

Sesión del día 22 de enero de 1963

CICLOS ANOVULATORIOS Y ESTERILIDAD

L. POUS PUIGMACIA

Querer presentar una comunicación sobre "Ciclos anovulatorios (CAV) y Esterilidad" sería una pretensión, por mi parte, fuera de lugar, puesto que nuestros conocimientos en general corren parejos en el sentir unánime de la cuestión. Pocas innovaciones puedo manifestarles sobre la misma. Dentro lo poco que se sabe es camino trillado en su estado actual. Pero hay ciertas asperezas que dan la sensación que uno se pierde por este camino, principalmente en su etiología, diagnóstico y tratamiento.

Es en la estimación de estos resultados, propios y extraños, donde nos hemos podido dar cuenta de lo expuesto anteriormente. Es decir, no es que exista un desconocimiento de la materia, sino, más bien diría yo, un desbarajuste sobre la manera de enfocar el problema. Y éste es el motivo que nos ha impulsado a hablar de ello para darles a conocer cómo entendemos la cuestión y la experiencia que tenemos de la misma a través de un sentido eminentemente práctico adquirido tras una mesa de despacho y no a través de un centro de investigación como hubiera sido nuestro deseo.

Frente a una anovulación, lo primero que debemos determinar es si se trata de un verdadero CAV o por el contrario si es un fallo ovular transitorio, más o menos frecuente, intercalado dentro de un funcionalismo ovular perfecto.

Recordemos que la falta de ovulación se presenta muchas veces en los años cruciales de la vida sexual, pubertad y climaterio; durante la gestación y ciertas mujeres en período de lactación. Pero además, en otras, aparecen frecuentemente sin causa aparente que lo justifique; lo que ha hecho sospechar a determinados autores que puedan existir ciclos aluténicos fisiológicos, "a temporadas", como ocurre con el macaco durante los meses de verano.

Para que la falta de ovulación la podamos considerar como factor de esterilidad precisa que tenga lugar de una manera constante, ya que cuando así no sea todo éxito terapéutico que podamos atribuirnos carece de valor. Es falso. En pleno puritanismo científico sólo deberíamos aceptarlo cuando fallara persistentemente pero, como se comprende, en la práctica corriente no podemos llegar a tales extremos, limitándonos a considerarlos como tal si ellos se presentan cada tres meses como mínimo.

Como hemos dicho anteriormente nuestra pretensión es enfocar el problema desde un punto de vista práctico, lo que nos conduce a hablar de los CAV considerados como "corrientes"; no los casos poco frecuentes que se citan en la literatura como son los ciclos ovulatorios aluténicos o la luteinización del folículo sin ruptura ovular, con o sin secreción del mismo.

Las pruebas de ovulación a que recurrimos para determinarla son de las consideradas como pruebas indirectas, es decir, presencia de reacción progestacional en el órgano u órganos efectores. Usamos preferentemente la T. B., la B. de Endometrio y las Pruebas Rehológicas. Con la Filancia y cristalización permanente del moco; la B. End. realizada el 25 día del ciclo, sin la presencia de los fenómenos característicos de la fase secretoria (espinas conjuntivas, glucógeno en las glándulas, etc.) y la T. Basal persistentemente baja, monofásica, como corresponde a la fase proliferativa, nos damos por satisfechos. Además la concordancia que existe entre los resultados de la T. B. y la B. End., que hemos comprobado reiteradamente, nos exime de repetir ésta cada mes reservándola solamente para los casos que tengamos dudas sobre un posible éxito terapéutico. Alguna que otra vez hacemos uso del Dosaje de Pregnanadiol, y si el proceso es tan dudoso recurrimos a todos los medios a nuestro alcance para aclarar el diagnóstico. Pero repito, con los tres métodos citados nos damos por satisfechos.

Cerciorados que estamos delante de un verdadero CAV pasamos a la segunda fase de la exploración: Posible etiología del mismo y grado de insuficiencia en que se encuentra el ovario como órgano efector.

El problema de la ovulación es un problema muy complejo y no debemos engañarnos que aún está lejos de estar dilucidado. Pero los conocimientos que hoy en día tenemos de la misma permite abordarlo con más facilidad como hasta la fecha no habíamos conseguido. Precisa, por tanto, que aunque sea esquemáticamente expongamos el concepto que en la actualidad tenemos de ella. Nos ayudará dentro lo posible, indagar en su etiología y con ello intentar un tratamiento adecuado. No comprendemos cómo puede hacerse de otra manera; si así no fuere nos daría la sensación que intentamos curar un aborto sin explorar las causas que lo determinan o, por ejemplo, dar una aspirina a una mujer afecta de cefaleas, sin saber el origen de las mismas.

La presencia de la ovulación está condicionada por el acoplamiento hipófiso-ovárico en relación con sus conexiones córtico-hipotalámicas. Por tanto, dos mecanismos entran en juego:

A) Mecanismo endocrino o interacción hipófiso-ovárica.

B) Mecanismo nervioso-vegetativo del sistema endocrino, con el sistema córtico-hipotalámico. Veámoslo:

A) Quizás uno de los principios más importantes que condicionan el funcionalismo endocrino, "el mecanismo de excitación y frenaje de las glándulas, que permite mantener el equilibrio normal de sus secreciones", está expresado por este binomio hipófisis-ovario por su condición de doble secreción: estrógenos-progesterona por un lado, gonadotrofinas foliculo-estimulantes, luteínica y luteotrófica por otro. Su correlación debe ser tan equilibrada y armónica que, gracias a ella, se perpetúa la especie.

Según los últimos conocimientos que de ella tenemos los hechos parecen desarrollarse de la siguiente manera: La acción de la hormona FSH determina el desarrollo y maduración de los folículos ováricos al excitar el crecimiento de las células de la granulosa, no su secreción, puesto que carece de influencia sobre la producción de la hormona folicular. La hormona LH, secretada ya continuamente desde la primera fase del ciclo, conduce a la estimulación de las células intersticiales, que se traduce por un aumento persistente y progresivo en la secreción de estrógenos, los cuales al acumularse actúan sobre la hipófisis de dos maneras distintas: frenando la secreción de la hormona FSH y excitando la secreción de la LH lo cual conduce a la ovulación, que tiene lugar cuando la relación FSH/LH alcanza un determinado equilibrio.

Estos fenómenos se ven además potencializados por la acción conjunta de otras hormonas (tiroides, suprarrenal, etc.) y cuyo funcionalismo a través de sus secreciones (tiroidina, andrógenos, progesterona, etc.) juega su papel en el determinismo de la misma.

La continuación del ciclo con la serie de fenómenos que lo regularizan hasta llegar a la menstruación, exponerlos aquí estaría fuera de lugar.

B) Esta correlación hipófiso-ovárica, de ritmo cíclico, depende de sus conexiones con el sistema córtico-hipotalámico, y en la actualidad es un hecho tan evidente que hoy en día se habla de un sistema hipófiso-hipotalámico como unidad funcional e indivisible y del cual dependen la mayoría de los fenómenos que afectan el sistema hormonal que acabamos de citar.

Dejando de lado todos los hechos experimentales y clínicos que sirven de base para el estudio de esta cuestión, actualmente se admite que existen unos mediadores químicos de naturaleza desconocida (entre los cuales se cuentan sustancias adrenérgicas y colinérgicas, incluso la propia oxitocina) producidos en los núcleos hipotalámicos, los cuales pasando por el sistema porta-diencefálico irían a excitar la secreción gonadostimulantes, en particular la hormona LH. El estímulo de estos núcleos hipotalámicos serían los propios esteroides sexuales, principalmente la foliculina, y también quizás ciertos estímulos nerviosos reflejos, de la misma manera como lo hacen los estímulos nerviosos periféricos en los animales de ovulación provocada.

El papel de estos mediadores químicos no es tan hipotético como a simple vista parece. Se ha comprobado que aplicando acetilcolina o prostigmina, adrenalina o histamina a nivel de la hipófisis o del hipotálamo respectivamente la ovulación se produce. En cambio, la atropina y los anti-histamínicos, aplicados en las mismas condiciones la anulan. Es decir, que aunque sea con reservas, la relación neurohumoral hipófiso-endocrina debemos aceptarla, como debemos aceptar la existencia de un reflejo sobre la actividad gonadotropa hipofisaria a través de hipotálamo y cuyo origen estaría en el útero.

Por último el hipotálamo por su parte está en relación con el sistema nervioso central y vegetativo, por sus conexiones con la corteza y el sistema límbico, como lo demuestra la inhibición de la ovulación por los neurolépticos, los trastornos psicógenos, emocionales, etc.

Es decir, todas las funciones hormonales de la hipófisis están condicionadas bajo el control neuro-humoral de los centros hipotalámicos, directa o indirectamente, y éstos, a su vez, con los centros superiores; lo que nos lleva a la conclusión que lo que regula las funciones de la vida sexual, en nuestro caso la ovulación, es el bloque hipófiso-hipotalámico, y cuya afectación impide al ovario ser estimulado eficientemente por la función gonadotropa. Y aunque son muchas las causas de anovulación que escapan a las investigaciones más completas, nosotros hoy por hoy interpretamos los CAV como un fallo de uno de los dos factores que pueden contribuir a ella:

1.º Factor estimulante o sistema hipófiso-hipotalámico.

2.º Factor eferente o gonadal.

Veamos cuáles pueden ser las causas que pueden oponerse a este complicado mecanismo:

1.º FACTOR NEURO-HIPOFISARIO. — Dejando aparte la gran patología encefalo-hipofisaria, puesto que la mayoría de estos grandes síndromes consultan por su cuadro clínico, no por su esterilidad (encefalitis o sus secuelas, gliomas ópticos, adenoma cromóforo, acromegalia, gigantismos o enanismos, etc.), el factor primario más frecuente con que podemos encontrar es el trastorno hipofisario funcional, global o electivo. Este trastorno puede afectar a la producción de ambas hormonas; o bien tratarse de una hipersecreción de la FSH = a hipermaduración folicular, irregular, sin ruptura; o bien de una hipersecreción de la HL = a la luteinización precoz de la teca con atresia del folículo que no llega a madurar.

Pero al lado de estas insuficiencias del propio sistema hipófiso-hipotalámico, al que incluso podríamos añadir el cuadro de la anorexia mental, hoy en día relacionado con una inhibición cortical del factor HL (amenorrea hipotalámica de Reinfenstein), la mayoría de los trastornos en la producción gonadotropa son de tipo secundario.

De este grupo ocupan el primer lugar las endocrinopatías extrahipofisarias por sus conocidas interacciones glandulares en el funcionamiento gonadal, y las cuales deben ser investigadas sistemáticamente cuando no aparece la causa de la anovulación. Destacamos entre ellas por su importancia:

a) *La función tiroidea.* — Particularmente en su forma hipofuncional. Rarísimamente vemos casos en que un hipertiroidismo haga fracasar una ovulación y así lo hemos comprobado en cinco casos, casuística escasa, pero bien estudiados en el departamento de Endocrinología de nuestro servicio. En cambio el hipotiroidismo, es más frecuente, no tanto como muchos pretenden encontrar; y aunque es distinta la manera como se explican el fenómeno los diversos autores que se han dedicado a la cuestión, todos coinciden en que es la insuficiencia de la hormona tiroidea la que induce a la falta de luteinización del ciclo, exista un hipo o hiperestronismo.

Lo que llama la atención es que no precisan grandes defectos funcionantes de la glándula para que la ovulación no tenga lugar; es precisamente en los hipotiroidismos ligeros o en los denominados estados hipometabólicos (interpretando como tal un defecto de los tejidos efectores periféricos en la utilización de la hormona tiroidea, ante una posible normalidad en la secreción de la misma), cuando aquélla no se presenta.

b) *La función suprarrenal.* — El representante genuino de la suprarrenal como causante de déficit ovulatorio es el síndrome adreno genital, aun en sus formas más larvadas, motivando la inhibición de la secreción gonadotropa ante un exceso de producción androgénica.

La causa, probablemente genética, por la que se llega a esta consecuencia está basada en una posible alteración en la síntesis del colesterol por deficiencia de los sistemas fermentativos correspondientes, que no permiten, por bloqueo en uno de los eslabones de su cadena metabólica, se llegue al final de la misma, la transformación en cortisona; sustancia frenadora de la hipófisis en el sector productor de la ACTH. Liberada esta hormona sin freno origina un desequilibrio hormonal glucocorticoides-androcorticoides a favor de estos últimos, los cuales a su vez circulando en cantidades exageradas, inhiben la producción de las hormonas gonadotropas del lóbulo anterior con lo cual la ovulación no tiene lugar.

2.º **FACTORES PSICO-NEURÓGENOS.** — Son indiscutibles. El papel que las emociones y angustias prolongadas juegan en la génesis de los CAV no puede negarse. Es una entidad funcional que vemos con frecuencia. El shock psiconeurógeno consigue la paralización de la maduración y rotura ovárica a través de las conexiones hipofisarias; por un lado, con la región infundíbulo tuberiana-hipotálamo; por su inervación por el ganglio superior del simpático por otro.

Estas influencias psicógenas pueden manifestarse bien en forma aguda, por ejemplo: casos de terror, angustia, miedo, etc. (los estudios de STIEVE son bien demostrativos); bien en forma crónica, y en este caso podría tratarse de un verdadero cuadro psicósomático que caería de lleno dentro del campo de la psiquiatría. Un ejemplo de ello lo tenemos en las neurosis que presentan ciertas mujeres por el mismo hecho de no tener descendencia y, su curación, con la adopción de un hijo. Al cesar su tensión psíquica curan de su esterilidad.

Debemos confesar con sinceridad que este factor no lo valorizamos en mucho, por considerar que su presencia es transitoria y que la mayoría curan solos al cesar la causa, exceptuando los casos de franca neurosis, que "gustosos" trasladamos al psicoanalista.

3.º FACTORES CLIMÁTICOS. — El papel de las influencias climáticas sobre la hipófisis tampoco es dudosa. Todos hemos vivido casos evidentes de modificaciones del ritmo menstrual con motivo de un viaje, cambio de ambiente o una amenorrea persistente al cambiar del lugar habitual de su residencia (internados en el extranjero, muchachas de servicio, esposas de funcionarios, etc.) y muchas de las cuales no vuelven a normalizar sus reglas hasta el regreso a su clima natal. Muchos componentes pueden influir sobre este factor y, aunque la mujer está emancipada en gran escala del mundo de las sensaciones, debemos reconocer que algún valor tendrá la temperatura, presión atmosférica, luz, clima, etc. Como se comprende por lo dicho su valor es relativo.

4.º REFLEJO GÉNITO-HIPOFISARIO. — Si bien en algunos animales de ovulación provocada ésta es desencadenada por el coito gracias al llamado reflejo génito hipofisario, el cual actuaría a través del hipotálamo, en la mujer, aun admitiendo que se pueda presentar en alguna ocasión, dudamos pueda tener importancia. La ovulación se presenta espontáneamente, sin necesidad del estímulo coital. Pero por el hecho de haber conseguido provocar o adelantar una ovulación mediante ciertas exploraciones (histerometría, insuflación, H. S. G., etc.) hace que lo citemos también como factor determinante, más por sus efectos terapéuticos que por su valor etiológico.

B) FACTORES OVÁRICOS. — a) *Enfermedades orgánicas.* — Juegan un papel relativamente escaso en el determinismo de la anovulación. La lesión tiene que ser bilateral y muy extensa para que ésta se presente. Una décima parte del parénquima ovárico que quede sana, es suficiente para que las correlaciones hipófiso-ováricas se mantengan normales. Quiero hacer mención que esta inalterabilidad funcional se mantiene mientras estos ovarios no sean tratados quirúrgicamente; hemos comprobado más

de una vez que, la extirpación de un ovario "enfermo" acompañada de la resección de una parte del otro, ha dado lugar al desarrollo "por compensación", de verdaderos quistes de la zona restante y, que no se han producido, si hemos podido respetar un fragmento del ovario extirpado. De ahí nuestra cautela en cirugía funcional; preferimos vaciar un quiste, por ejemplo, y explorar si queda algo de tejido noble que pueda salvarse, antes que extirparlo totalmente aunque esto resulte más fácil y placentero.

En este grupo podemos citar los tumores y lesiones quísticas bilaterales, sea por destrucción total del tejido, sea por compresión del que reste sano al quedar inhibido su funcionamiento. También ciertos quistes de ovario unilaterales pueden alterar el funcionalismo del sano, probablemente por mecanismo reflejo.

Todos conocemos la manera de actuar de los tumores funcionantes del ovario: Granulomas y tecomas; arrenblastomas y luteomas: Inhibición de la hipófisis y bloqueo de la ovulación. Y lo mismo podríamos decir de los quistes foliculares sin rotura, con hiperproducción estrogénica e hiperplasia quístico glandular del endometrio; y los quistes luteínicos con luteinización de los mismos sin ovulación, y con síntomas de pseudogravidez y endometrio deciduíforme.

Incluimos también en este grupo los ovarios polimicroquísticos bilaterales, que aunque en principio su origen pueda atribuirse a un trastorno puramente funcional, secundariamente aparece una esclerosis de la cortical que hace imposible la rotura folicular. Su patogenia aún no está bien determinada. Y dentro de la esclerosis cortical podemos añadir el ovario anéxico en la que, también por fibrosis, se ve impedida la puesta ovular.

La endometriosis ovárica la mayoría de las veces cursa con ciclos bifásicos pero, alguna que otra vez, pueden observarse curvas monofásicas. Es de suponer que la esterilidad, lo mismo que la propia endometriosis, deben ser consecuencia del hiperfolliculinismo habitual.

Debemos recordar también las lesiones ováricas producidas por agentes físicos a dosis fuertes y prolongadas, que es posible observar no sólo en pacientes que han sido tratadas por estos medios, sino incluso entre el personal auxiliar que trabaja en gabinetes radiológicos.

b) *Trastornos funcionales.* — La mayoría de los CAV de origen ovárico son de naturaleza funcional, sea del propio ovario, sea del eje hipófiso-talámico o de ambos a la vez. Por tanto todas las insuficiencias ováricas, desde las congénitas hasta las premenopáusicas, las podemos interpretar como una deficiencia en la producción hormonal de un folículo no capacitado para excitar la producción de las gonadotrofinas correspondientes. Son las insuficiencias de grado superior, consecuencias de una debilidad ovárica que va desde la Agenesia (en el sentido figurado de la palabra, puesto que si no hay ovarios no puede haber ovulación) hasta el ovario infantil e hipoplásico, sin o con escasa producción hormonal, manifestaciones

clínicas evidentes y de difícil curación. Pero al lado de estas insuficiencias de segundo grado, podemos encontrarnos con el mismo cuadro sin que ésta sea tan manifiesta; e incluso al contrario: Observar en el ovario distintos grados de maduración folicular hasta llegar a la persistencia del foliculo el cual por excesiva maduración sufre la transformación quística.

Es decir, que si bien la insuficiencia estrogénica por debilidad congénita o adquirida conduce a la falta de estimulación hormonal recíproca, el exceso de la misma conduce a la anovulación por inhibición en la producción de la hormona LH y por tanto a la supresión de la rotura folicular por exceso de producción.

Por último podríamos incluir en este grupo la llamada primacia ovular, aceptada por MEYER y STRASSMANN y seguida por otros (WEED y COLLINS; RUNGE y MORICARD, y entre nosotros por el Prof. NUBIOLA). La muerte ovular, antes de alcanzar la madurez, conduciría a la falta de desarrollo del foliculo y con ello a la aparición del CAV.

C) FACTORES GENERALES. — Al lado de las diferentes causas de anovulación que acabamos de citar no debemos olvidar otras de orden general, que aun sin ser de la importancia que hemos dado a las anteriores, tienen un valor, nada despreciable, en determinados momentos. Entre ellas deberíamos citar a:

a) *Estados de desnutrición*, sea por carencia proteica, al efectuar la síntesis de las hormonas hipofisarias, sea por carencia lípica al hacerlo en la síntesis de las hormonas esteroides.

b) Las *hipovitaminosis*, poco frecuentes en nuestro país, en particular la E, tan ligada a estos trastornos, dada su abundancia entre los alimentos más corrientes.

c) Las *infecciones generales o locales* (éstas muy raras).

d) Las *intoxicaciones*, profesionales o adquiridas.

e) Ciertas *enfermedades orgánicas*, por ejemplo la cirrosis etílica.

f) La *obesidad o caquexia*, como trastornos de origen endógeno, etc.

g) Para terminar nos permitimos transcribir un párrafo de BEDOYA y con el cual estamos completamente de acuerdo. "Sin que podamos basarnos en argumentos firmes, estamos convencidos de que las exigencias de la vida moderna para la mujer, el trabajo en fábricas, talleres y oficinas; la vida en habitaciones mal ventiladas y soleadas de las grandes ciudades y todo lo que significa volver la espalda a un más íntimo contacto con la naturaleza y el cosmos, ejerce un notable impulso sobre la función genital. Aparte de otros factores no es aventurado suponer que éste sea uno importante entre los causantes de despoblación de los países civilizados".

DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO. — Comprobada la existencia de CAV, esbozada su posible etiología y con el convencimiento absoluto de que muchos

de ellos no los podremos discernir, pasamos al estudio más completo posible, clínico y hormonal, para determinar el grado de insuficiencia que puede cursar el órgano efector y la posible participación de otras glándulas, enfermedades o afecciones, que puedan tener una influencia sobre el ciclo genital.

Nuestra marcha exploratoria es como sigue: Nos consulta una mujer estéril porque nunca ha tenido la regla; porque presenta baches amenorreicos o trastornos menstruales de tipo deficitario; o porque después de un tiempo más o menos largo con funcionalismo normal, inclusive con partos, deja de reglar.

En las primeras hacemos un detenido examen de su constitución y de los C. S. S. A veces el solo examen físico nos permite valorar si hay ausencia o no de actividad estrogénica. En las que han menstruado o tenido hijos este examen debe realizarse también puesto que es posible una regresión de los caracteres morfológicos, que nos indica el cese de la función ovárica. Enfocamos nuestras miras hacia un posible trastorno endocrino u otras enfermedades aparentes, crónicas o insospechadas. Interrogamos sobre posibles intervenciones quirúrgicas o físicas, trastornos psíquicos (emocionales, ambientales, carenciales, etc.). Exploramos cualquier anomalía genital acentuada. Y cuando con esto no llegamos al diagnóstico de la causa recurrimos a las pruebas funcionales hormonales para determinarla puesto que ellas nos permitirán demostrar el grado de insuficiencia del órgano efector; la probable localización del órgano afectado y una posible acción terapéutica. En el cuadro 1, exponemos nuestra manera de actuar y la pauta que seguimos, según los resultados que vayamos obteniendo.

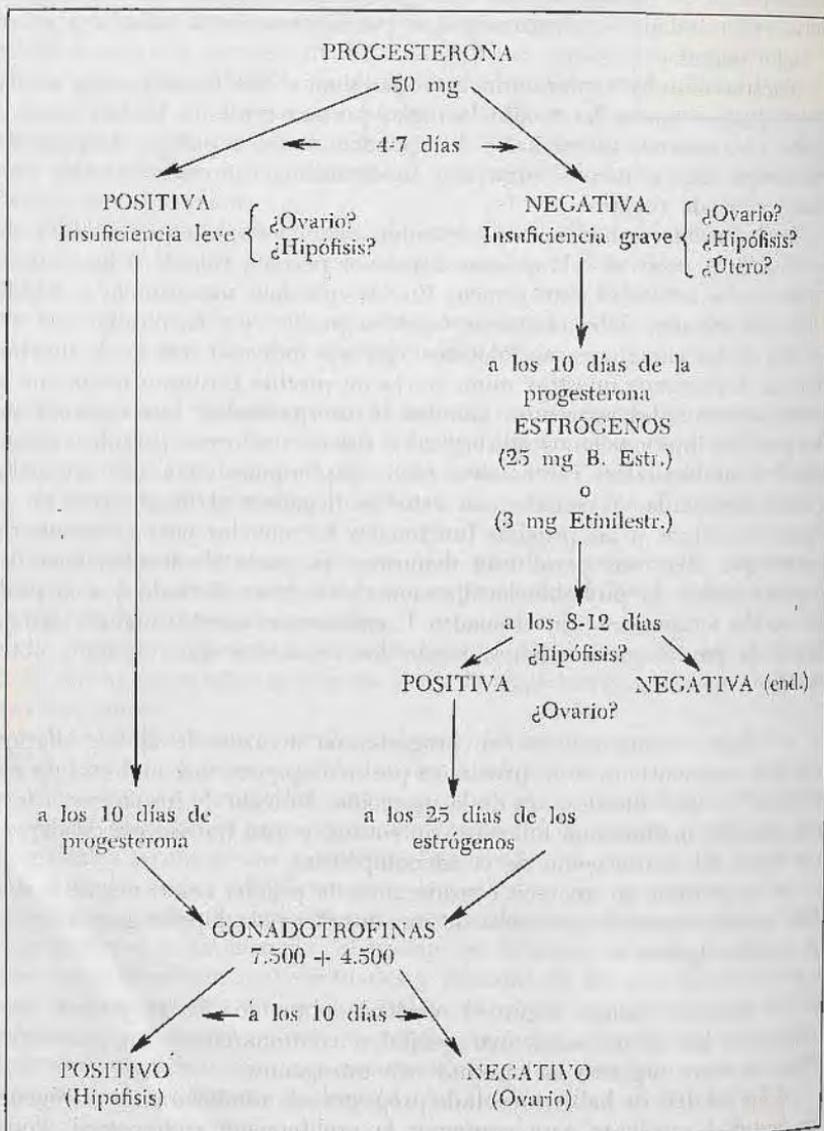
1.ª Fase. — Empezamos con progesterona a razón de 25 mg diarios, dos días consecutivos. Si la prueba es positiva aparece una metrorragia entre el 4.º y el 8.º día después de la inyección. Se trata de insuficiencia leve con alterada maduración folicular, sin rotura, y este fracaso puede depender tanto del ovario como de la adenohipofisis.

Si la pérdida no aparece consideramos la prueba como negativa y el fallo puede depender asimismo de una insuficiencia hipofisogonadal pero de carácter grave.

2.ª Fase. — Variará según el resultado obtenido. En el primer caso, eliminadas las otras causas extragenitales, continuaremos con gonadotrofinas; en caso negativo lo hacemos con estrógenos.

A los 10 días de haber inyectado progesterona administramos estrógenos en cantidad suficiente para conseguir la proliferación endometrial. Podemos hacerlo de tres maneras distintas: 1.º, a base de B. de Estradiol a razón de 5 mg cada tres días hasta totalizar 25 mg; 2.º, inyección cada 5 días

CUADRO 1



de 10 mg de estrógenos Depot hasta 30 mg, y 3.º, 0,15 mg de Etinilestradiol, vía oral, hasta totalizar una dosis de 3 mg. En la actualidad también se emplean los estrógenos conjugados equinos a dosis de 1,25 mg dos veces por día y durante 3 semanas.

Alcanzada la dosis deseada esperamos 8 ó 10 días. Si la prueba es positiva aparece una metrorragia por desmoronamiento de la mucosa proliferada, lo que demuestra que no había suficientes estrógenos orgánicos para producir la maduración folicular debido a una alteración deficitaria del eje hipófiso-ovárico y corresponde a una insuficiencia grave o de segundo orden. En caso negativo es el endometrio que no estará capacitado para reaccionar ante el estímulo estrogénico y por tanto la esterilidad será de origen uterino.

3.ª Fase. — Reaccionada la prueba en sentido positivo cabe preguntarnos cuál es el órgano que falla: ¿el ovario?, ¿el eje diencefalohipofisario?

El diagnóstico hormonal en esta tercera fase suele hacerse con gonadotrofinas cuya técnica es la siguiente: 10 días después de la positividad de la prueba, en el caso de la progesterona, 25 días después en caso de los estrógenos, se inyectan 1.500 U. I. de gonadotrofina sérica durante 5 días (en total 7.500 U. I.) y seguidamente lo hacemos con gonadotrofina coriónica a razón de 1.500 U. I. tres días consecutivos (en total 4.500 U. I.). Esperamos diez días pasados los cuales debe aparecer una metrorragia si la prueba es positiva; sin resultado si la prueba es negativa. En el primer caso se demuestra que hay una insuficiencia gonadotrópica que no permite al ovario llegar a estimularse; en el segundo, es la gónada la que no responde a los estímulos hipófiso-talámicos.

Teóricamente la prueba con gonadotrofinas es magnífica, pero prácticamente nosotros sentimos poca simpatía por ella. Es una prueba cara. Las dosificaciones no son exactas y por tanto las reacciones no son siempre las mismas. Hay diversidad de hormonas y múltiples preparados cuyas fuentes de obtención son distintas, así como su poder antigénico. Por eso sin ser grandes partidarios de las dosificaciones hormonales creemos que en estos casos tienen su verdadera aplicación. Dosis mayores de 50 unidades ratón demuestran una posible insuficiencia ovárica; inferiores a 10 U. ratón confirman que el fallo es hipofisario.

Considerando la importancia que tiene el grado de insuficiencia, intentamos potencializar su diagnóstico mediante la biopsia de endometrio de la cual ya hemos hablado anteriormente y la colpocitología. Mucho variará el pronóstico con un extendido vaginal de acusado trofismo, del que se presenta con células intermediarias y profundas, como es el caso del hipotrófico o del francamente atrófico con más acusado predominio de células profundas; característicos ambos de la insuficiencia grave. Intentamos hacer más comprensible lo anteriormente expuesto esquematizándolo en el cuadro 2.

CUADRO 2

CAUSA	GRADO		Primarios	Secundarios	C. S. S.	Pruebas hormonales			B. END.	Glucógeno váxinal	Coido Gitoloxía	Temp. Basal	Dosif hormonales		
	LEVE	GRAVE				Prog.	Estr.	Con.					Prog.	Estr.	Con.
OVARICA	→		×	×	< : N	-	+	-	prolif.	-	Hipo. N	monof.	0	<N>	N
		→	×	×	0 : <	-	-	+	atróf.	-	atróf.	monof.	0	0	N : >
HIPOFISARIA	→		×	×	< : N	+	-	+	prolif. escasa	-	Hipo	monof.	0	0	>
		→	×	×	0 : N	-	+	+	atróf.	-	atróf.	monof.	0	0	>

× POCO FRECUENTE
 × FRECUENTE
 0 NULO
 < ESCASO

N NORMAL
 > ABUNDANTE
 + POSITIVO
 - NEGATIVO

Comprobado el grado de insuficiencia ovárica y diagnosticado el CAV nos corresponde determinar si pueden ser otras las glándulas que interfieren en la maduración y rotura folicular, destacando por su influencia la tiroides y las suprarrenales.

TIROIDES. — Hemos insinuado que la responsabilidad del Hipertiroidismo es prácticamente nula. En cambio los casos de hipofunción leve son más corrientes. Dos formas clínicas debemos distinguir en este grupo: el hipotiroidismo clásico y el llamado síndrome hipometabólico.

Para su valoración y diferenciación utilizamos en la actualidad las pruebas siguientes: metabolismo basal con cifras inferiores a -15 ; la dosificación del colesterol en sangre; la curva de tolerancia a la glucosa por lo íntimamente que está ligado el metabolismo de los hidratos de carbono con el tiroides; la determinación del yodo proteico, de alta sensibilidad y con cifras inferiores a -50 gammas ($1 \text{ gamma} = 0,001$); y la captación del yodo radiactivo, aunque esta prueba no la usamos por dificultades técnicas y económicas; además su verdadero objetivo es registrar la sospecha de la hiperfunción tiroidea. Pero sí que usamos y prodigamos el uso del tratamiento de prueba que en los casos de hipometabolismo cobra un gran valor. Compendiamos en el cuadro 3, las pruebas citadas con los resultados que hoy se aceptan para diferenciarlos.

CUADRO 3

	Hipotiroidismo	Hipometabolismo
Metabolismo basal	Disminuido	Normal
Colesterinemia	Aumentada	Normal
Curva glicémica	Plana	Normal-plana
Yodo proteico	Disminuido	Aumentada
Captación yodo radiactivo	Disminuido	Normal

La primera columna refleja la manifestación del hipotiroidismo clásico, con sus descensos en el metabolismo basal, yodo proteico y captación del yodo radiactivo; una curva a la tolerancia de la glucosa plana y un aumento del colesterol en sangre circulante. En la segunda todos sus componentes son normales, excepto la colesrerina que se mantiene aumentada, mientras las demás pruebas contienen inalterables; lo que junto a su cuadro clínico es lo que más influye para su diagnóstico.

SUPRARENALES. — Aunque en clínica nos podemos encontrar con el franco síndrome adrenogenital, hirsutismo de tipo masculino, amenorrea,

clitoris hipertrófico, 17-cetosteroides aumentados y, con gran frecuencia cantidades de pregnandiól y pregnantriól, lo más frecuente es que sean los casos larvados los que veamos, o "sospechemos", más corrientemente; que al relacionarlos con el trastorno ovular nos hace pensar en una posible hiperfunción suprarrenal. El diagnóstico sólo puede hacerse con un dosaje sistemático de los 17-cetosteroides o mediante tratamiento de prueba que en caso de éxito demostraría el restablecimiento de la función cíclica.

Prueba de los estrógenos conjugados equinos intravenosos. — Comprobada que la existencia de los CAV de carácter leve no corresponden a un disfuncionalismo tiroideo-suprarrenal, recurrimos a la prueba de Kuppermann, que nos sirve para determinar si el fallo ovular es debido, o no, a una patología orgánica del ovario. Consiste en administrar por vía endovenosa 20 mg de estrógenos conjugados equinos con la pretensión de provocar la rotura folicular, la cual debe tener lugar 24 horas después de la inyección, posteriormente comprobada mediante T^a. B., gestación o regla.

Recordemos la radiografía de la silla turca para completar un posible diagnóstico hipofisario, para nosotros de escaso interés por la poca luz que aporta al problema.

Por último debemos profundizar, dentro de nuestras posibilidades, en el estudio psicosomático de la mujer que, aunque en los casos graves con verdadero fondo psiconeurótico, es mejor se haga cargo un psiquiatra; por nuestra parte, al referirnos a casos leves, debemos tener mucho tacto y cautela puesto que existen ligeros trastornos, sin importancia, que en mujeres lábiles son supervalorizados dando un verdadero cuadro de neurosis.

TRATAMIENTO. — Ciertas primicias deben ser consideradas antes de empezar todo tratamiento:

- 1.º Seguridad que se trata de un verdadero CAV.
- 2.º Un CAV no necesita de tratamiento siempre que no tenga una trascendencia particular para la mujer, en nuestro caso su ansia maternal.
- 3.º Que la edad de la mujer no sobrepase los 38 años excepto que su matrimonio sea reciente.
- 4.º Aun sabiendo cuán difícil resulta llegar a la etiología del proceso, el tratamiento será causal, dentro de lo posible.
- 5.º No administrar hormonas de ninguna clase si la clínica o el laboratorio no demuestran la necesidad de emplearlas. Reconociendo que a veces se puede cosechar alguna satisfacción en la mayoría de los casos resulta contraproducente, caro, y complica aún más el cuadro establecido.
- 6.º El único test verdaderamente capaz de demostrar la eficacia de un tratamiento es el logro de una gestación.

Expuestas estas consideraciones empezamos con el

a) **TRATAMIENTO GENERAL O DE PEQUEÑA CUANTÍA.** — 1.º CAV de ori-

gen exógeno. En los estados de desnutrición por carencia proteica o lípica y en las avitaminosis, someteremos a la mujer a un régimen dietético apropiado; prescribiendo además vitaminas C y E si consideramos que en el aporte alimenticio pueden existir deficiencias de las mismas.

Las intoxicaciones profesionales o adquiridas (tabaco, alcohol, etc.) serán suprimidas en lo posible.

Las alteraciones climáticas podrán ser mejoradas mediante una higiene mejor, adaptada a las condiciones de lugar (régimen alimenticio, acondicionamiento de locales de trabajo, habitación, etc.); pero muchas veces será aconsejable mandar a la paciente a su clima natal para restablecer el funcionalismo comprometido.

Procuraremos moderar los factores neurógenos, en los casos leves mediante terapia psicógena; cuando adquieran cierta gravedad es aconsejable la colaboración del psicoanalista; pero mucho cuidado al hacerlo; podría agravar el cuadro morboso de la mujer al considerarse incomprendida. El empleo de sedantes y tranquilizantes puede tener sus indicaciones pero no olvidemos que muchos de ellos pueden aumentar el disfuncionalismo que intentamos mejorar.

2.º CAV de origen endógeno. *Trastornos endocrinos.* En los casos de hipotiroidismo puro la única terapia apropiada es la sustitutiva; podemos hacer uso del polvo de tiroides (Thyranon) a la dosis de 50 mg diarios; la tiroglobulina (Proloide) de 60 mg a 120 mg por día; o la tiroxina, de 0,2 a 0,3 mg diariamente; sin que estas dosificaciones puedan considerarse como estables puesto que la tiroideoterapia debe depender del criterio médico y la tolerancia de la enferma.

En el *síndrome hipometabólico* la medicación específica en la L. Triyodotiroidina (Neotiromade, Tironina), por su doble acción; sobre los efectos periféricos y metabólica, la cual se manifiesta disminuyendo los excesos grasos, la colesterinemia y la retención hídrica. Se administra en forma de microgramos, empezando con una dosis de 25 microg diarios y aumentando 5 microg por semana hasta llegar a la dosis de tolerancia, que suele oscilar entre los 50 y 75 microg diarios; dosis que puede mantenerse larga e indefinidamente debido a que por su poder de eliminación y falta de almacenamiento no da síntomas de intolerancia.

En los trastornos adrenales, tanto los casos de SAG manifiesto, como en los casos sólo sospechables por ligeras manifestaciones clínicas, el tratamiento a emplear es el cortisónico, con la particularidad que su empleo no hará variar la eliminación de los 17-cetosteroides cuando pueda tratarse de un tumor de la corteza. Utilizamos la prednisona o prednisolona a razón de 15 a 30 mg diarios durante un tiempo prudencial pero largo, puesto que el empleo de estas formas no da lugar a la retención hídrica, no influyen sobre la reserva alcalina ni dan lugar a la deplección del potasio. Los dos únicos éxitos obtenidos por nosotros sobre 8 casos han ocurrido

al practicar un tratamiento de prueba, ante la sospecha de un supuesto SAG larvado.

b) TRASTORNOS HIPOTÁLAMO-HIPÓFISO-OVÁRICOS. — Suponiendo que se hubiere podido diagnosticar una lesión orgánica hipófiso infundibular, que ya hemos dicho que no caen dentro de nuestra jurisdicción, el caso será sometido a la consideración de un neurocirujano o endocrinólogo, el cual decidirá la conducta a seguir. En los demás casos, los nuestros, enfocamos la cuestión desde dos puntos de vista: terapéutica estimulante o sustitutiva.

1.º *Terapéutica estimulante.* — Dejando de lado la estimulación cervical la cual no la podemos aceptar como terapia exclusivista a pesar de algunas observaciones vividas después de practicar ciertas exploraciones obligadas (H. S. G., insuflación, histerometría, biopsia de endometrio, etc.); y la infiltración del ganglio cervical superior por carecer de experiencia personal y considerarla poco práctica y desagradable; recurrimos en primer término a la prueba de los estrógenos conjugados equinos, según técnica indicada y alrededor del 14 día del supuesto ciclo. A pesar de que nuestro objetivo al aplicar esta prueba, es diferenciar una posible causa mecánica de la anovulación, hemos comprobado alguna que obra vez la obtención de gestaciones y persistencia de la ovulación, éxitos compartidos con colegas españoles que han tenido la ocasión de practicarla.

En cambio hemos fracasado rotundamente cuando practicábamos el método de CLAUBERG (25 mg de estradiol intramuscularmente a dosis única) o el de WEISMAN (75 mg de estilbestrol en el 8.º, 9.º y 10.º día del ciclo); y lo mismo podemos decir de la progesterona la cual en la actualidad no la usamos para estos casos.

En los casos de insuficiencia ovárica grave empleamos la asociación estrógenos-progesterona y, aun reconociendo su eficacia en aquellas mujeres jóvenes que por su edad pueden ser estimuladas, no hemos obtenido ningún resultado en el intento de provocar la ovulación.

A título informativo citamos el empleo del propionato de testosterona propuesto por PYE, con el cual dice haber obtenido buenos resultados, a dosis de 25 mg aplicados en el 5.º día del ciclo. Según el autor actuaría frenado la FSH y estimularía la HL. No lo hemos usado nunca.

Radioterapia hipófiso-ovárica. — De todos los métodos usados es el que mejores resultados nos ha dado. A veces sorprendentes y rápidos. Tenemos un caso que la gestación se presentó recién terminada la prueba, sin tiempo de comprobar la aparición del ciclo, a pesar de convenir a los esposos la abstención sexual seguidamente después del tratamiento. En 27 mujeres tratadas se consiguió la ovulación y mantenerla en 14 casos (51,11 por ciento), de las cuales embarazaron 9 (33,33 %) y abortaron 2. Las gestaciones se lograron entre el 1.º y 6.º mes después de la roentgenterapia.

Hacemos aplicar la técnica de KAPLAN. Tres sesiones, con una semana

de intervalo entre ellas, irradiando hipófisis (240 r.) y ovarios (300 r.), a razón de 80 y 100 r. respectivamente por sesión.

Comprendemos los reparos que ponen los genetistas al uso de esta terapia, pero yo personalmente me rindo ante la evidencia de los resultados conseguidos por KAPLAN y SHERMAN entre otros, actualmente en 2.^a y 3.^a generación. Los nietos de la roentgenterapia continúan sin mutaciones genéticas. Además, remarquemos que las dosis utilizadas siguiendo este método son bajas, diferenciándose en poco de las que recibe una mujer en el curso de una HSG. Y éstas las continuamos practicando. Por último, y recordando lo que ya dijo PAOLA en 1958 como lo hace ahora CABALLERO "no podemos negar a una mujer la posibilidad de ser madre frente al incierto porvenir de la humanidad". Y esto, señores, en la actualidad continúa siendo cierto.

Sustancias químicas. — Aunque conocemos las interesantes e inesperadas actividades biológicas de la nueva droga Clomifene (MRL-41) como dice GREENBLATT no tenemos ninguna experiencia de ella. Y lo mismo podemos decir de las sales de Cu propuestas por KUSHIMA, SUZUKI y WATANATE usadas con éxito según ellos.

Terapéutica sustitutiva. — El tratamiento más fisiológico y racional debería ser, sin lugar a dudas, con gonadotrofinas, y así lo demuestran las estadísticas de muchos autores que se han dedicado a la cuestión. Pero nuestro confusionismo es enorme tan pronto queremos profundizar en ella. Dejando de lado los inconvenientes que hemos citado sobre las mismas, el solo hecho de los diversos esquemas propuestos por estos autores: G. S., G. C., combinación de las dos, ya nos conduce a él. Además los resultados en conjunto no son lo satisfactorios que sería de desear.

Hace años, por nuestra parte, y gracias a la amabilidad de unos laboratorios españoles, tuvimos ocasión de ensayar la G. S. a dosis única de 3.000, 5.000 y 10.000 U. I. en mujeres que debían ser intervenidas. Nunca conseguimos romper un folículo, pero sí producir verdaderos hemáticos.

Con la G. C., paradojas de la fisiología, los resultados publicados lo mismo que la anterior, son de lo más desconcertante que hemos visto.

Parece que los mejores éxitos se han conseguido con la combinación de ambas gonadotrofinas y aunque existen diferencias en cuantía (técnicas de HAMBLÉN y DAVIS, o del One-Two = doble sérica que corial); técnica de RYDBERG a dosis fuertes), es la terapéutica que más se usa. Sus resultados en nuestras manos son pobríssimos.

TERAPÉUTICA QUIRÚRGICA. — Debe reconocerse que la cirugía tiene sus indicaciones en ciertas afecciones de tipo orgánico. Puede ser discutido su papel en los casos de quistes foliculares o en la ovaritis escleroquistica. Es el mejor tratamiento en la esclerosis de la cortical. Nuestra estadística ha sido expuesta recientemente y en la actualidad podemos añadir

tres casos más con lisonjero éxito. Su técnica resección cuniforme de ambos ovarios.

Si intentáramos resumir los diversos medios que utilizamos en el tratamiento de los CAV, podríamos decir:

1.º Tenemos plena confianza en los tratamientos generales por causa funcional exógena.

2.º Pueden tenerse éxitos decisivos con tiroides, *l*-triyodotiroidina y corticoides en los casos de endocrinopatías extragonadales.

3.º En las insuficiencias ováricas de tipo leve los mejores resultados los obtenemos con estrógenos conjugados equinos. Si fracasan éstos y podemos comprobar que no se trata de ninguna lesión orgánica practicamos

4.º Radioterapia estimulante hipófiso-ovárica, según técnica de KAPLAN.

5.º Empleamos la resección cuniforme de ambos ovarios en las polimicroquistosis con resultados francamente optimistas.

Para finalizar. Sabemos que el tratamiento de los CAV es un empeño difícil de lograr. Pero a pesar de que sus éxitos son escasos, este empeño no puede decaer. Es posible que con los conocimientos que nos trae la fisiología y la química sobre las interrelaciones hormonales; la presencia en la terapéutica de nuevas drogas; el uso de la gonadotrofina humana, etc., esta proporción tan escasa e insegura de la actualidad, llegue día que podamos intentarlo fácilmente, tan fácilmente, como difícil es conseguirlo hoy.

DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DE LAS OBSTRUCCIONES TUBÁRICAS

JOSÉ A. RODRÍGUEZ-SORIANO, M. MÁRQUEZ

El problema de las obstrucciones tubáricas constituye uno de los escollos más importantes en la lucha contra la esterilidad femenina.

La frecuencia de la obstrucción tubárica en esterilidad difiere de unos autores a otros y especialmente según el tipo de países. Así:

Autores europeos y sudamericanos	}	PELMER, 27 %
		CLAVERO NÚÑEZ, 35,6 %
		BICKENBACH 35 %
		AMARAL FERREIRA, 43,7 %
		VILAR, 34,2 %