

## CAMBIOS IATROGENICOS EN CERVIX UTERINO HUMANO\*

DR. MANUEL MAQUEO TOPETE

### INTRODUCCIÓN

LA DIFUSIÓN, cada día más importante, del uso de sustancias esteroides para fines anticonceptivos, o del empleo de estas drogas en diversos padecimientos del aparato genital femenino, ha traído como consecuencia la aparición de imágenes morfológicas en el endometrio hasta hoy desconocidas, que ocasionalmente han dado lugar a que se confundan aun con neoplasias, o bien se han interpretado como endometriosis atípicos.<sup>1</sup>

Las hormonas esteroides indudablemente no sólo afectan a la mucosa del fondo uterino, sino también a la mucosa cervical. A este respecto las contribuciones han sido limitadas<sup>2 \* 7</sup> y no se ha podido, hasta el momento actual, establecer con certeza todos los efectos que pueda tener este grupo de drogas, especialmente las combinaciones de progestágenos y estrógenos, sobre las diversas estructuras del cérvix. Al intentar hacer la interpretación de los efectos de cualquier sustancia sobre el cérvix, se presentan varios problemas. El principal de ellos es la falta de unanimidad en lo que se refiere a la histología normal de este segmento del útero, pues todavía en la época actual se discuten conceptos emitidos ya desde el siglo pasado y sobre los cuales aún no hay acuerdo de los investigadores.<sup>8</sup>

En la mayoría de las publicaciones se habla del endocérnix como de una estructura que contiene glándulas racemosas de tipo mucóide. Otros autores, que han empleado reconstrucciones tridimensionales del cérvix, asientan que éste no tiene glándulas racemosas sino criptas con hendeduras y túneles secundarios, todos ellos normalmente conectados con la superficie, pero que fácilmente sufren diversos cambios que se aceptan como fisiológicos.<sup>8</sup> Lo que más a

\* Trabajo de ingreso a la Academia Nacional de Medicina presentado por su autor en la sesión del 4 de agosto de 1965.

menudo se aprecia en el reemplazamiento del epitelio columnar alto por epitelio escamoso, fenómeno que se denomina "metaplasia epidermoide" y que, en la experiencia de casi todos los autores, se demuestra en el cérvix del 100% de las mujeres en edad sexual activa.<sup>8 9. 10</sup> Se admite también que su aparición e intensidad están en relación directa con los niveles estrogénicos y es más frecuente e intensa en aquellas mujeres con padecimientos que están asociados con estados de hiperestrinismo, tales como la hiperplasia endometrial y la miomatosis uterina.<sup>5-6</sup>

Fruhman describe una variante de metaplasia que denomina "escamo columnar" y que según él estaría relacionada directamente con la elevación de la progesterona.<sup>3</sup> Otros autores<sup>9-10</sup> en cambio, creen que la llamada "metaplasia epidermoide columnar" no representa más que una etapa en la evolución del proceso de la "metaplasia escamosa" y dividen el fenómeno de la metaplasia en 6 etapas, partiendo desde células inmaduras hasta llegar a la formación de un epitelio pavimentoso con caracteres similares a los que se aprecian en el exocérvix normal.

Además de lo anterior, se sabe que la elevación prolongada de los niveles de estrógenos y progesterona, como sucede durante el embarazo normal, determina hiperplasia e hiperfunción de las estructuras glandulares o criptas, fenómeno que ha sido motivo de confusión por la extensa sinonimia con que se le ha designado.

Cuando se administran grandes dosis de la combinación estrógeno-progestacionales para el tratamiento de la endometriosis o alguna otra condición patológica, el cervix muestra cambios variables, que se caracterizan esencialmente por edema con hipervascularización del estroma y además existen hiperfunción e hiperplasia en los elementos epiteliales.<sup>11 a 15 17</sup>

Guhr<sup>16</sup> informa que durante la terapia anticonceptiva, usando dosis pequeñas de combinaciones progestágenos-estrógenos, hay aumento de los cambios patológicos del cervix. En su estudio de 79 casos dice haber demostrado alteraciones cervicales en 67 de los especímenes, con lesiones que variaron desde la hiperplasia de células basales hasta imágenes morfológicamente idénticas al carcinoma in situ.

Tomando en consideración lo anteriormente expuesto, creímos interesante e importante hacer un estudio del cervix en dos tipos de mujeres: aquellas que han recibido progestágenos como terapia encaminada al tratamiento de padecimientos ginecológicos y aquellas que los han recibido con fines anticonceptivos.

#### MATERIAL Y MÉTODOS

Se seleccionaron los siguientes grupos de pacientes: un primer grupo de 98 enfermas que habían recibido terapia progestacional anticonceptiva por período

dos que fluctuaron de 8 meses a 3 años. En la tabla 1 se expresan las sustancias empleadas y en la tabla 2 los datos generales referentes a estas pacientes.

TABLA 1  
SUBSTANCIAS ADMINISTRADAS CICLICAMENTE

Noretindrona (2 a 10 mg.) (+)	
Mestranol (60 a 100 gamas)	70 casos
Clormadinona (2 mg.) (+)	
Mestranol (80 gamas)	19 casos
Otros progestágenos	9 casos
<b>T o t a l</b>	<b>98</b>

TABLA 2  
MUJERES A LAS QUE SE ADMINISTRÓ TERAPIA CICLICA

Edad: 22 a 43 años	Promedio: 30.6
Fértiles con paridad de II a VIII	Promedio: V

Todas ellas eran mujeres fértiles y en ninguna existían datos clínicos de padecimiento cervical.

En segundo término incluimos 43 pacientes en las cuales el diagnóstico clínico fue de miomatosis uterina, a quienes se les administraron diversos progestágenos por tiempos prolongados e inmediatamente después de terminar la terapia se practicó en todas ellas histerectomía total. Los datos referentes a las drogas empleadas y características generales de estas pacientes se consignan en las tablas 3 y 4.

TABLA 3  
SUBSTANCIAS ADMINISTRADAS CONTINUAMENTE

Noretindrona (2 mg.). Por 30 a 90 días	14 casos
Clormadinona (20 mg.) más Mestranol (20 gamas). Por 60 a 150 días	18 casos
Metrogestona (25 mg.). Por 14 a 21 días	11 casos
<b>Total</b>	<b>43</b>

TABLA 4  
MUJERES QUE RECIBIERON PROGESTAGENOS CONTINUOS

Edad: 33 a 51 años	Promedio: 40.2
9 Pacientes: Esterilidad primaria	
10 Pacientes: Esterilidad secundaria	
24 Para II a XI	Promedio: Para IV

Como grupos testigo tomamos tres tipos de mujeres; el primero fue de 20 mujeres jóvenes que murieron de causas no relacionadas con el sistema genital (tabla 5); el segundo fue de 30 mujeres que fallecieron en el tercer trimestre del embarazo sin datos clínicos de patología cervical (tabla 6); el tercero de 30 mujeres en que se hizo histerectomía total por miomatosis (tabla 7).

TABLA 5

MUJERES NO EMBARAZADAS SIN PATOLOGIA DEL SISTEMA GENITAL  
20 casos

Edad: 18 a 44 años	Promedio: 34 años
1 Paciente con esterilidad primaria	
1 Paciente con esterilidad secundaria	
18 Pacientes para II a X	Promedio: Para V

TABLA 6

MUJERES QUE FALLECIERON EN EL TERCER TRIMESTRE  
DEL EMBARAZO  
30 casos

Edad: 16 a 41 años	Promedio: 28 años
Para II a XII	Promedio: Para VI

TABLA 7

HISTERECTOMIA TOTAL POR MIOMATOSIS  
30 casos

Edad: 35 a 54 años	Promedio: 42.7 años
2 Pacientes con esterilidad primaria	
5 Pacientes con esterilidad secundaria	
23 Para I a VI	Promedio: Para III

En las pacientes con terapia cíclica siempre se tomó un mínimo de dos fragmentos del orificio externo del cervix. En todos los otros grupos se contó con todo el cervix. De todos los especímenes se hizo un mínimo de 20 cortes. Todo el material se cortó a 6 micras y se tiñó con hematoxilina-eosina y ocasionalmente con tricrómico de Masson y retículo de Laidlaw.

### RESULTADOS

En la tabla 8 vemos los cambios cervicales encontrados en las 20 pacientes no embarazadas y sin patología uterina; observamos que en 19 de ellas existió metaplasia epidermoide que solamente en 2 ocasiones se consideró como acentuada y además en una de ellas hubo anaplasia epitelial discreta. En las ta-

blas 9 y 10 quedan anotados los hallazgos registrados en los 30 casos de las pacientes con miomatosis uterina y de los 30 casos de mujeres fallecidas durante el tercer trimestre del embarazo.

TABLA 8

CAMBIOS HISTOLOGICOS EN EL CERVIX DE 20 MUJERES  
NO EMBARAZADAS, SIN PATOLOGIA UTERINA

Hipersecreción glandular	1 caso
Hiperplasia glandular discreta	1 caso
Metaplasia epidermoide discreta	17 casos
Metaplasia epidermoide acentuada	2 casos
Edema discreto	1 caso
Anaplasia epitelial discreta	1 caso

TABLA 9

CAMBIOS HISTOLOGICOS EN EL CERVIX DE 30 MUJERES  
EN EL TERCER TRIMESTRE DEL EMBARAZO

Hipersecreción glandular	30 casos
Hiperplasia glandular discreta	1 caso
Hiperplasia glandular acentuada	29 casos
Hiperplasia discreta células basales	2 casos
Metaplasia epidermoide discreta	11 casos
Metaplasia epidermoide acentuada	18 casos
Edema discreto	6 casos
Edema acentuado	24 casos
Transformación predecidual discreta	20 casos
Transformación predecidual acentuada	3 casos
Carcinoma in situ	1 caso

TABLA 10

## HISTOLOGIA DE CERVIX EN 30 MUJERES CON MIOMATOSIS UTERINA

Hipersecreción glandular	0 casos
Hiperplasia glandular discreta	1 caso
Metaplasia escamosa discreta	22 casos
Metaplasia escamosa acentuada	6 casos
Anaplasia epitelial acentuada	1 caso
Carcinoma in situ	1 caso

Entre las que presentaron miomatosis, encontramos metaplasia epidermoide en 28 ocasiones, la cual fue acentuada en 6 y en una de ellas se encontró carcinoma in situ aun cuando no había datos clínicos de ello. En el cervix de las mujeres embarazadas, vimos metaplasia epidermoide en 29 casos, siendo ésta acentuada en 18 ocasiones. Los cambios glandulares del tipo de la hipersecreción e hiperplasia estuvieron presentes siempre y asimismo, en todos estos especímenes hubo edema, que en la gran mayoría de las veces se consideró como acentuado.

Los cambios cervicales de las 98 pacientes con tratamiento cíclico se mencionan en la tabla 9.

TABLA 11  
CAMBIOS HISTOLOGICOS EN EL CERVIX DE LAS 98 MUJERES  
QUE RECIBIERON TERAPIA CICLICA

Hipersecreción glandular	25 casos
Hiperplasia glandular discreta	14 casos
Hiperplasia discreta de células basales	3 casos
Metaplasia epidermoide discreta	55 casos
Metaplasia epidermoide acentuada	11 casos
Edema discreto	22 casos
Transformación predecidual	1 caso
Anaplasia epitelial moderada	1 caso

En 66 hubo metaplasia epidermoide, que fue acentuada en 11 casos. El edema existió únicamente en 22 ocasiones y siempre fue considerado discreto. La hipersecreción glandular se demostró aproximadamente en la cuarta parte de estas pacientes.

En las tablas 12, 13 y 14 quedan asentados los datos correspondientes a las mujeres que recibieron progestágenos por tiempos prolongados y en dosis mayores de las que habitualmente se emplean en la terapia contraceptiva.

TABLA 12  
CAMBIOS HISTOLOGICOS EN EL CERVIX DE LAS 18 MUJERES  
QUE RECIBIERON CLORMADINONA (20 mg.) MAS  
MESTRANOL (0.20 mg.)

Hipersecreción glandular	18 casos
Hiperplasia glandular discreta	12 casos
Hiperplasia glandular moderada	2 casos
Hiperplasia discreta de células basales	3 casos
Metaplasia epidermoide discreta	5 casos
Metaplasia epidermoide acentuada	13 casos
Edema discreto	9 casos
Edema acentuado	7 casos
Transformación decidual discreta	3 casos

TABLA 13  
CAMBIOS HISTOLOGICOS EN EL CERVIX DE LAS 14 MUJERES  
QUE RECIBIERON NORETINDRONA CONTINUA (2 mg.)

Hipersecreción glandular	10 casos
Hiperplasia glandular discreta	3 casos
Hiperplasia glandular moderada	1 caso
Hiperplasia discreta de células basales	1 caso
Metaplasia epidermoide discreta	7 casos
Metaplasia epidermoide acentuada	4 casos
Edema discreto de estroma	4 casos
Transformación predecidual discreta	1 caso

TABLA 14  
CAMBIOS HISTOLOGICOS EN EL CERVIX DE 11 MUJERES  
QUE RECIBIERON METROGESTONA (25 mg.)

Hipersecreción glandular	11 casos
Hiperplasia glandular discreta	6 casos
Hiperplasia glandular moderada	1 caso
Metaplasia epidermoide discreta	7 casos
Metaplasia epidermoide acentuada	3 casos
Edema discreto de estroma	5 casos
Anaplasia epitelial acentuada	1 caso

El caso que consideramos como anaplasia epitelial acentuada, es de difícil interpretación y es muy factible que usando criterios menos rígidos se hiciera el diagnóstico de carcinoma epidermoide.

#### DISCUSIÓN

Nuestros datos en relación a las lesiones cervicales en mujeres que recibieron terapia cíclica únicamente demuestran que no hubo elevación en el índice de cambios malignos. Por ser material de biopsia cualquier otro tipo de observaciones carecerían de validez.

Podemos ver claramente que en aquellas mujeres que recibieron las grandes dosis de progestágenos hubo un incremento importante en cuanto a la frecuencia de la metaplasia epidermoide acentuada, fenómeno que también se vio más a menudo en las pacientes que padecían miomatosis.

En relación a los cambios de las estructuras glandulares o criptas y a los del estroma, se aprecia de inmediato que con el uso de las grandes dosis de progestágenos se obtienen imágenes similares a las del embarazo, pero estos cambios casi nunca son tan difusos e intensos como los que existen en el tercer trimestre de la gestación; además, la reacción predecidual se presenta con muy poca frecuencia y nosotros nunca observamos transformación difusa, como ocasionalmente se demuestra en la paciente embarazada.

Apreciamos hipersecreción glandular en casi todas aquellas pacientes que recibieron dosis grandes de progestágenos, aun cuando se hubieran utilizado productos que están totalmente exentos de estrógenos y que en su catabolismo no dan lugar a compuestos en que tengan actividad estrogénica, como sería el caso de la metrogestona. Parecería por tanto que la función secretora de las estructuras cervicales guarda estrecha relación con el estímulo progestacional. Cabe preguntar si este aumento del material de secreción intraglandular representa realmente elevación de la función o si simplemente es una manifestación de cambios en la estructura físico-química del material secretado que permitiría su acumulación por ser más difícil su salida. Debido a que no se realizaron estudios de otra índole, es este un aspecto que no podemos aclarar en el presente.

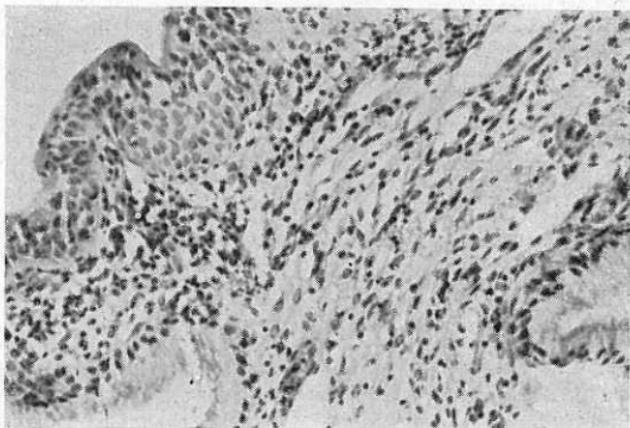


FIG. 1. Metaplasia epidermoide incipiente. Infiltración inflamatoria discreta del estroma (164x).

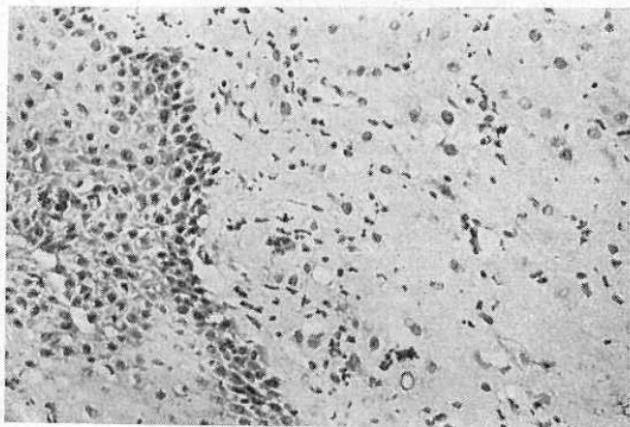


FIG. 2. Transformación predecidual del estroma cervical. (164x).

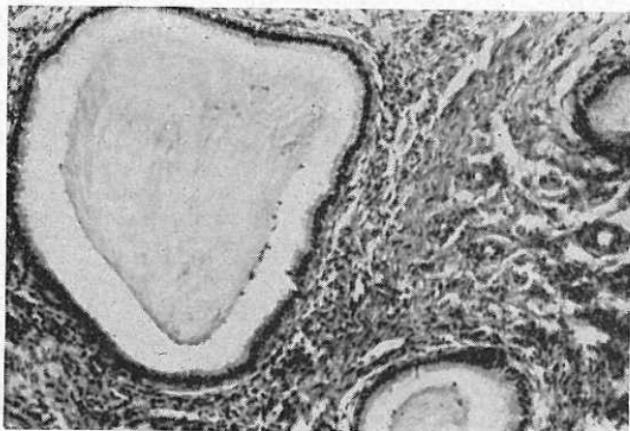


FIG. 3. Glándula con dilatación e hipersecreción (164x).

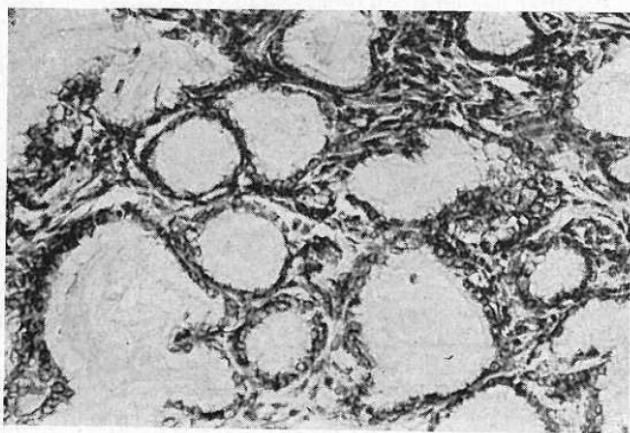


FIG. 4. Hiperplasia adenomatosa con hipersecreción (164x).



FIG. 5. Metaplasia con epitelio escamoso maduro (164x).

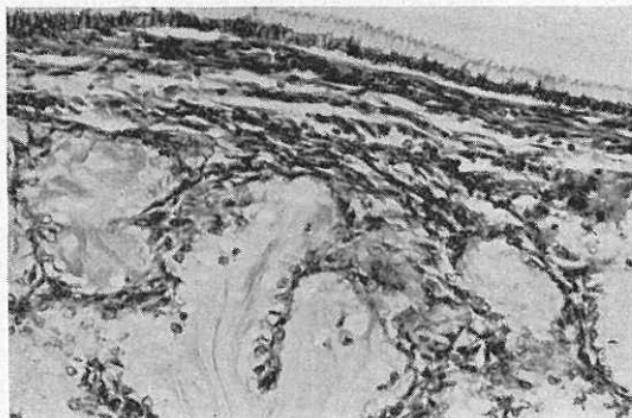


FIG. 6. Hiperplasia adenomatosa con hipersecreción (164x).

Dada su importancia, el punto esencial es demostrar si las sustancias en estudio favorecen en cualquier forma las lesiones epiteliales. Aun cuando por lo limitado de nuestro material no es posible resolver este problema definitivamente, sí podemos señalar que no vimos incremento de estos cambios y que los datos recogidos por nosotros son similares a los encontrados en diversos grupos de pacientes investigadas, en lo que se refiere a frecuencia de hiperplasia de células basales, anaplasia y carcinoma in situ. Más aún, estimamos como probable que en las enfermas bajo terapia progestacional, los padecimientos del cervix serán más tempranamente diagnosticados, por ser en la mayoría de las ocasiones pacientes sujetas a vigilancia médica.

## BIBLIOGRAFIA

1. Dockerty, M. B., Smith, R. A. and Symmonds, R. E.: Proc. Staff Meet Mayo Clin. 34: 321, 1959.
2. Danforth, D. N.: *Am. J. Obst. Gynec.* 60: 985, 1950.
3. Fluhman, C. F.: *Obst. Gynec.* 14: 133, 1959.
4. Fluhman, C. F.: *Am. J. Obst. Gynec.* 68: 1447, 1954.
5. Hellman, L. M., Rosenthal, A. H., Kistner, R. N., Gordon, R.: *Am. J. Obst. Gynec.* 67: 899, 1954.
6. Bainborough, A. R.: *Am. J. Obst. Gynec.* 61: 330, 1951.
7. Carmichael, R., Jeaffreson, B. L.: *J. Path. Bact.* 52: 173, 1941.
8. Fluhman, C. F.: *W. B. Saunders Company*, 1961.
9. Reid, B. L., Coppleston, M.: Australian and New Zealand. *J. Obst. Gynec.* 4: 49, 1964.
10. Reid, B. L., Blackwell, P. M. Australian and New Zealand. *J. Obst. Gynec.* 4: 62, 1964.
11. Lebherz, T. H., Clark, F. D.: *Am. J. Obst. Gynec.* 81: 102, 1961.
12. Andrews, M. C., Andrews, W. C., Strauss, A.: *Am. J. Obst. Gynec.* 78: 776, 1959.
13. Dito, W. R., Btsakis, J. G.: *Obst. Gynec.* 18: 1, 1961.
14. Ryan, G. M., Craig, J., Reid, D. E.: *Am. J. Obst. Gynec.* 90: 715, 1964.
15. Cook, Gamble.: *Am. J. Obst. Gynec.* 82: 437, 1961.
16. 1459 Selecta: Nov. 23-1964.
17. Riva, H. L., Wilson, J. H., Kawasaki, D. M.: *Am. J. Obst. Gynec.* 82: 109, 1961.

COMENTARIO AL TRABAJO "CAMBIOS  
IATROGENICOS EN CERVIX  
UTERINO HUMANO"\*

DR. EDMUNDO ROJAS NATERA

QUIZÁS no exista otro tema médico en la actualidad que haya suscitado tanto interés y controversias tan encendidas como el del uso de sustancias esteroideas, ya sea con fines anticonceptivos o terapéuticos, particularmente con los primeros. La polémica no solamente se suscita por lo que toca a aspectos puramente científicos, sino que se extiende a los terrenos sociológico, moral o religioso, de manera que aún los hechos firmemente establecidos no se ven con claridad, y su interpretación se tuerce según la posición que se haya adoptado dentro de la disputa. Los términos aplicados a estas sustancias, tales como drogas inhibitoras de la ovulación, anovulatorios, anticonceptivos, reguladores de la natalidad, "anti-baby pills" en algunas publicaciones extranjeras, revelan la ambigüedad y las connotaciones diversas a las que pueden conducir estos términos. Por tanto es importante cualquier trabajo científico que contribuya a esclarecer algunos de los puntos más controvertibles, sobre todo cuando la contribución proviene de una persona tan bien preparada en este campo, como lo es el Dr. Maqueo. En nuestro medio, nadie ha estudiado como él las alteraciones morfológicas producidas por dichas drogas, particularmente en lo que se refiere a mucosa endometrial, y sus contribuciones son conocidas internacionalmente.

Hoy nos presenta los resultados preliminares de sus estudios, sobre las alteraciones que ha encontrado en el cérvix uterino de enfermas sometidas a la administración de clormadinona y mestranol, por tiempo prolongado y en dosis mayores de las que habitualmente se emplean en la terapéutica anticonceptiva. Sus hallazgos recogidos hasta ahora, no confirman los alarmantes resultados publicados por algunos autores, como Oscar Guhr,<sup>1</sup> ya mencionado, de que el uso de progestágenos aún en dosis menores, produce alteraciones cervicales en el 82% de los casos, que van desde cambios atípicos del epitelio, hasta carcinoma in situ.

\* Leído por su autor en la sesión del 4 de agosto de 1965.

El cambio histológico más importante encontrado por el Dr. Maqueo fue el de metaplasia epidermoide del epitelio columnar; esto no es de sorprender si tenemos en cuenta, como él lo ha señalado, que dicho cambio se demuestra según algunos autores, en el 100% de las mujeres normales durante el período de vida sexual activa, por lo que Reid<sup>2</sup> propone el término de Metaplasia Epidermoide Fisiológica. Según el trabajo que hoy escuchamos, esta alteración estuvo presente, tanto en el cérvix de mujeres no embarazadas que murieron de causas no relacionadas con el aparato genital, como en mujeres fallecidas durante el tercer trimestre del embarazo, en una proporción semejante y no significativa estadísticamente (95 y 96.6% respectivamente).

Uno y otro de estos resultados es poco significativo en relación con la frecuencia con la que se encontró dicho cambio en mujeres con miomas uterinos, que recibieron los progestágenos y estrógenos en dosis masivas de los primeros y muy elevadas de los segundos.

Por tanto, se puede concluir que este cambio, considerado globalmente, no parece tener qué ver con el uso de este tipo de compuestos. Digo globalmente, porque si se tiene en cuenta la intensidad de la metaplasia epidermoide, de acuerdo con los dos grados estudiados por el Dr. Maqueo, las diferencias son, estadísticamente, muy significativas entre cada uno de los grupos de "mujeres embarazadas" y "mujeres con terapia", y el grupo de pacientes no embarazadas que murieron de causas aparentemente no relacionadas con el aparato genital (62%, 72.2% y 10%, respectivamente). Es decir, en los dos primeros grupos, la intensidad de la metaplasia epidermoide es mucho mayor que en el de mujeres sin enfermedad ginecológica reconocible. No podemos ignorar el hecho de que las mujeres con terapia, tenían miomatosis uterina y que "terapia" en estas mujeres significa no solo grandes dosis de progestágeno, sino también muy elevadas de estrógenos cuyo papel en la metaplasia epidermoide ya ha sido señalado por el Dr. Maqueo.

Es posible también que pudiera encontrarse alguna diferencia entre los grupos señalados, en cuanto al grado de diferenciación del epitelio que ha sufrido el cambio metaplásico. Creo que sería muy interesante investigar este dato, sobre todo si se tiene en cuenta que algunas personas en estudios de citología vaginal exfoliativa, han encontrado cambios atípicos en mujeres sometidas a terapia anticonceptiva.

Si se atribuyera algún papel a esta terapia, en relación con el carcinoma del cérvix, tendríamos qué admitir, basándonos en el estudio que hoy analizamos, los siguientes hechos.

1º Que se encontró carcinoma *in situ*, con igual frecuencia en las mujeres que murieron en el último trimestre del embarazo y en las que recibieron progestágenos y estrógenos sintéticos, a grandes dosis (3.3%).

2º Que el carcinoma no tiene relación con la metaplasia epidermoide considerada globalmente.

3º Que no puede eliminarse totalmente la posibilidad de que la intensidad de la metaplasia o el grado de indiferenciación de la misma, tuviera que ver con el desarrollo de carcinoma.

4º Que al hacer las consideraciones anteriores, no deben ignorarse los otros factores intrínsecos y extrínsecos que se han señalado o se aceptan ya, como carcinogénicos en el cérvix.

Por último, en cuanto a la hipersecreción glandular, la hiperplasia de células basales o la anaplasia, estamos de acuerdo con las ideas expresadas por el Dr. Maqueo y lo felicitamos por su trabajo.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Guhr, Oskar: *Selecta* 47: 1460. Nov. 1964.
2. Reid, B. L. Copleston, M.: *Physiological Metaplasia on the Human Cervix Uteri*. Austr. New Zel. J. Obs. & Gyn. Vol. 4. No. 2., junio, 1964.