

# ENDOMETRIO EN CICLOS LIBRES POST TERAPIA OVULOSTÁTICA ADMINISTRADA A LARGO PLAZO\*

*Dr. Alberto Duarte Contreras, M.D.\*\**

*Dr. Gonzalo Uribe Botero, M.D.\*\*\**

## INTRODUCCION

Aun cuando la mayoría de los autores afirman que la función ovárica se restablece en su totalidad desde el primer ciclo libre consecutivo a la terapia ovulostática (8) (11) (12) (17) (5) (10) (7) (14) (15), es muy reducido el número de pacientes estudiadas posteriormente de manera integral si se compara con los millares de ciclos analizados durante la administración de estas drogas.

Hemos observado ciclos anovulatorios hasta en el tercer ciclo libre, como también amenorreas de siete y más meses de evolución en pacientes que habían sido sometidas a terapia ovulostática por tiempo prolongado. No conocemos trabajos en los cuales se presente el estudio completo de varios ciclos libres post tratamiento, ni el de las amenorreas secundarias que en algunas series llegan a un 2 y hasta un 3,6% (1).

Se han descrito alteraciones histológicas endometriales durante la administración de anticonceptivos orales tales como dilatación quística glandular (6) (16), hiperplasia endocervical atípica (18), etc., mas no se han presentado estudios de control

posterior a estas mismas pacientes una vez suspendida la droga.

Estas observaciones nuestras, acordes en todo con recientes inquietudes de autores experimentados (17) (9) (13) (4), nos indujeron a iniciar el estudio de este tópico con el examen de biopsias de endometrio en el primer día del segundo o del tercer ciclo libre en pacientes que hubiesen recibido terapia ovulostática de cualquier modalidad, con miras a investigar el influjo prolongado que pudiesen tener sobre este efector los esteroides sexuales utilizados como ovulostáticos y administrados por largo plazo.

## II — Material y Métodos

Practicamos la biopsia de endometrio en las primeras doce horas del sangrado menstrual (2) del segundo o del tercer ciclo libre a treinta pacientes de clientela particular y hos-

\* Trabajo presentado al Primer Simposio Nacional de la Fundación para Investigaciones Hormonales. Esteroides Sexuales.

\*\* Médico Jefe del Departamento de Obstetricia y Ginecología del Hospital San Juan de Dios de Cúcuta, Colombia.

\*\*\* Médico Jefe del Departamento de Patología y Laboratorios del Hospital San Juan de Dios de Cúcuta.

pitalaria que habían recibido terapia ovulostática simultánea o secuencial por un período no inferior a treinta y seis ciclos consecutivos.

Escogimos pacientes que no presentaban patología asociada ni efectos indeseables secundarios a la administración de la terapia, y a todas ellas les suspendimos la droga de manera intencional con miras a realizar el presente trabajo.

La edad de estas pacientes oscila-

ba entre los veinticinco y los cuarenta años.

Fijamos las muestras en alcohol absoluto y empleamos la técnica del carmin de Best y PAS para el estudio del glucógeno y la de beta glicero-fosfatos según Gomori para las fosfatasas alcalinas.

A las treinta pacientes estudiadas las agrupamos en el siguiente cuadro de acuerdo a la droga que les fue administrada.

Nº Pacientes	Droga Recibida		Administración
5	Noretisterona acetato	4,00 mgr.	
	Etinil estradiol	0,05 mgr.	Simultánea
5	Noretisterona acetato	3,00 mgr.	
	Etinil estradiol	0,05 mgr.	Simultánea
4	Noretisterona acetato	2,50 mgr.	
	Etinil estradiol	0,05 mgr.	Simultánea
4	Linestrenol	2,50 mgr.	
	Mestranol	0,75 mgr.	Simultánea
6	Mestranol	0,08 mgr.	
	por 15 días consecutivos y luego		
	Mestranol	0,08 mgr.	
	Clormadinona	2,00 mgr.	Secuencial 5/15
	por 5 días consecutivos		
6	Mestranol	0,08 mgr.	
	por 11 días consecutivos y luego		
	Mestranol	0,08 mgr.	
	Clormadinona	1,00 mgr.	Secuencial 11/10
	por 10 días consecutivos		

### III — Hallazgos

Doce pacientes dieron cuadros compatibles con ciclos ovulatorios, pero 9 de ellas con fases progestacionales deficientes y retrasadas que nosotros hemos llamado "fases intermedias".

En cuatro de nuestras pacientes encontramos embarazo fallido. Y en catorce, los cuadros fueron compatibles con ciclos anovulatorios.

Al estudiar las **glándulas endometriales**, encontramos, en términos generales, que con toda la gama de terapia ovulostática administrada se obtiene una modificación muy apre-

ciable al patrón normal observándose cuadros histológicos que van desde la atrofia glandular (Fig. 1) y la fase hipofolicular (Fig. 2), hasta la hiperplasia (Figs. 3 y 4), y desde poco secretoras e inicialmente secretoras (Fig. 5), hasta casos de relativa buena secreción (Fig. 6). Fueron frecuentes los casos de maduración irregular (Fig. 2).

El estudio del **glucógeno** y de la **fosfatasa alcalina** también nos indicó un comportamiento muy variable. Encontramos algunos casos de disiner-gia o disparidad de este tipo de función, ya que observamos en una

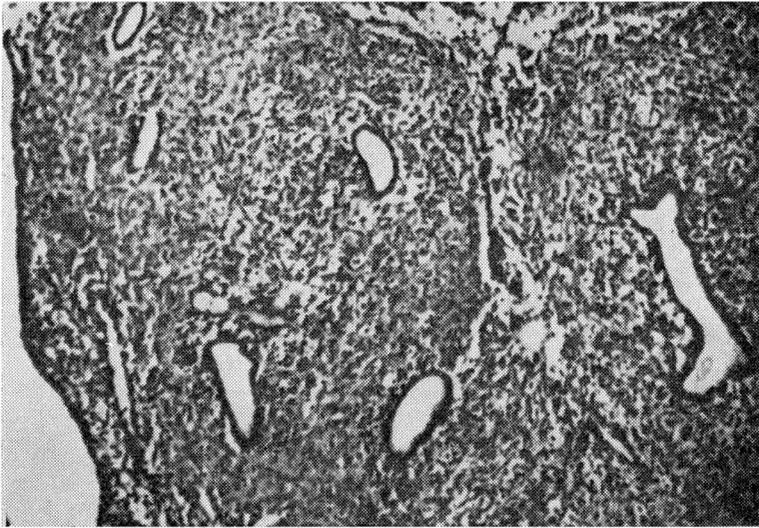


FIGURA 1 - H. E. X 10 M. 7847

Obsérvense glándulas atróficas, de epitelio bajo, rodeadas por estroma "seudodecidual".

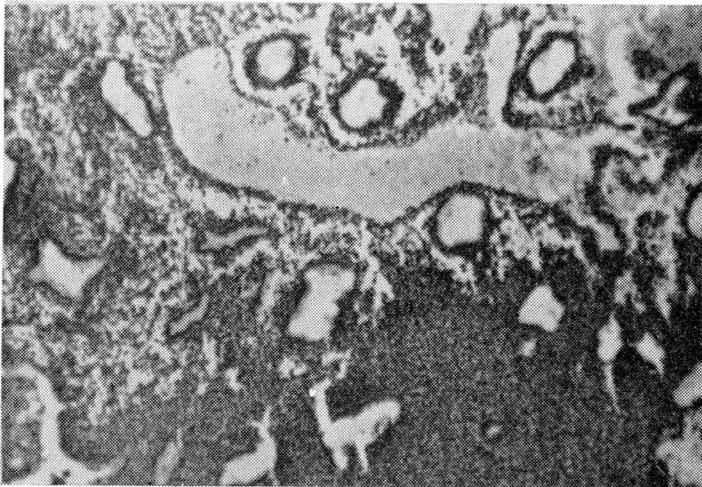


FIGURA 2 - H. E. X 10 M. 6823

Obsérvense glándulas de tipo regenerativo hipofolicular y glándulas secretoras de poca plasticidad e hiposecreción. Hay formación de lagos sanguíneos y zonas de edema al lado de zonas compactas.

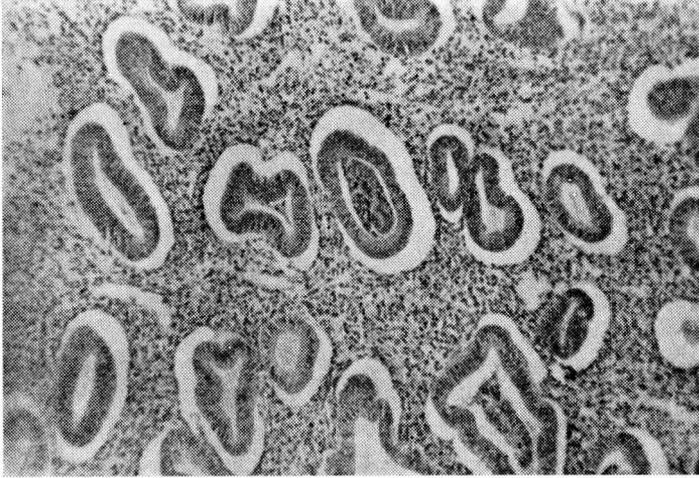


FIGURA 3 - H. E. X 10 M. 6905

Hiperplasia y dilatación glandular. Seudostratificación del epitelio y espacio claro periglandular. Estroma de células pequeñas.

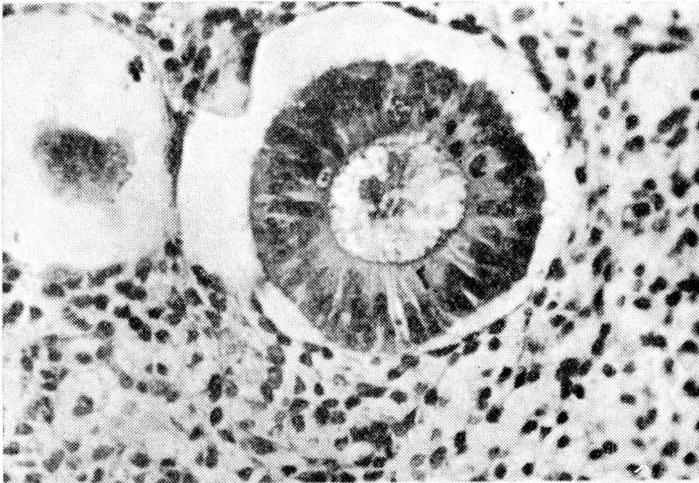


FIGURA 4 - H. E. X 43 M. 6905

Detalle de una glándula de la figura anterior, a mayor aumento. Secreción glandular.

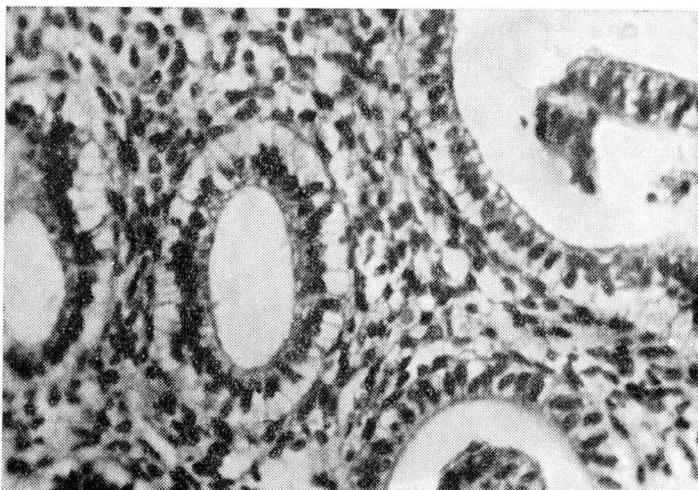


FIGURA 5 - H. E. X 43 M. 6918

Obsérvense glándulas dilatadas con vacuolas subnucleares cargadas de glucógeno (endometrio inicialmente secretor: "fase intermedia"). Hiperplasia estromal. En este endometrio se observó el aborto de la Figura 12.

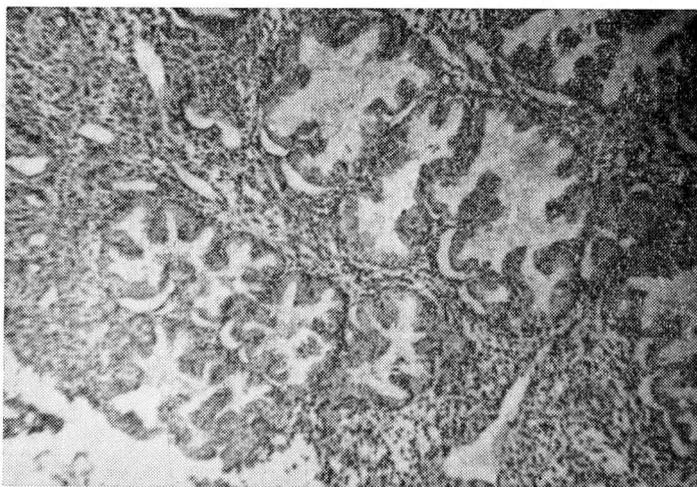


FIGURA 6 - H. E. X 10 M. 6907

Glándulas tortuosas de fase secretora que corresponden a una cuarta semana.

misma paciente abundante secreción de glucógeno en la luz glandular (Fig. 7) como corresponde a una cuarta semana del ciclo, y positividad para la fosfatasa alcalina en el lumen glandular como corresponde a una tercera semana (Figs. 8 y 9). También observamos endometrios en los cuales se apreciaba secreción úni-

camente de glucógeno situado supra o infranuclear, e inclusive en las células del estroma. En igual forma varía la aparición o positividad para la fosfatasa, la que, en algunos casos, observamos en el endotelio vascular como corresponde a una cuarta semana (Fig. 10).

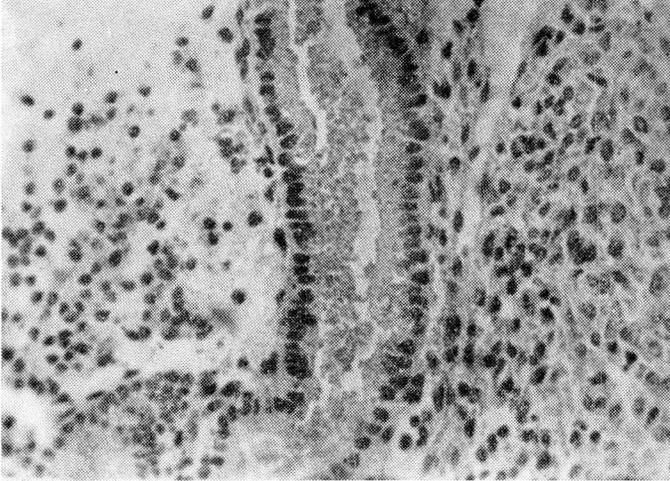


FIGURA 7 - Carmín de Best X 43 M. 6989  
Secreción de glucógeno en la luz glandular y en el epitelio (PAS).

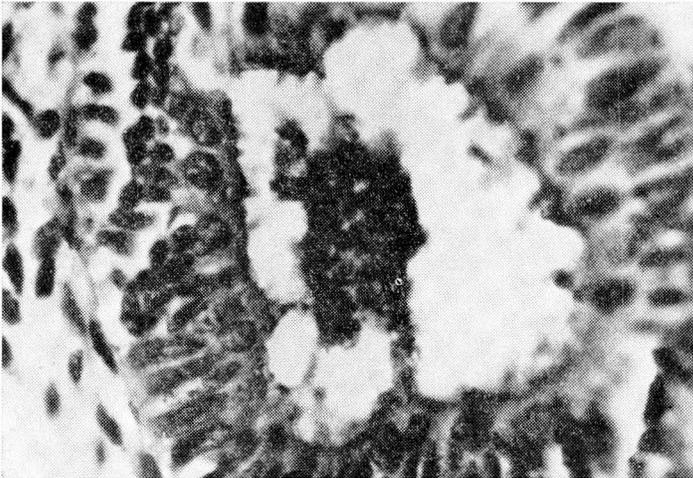


FIGURA 8 - Gomori X 97 M. 6989  
Obsérvese en negro fosfatasa alcalina en la luz glandular. Epitelio de glándulas hiperplásicas en el mismo caso de la figura anterior.

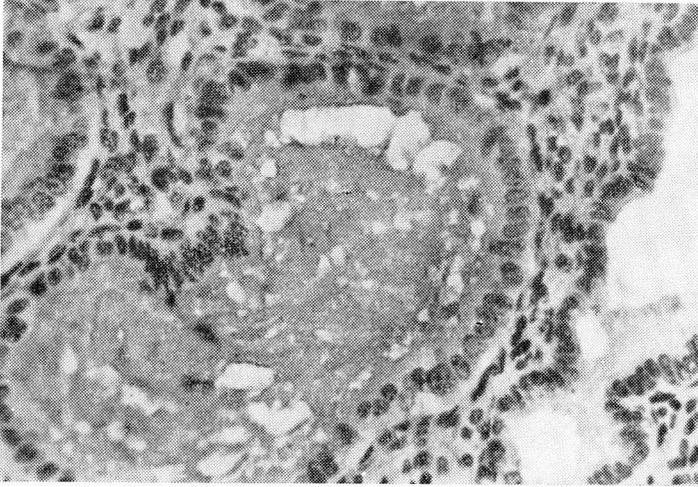


FIGURA 9 - Gomori X 97 M. 6988

Obsérvese abundante secreción de fosfatasa alcalina en la luz glandular.

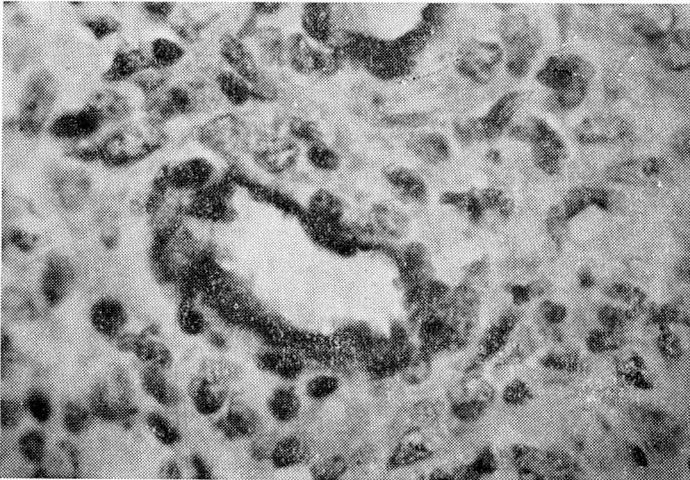


FIGURA 10 - Gomori X 97 M. 6989

Obsérvese en negro el depósito de fosfatasa alcalina en el endotelio vascular. Moderada dilatación capilar.

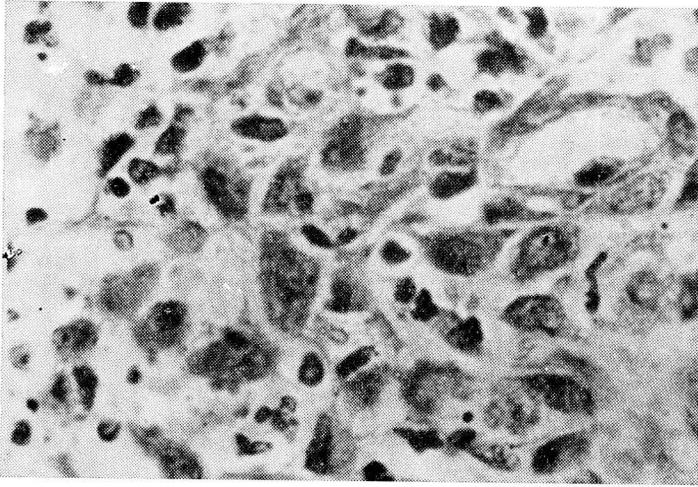


FIGURA 11 - H. E. X 97 M. 6846

Obsérvese hiperplasia estromal con células de gran tamaño de tipo fusiforme ("seudosarcomatoso").

En el **estroma** también hallamos variaciones que fueron desde la gran hiperplasia con franco aspecto pseudodecidual (Figs. 1 y 11), con mayor o menor grado de edema, hasta casos compactos de células fusiformes pequeñas correspondientes a un período regenerativo (Fig. 2). El número de mitosis también fue variable.

En los **vasos** igualmente obtuvimos cambios apreciables que fueron desde ninguna dilatación hasta dilatación exagerada con hemorragia en el estroma (Fig. 10).

El **infiltrado leucocitario** fue notablemente escaso en todas las muestras, y en algunas prácticamente ausente.

Nos ha llamado la atención el haber encontrado varios casos en los cuales dentro de un estroma pseudodecidual se apreciaban glándulas proliferativas sin secreción de glucógeno y fosfatasa negativa. Es una disiner-gia o disparidad cuya explicación no tenemos muy clara (Fig. 1).

Creemos de alguna utilidad hacer un pequeño comentario para cada una de las drogas empleadas, aun cuando el reducido número de muestras resta mucha significación a estos hallazgos.

En aquellas pacientes que recibieron 4 mgr. de Noretisterona más 0,05 mgr. de etinil estradiol en terapia simultánea apreciamos cambios de tipo maduración irregular con elementos regenerativos y secretorios en una misma muestra. Observamos un fuerte influjo estrogénico y un aspecto endometrial que difícilmente permitiría la nidación de un huevo aparte de su posible efecto anovulatorio retardado (Fig. 2).

En uno de los casos se observa material muy sugestivo de corresponder a tejido placentario necrótico; las glándulas de esta muestra presentan falta de plasticidad, aunque denotan influjo luteínico; pero la preparación de este endometrio no es apta para la nidación.

La actividad enzimática es muy poca manifiesta en estas muestras: la secreción de glucógeno es muy pobre.

Cuando administramos 3 mgr. de acetato de Noretisterona con 0,05 mgr. de etinil estradiol en terapia simultánea, observamos variaciones que fueron desde la atrofia hasta la hiperplasia glandular de tipo estrogénico y otras con gran actividad secretora pero que se apartan de la plasticidad glandular normal. El estroma presenta en unos casos hiperplasia luteinizante como también casos de tipo folicular.

Paralelamente encontramos poca o ninguna secreción de glucógeno en unos casos, y en otros abundante secreción en la luz glandular correspondiente a una cuarta semana. Observamos un caso de tipo gestacional con depósito de glucógeno en las células estromales pseudodeciduales: fue un caso de embarazo fallido que condujo al aborto.

La fosfatasa se presentó desde escasa o ninguna cantidad, hasta una fuerte secreción de tercera semana en desacuerdo con el momento de secreción de glucógeno que pertenecía en estos casos a la cuarta semana.

En quienes tomaron 2,50 mgr. de Acetato de Noretisterona más 0,05 mgr. de etinil estradiol en terapia simultánea, apreciamos poca plasticidad glandular, falta secretoria en relación con las fosfatasas alcalinas y con el glucógeno. Obtuvimos cambios glandulares de tipo secretorio y casos de aspecto proliferativo. También en este grupo encontramos un caso de embarazo fallido.

Cuando administramos 2,50 mgr. de Linestrenol con 0,075 mgr. de Mestranol obtuvimos un caso de apariencia glandular estrogénica e hiper-

plasia estromal luteínica; los tres restantes fueron de tipo progestacional avanzado con actividad de fosfatasas en la luz glandular para una tercera semana y secreción de glucógeno correspondiente a una cuarta semana.

En las pacientes que recibieron la terapia secuencial tipo 5/15 encontramos glándulas de tipo proliferativo en unos casos y de tipo secretor en otros. Apreciamos un aumento estrogénico y disparidad estromo glandular. Pobre actividad de fosfatasas, si bien apreciamos un buen depósito en los vasos de uno de los casos estudiados. El glucógeno fue desde poca secreción a nivel epitelial hasta casos de abundante secreción en la luz glandular. Hubo disparidad glándulo estromal y disparidad glucógeno fosfatasa. Observamos un caso de embarazo fallido.

Y cuando la terapia administrada fue la secuencial tipo 11/10, observamos resultados muy dispares. Las glándulas variaron desde la morfología estrogénica hasta fuertemente hiperestrogénica, desde luteínica inicial hasta fuertemente luteínica como también signos de maduración irregular. Estroma siempre edematoso, de células grandes pseudodeciduales de acuerdo con el estado luteínico glandular pero siempre hiperplásico; y en otros casos en desacuerdo con el estado proliferativo glandular. En un caso de hiperplasia glandular encontramos estroma hiperplásico, lo que interpretamos como una fase proliferativa.

Las fosfatasas se hallaron desde casi negativas hasta abundantes en la luz glandular correspondiendo a una tercera semana y depósito en el endotelio de algunos vasos como corresponde a una cuarta semana. El glucógeno lo hallamos desde depósito en el epitelio hasta en la luz glandu-

lar correspondiendo a una tercera y cuarta semanas. Encontramos des- acuerdo glucógeno fosfatásico en algunos casos. No encontramos casos de embarazo fallido.

#### IV — Comentarios

Para el histólogo es muy difícil, casi imposible, a nuestro modo de ver, hacer un diagnóstico preciso del período intermenstrual cuando se estudia la terapia ovulostática bajo cualquier modalidad, si éste se ciñe o atiene a los patrones clásicos definidos para estos días y concretamente para el primer día del ciclo o día inicial de la menstruación.

Hemos observado que en 26 de las pacientes estudiadas no hubo una restitución total de la función ovárica ni aún en el primer día del tercer ciclo libre. Algo más: en los ocho cuadros compatibles con ciclos bifásicos los endometriosis no fueron ni histológica ni histoquímicamente aptos para la nidación del huevo. Esto nos explica muy claramente el hallazgo de los cuatro casos de embarazo fallido.

Observamos que los cuadros del primer día del tercer ciclo libre presentaban modificaciones menos apreciables que las encontradas en el primer día del segundo ciclo libre, lo que nos demuestra que el cuadro histológico e histoquímico se va normalizando paulatinamente a medida que van corriendo los ciclos libres.

Los cuadros histológicos e histoquímicos deberían encontrarse sensiblemente iguales en cada grupo de pacientes estudiadas; sin embargo, observamos cuadros hiperestrogénicos en unas y cuadros luteínicos en otras como también respuestas estromo glandular y enzimáticas muy disímiles. Creemos que así como la eliminación de los metabolitos por la ori-

na varía en su proporción en diferentes grupos de mujeres, de igual manera la respuesta de endometrio tanto histológica como histoquímica a la administración prolongada de estas drogas ovulostáticas puede presentar notorias y sensibles diferencias en cada grupo de pacientes y aún, cambiar en cada caso particular, de acuerdo, tal vez, a un sinnúmero de factores diversos.

Corner, citado por Botella (3), supone que el depósito de fosfatasa es específico de la acción de la LH. En nuestro estudio hemos encontrado casos en los cuales la fosfatasa o está ausente o apenas sí corresponde a una tercera semana. Podría ello indicarnos que en estas pacientes hubiese un freno, al menos parcial, a la acción de la LH?

Hallamos un caso muy diciente de hiperplasia glandular: es ella hiatrogénica o anterior a la administración terapéutica? No estamos en capacidad de responder. Esto nos hace reflexionar en cuán prudente fuera hacer un estudio histológico endometrial después de un tiempo prolongado de administración de estas drogas.

#### V — CONCLUSIONES

No existe un patrón histológico definido para el primer día de ciclos libres inmediatos a la supresión de la terapia ovulostática.

El ciclo menstrual no se restablece íntegramente desde el primer ciclo libre, sino de manera paulatina.

La morfología estromal y glandular es compatible con un efecto prolongado de la terapia.

El patrón de fosfatasa y glucógeno no sigue el ritmo enzimático de un ciclo normal.

Morfológicamente los endometrios no son aptos para la nidación adecuada.

La presencia de abortos es compatible con el defecto de maduración endometrial en los primeros ciclos libres.

## VI — Resumen

Se estudia la biopsia endometrial de treinta pacientes en el primer día del segundo o del tercer ciclo libre post administración de terapia ovulostática a largo plazo con esteroides sexuales.

Se describen las modificaciones encontradas tanto histológicas como histoquímicas.

Se dan conclusiones.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) ALVAREZ BRAVO ALFONSO, CASTELAZO AYALA LUIS, MACGREGOR CARLOS, MAQUEO MANUEL, MARTINEZ MANAUTOU JORGE y VASQUEZ EFRAIN. Anovulación Yatrogénica. Memorias del V Congreso Latinoamericano de Obst. y Gin. Tomo I, Pág. 125, 1966.
- (2) BOTELLA LLUSIA JOSE. Endocrinología de la mujer. Aspectos biológicos y médicos de las tabletas anovulatorias. Ed. Científico médica. Barcelona, 1966. Pág. 871.
- (3) BURNHILL MICHAEL S., and BIRNBERG CHARLES H. The contents of menstrual fluid. Am. Jr. Obs. and Gyn. 92: 183, 1965.
- (4) DODEK OSCAR and KOTZ ROBERT L. Syndrome of anovulation following the oral contraceptives. Am. Jr. Obst. and Gyn. 98: 1065, 1967.
- (5) DRILL VICTOR A. Endocrine properties and longterm safety of oral contraceptives. Metabol. Clin. and Experiment. 14: 295, 1965.
- (6) DUARTE CONTRERAS ALBERTO, ZUÑIGA GAMBOA RAMIRO y URIBE BOTERO GONZALO. Terapia Secuencial. Rev. Col. Obst. y Gin. 17: 255, 1966.
- (7) DURKIN J. W., LIN T. J., and KIN Y. J. Endometrial effects produced by the oral administration of steroids to control the reproductive cycle. Am. Jr. Obs. and Gyn. 91: 110, 1965.
- (8) GOLDZIEHE J. W., RICE-WRAY E., SCHULTS CONTRERAS M. and ARANDA ROSSEL A. Fertility following termination of contraception with Norethindrone. Am. Jr. Obs. Gyn. 84: 1474, 1962.
- (9) HALLER JURGEN. Mecanismo de acción y efectos prolongados de los contraceptivos orales. Rev. Col. Obst. Gin. 19: 353, 1967.
- (10) HOLMSTROM E. G. The long-term use of Ovulen for contraception. Metabol. Clin. and Experim. 14: 444, 1965.
- (11) KOPERA R., DUKES M. N. G. and IJZERMAN G. L. Critical evaluation of clinical data on Lyndiol. Intern. J. Fertil. 9: 69, 1964.
- (12) PEETERS F., OEYEN R., and VAN ROY M. Ovarian inhibition with progestagens: a study of the recuperation stage. Intern. Jr. Fertil. 9: 11, 1964.
- (13) Resumen del informe número 326 de la Organización Mundial de la Salud 1966. Aspectos clínicos del empleo de progestógenos orales. Rev. Col. Obst. y Gin. 19: 353, 1967.
- (14) RICE WRAY EDRIS, SCHULTZ CONTRERAS MIGUEL, GUERRERO IRMA and ARANDA ROSELL ALBERTO. Long-term administration of Norethindrone in fertility control. J.A.M.A. 180: 399, 1962.
- (15) RICE WRAY EDRIS, ARANDA ROSELL ALBERTO, MAQUEO MANUEL and GOLDZIEHER J. Comparison of the long-term endometrial effects of synthetic progestins used in fertility control. Am. J. Obst. and Gyn. 87: 429, 1963.
- (16) RYAN GEORGE M., CRAIG JOHN and REID DUNCAN E. Histology of the uterus and ovaries after long-term cyclic Norethinodrel therapy. Am. Jr. Obst. and Gyn. 90: 715, 1964.
- (17) SHERMAN R. P. Ovarian function during and after long-term treatment with ovulation inhibitors. Lancet. 2: 557, 1964.
- (18) TAYLOR H. B., IREY N. S. y MORRIS H. J. Hiperplasia endocervical atípica en mujeres que tomaban contraceptivos orales. J. A. M. A. 202: 637, 1967.