

Aspectos hormonales de la patología ginecológica

I. SEMBLANZA DEL DOCTOR ALFONSO ALVAREZ BRAVO, CON MOTIVO DEL 50º ANIVERSARIO DE SU GRADUACION PROFESIONAL

EFRAIN VAZQUEZ-BENITEZ*

He recibido del presidente de nuestra Corporación el honoroso y gratisimo encargo de esbozar la semblanza y glosar la trascendencia profesional de uno de sus más genuinos académicos, de excepcional talento y máxima laboriosidad creativa, de infatigable espíritu luchador por la verdad y la honestidad profesional, de indeclinable vocación por la excelencia en el ejercicio de la profesión médica y de inquebrantable fe en el futuro de la Patria y de la Academia, cualidades que obtuvo a través de las enseñanzas recibidas, del conocimiento de la historia y en la motivación profunda de una preocupación existencial por engrandecer y mejorar cuantos aspectos de la vida ha tocado su inquieta labor a lo largo de cincuenta años de haber ejercitado con devoción y dignidad el elevado arte y la compleja ciencia que constituyen la medicina, a cuyo desarrollo ha contribuido de manera noble y con eficiencia que le son hoy justamente reconocidas.

Presentando en sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, el 25 de febrero de 1987.

*Académico titular. Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Español de México.

Tratar de abarcar y enumerar los trabajos y servicios que el profesor doctor Alfonso Alvarez Bravo ha prestado a la profesión, a la Universidad y a la comunidad en que se ha desenvuelto, es tarea imposible en unos cuantos minutos, además de ser innecesaria, puesto que la mayoría de los hechos concretos son conocidos por la mayor parte de los presentes. Por lo tanto, voy a limitarme a realizar un bosquejo, sólo de la más relevante.

Nacido como séptimo hijo de una católica familia hispanomexicana el 7 de julio de 1913, en tanto la Patria se debatía en las convulsiones sociopolíticas del movimiento revolucionario que gestó el México que le ha tocado vivir y al que ha contribuido con su generación a consolidar y engrandecer, el doctor Alfonso Alvarez Bravo despuntó pronto como un estudiante brillante y dedicado que, después de pasar la formación primaria y preparatoria en el Colegio Morelos de las calles de Puente de Alvarado, ingresó a la Escuela Nacional de Medicina con los mejores auspicios, en la cual se graduó el 3 de marzo de 1937.

Como profesionista joven, ingresó por oposición al cuerpo médico del Hospital General, donde pronto ganó prestigio y obtuvo enseñanzas que le consolidarían en su capacidad profesional, de sus maestros como los doctores Ignacio Chávez, Abraham Ayala González, Leonides Guadarrama,

Darío Fernández y muchos más, siendo el ejemplo de don Rosendo Amor y su acercamiento con el doctor Manuel J. Castillejos, los que lo condujeron a la especialidad que con tanta dedicación ha cultivado: la ginecología. Orientado ya en este terreno, y sintiendo la necesidad de obtener mayor información y adiestramiento, se trasladó a Nueva York, donde complementó su formación al lado de figuras como George N. Papanicolaou, Isador Rubin y Fuller Albright, entre otros. Con todos ellos cultivó una fructífera relación amistosa que fue duradera y creciente a lo largo de muchos años.

Invitado a jefaturar el servicio de Ginecología del Sanatorio Español en 1947, implantó pronto procedimientos e innovaciones que modernizaron y han continuado actualizando hasta la fecha, con aportes progresivos, las posibilidades y alcances del mismo. Ha sido pionero del estudio y tratamiento de la esterilidad conyugal, de la endocrinología femenina y de diversos aspectos de la oncología, y ha propiciado la preparación de recursos humanos y adquisición de equipos para el estudio de la endocrinología, llegando en su visionario desprendimiento a becar de su propio peculio a colaboradores que en su momento pudieran contribuir al mejor desarrollo del servicio.

Su inquietud por fomentar el intercambio de conocimientos y la difusión de los avances, lo llevó a fundar con otros distinguidos colegas las asociaciones locales, nacionales e internacionales de ginecología y obstetricia, así como de esterilidad. Su capacidad de organización y su carisma personal lo condujeron a la presidencia de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia de 1967 a 1970, dentro de la cual fue uno de sus grandes logros la formación e intensificación de los estudios de mortalidad materna, a través de los comités respectivos en escala descendente, desde el nivel mundial hasta el nivel local en cada hospital donde se atienden partos. Aparte de haber presidido las diversas organizaciones de la especialidad, ha recibido el nombramiento de miembro honorario de 13 sociedades nacionales y 19 extranjeras, entre ellas el American College of Obstetricians and Gynecologists, el Royal College of Obstetrics and Gynecology, la Sociedad Tocoginecológica Española y la Sociedad Italiana de Obstetricia y Ginecología, así como muchas de Centro y Sudamérica.

Su interés por la docencia, derivado de su espíritu generoso e inquieto, se manifestó, desde antes de su graduación, como profesor de física médica, posteriormente de propedéutica y luego del tercer curso de patología quirúrgica para, finalmente, ser de los iniciadores de la enseñanza formal de posgrado, siendo el suyo el segundo curso de tal nivel aceptado por la Facultad de Medicina, después del de oftalmología. El sendero así iniciado lo condujo a ser jefe de la División de Estudios Superiores de la

Facultad de Medicina, donde su capacidad de organizador y su interés por el progreso auténtico dejaron huella que aún perdura y se manifiesta en procedimientos, orientaciones y filosofía básica de la enseñanza de graduados. Su entusiasmo docente se ha desbordado en la participación en cursos, simposios, seminarios y toda clase de eventos a los que es continuamente invitado, y siempre lo hemos visto desplazarse con la misma devoción, igual a grandes capitales del mundo que a los más recónditos lugares de nuestra Patria donde, con sencillez de auténtico maestro ha desgranado sin reticencias lo florido de su conocimiento, haciéndolo accesible al principiante, inteligible al ya maduro y aceptable al consagrado. A través de todas estas actividades docentes ha sembrado la inquietud por el saber y ha formado pléyade de alumnos en México y en el extranjero, que se han convertido en multiplicadores de la enseñanza y del bien ejercitar la especialidad, de la honestidad profesional y dedicación ilimitada, de las que da diario ejemplo que inspira y compromete y del incansable esfuerzo por encima del legítimo interés personal, para entregarse sin reticencia en el trabajo frente a sus enfermeras y ante sus alumnos. Parafraseando a Comte puedo decir que hemos visto en él personificado el amor como principio, el orden como base y el progreso como meta.

Como reconocimiento a esta labor le fue otorgado el título de Profesor Emérito de la Facultad de Medicina en 1984. De igual forma, recibió en 1985 el diploma de la Federación Latinoamericana de Asociaciones de Obstetricia y Ginecología, que lo acredita como Profesor de la Obstetricia y Ginecología en América. Congregados por el interés en la educación médica continua que él ha sabido generar, y por el deseo de permanecer en contacto con el maestro, un grupo grande de egresados de su curso de posgrado fundamos en 1972 la Asociación de Exalumnos del Profesor Doctor Alfonso Alvarez Bravo, que funciona desde entonces hasta la fecha, en reuniones anuales y diversos eventos educativos y de convivencia social.

Conocida de sobra es su labor dentro de la Academia Nacional de Medicina, a la que ingresó en 1954 y llegó a ser su digno presidente en 1963. Fue organizador del Congreso del Centenario e influyó grandemente en la apertura de la Academia a horizontes mucho más dilatados de los antes alcanzados, pues fomentó la movilidad interna de los siales, aumentó su número, incluyó muy importantemente la apertura hacia la provincia, invitando a ingresar a ella a un amplio número de médicos de valía que en ella ejercen y se desenvuelven, y le imprimió un nuevo derrotero dinámico y participativo a la Jornada Médica Nacional que, tomada por presidentes sucesivos, ha alcanzado un verdadero significado dentro de la difusión de la enseñanza

académica en el país. La Academia le confirmó la categoría de Miembro Honorario en 1983.

Su excelencia de cirujano, derivada de una rígida disciplina mental, unida a una capacidad manual privilegiada, aparte de beneficiar en lo individual a sus pacientes y en lo docente a sus alumnos, lo ha hecho acreedor de ser distinguido miembro de la Asociación de Cirujanos Pélvicos y de la Asociación Mundial de Cirujanos de Trompas, con sede en Francia. Ha contribuido técnicas personales a la cirugía ginecológica, desde la histerectomía subfascial y la ligamentopexia uterina, hasta procedimientos de restauración de la trompa de Falopio y de la cirugía ovárica, que son ejecutadas en todo el mundo, a veces hasta sin saber su origen.

A lo largo de toda esta actividad, supo encontrar apoyo en una sin par familia, comprensión y ayuda en muchos de sus colegas y amigos, ausentes unos y presentes otros hoy en este recinto, acicate en las preguntas de sus alumnos, motivo de interés en los problemas de sus pacientes; pero sobre todo, logró de todos ellos el recíproco cariño que todo hombre necesita para desarrollar al máximo sus capacidades.

Por lo que a grandes pasos he bosquejado, y más por lo que la brevedad del tiempo me ha obligado a omitir, que representa cincuenta años de labor tesonera del profesor Alvarez Bravo, ha logrado sembrar semillas de enseñanza y ha recolectado afectos y gratitudes, ha prodigado cuidados y eficiencia y ha recibido bendiciones, ha dado con generosidad y recibe reconocimiento y, sobre todo, se ha volcado a sí mismo y se ha multiplicado para recibir el título de amigo entre sus iguales y el de maestro entre la mayoría. Se ha codeado y marchado con los poderosos, pero nunca menospreció al humilde. Ha logrado alturas en la ciencia y jamás dejó sin respuesta al ignorante. Ha sido ensalzado por sus logros, pero jamás ha dado señales de satisfacción, sino de inquietud por seguir adelante, como lo prueba que hoy, objeto de merecido homenaje, lejos de complacerse en el triunfo, participa una vez más en la palestra de la batalla intelectual, y está como lo hemos conocido los que a su lado nos hemos formado y tenido la fortuna de trabajar bajo su dirección por más de 30 años: con la frente erguida, con el corazón batiente y con la palabra sapiente ilustrativa, porque sólo conoce una actitud y sólo nos ofrece un ejemplo: siempre en marcha hacia lo mejor.

II. INTRODUCCION

EFRAIN VAZQUEZ-BENITEZ

Por la peculiar alternancia funcional que implica el ciclo ovárico ovulatorio, el organismo femenino se ve sujeto, durante un amplio periodo de su vida, que puede estimarse en 40 años como promedio, a estímulos hormonales que normalmente oscilan entre la estimulación anabólica y proliferativa de los estrógenos y la acción transformadora y en muchos aspectos catabólica, de la progesterona, de cuyo adecuado balance depende mucho la homeostasis general de la mujer; este aspecto de los esteroides ováricos rebasa ampliamente el ámbito estrictamente reproductivo dentro del cual se les ha conocido mejor.

Dejando aparte el muy especial equilibrio dinámico que se establece en el embarazo, la suma algebraica de los efectos biológicos de tales esteroides requiere una estricta regulación de la que cada vez se van conociendo más detalles que complican el panorama endocrino y, a su vez, aclaran mejor la fisiopatología de muchas alteraciones del sistema femenino de la reproducción y de otras entidades orgánicas, pero que demandan un enfoque integral para su entendimiento y resolución adecuada.

Cuando la ginecología pasó de la etapa organicista quirúrgica a la fase funcional endocrinológica, se reconoció pronto que una serie de entidades antes mal comprendidas debían parte de su etiología a un desequilibrio hormonal, causado por la ausencia de progesterona en aquellas pacientes que, debido a variadas circunstancias, no ovulan y no producen progesterona y sus metabolitos, quedando sujetas al influjo único de los estrógenos. Los estudios iniciales, con lo que hoy nos parecen burdos procedimientos biológicos, parecieron concluir que se trataba de un aumento cuantitativo y fueron designadas como "síndrome de hiperestrogenismo". La experiencia y el refinamiento de las técnicas de laboratorio han rectificado el concepto y hoy día sabemos que el efecto final es semejante si una cantidad normal o baja de estrógenos actúa por un tiempo prolongado sin ser contrabalanceados por el efecto de la progesterona, por lo que se les denomina más apropiadamente como "síndrome de estrogenismo persistente".

Hemos aprendido también que además del ovario, en el organismo femenino existen otras fuentes de estrógenos, tales como la corteza suprarrenal y, por último, hemos visto la integración de la pa-

tología endocrina con la medicina interna, al encontrar que la actividad biológica de aquellos esteroides y sus metabolitos puede estar alterada en el hipotiroidismo, en las insuficiencias hepáticas, en circunstancias yatrógenas, en las que la administración de algunos fármacos modifica la capacidad del hígado para transformarlos y, más recientemente, al advertir que el tejido adiposo y la piel son órganos metabólicamente muy activos y que contienen las aromatasas necesarias para convertir periféricamente los andrógenos en estrógenos, independientemente de los tradicionales órganos endocrinos. El tejido nervioso central es también capaz de metabolizar estrógenos y ser, a su vez, influido de diversas maneras por metabolitos de los mismos, particularmente los llamados "catecolestrógenos" que modifican la producción y efectos de los neuropéptidos que actúan como transmisores dentro del encéfalo. Los estrógenos tienen importante influencia en la producción de algunas proteínas por parte del hígado, que serán, a su vez, transportadoras de otras hormonas como las tiroideas y los corticosteroides, en cuya dinámica funcional ejercen importante efecto.

Visto así el panorama global, los estrógenos dejan de ser hormonas relacionadas exclusivamente con la reproducción, para convertirse en elementos fundamentales de la homeostasis general. En este simposio se hará una actualización de la fisiopatología del estrogeñismo persistente, así como de la relación que guardan los estrógenos como causas eficientes o contribuyentes con sólo dos de las entidades de la patología ginecológica que han mostrado mayor prevalencia en nuestros días y que son objeto de terapéutica hormonal, sin perder del todo la eventual necesidad de tratamiento quirúrgico: la endometriosis y el nódulo mamario benigno.

III. BASES FISIOPATOLOGICAS DEL ESTROGENISMO SOSTENIDO

JOSE TRINIDAD GONZALEZ-GUTIERREZ*

A principios de los años '70, en nuestro afán de encontrar el porqué de la presencia de la esterilidad en la endometriosis incipiente, llamada también esterilidad inexplicable, revisamos los expedientes de un número importante de mujeres afectas de este problema, y logramos individualizar un grupo al

*Académico titular.

que llamamos *endometriosis enfermedad* o *endometriosis endocrina*, en oposición a la que antes habíamos llamado *endometriosis implantación* o *endometriosis mecánica*.

Se encontró que este grupo presenta, en la mujer nulípara, el común denominador de alteraciones menstruales caracterizadas por reglas abundantes, prolongadas y dolorosas, pero con periodicidad normal. En ocasiones, coincide con síntomas de hipotiroidismo subclínico.

A partir de los 20 y durante los siguientes diez años, estos trastornos menstruales continúan más o menos con las mismas características, y se acompañan de:

- Endometriosis
- Mastalgia
- Mastopatía fibroquistica
- Dismenorrea o
- Dispaurenia progresiva

Después de la edad de 28 años, la sintomatología es la misma, si bien la menstruación se torna más frecuente y abundante, y además aumenta la frecuencia de:

- Fibromiomas uterinos
- Adeniosis
- Fibroadenomas de la mama
- Dolor pélvico intermenstrual

Después de los 40 años de edad, aumenta la frecuencia relativa de:

- Adenocarcinoma de mama
- Adenocarcinoma de endometrio
- Adenocarcinoma de ovario

La Fig. 1 muestra la evolución del padecimiento en la mujer virgen o en la casada estéril. Se pone especial énfasis en el momento en que se inicia el problema patológico en la mujer predispuesta, una vez que ha suspendido voluntaria o involuntariamente su función reproductora. A partir de ahí, el proceso que antes había estado frenado y controlado durante sus embarazos y lactancias, al dejarlo abandonado a su propia evolución, adquiere la patología que corresponde a su edad en la mujer nulípara, pero desde luego sin la intensidad de los síndromes relacionados con esas fechas, ya que hará falta el estímulo estrogénico prolongado y sostenido anterior a esa fecha.

El mecanismo de acción de los estrógenos puede resumirse como sigue:

1. Los estrógenos pasan a través de la membrana celular y se unen al receptor específico.
2. El complejo receptor-estrógeno así formado migra al interior del núcleo celular.
3. Dentro de él se une a la cromatina nuclear y la activa.

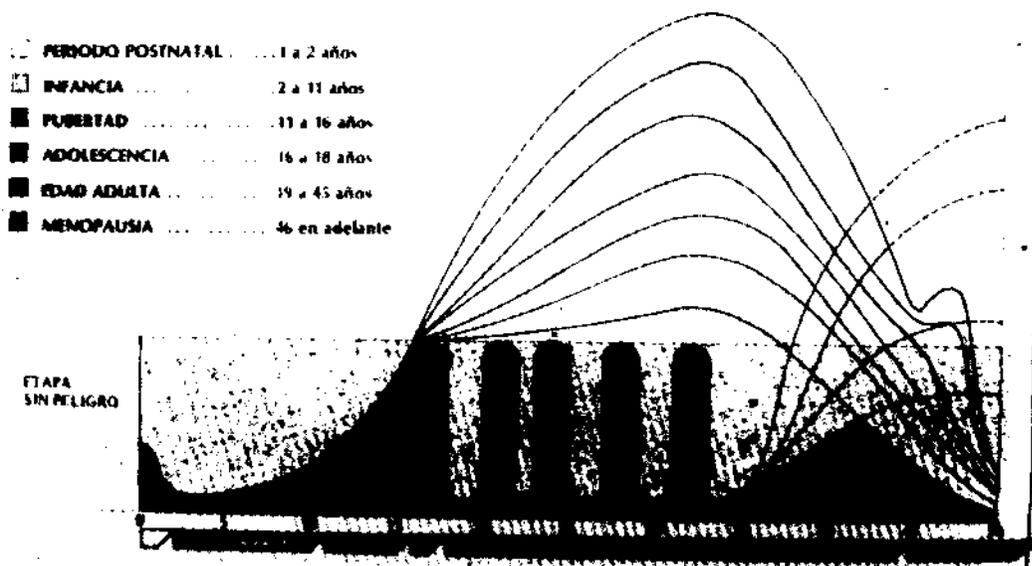


Fig. 1. Esquema de la evolución del estrogenismo persistente.

4. La activación de la cromatina nuclear por el complejo receptor-estrógeno da lugar al efecto hormonal.
5. El tiempo que este complejo receptor-estrógeno permanece dentro del núcleo determina su efecto biológico.

Los factores predisponentes del estrogenismo persistente pueden clasificarse del modo siguiente:

- Herencia materna
- Problemas emocionales
 - a) Conflictos familiares
 - b) Sociales
 - c) Laborales
- Hiperprolactinemia
- Hipotiroidismo primario

Herencia materna

En el estudio de más de 500 casos de endometriosis y esterilidad, hemos encontrado predisposición genética en 22 por ciento, por parte de la línea materna. Otros autores han observado una proporción de 79 a 93 por ciento en enfermas con endometriosis. Tenemos un caso en que las cinco hijas de una familia sufrieron endometriosis; procedían de una

madre que las dio a luz entre los 16 y 24 años, y que al impedir sus embarazos se vio atacada, en muy poco tiempo, de endometriosis grave, menometrorragias y fibromiomas múltiples, que obligaron a hysterectomizarla a los 37 años. Sólo una de las cinco hermanas se casó antes de los 20 años y tuvo dos hijos; poco tiempo después del último inició su proceso endometriósico, con esterilidad secundaria. En cambio las otras cuatro hermanas, que se casaron después de aquella edad, presentaban todas ellas esterilidad primaria, por endometriosis. A la mayor de ellas se le extirpó un quiste endometriósico de 15 cm de diámetro del ovario derecho, y otro de 10 cm del ovario contralateral. Estos hechos, junto con otros más, indican la importancia de este factor como causa predisponente del proceso.

Problemas emocionales intensos

Es de todos conocido que uno de los síntomas derivados del estrogenismo sostenido aparece en mujeres con actividad intelectual fuera de su hogar, al grado que se le ha venido llamando enfermedad de la civilización; así como también en aquellas que desempeñan puestos de responsabilidad (enfermedad de la mujer ejecutivo); y en las que están sometidas a estrés crónico, ya sea por inestabilidad emocional en el hogar o en el trabajo. Esto sugiere que las emociones y la ansiedad tienen mucho que ver con la producción de estas lesiones.

La producción de prolactina en estado fisiológico

A nivel de los núcleos hipotalámicos se producen las siguientes sustancias:

- a) Factor liberador de prolactina (FLP)
- b) Factor liberador de hormona tiroestimulante (TRH)
- c) Factor liberador de gonadotropinas (GnRH);

en tanto que en la eminencia media se secreta un

- d) Factor inhibidor de prolactina (PIF)

En condiciones normales, existe un equilibrio funcional entre estos factores. Si uno de los factores pierde funcionalidad, otro lo compensa con una mayor producción. La ruptura de este equilibrio da lugar a:

Alteraciones endocrinas. Una baja ostensible en el (PIF) ocasiona hiperprolactinemia. La reducción en la biosíntesis de (PIF) obedece a:

1. a) Estrés
Alfa-metil-dopa
 - b) Yatrogenesis
Tranquilizantes
Esteroides sexuales
 - c) Hipotiroidismo primario
2. La baja del (PIF) produce elevación del factor liberador de prolactina (FLP).
 3. Esta hipersecreción del (FLP) ocasiona hiperprolactinemia y reducción del factor liberador de gonadotropinas (GnRH).
 4. La disminución del (GnRH) produce pérdida de la ciclicidad entre FSH y LH (hormonas folículo-estimulante y lúteo-estimulante).
 5. La actividad aumentada de FSH y reducida de LH, origina alteraciones importantes en la ovulación (poliquistosis ovárica, folículo luteinizado no roto, óvulo atrapado, insuficiencia de fase lútea).
 6. A su vez, el hipotiroidismo primario despierta aumento de hormona tiroestimulante (TSH) y de su compañero de acción el (FLP), lo que da lugar a mayor producción de prolactina y baja del (PIF).

Mecanismo de acción de la hiperprolactinemia. El aumento en la secreción de prolactina puede ocasionar, a nivel tisular:

- a) Estimulo de los receptores de estradiol
- b) Multiplicación de estos receptores
- c) Refuerzo de la unión del estradiol a sus receptores

- d) Persistencia del estradiol por mayor tiempo a nivel de los receptores, lo que
- e) Refuerza su acción hormonal

Todo esto suele producir estrogenismo sostenido.

Hiperprolactinemia en animales de experimentación

- a) Suele aumentar la incidencia de cáncer en los órganos receptores
- b) Incrementa la agresividad de las neoplasias
- c) Disminuye el efecto benéfico del tratamiento

Hipotiroidismo primario

También el hipotiroidismo primario tiene una gran importancia en la génesis del padecimiento, ya que la disminución en la secreción de tiroxina da lugar a:

- a) Inadecuado aporte de hormonas tiroideas a los tejidos periféricos
- b) Insuficiente utilización de ellas a nivel tisular
- c) Aprovechamiento menor de progesterona
- d) Hiperprolactinemia
- e) La tiroxina influye sobre la rápida conversión del estradiol a alfa-hidroxi-estrone, compuesto menos activo
- f) La disminución de tiroxina limita esta transformación, con lo que el estradiol obra en los tejidos en forma más intensa y por tiempo más prolongado, ocasionando así estrogenismo sostenido

Estrogenismo sostenido

Se define como estado constitucional, evolutivo y hormonodependiente, que se inicia en las cercanías de la menarquia, tiene su acción principal a lo largo de la vida sexual de la mujer y puede persistir hasta el climaterio y la senectud. Es la consecuencia de una alteración funcional en el eje hipotálamo-hipófisis-ovario-tiroides y suprarrenal, y se caracteriza por una mayor producción, concentración, utilización y persistencia de estrógenos a nivel de los órganos sobre los cuales actúan. La acción proliferativa de éstos ocasiona modificaciones celulares variables, que estarán de acuerdo con los estímulos que reciban, lo prolongado de su acción, la edad de la persona, su fórmula endocrina, los estados de reposo fisiológico y la especial sensibilidad de los tejidos para reaccionar. Esta situación suele originar diferentes síndromes, casi siempre escalonados, que se inician con la menarquia y que aparecerán en forma progresiva y múltiple según las circunstancias. De ordinario generan padecimientos benignos (hiperplasia o neoformación), pero en etapas poste-

rios pueden dar lugar a transformaciones malignas.

IV. CONCEPTOS ACTUALES SOBRE LA ETIOPATOGENIA DE LA ENDOMETRIOSIS

ALFONSO ALVAREZ-BRAVO*

La endometriosis se caracteriza por el desarrollo ectópico de endometrio. Clásicamente se ha considerado que es una enfermedad propia de la mujer que ovula y menstrua. Sin embargo, en 1976 dos estudios,^{1,2} demostraron que la anovulación y aun el ovario poliquístico pueden coexistir con la endometriosis y, aún más, se ha descrito endometriosis en varones tratados con estrógenos.^{3,4} También se han descrito casos de endometriosis activa en mujeres posmenopáusicas, en adolescentes, en pacientes de disgenesia gonadal y en casos de amenorrea primaria asociada a anomalías muellerianas. Se sabe, además, que puede ocurrir en otras especies de primates.

Nuestros conocimientos sobre la fisiopatología de la endometriosis han avanzado notablemente en las últimas décadas; los cambios histopatológicos característicos de la endometriosis son bien conocidos; el diagnóstico de la enfermedad se hace temprana y eficientemente por medio de la laparoscopia; su curso clínico se comprende adecuadamente y hay diversos recursos efectivos para su tratamiento. Sin embargo, a pesar de las múltiples teorías propuestas, la histogénesis de la endometriosis es aún oscura.

Revisión de las teorías

Histogénesis. El mecanismo por el cual se desarrolla la endometriosis no se conoce con exactitud. Durante la primera mitad del presente siglo se propusieron diversas teorías que se enumeran a continuación:

1. Teoría de la inclusión embrionaria (Russell)
2. Teoría de la implantación (primera teoría de Sampson)
3. Teoría de la metaplasia celómica (Yvanoff y Meyer)

*Académico honorario. Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital Español de México.

4. Teoría de la diseminación vascular y linfática (Halban, segunda teoría de Sampson)
5. Teoría de la invasión directa (Goodall)
6. Teoría de la implantación quirúrgica
7. Teoría de la disembrioplasia (Sammartino).

Se ha acumulado evidencia clínica y experimental para apoyar estas teorías, pero es indudable que ninguna de ellas explica todos los casos de endometriosis. Estas teorías han sido cuidadosamente revisadas por Ridley y agrupadas en tres categorías:⁵

1. Teorías de transplatación, que sugieren que el endometrio transportado de diversas maneras se implanta en localizaciones ectópicas
2. Teorías de la metaplasia, que postulan la metaplasia de la membrana celómica en tejido endometrial
3. Teorías de la inducción, que sugieren que sustancias químicas liberadas en la cavidad uterina son transportadas a sitios ectópicos, en donde estimulan la metaplasia de las células locales.

Sampson postuló, en 1921, la implantación ectópica de células endometriales por regurgitación retrógrada del flujo menstrual.⁶ Esta teoría histogénica es aún la más popular, y se ha comprobado con múltiples observaciones clínicas y experimentales, que han demostrado el transporte retrógrado y la viabilidad de los fragmentos endometriales desprendidos.⁵⁻⁹ Este trasplante explica también que la endometriosis pueda originarse en sitios en que inadvertidamente se llevan fragmentos endometriales, como en heridas laparotómicas o de episiotomías.

La regurgitación tubaria no explica el desarrollo de endometriosis fuera de la cavidad abdominal. Por ello, Sampson¹⁰ sugirió el transporte endometrial por vía venosa, y Halban¹¹ postuló la diseminación por metástasis benignas por vía linfática o sanguínea, de lo cual Javert ofreció evidencia microscópica.¹²

La teoría de que la endometriosis puede originarse por un proceso de metaplasia fue propuesta por Meyer,¹³ años antes de que Sampson formulara su teoría. Esta postula que la irritación repetida del epitelio celómico, asociada con otros factores, tales como infecciones, induce cambios metaplásicos en las células celómicas totipotenciales. Hay evidencia clínica y experimental para apoyar la teoría de Meyer. Novak¹⁴ la acepta y considera que el estímulo hormonal es el factor activante. La metaplasia celómica, bajo el efecto de la estimulación estrogénica, explica el desarrollo de la endometriosis de la vejiga en los casos observados en varones después de prostatectomía, orquidectomía y tratamiento prolongado con estrógenos.^{3,4} Esta teoría explica tam-

bién los casos de endometriosis descritos en mujeres con amenorrea, sin endometrio funcional.

Lavender ha postulado una teoría histogenética que combina varios de los conceptos anteriores.¹⁵ Propone que sustancias químicas liberadas en el endometrio ortotópico pueden estimular al mesénquima indiferenciado a sufrir transformación metaplásica en glándulas y estroma.

Etiología. Se considera que la frecuencia de la endometriosis en la población general es de alrededor de uno por ciento y que, cosa interesante, muestra una prevalencia siete veces mayor en pacientes que tienen familiares de primer grado afectados de endometriosis, en los que, como regla, es más grave dicha endometriosis, lo cual sugiere un patrón de transmisión poligénica multifactorial.¹⁶

Las teorías del transporte endometrial y de la metaplasia podrían considerarse como factores etiológicos primarios. Sin embargo, en el caso del transporte endometrial, supone que los homoinjertos de tejido endometrial tienen alta probabilidad de implantación y desarrollo, lo cual no es cierto. Igualmente, en el caso de la metaplasia, la mayoría de los investigadores considera que la irritación peritoneal asociada a la endometriosis es más bien efecto que causa de la enfermedad y que, además, en muchos casos ocurre en ausencia de endometriosis. Se debe pues aceptar que el tejido endometrial implantado de acuerdo con alguna de las teorías histogenéticas antes mencionadas, requiere de un proceso que favorezca la homeostasis, y por lo tanto, su desarrollo.

Una hipótesis interesante de la etiología de la endometriosis ha sido postulada recientemente por Konickx y colaboradores.¹⁷ Según estos autores, un tipo específico de anovulación, el folículo luteinizado no roto (FLNR) puede relacionarse etiológicamente con la endometriosis. Los autores citados postulan que las bajas concentraciones de estrógenos y progesterona en el líquido peritoneal, propias del FLNR, facilitan la implantación de células endometriales en la cavidad peritoneal, mientras que las altas concentraciones de aquellos esteroides, asociadas a la ovulación normal, impiden el desarrollo de endometriosis. Esta hipótesis se basa en los estudios de Brosens, Koninckx y Corvelyn,¹⁸ que indican que la frecuencia de FLNR en mujeres con endometriosis es mayor de 79 por ciento, y que las concentraciones peritoneales de estradiol y progesterona son significativamente inferiores en presencia de FLNR que en la ovulación normal. Otros investigadores han confirmado esta baja concentración de estradiol y progesterona en presencia de FLNR. Muchos otros autores, sin embargo, comunican frecuencias más bajas, que no exceden de 30 por ciento.^{19,20} Además, está aún por probarse que las concentraciones de estradiol y progesterona aso-

ciadas a la ovulación normal, impiden realmente la implantación de fragmentos endometriales.

De mucho interés son los estudios recientes que indican cambios en el sistema inmune en casos de endometriosis y que postulan una hipótesis inmunológica en la etiología de esta enfermedad. De acuerdo con estas investigaciones, la implantación o el rechazo de fragmentos endometriales ectópicos es función del sistema inmune. Los estudios de Dmowski, Steel y Baker en *Macacoccus rhesus* y en mujeres con endometriosis, demostraron francas alteraciones de los mecanismos de inmunidad celular en esta enfermedad.²¹ La implantación de fragmentos endometriales en situación ectópica ocurriría en presencia de una deficiencia inmune específica. La naturaleza de esta deficiencia no se conoce aún, pero su grado parece estar directamente relacionado con la gravedad de la endometriosis. Un defecto importante transmitido genéticamente debe estar asociado con una endometriosis mas extensa y con principio a edad temprana, mientras que una deficiencia inmune ligera sería más probablemente causa de endometriosis benigna, en edad más tardía. Las observaciones clínicas de extensas endometriosis en adolescentes y las lesiones mínimas en muchas mujeres perimenopáusicas, estarían de acuerdo con esta hipótesis.

Por último, González Gutiérrez²² distingue entre la llamada "endometriosis por implantación" y la que podría llamarse "endometriosis enfermedad". Esta última es considerada por este autor como un padecimiento general con síntomas y signos que aparecen en forma progresiva y en estrecha relación con la función ovárica, la cual se reconoce por la aparición del tejido endometrial ectópico, aunque en realidad se trata de un estado constitucional que existe desde antes de que se establezcan las placas y que continúa activo después de la desaparición de éstas. Constituye un estado especial dentro del estrogenismo persistente, del cual sería una de sus expresiones.

Referencias

1. DMOWSKI WP; COHEN MR; WILHEM JL: *Endometriosis and ovulatory failure: does it occur? Should ovulatory-stimulating agents be used?* Proc Simp Rec Adv in Endometriosis. Augusta, 1975.
2. SOULES MR; MALINAK LR; BURY R; POINDEXTER A: *Endometriosis and anovulation: A coexisting problem in the infertile female.* Am J Obstet Gynecol, 1976; 125:412.
3. OLIKER AJ; HARRIS AE: *Endometriosis of the bladder in a male patient.* J Urol, 1971; 106:858.
4. PINKERT TC; CATLOW CE; STRAUSS CR: *Endometriosis of the urinary bladder in a man with prostatic carcinoma.* Cancer, 1979; 43:1562.
5. RIDLEY JH: *The histogenesis of endometriosis. A review of facts and fancies.* Obstet Gynecol Surv, 1968; 23:1.

6. SAMPSON JA: *Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into peritoneal cavity*. Am J Obstet Gynecol, 1927; 14:422.
7. WATKINS RE: *The presence of endometrial cells in peritoneal fluid*, J Pacif Coast Soc Obst, 1937; 7:120.
8. KEETEL WC; STEIN RJ: *The viability of the cast-off menstrual endometrium*. Am J Obstet Gynecol, 1951; 61:440.
9. TE LINDE RW; SCOTT RB: *Experimental endometriosis*. Am J Obstet Gynecol, 1950; 60:1147.
10. SAMPSON JA: *Heterotopic or misplaced endometrial tissue*. Am J Obstet Gynecol, 1925; 10:640.
11. HALBAN J: *Hysteroadenosis metastatica. Die Lymphogenese der sog. Adenofibromatosis heterotopica*. Arch Gynaek, 1925; 124:457.
12. JAVERT CT: *Pathogenesis of endometriosis based on endometrial homeoplasia direct extension, exfoliation and implantation, lymphatic and hematogenous metastasis*. Cancer, 1949; 2:399.
13. MEYER R: *Ueber den Stand der Frage der Adenomyositis, Adenomyome im Allgemeinen und insbesondere ueber Adenomyositis seroepithelialis und Adenomyometritis sarcomatosa*. Zentralblt f Gynaek, 1919; 36:745.
14. NOVAK E: *Pelvic endometriosis*. Am J Obstet Gynecol, 1931; 23:826.
15. LAVENDER G: *Bone formation by induction. An experimental study*. Arch Clin Chir 1941; 202:497.
16. MALINAK LR; BUTTRAM VC; ELIAS S; SIMPSON JL: *Heritable aspects of endometriosis. II. Clinical characteristics of familial endometriosis*. Am J Obstet Gynecol, 1980; 137:332.
17. KONINCKX PR; IDE P; VANDENBROUKE W; BROSENS IA: *New aspects of the pathophysiology of endometriosis and associated infertility*. J. Reprod Med, 1980; 24:257.
18. BROSENS IA; KONINCKX PR; CORVELYN PA: *A study of plasma progesterone, oestradiol 17-β, prolactin and LH levels, and of the luteal phase appearance of the ovaries in patients with endometriosis and infertility*. Br J Obstet Gynaecol, 1978; 85:246.
19. DMOWSKY WP; RAO R; SCOMMEGNA A: *The luteinized unruptured follicle syndrome and endometriosis*. Fertil Steril, 1980; 33:30.
20. MARIK J; HULKA J: *Luteinized unruptured follicle syndrome. A subtle cause of infertility*. Fertil Steril, 1978; 29:270.
21. DMOWSKI WP; STEEL RW; BAKER GF: *Deficient cellular immunity in endometriosis*. Am J Obstet Gynecol, 1981; 14:377.
22. GONZALEZ GUTIERREZ JT: *Endometriosis externa y esterilidad*. En Alvarez Bravo A (ed): *Temas actuales de ginecología y obstetricia*. México, 1979. p 77.

V. TRATAMIENTO ACTUAL DE LA ENDOMETRIOSIS CON HORMONAS

EFRAIN VAZQUEZ-BENITEZ

Reconocido el hecho de que la endometriosis es un padecimiento en cuya etiopatogenia influye impor-

tantemente el estado hormonal de la paciente, pues sólo se ve en la época reproductiva de la mujer, y ya que es una de las manifestaciones clínicas coincidentes con estrogenismo persistente, es natural que se haya intentado y continuemos intentando su tratamiento por medio de hormonas y hormonoides que modifiquen el medio interno de la paciente y por este mecanismo permitan la resolución del padecimiento o, al menos, una disminución de su gravedad, que conduzca a una intervención quirúrgica más conservadora de la función reproductiva.

Dejando aparte los intentos iniciales de usar estrógenos a dosis progresivas, que fueron abandonados por ilógicos, o andrógenos, también abandonados por sus efectos colaterales, el tratamiento hormonal se consolidó, al demostrarse que las lesiones endometriósicas se reducían y aun desaparecían cuando se administraban estrógenos y progestágenos en forma simultánea, para remedar artificialmente lo que sucede en el embarazo, durante el cual las lesiones mejoran o curan.¹ La experiencia mundial con distintas combinaciones de este tipo es muy amplia y se le ha dado el nombre de "pseudociesis yatrógena".²

Por otro lado, los informes iniciales de Dmowski y colaboradores sobre los efectos benéficos del danazol, compuesto con efectos antigonadotrópicos,³ recibieron una buena acogida y también ha resultado un adecuado tratamiento, ampliamente difundido en el mundo. Los efectos atrofiantes de algunos compuestos progestacionales llevaron a su amplio empleo como tratamiento de la endometriosis y la experiencia en Europa y Sudamérica es favorable, sobre todo con gestrinona utilizada a dosis muy bajas.^{4,5} Más recientemente ha aparecido un número reducido de artículos sobre el uso de análogos de la GnRH (hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas), que inhibe, por la continuidad de su administración, la liberación pulsátil de dichas hormonas, produciendo con ello un estado de "pseudocastración yatrógena".^{6,7}

En el presente informe sólo se hará referencia a lo observado con el tratamiento con un régimen de pseudociesis en dos grupos de pacientes de la consulta privada y del Hospital Español, en quienes el padecimiento se encontraba en estadio I ó II de la clasificación de American Fertility Society en su versión original, comprobado por laparoscopia o al momento de la intervención quirúrgica, en las enfermas en quienes así se procedió, como tratamiento inicial.

Pacientes, materiales y métodos

Se incluyen para el estudio 70 pacientes con endometriosis, de las que el primer grupo a considerar³⁷ consultaban primordialmente por esterilidad primaria, en ausencia de otros factores que la ocasiona-

ran, en edades entre 26 y 38 años, y en las que el diagnóstico se comprobó por laparoscopia. Estas pacientes fueron tratadas médicamente en forma inicial y ulteriormente se sujetaron a cirugía, cuando el resultado no fue satisfactorio.

En el grupo sujeto primero a cirugía (33 pacientes) se incluyen algunas con endometriosis en estadio más avanzado, en las que la intervención fue motivada por la importancia de la sintomatología, independientemente de su estado reproductivo. La intervención consistió en la resección de las lesiones extirpables y la fulguración de los implantes peritoneales. Se considera como tratamiento "radical" la histerectomía con salpingo-ooforectomía bilateral. En 15 de ellas, que eran estériles, se hizo un tratamiento conservador y posteriormente se trataron con hormonas para completar el tratamiento, cuando se sospechó o comprobó que habían quedado lesiones residuales.

El tratamiento hormonal consistió en administrarles a ambos grupos de pacientes 2 mg de noretisterona con 100 mcg de mestranol diarios, a partir del primer día de la menstruación o del tercer día postoperatorio, en forma ininterrumpida, indicándoles aumentar la dosis al doble al aparecer cualquier sangrado genital, o al triple si el sangrado volvía a presentarse. No hubo necesidad de incrementar las dosis en mayor proporción y la amenorrea yatrógena se mantuvo durante seis meses. Al finalizar el estudio se valoraron nuevamente las pacientes para juzgar el resultado final en cuanto a la endometriosis y a un año para juzgar la resolución de la esterilidad.

Resultados

Los resultados obtenidos en el estudio se resumen en los Cuadros I y II, señalándose que se agrupan en conjunto sin hacer referencia a si el estadio evolutivo de la endometriosis era I ó II, porque no se vio diferencia que ameritara su separación.

Cuadro I
Pacientes tratadas médicamente en forma inicial

(2 mg de noretisterona + 100 mcg de mestranol en dosis ascendentes hasta 3 x) (N = 37)

	Núm. Casos
Mejoría subjetiva	31
Mejoría objetiva	29
Embarazos	13
Recaídas a un año	32
Requirieron operación	22

Cuadro II
Pacientes tratadas después de la operación por seis meses

(2 mg de noretisterona + 100 mcg de mestranol en dosis ascendentes hasta 3 x) (N = 33)

	Núm. casos
Cirugía "radical"	18
Cirugía conservadora	15
Mejoría subjetiva	28
Mejoría objetiva	30
Recaídas a un año	11/15
Embarazos	8/15

Discusión

Es claramente aparente de estos resultados, que concuerdan en sus lineamientos generales con los informados en la literatura mundial, que el tratamiento de la endometriosis con el procedimiento de la "pseudociesis yatrógena" ofrece perspectivas paliativas de gran utilidad, y que en algo más de la tercera parte de las pacientes proporciona una curación aparentemente definitiva. Debe señalarse, sin embargo, que los resultados globales no han satisfecho por completo las esperanzas que en el principio se puso en ellos y que en más de la mitad de los casos hay que recurrir a la terapéutica quirúrgica, de cuyas indicaciones primarias y modalidades no es del caso ocuparnos aquí. Será pues la juiciosa combinación y alternancia de ambos procedimientos la que mejor conduzca a resultados más satisfactorios.

La experiencia del autor con el danazol es mínima y no amerita mención especial, más que para señalar que las razones para ello han sido los informes sobre los efectos secundarios, mucho más marcados que con la pseudociesis medicamentosa, así como el elevado costo del medicamento y, sobre todo, el conocimiento de que en su metabolismo intermedio, se convierte en un esteroide muy parecido a la noretisterona, conforme ha sido informado por Hagenfelt.^{8,9} Siendo así, nos ha parecido innecesario recurrir a un medicamento con serios inconvenientes, cuando su mecanismo de acción es muy probablemente en el fondo del mismo tipo del que se logra con noretisterona-mestranol.

Se cifran esperanzas importantes en el uso de los análogos de la GnRH, pero por el momento no hemos tenido acceso a ellos y estamos en espera de experimentarlos de primera mano. Igualmente, en la literatura se encuentran informes muy favorables a la gestrinona, compuesto progestacional puro que a

dosis de 2 mg dos veces por semana, induce un importante grado de atrofia de las lesiones endometriósicas.⁴

Conclusiones

El tratamiento más accesible y más simplificado con resultados aceptables sigue siendo por ahora la "pseudociesis yatrógena", en primera instancia, y la intervención quirúrgica cuando aquélla no basta.

Referencias

1. KISTNER RW: *The treatment of endometriosis by inducing pseudopregnancy with ovarian hormones*. Fertil Steril, 1959; 10:539.
2. BARBIERI RL; KISTNER RW: *Hormonal therapy of endometriosis*. En Raynaud JP; Ojasoo T; Martini L (eds): *Medical management of endometriosis*. New York, Raven Press, 1984, p. 27.
3. DMOWSKI WP; SCHOLER HFL; MAHESH VB; GREENBLATT RB: *Danazol-a synthetic steroid derivative with interesting physiologic properties*. Fertil Steril, 1971; 22:9.
4. COUTINHO EM; HUSSON JM; AZADIAN-BOULANGER G: *Treatment of endometriosis with gestrinone-five years experience*. En *Op cit en* 2 p. 249.
5. AZADIAN-BOULANGER G; SECCHI J; TOURNEMINE C; SAKIZ VIGE P; HENRION R: *Hormonal activity profiles of drugs for endometriosis therapy*. En *Op cit en* 2 p. 125.
6. MELDRUM DR: *Management of endometriosis with gonadotropin-releasing hormone agonists*. Fertil Steril, 1985; 44:581.
7. CUTLER GB; HOFFMAN AR; SWERDLOFF RS; SANTEN RJ; MELDRUM DR; COMITE F: *Therapeutic applications of luteinizing-hormone-releasing hormone and its analogs*. Ann Intern Med, 1985; 102:643.
8. HAGENFELDT H: *Danazol. Introductory remarks*. Acta Obstet Ginecol Scand, 1984; Supl 123:87.
9. ROCK JA; GUZICK DS: *A comparison of danazol and conservative surgery for the treatment of infertility due to endometriosis*. En *Op cit en* 2 p. 41.

VI. EL NODULO MAMARIO COMO EXPRESION DE PROBLEMAS HORMONALES

JOSE ANTONIO SERENO-COLO*

En el desarrollo filogenético de los mamíferos, algunas glándulas apócrinas sudoríparas o sebáceas sufren un proceso evolutivo que da lugar a la formación de una estructura compleja denominada glándula mamaria. Esta estructura consta funda-

*Académico titular. Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital General "Dr. Miguel Silva", Secretaría de Salud, Morelia.

mentalmente de 15 a 20 lobulillos de forma piramidal, integrados a su vez por formaciones acinares que desembocan en un conducto excretor, que termina en la superficie del pezón. Tanto el tejido retromamario como la porción glandular están rodeadas por tejido adiposo distribuido en mayor o menor cantidad, contribuyendo a dar forma y volumen a la estructura. Una formación trabecular de bandas de tejido conjuntivo, los ligamentos de Cooper, fijan la glándula superficialmente a la piel y profundamente a las fascias musculares.¹

Durante la infancia y en ausencia de los estímulos hormonales, la glándula permanece quiescente. Una vez establecida la actividad endocrina del ovario y fundamentalmente bajo la acción del 17-beta estradiol se estimula el depósito de grasa, la proliferación del estroma y ocurre el crecimiento y el desarrollo del sistema ductal. Posteriormente, y en forma sinérgica con la progesterona, los estrógenos promueven el desarrollo de los acini glandulares y de los lóbulos.

A partir de la menarca la glándula mamaria participa de los cambios cíclicos de la función ovárica que se traducen en fenómenos de estimulación y regresión, en una forma semejante aunque menos notoria que lo que ocurre en el tejido endometrial.

En el período reproductivo, además de los estrógenos y la progesterona, otras muchas hormonas ejercen influencia sobre el tejido mamario. Tales son la prolactina, la hormona del crecimiento, la corticotropina, los andrógenos, la tiroxina y la insulina, culminando en el establecimiento de la función final del órgano que es la galactopoyesis y la lactancia.

Finalmente la ocitocina actuando sobre las mioepiteliofibrillas determina la eyección láctea.

Esta enumeración sucinta de las acciones de los principios humorales sobre la glándula mamaria justifica con razón que se le considere como el órgano efector endócrino más complejo de todos los que integran la economía.¹

Patogénesis de la enfermedad mamaria

Diversas alteraciones mamarias que requieren atención médica pueden clasificarse, en una forma muy general, en diversas categorías tomando en cuenta su diferente etiología. Podemos sintetizarlas en las siguientes:

- Ca. mamario.
- Padecimientos traumáticos o sus secuelas.
- Enfermedades inflamatorias o infecciones.
- Enfermedades consecutivas a trastornos hormonales.

Durante el contexto de este Simposio nos referiremos solamente a este último grupo.

Debemos aclarar que este grupo de problemas es el más frecuentemente encontrado en la práctica clínica y que muchas veces no se trata de alteraciones patológicas específicamente determinadas sino de condiciones que evocan una respuesta exagerada de los efectores de la glándula mamaria a los cambios fisiológicos que ocurren bajo determinadas circunstancias.

Debemos mencionar también que la nomenclatura médica usada para referirse a este grupo de problemas es muy disímbola, circunstancia que ha dado lugar a múltiples confusiones cuando se trata de integrar un cuadro patológico o un diagnóstico nosológico más preciso.

El nombre genérico con el que se designa a estos procedimientos es el de mastopatías hormonales, que tiende a substituir al de displasias mamarias.

Gischickter fue uno de los primeros en clasificar de acuerdo con su evolución a este padecimiento, en tres etapas:

- Mastodinia.
- Adenosis o enfermedad de Schimmelbusch.
- Enfermedad crónica quística o de Reclus.

El término de mastitis crónica quística leído en muchos reportes histopatológicos tiende a desecharse por su impropiedad y recientemente Greenblatt y colaboradores⁴ proponen y justifican el término de "enfermedad fibroquística de la mama" para hacer referencia a esta entidad patológica.

La enfermedad resulta de un imbalance entre los estrógenos y la progesterona o por una inadecuada respuesta de los efectores mamarios a los cambios hormonales que ocurren durante el ciclo menstrual o bajo diversas situaciones que alteran el equilibrio de las hormonas sexuales ováricas.

Debido a esta circunstancia habitual, Stout⁵ considera que más del 50% de todas las mujeres por arriba de los 30 años tienen alteraciones mamarias de origen hormonal que las afectan en mayor o menor grado.

De acuerdo con los cambios histológicos que van teniendo lugar paulatinamente en el tejido mamario, el padecimiento puede presentarse como:

- Hiperplasia glandular quística simple.
- Adenosis.
- Mastitis crónica quística con metaplasia apócrina.
- Papilomatosis intraductal.
- Fibroadenoma mamario.

Estos cambios histopatológicos no serían sino diferentes etapas evolutivas o características individuales de un solo padecimiento que cada vez encuentra más adeptos para denominarlo: "enfermedad fibroquística de la glándula mamaria".

Hechos experimentales que apoyan esta idea.

Algunos hechos experimentales apoyan la idea de considerar a la enfermedad fibroquística de la mama como una mastopatía hormonal. Conviene recordar que los hechos experimentales en especies inferiores no necesariamente representan evidencias confiables en la especie humana.

Se ha demostrado que la administración de estrógenos a cabras de corta edad produce proliferación y cambios papilomatosos del epitelio ductal así como dilatación alveolar.

Estos cambios mamarios pueden ser prevenidos con la administración de progesterona. Por otra parte, la administración de agentes progestacionales tales como la clormadinona o la medroxiprogesterona a estos mismos animales, puede inducir cambios hiperplásicos en las mioepiteliofibrillas o en las glándulas, y en algunas especies de perros se ha visto el desarrollo de neoplasias verdaderas. Existe la evidencia clínica de que grandes dosis de medroxiprogesterona por tiempo prolongado han sido inocuas en la especie humana.^{4,8}

En lo relativo a la prolactina, experimentalmente se han encontrado efectos paradójicos: en ciertas especies de ratas, la prolactina acelera el crecimiento de las neoplasias mamarias inducidas con agentes carcinogénicos tanto en condiciones normales o cuando el animal ha sido ooforectomizado, adrenalectomizado e hipofisectomizado.

Los estrógenos no inducen la tumorigénesis en estas condiciones. Cuando la prolactina se administra antes de la inducción experimental de la neoplasia, el tumor no se desarrolla.

En los humanos se ha observado que la administración cíclica de hormonales como los usados en las fórmulas contraceptivas, reduce la frecuencia de dolor y cambios nodulares en las mamas así como también la frecuencia de cáncer mamario. Esta aseveración, que contrasta notablemente con lo que hasta actualmente se creía, está fundamentada en las revisiones y publicaciones de numerosos autores, entre ellos: Geschiter y Hartman, Burch y Byrd, Hoover, Gray, Bland y Gambrell.^{3,7,1}

¿Qué es la enfermedad fibroquística de la mama?

La mastopatía hormonal o enfermedad fibroquística de la mama es una respuesta anormal y exagerada del tejido mamario a los estímulos cíclicos y cambiantes de las hormonas ováricas. Esta respuesta exagerada no está en relación con la tasa sanguínea hormonal en un momento dado, sino que varía notablemente más bien en relación con fenómenos de idiosincrasia personal o de respuesta específica de efectores.

De acuerdo con este concepto, si los estrógenos fisiológicamente favorecen el depósito de grasa y

producen la proliferación del estroma y el desarrollo y crecimiento del sistema ductal, la respuesta exagerada a este estímulo podría explicar satisfactoriamente el desarrollo en etapas sucesivas de cualquiera de las entidades que componen el cuadro de la mastopatía hormonal, a saber:

- Mastodinina
- Mazoplasia
- Displasia
- Enfermedad fibroquística
- Adenosis
- Adenosis esclerosante
- Metaplasia apócrina
- Papilomatosis intraductal
- Mastopatía crónica quística (Schimmelbusch)
- Enfermedad macroquística (Bluedomed Cyst, Bloodgood)
- Hiperplasia mioepitelial (Reclus)
- Fibroadenoma

Papel de las hormonas en la etiopatogenia

En relación a las acciones conocidas de los diferentes principios hormonales sobre la glándula mamaria femenina y que en un momento dado podrían intervenir como factores determinantes o cuadyuvantes de la enfermedad, mencionamos los siguientes hechos:

Los estrógenos, a concentración fisiológica, producen crecimiento del epitelio ductal y proliferación del estroma, y estimulan la secreción de prolactina. A dosis elevadas, los estrógenos inhiben la secreción de prolactina.

Los andrógenos estimulan las glándulas apócrinas y por este mecanismo algunos compuestos podrían determinar la metaplasia apócrina observada en algunas lesiones. Se ha demostrado que el líquido de aspiración de algunos quistes es rico en androstenediona y dehidroepiandrosterona. En otros casos se ha podido constatar que este líquido contiene estríol, prolactina y gonadotropina coriónica humana.

Se menciona que la prolactina, estimulante fisiológico de las mamas durante la lactancia, activa el desarrollo de los tumores mamarios incluyendo el cáncer, pero a la vez en cierta forma podría inhibir el desarrollo de las neoplasias ya que las multiparas tienen estadísticamente menos tumores que las nulíparas.^{10,4}

Cuadro clínico y diagnóstico

La mastopatía hormonal se caracteriza en las etapas iniciales por dolor y tensión mamaria más marcada en el período premenstrual, pero que más tarde puede continuar durante todo el ciclo. Posterior-

mente se añade el segundo elemento que es el aumento de volumen o nodularidad, que puede ser localizada, generalizada, unilateral o bilateral. En ocasiones el padecimiento puede ocasionar la formación de nódulos bien circunscritos, duros, móviles, indoloros, únicos o múltiples, unilaterales o bilaterales, que sugieren fuertemente la presencia de la forma fibroadenomatosa.⁴ Cuando el nódulo es blando y renitente y su volumen es cambiante, sugiere la presencia de una formación quística. La presencia de secreción serosa o serosanguinolenta a través del pezón es el dato característico del papiloma intraductal que habitualmente se localiza en la región subareolar y crece en sentido radial. Si se exprime la glándula en esta dirección generalmente se obtiene una gota de la secreción a través de un solo conductillo galactóforo, mientras que en la ectasia ductal la secreción varía en sus caracteres, frecuentemente es bilateral y sale a través de varios conductos en forma simultánea.

Todas estas lesiones, independientemente de su naturaleza, ocasionan hipertermia mamaria y emiten radiaciones infrarrojas, características que se aprovechan para el estudio de la termografía mamaria, ya que una placa con cristales de colesterol líquido cambia de coloración en la presencia de estas radiaciones infrarrojas. Este estudio, sin los peligros de las radiaciones ionizantes, permite detectar zonas tumorales benignas o malignas varios años antes de que puedan ser descubiertas por el examen clínico. Conviene recordar que un carcinoma mamario puede estar presente 6 a 8 años antes de que alcance 1 cm de diámetro y pueda ser descubierto clínicamente.^{4,7}

Mastopatía hormonal y cancer mamario

Se ha publicado que en los Estados Unidos una de cada doce mujeres padece cáncer mamario y cada año se descubren alrededor de 108 000 nuevos casos. Por otra parte, la mortalidad ocasionada por el cáncer mamario no ha sido mejorada en los últimos 40 años. Se acepta también que en lo relativo al cáncer mamario existe un aumento exponencial en su frecuencia a partir de la época reproductiva y en el período postmenopáusico.

Como los factores etiológicos continúan sin esclarecerse satisfactoriamente se prefiere hablar de factores de riesgo, y los que se mencionan en forma constante son:

- Mayor frecuencia después de los 30 años.
- Existencia de cáncer mamario familiar.
- Antecedente de cáncer mamario.
- Trastornos menstruales por exceso.
- Embarazos a edades avanzadas.
- Exposición a radiaciones ionizantes.
- Dieta rica en grasas.

- Obesidad.
- Antecedente de enfermedad fibroquística.

En forma más general se señalan:

- Factores demográficos.
- Factores antropométricos.
- Factores dietéticos.
- Alteraciones menstruales.
- Condiciones reproductivas.
- Hormonales.
- Factores genéticos.
- Historia de enfermedad mamaria benigna.

Warren afirma que el cáncer mamario es 4.5 más frecuente en enfermas que han sido "biopsiadas" por enfermedad fibroquística benigna y McMahon,⁹ en una muy extensa revisión de la literatura mundial, afirma que esta relación es de 2.64 en favor de la enfermedad fibroquística como antecedentes de cáncer mamario.^{2,9}

Prevención y tratamiento

La mastopatía hormonal es una enfermedad tributaria del tratamiento médico mientras no se desarrolle una tumoración bien diferenciada que debe extirparse para estudio histopatológico. Las lesiones tumorales con sospecha de malignidad deben extirparse y estudiarse histopatológicamente, de inmediato.

Dentro de las medidas preventivas, además del autoexamen mamario periódico y de la revisión médica, se debe evitar el sobrepeso y eliminar de la dieta algunas sustancias como las purinas y metilxantinas contenidas en el café, té y bebidas de cola.⁵

Varios tratamientos hormonales han sido usados en el control de la enfermedad fibroquística. La idea general a seguir es obtener una acción opuesta al estímulo estrogénico y así se han preconizado los andrógenos, que por sus efectos colaterales se han desechado. La progesterona y los progestágenos tienen indicaciones administrándose en la segunda mitad del ciclo, durante varios meses. Más recientemente los antigonadotrópicos, representados por el danazol, esteroide relacionando químicamente tan-

to con los andrógenos como con los progestágenos, es de uso común y con un régimen de 100 a 400 mg durante seis meses se obtienen resultados satisfactorios en cuanto al control del dolor y la desaparición de nódulos pequeños. Dentro de los efectos colaterales se señalan la amenorrea, los calambres musculares, la seborrea, los bochornos y ocasionalmente una leve hipertrichosis.

Otros compuestos de actividad antiestrogénica conocida como tamoxifen, han demostrado su eficacia.

Dentro de los fármacos usados más recientemente para el tratamiento de las mastopatías fibroquísticas se señala la bromoergocriptina: inicialmente indicada en los casos de hiperprolactinemia y amenorrea, recientemente se ha indicado en la enfermedad mamaria benigna hormonal. La justificación de su uso creemos que no está aún bien documentada, aunque se menciona que puede actuar directamente inhibiendo la respuesta mamaria o indirectamente mejorando cuantitativa o cualitativamente la secreción de estrógenos por el ovario.^{1,10}

Referencias

1. ANGELI A; BRADLOW HL; DOGLIOTTI L: *Endocrinology of cystic breast*. Raven Press, New York, 1983.
2. DAVIS HN; SIMONS M; DAVIS JB: *Cystic disease of the breast: relationship to carcinoma*. *Cancer*: 1964; 17:957-978.
3. GESCHITER CF; HARTMAN CG: *Mamary response to prolonged estrogenic stimulation in the monkey*. *Cancer*: 1959; 12:767.
4. GREENBLATT RB; SAMARAS C; VAZQUEZ JM; NEZATH C: *Fibrocystic disease of the breast**g *CI Obst Gynecol*, 1982; 25:365.
5. MINTON JP; FOECKING MK; WEBSTER DJ; MATTHEWS RH: *Response of fibrocystic disease to caffeine withdrawal and correlation of cyclic nucleotides with breast disease*. *Am J Obstet Gynec* 1979; 155:157-158.
6. MOREHEAD JR: *Anatomy and embriology of the breast*. *CI Obst Gynecool*, 1982; 25:353.
7. NATHANSON IT: *The relationship of hormones to diseases of the breast*. *Surgery*: 1944; 16:108-140.
8. SCWARTZ GF: *Benign neoplasma and inflamations of the breast*. *CI Obst Gynecol*, 1982; 25:373.
9. STOUT AP: *Human Cancer*. Philadelphia, Lea and Febiger, 1932.
10. TAYLOR HC Jr: *The endocrine aspects of chronic mastitis*. *Surg Gynec Obstet*. 1942; 74:326-342.