos casos debe estudiarse con cuidado la historia familiar. Hemos visto recientemente una pubertad sobrevenida a los 21 años, en una familia varias de cuyas mujeres habían menstruado a una edad similar). 2) Que el estado psíquico se afecte seriamente. 3) Si la paciente desea el embarazo.

Lo interesante, en este tipo de casos, es conseguir que se produzca la ovulación. En el momento actual no siempre se consigue este objetivo. Sin embargo, mediante repetidos ciclos terapéuticos, medidas generales y detenida y prolongada observación, se consiguen algunos éxitos.

El plan de tratamiento de la amenorrea funcional debe establecerse de la siguiente forma:

1) Se comenzará con progesterona (especialmente si puede descartarse la presencia de quistes foliculares) a la dosis total de 50 miligramos, por vía intramuscular, fraccionadamente y en periodos de cuatro a cinco días. Si acontece la menstruación es signo de que existe una proliferación endometrial y falta la formación de cuerpo lúteo. Si no aparece, indica que aquélla no existe, que es inadecuada, o bien que hay persistencia del cuerpo lúteo. Los «frottis» vaginales y la determinación del pregnandioli serán útiles para fundamentar este último supuesto.

2) En retardos menstruales no debidos al embarazo ni a trastornos endocrinos, está indicada la inyección de 1 miligramo de prostigmina. El empleo de esta substancia no interfiere con el embarazo.

3) En la adolescente con amenorrea de al menos 6 meses de duración y que no responda a la progestina, tal como indicamos en el epígrafe 1, es aconsejable intentar la provocación del ciclo normal, mediante una terapéutica substitutiva con estrógenos y progesterona, administrados de modo cíclico y en un período de al menos 4 meses.

10 miligramos de progesterona ;
5 miligramos de estilbestrol } Inyección intramuscular cada 4 días.

La menstruación ocurre generalmente al cabo de dos o tres días. Las inyecciones deben continuarse durante 3 meses, empezando a los 22 días después del primer día de hemorragia. En estas circunstancias el estilbestrol determina una cierta estimulación pituitaria según ha demostrado SMITH.

Si existen inconvenientes para las inyecciones, se planteará el siguiente tratamiento por vía oral durante el segundo, tercero y cuarto mes: 15 miligramos de dietilstilbestrol diarios desde el día en que se inicia la regla hasta 27 después. La administración diaria de 10 mg. de «pregnaninole», desde el 14 al 26-avo día, es capaz generalmente de provocar una fase de secreción endometrial suficiente para que la hemorragia ocurra en dos o tres días.

4) Si no se obtienen resultados con los procedimientos que acabamos de indicar, debe emplearse la terapéutica gonadotrópica. La Gonadotropina equina se administrará a la dosis de 400 U.I. por vía intramuscular, cada 5 días y hasta alcanzar 1.200 U. I. A continuación se inyectan 200 U.I. de gonadotropina coriónica durante 10 días consecutivos, para así mantener, en lo posible, el cuerpo lúteo recientemente formado. Deben efectuarse repetidas determinaciones de pregnandiol en la fase inicial de la terapia con gonadotropina coriónica, así como una biopsia de endometrio en el primer día de hemorragia. Si estos exámenes muestran que ha ocurrido la ovulación, entonces debe observarse a la paciente durante el mes siguiente. Si falla nuevamente la menstruación deben prescribirse tres ciclos terapéuticos más, con intervalos de reposo de 4 a 6 semanas, para impedir la formación de anti-hormonas.

Si la amenorrea persistiera, a pesar de todo, significa que la actividad funcional de los ovarios, del endometrio o de ambos, se encuentra seriamente afectada. El tratamiento posterior, si está indicado, podrá ajustarse a lo expuesto en el apartado 3).

5) La dilatación y el curetaje podrán restaurar el ritmo normal en algunos casos, ya extirpando un endometrio que no responde, ya posiblemente por estímulo de la prehipófisis.

6) MAZER y GREENBER han aportado recientemente una estadística de 92 casos de amenorrea, tratados con irradiación débil de la pituitaria y ovarios, con éxitos que alcanzan un 72 por 100. No poseemos experiencia sobre esta modalidad terapéutica.

7) Cuando existe un cuerpo lúteo persistente, demostrado por una biopsia endometrial, un «test» de pregnandiol y muchas veces una prueba de ASCHHEIM-ZONDEK, positivos, es beneficiosa la extirpación quirúrgica del cuerpo lúteo o de los quistes, si no regresan espontáneamente.

La administración de tiroides ha sido empleado durante mucho tiempo. Su actividad se debe, en la mayoría de casos, más bien al estímulo que ejerce sobre el ovario que a un real déficit de la glándula. Su valor ha sido, probablemente, sobrestimado.

Hemorragia uterina funcional

El nombre de «Hemorragia uterina funcional» se aplica a las pérdidas hemáticas anormales que ocurren en ausencia de enfermedades orgánicas. Incluye los siguientes procesos:

Menorragia. — Hemorragia profusa o prolongada, que sucede a intervalos periódicos.

Metrorragia. — Hemorragia que se presenta con intervalos irregulares.

Polimenorrea. — Hemorragia normal o profusa con intervalos regulares de 21 días o menos.

Insistimos en que precisa una cuidadosa investigación para determinar si existe realmente una afección orgánica o una severa alteración del mecanismo endocrino de que depende el normal ritmo menstrual.

Con fines diagnósticos y terapéuticos podemos clasificar las causas de hemorragia uterina anormal de la siguiente forma:

1. Pubertad precoz

A. Patológica.

Tumores ováricos (teratoma maligno, carcinoma, tumor de células de la granulosa).— Extirpación quirúrgica.

Tumores adrenales.— Extirpación quirúrgica.

Lesiones del cerebro (hipotálamo, hipófisis, glándula pineal, quistes ventrales, encefalitis, traumatismos, displasia polióstica fibrosa). Tratamiento poco eficaz, con mal pronóstico.

B. Funcional.— Pubertad muy temprana pero normal.— Observación.

2. En período de desarrollo

A. Mixedema. Acromegalia. Tumores ováricos. Tumores suprarrenales.

B. Desnutrición. Obesidad excesiva. Choques mentales y psicopatías (esquizofrenia).

C. Enfermedades asteniantes. Procesos inflamatorios. Enfermedades de los órganos hemocitopoyéticos, nefritis crónica.

D. Anomalías congénitas. Causas locales (mioma, etc.).

* * *

El tratamiento de la hemorragia uterina por disfunción, en las mujeres adolescentes o adultas, se ha descrito en el párrafo 2, pág. 13.

Puede disminuirse notablemente la severidad y duración de la menorragia mediante la administración de 1 miligrano de benzoato de estradiol y 10 mg. de progesterona, por vía intramuscular en el 21 día del ciclo, seguido de 10 mg. de progesterona desde el 22 al 26 día, repitiendo este esquema durante tres ciclos.

Hemos observado que grandes dosis del complejo vitamínico B (12 cucharadas de té ó 12 cápsulas al día, por vía oral), como aconseja BISKIND, disminuyen las menstruaciones muy intensas, al menos temporalmente. No poseemos aún suficiente experiencia sobre este punto.

TURNER y sus colaboradores han empleado dosis diarias de 5 a 12.5 mg. de sulfato de sodio estrona, durante períodos de 2 a 7 días, en mujeres con hemorragia uterina funcional, obteniendo buenos resultados. La explicación teórica es que se mejora así el tono de la musculatura uterina y de los vasos sanguíneos.

En la polimenorrea (reglas con intervalos demasiado cortos, probablemente ocasionadas por una degeneración prematura del cuerpo lúteo) es de utilidad el empleo de 10 mg. de progesterona desde el 18 al 26 día del ciclo, repitiendo luego esta serie 3 veces.

Cuando la hemorragia es excesiva y exige un control rápido, la administración de 50 mg. de testosterona por vía parenteral cada 3-4 días, hasta alcanzar 3-4 dosis, seguidas por 25 mg. inyectados 2 veces por semana, consigue en la mayoría de casos que cesen las pérdidas en un plazo relativamente corto. 50 mg. de testosterona en los días 23, 25 y 27 del período, pueden ser necesarios durante algunos meses para evitar la tendencia a las hemorragias. Este tipo de medicación no es aconsejable para las adolescentes a causa de su acción depresiva sobre la función gonadotrófica pituitaria, y la posibilidad de efectos masculinizantes que ocasionalmente pueden persistir.

Cuando la hemorragia ocurre después de la edad de 38 años, es preciso un cuidadoso examen de la pelvis y un curetaje. Los resultados de la hormonoterapia no son particularmente buenos. Con frecuencia el curetaje puede ser beneficioso. Si la hemorragia es incoercible y la enferma está por debajo de los 42 años debe efectuarse una histerectomía; si está cerca de la menopausia es preferible la irradiación. Si existe una neoplasia maligna del cuerpo uterino es precisa la histerectomía total. La irradiación es utilizable en el cáncer cervical.

Menopausia

La terapia con estrógenos es del mayor valor en el tratamiento de la menopausia. No debe iniciarse ningún plan en este sentido sin una previa y cuidadosa investigación pélvica, que puede indicar la necesidad de efectuar dilatación diagnóstica y curetaje. La dosis precisa dietilestilbestrol oscila entre 5-10 mg., que basta para combatir los síntomas menopáusicos y evitar las hemorragias debidas a sobredosificación. Cuando los síntomas no se vigilan adecuadamente y sucede la hemorragia estrogénica deben administrarse simultáneamente andrógenos a la siguiente proporción:

10 mg. de testosterona para 0'5 mg. de estradiol (por inyección), o bien 5 mg. de testosterona para 1 mg. de dietilestilbestrol (por vía bucal).

MARGOLESE ha encontrado que la testosterona contrae la porción miometral de las arteriolas espirales, impidiendo la hemorragia, y los estrógenos limitan toda acción masculinizante.

LANE en un estudio reciente de las mujeres en período de menopausia ha encontrado que el benzoato de estradiol permite un mayor grado de efectividad, pero es más caro y no puede administrarse por vía oral. La terapéutica con fenobarbital-hexestrol es muy eficaz, causa menos síntomas nauseosos y, por tanto, es más aceptable que el dietilestilbestrol, desde los puntos de vista de actividad, conveniencia y economía.

Las cefaleas y la tensión premenstrual pueden ser mejoradas, en ocasiones, por el empleo de estrógenos. En cambio no conocemos ningún efecto beneficioso de la hormonoterapia sobre las enfermas con dismenorrea. Si el dolor es de tal intensidad y tan rebelde que resiste a los analgésicos sólo una neurectomía pre-sacra correctamente efectuada, o la dilatación del cérvix, cuando estén indicadas, permiten mejoras satisfactorias.

Debe excluirse previamente la endometriosis.

BIBLIOGRAFIA

1. BISKIND, M. S.: J. Clin. Endocrinol, 3, 227-34, 1943.—2. FRIEDMANN, E.: Brit. M. Journ., 1, 11-12, 1944.—3. HELLER, C. G. y HELLER, E. J.: Endocrinol, 24, 319-325, 1939.—4. HOFFMANN, J.: Female Endocrinology Saunders, Co., Filadelfia, 1944.—5. KLINEFELTER, H. F.: J. Endocrinol, 3, 529-44, 1943.—6. LANE, F. E.: West. J. Durgery, 52, 313-15, 1944.—7. MARGOLESE, M. S.: J. Clin. Endocrinol, 4, 393-99, 1944.—8. MAZER, C., y GREENBERG, R.: Am. J. Obst. & Gyn., 46, 648-54, 1943.—9. SMITH, O. W.: Endocrinol, 35, 146-57, 1944.—10. TURNER, V. H.; DAVIS, C. D., y HAMBLEN, E. C.: J. Clin. Endocrinol, 3, 455-56, 1943.