

ASPECTOS HISTOQUÍMICOS DEL ENDOMETRIO
HUMANO DESPUES DEL TRATAMIENTO
CON PROGESTAGENOS SINTÉTICOS*

DR. EFRAÍN VÁZQUEZ**

EL CRECIENTE NÚMERO de compuestos de naturaleza esteroide con muy diversa configuración química, que tienen como denominador común el de poseer efectos similares a los de la progesterona natural y que por ese motivo han sido designados como progestágenos, así como la extensión cada vez más amplia de sus aplicaciones en la clínica humana, hacen que el conocimiento de sus mecanismos de acción y el estudio de sus similitudes y diferencias sea de un interés cada vez mayor. De ello puede derivar la selección de un producto para una determinada indicación, de acuerdo con el efecto que se pretenda obtener.

En un principio lo que se buscaba era simplemente tener uno o varios compuestos que, teniendo una actividad biológica lo más cercana posible a la de la progesterona natural, fueran activos por vía oral y permitieran así una cómoda administración en cantidades suficientes y por un tiempo indefinido, dependiendo de las necesidades del caso clínico. Pero progresivamente ha ido saliendo de la inventiva de los químicos una larga serie de compuestos que los farmacólogos apenas tienen tiempo de tamizar para entregarlos a la experimentación clínica, la cual se ve a su vez en dificultades para matener el ritmo necesario para su valoración.

En el Servicio de Ginecología y en el Laboratorio de Endocrinología del Hospital Español hemos tenido oportunidad de estudiar un cierto número de estos compuestos y en trabajos anteriores hemos reportado parte de nuestra experiencia desde otros puntos de vista.¹⁻⁴ En el presente se estudian algunos de los cambios histoquímicos que los esteroides inducen en el endometrio humano, uno de sus efectores más específicos, tratando de ahondar por este derrotero en sus posibles

* Trabajo de ingreso a la Academia Nacional de Medicina presentado en la sesión ordinaria del 10 de noviembre de 1965.

** Académico numerario, Hospital Español, México, D. F.

mecanismos de acción que, al ser aparentemente distintos, quizá explican algunas de las diferencias que se observan en los resultados de su empleo terapéutico.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se llevó a cabo en pacientes del Servicio de Ginecología del Hospital Español de México, entre las cuales se seleccionaron las que, teniendo cuando menos un año de instalada la menopausia y sin sufrir ningún padecimiento orgánico demostrable del aparato genital, sufrían severos síntomas del climaterio y, por lo tanto, eran candidatas a recibir tratamiento hormonal. Después de descartar la presencia de estados patológicos pélvicos por el examen físico inicial y por la negatividad al cáncer de un primer extendido vaginal, el que, desde el punto de vista funcional demostró una severa deficiencia estrogénica, se dio a las pacientes por vía oral una dosis diaria de 40 mcg. de 3-metil-éter del etinil estradiol (Mestranol) o de 50 mg. de etinilestradiol durante veinte días. Durante los últimos diez días se agregó el compuesto progestacional en estudio, cuando se dio por vía oral, o bien se le inyectó en vehículo oleoso por vía intramuscular al 11o. día del tratamiento estrogénico, como en los casos que se indican más abajo. El tratamiento se repitió por tres ciclos consecutivos en forma similar y durante el tercero se estudiaron los caracteres clínicos del sangrado por supresión, se tomaron muestras de descamación vaginal, moco endocervical y biopsia de endometrio en la forma que hemos establecido como rutina para esta clase de estudios.¹

La biopsia endometrial, única de que aquí se tratará, se tomó el día siguiente de la administración de la última dosis de las hormonas, por la técnica habitual con cánula de Randall y se fijó inmediatamente en etanol al 96% para ser luego incluida en parafina y obtener de ella cortes histológicos de 8 micras de espesor. Se estudiaron cortes paralelos de cada biopsia y se practicaron las siguientes tinciones:

- a) Hematoxilina-Eosina, para estudio morfológico.
- b) Modificación de Arzac al método P.A.S.⁵ para estudio de glucógeno.
- c) Método de Gomori para fosfatasa alcalina.⁶
- d) Método de Gomori para fosfatasa ácida.⁷
- e) Método de Riva y Turner con anaranjado de acridina que se adaptó para tejidos y observación al microscopio de fluorescencia, para demostración de ácidos nucleicos.⁸

En las tinciones de fosfatasas se trataron cortes paralelos con los mismos reactivos, excepto los sustratos, para control de la técnica. En repetidas ocasiones se hicieron controles de la técnica para glucógeno mediante la digestión previa con pitalina. En múltiples casos, aunque no de rutina, se hizo control de la tinción de

ácido ribonucleico (ARN) mediante la digestión con ribonucleasa pancreática obtenida según el método de Brachet.⁹

Los diferentes esteroides empleados en el estudio, así como las dosis respectivas y la vía de administración, se encuentran especificados en la Tabla 1. Aunque en varios de ellos hemos empleado diversos niveles de dosificación, aquí se incluyen sólo aquellas dosis que, en nuestra experiencia, inducen cambios morfológicos progesteronales evidentes en el endometrio.

TABLA 1
ESTEROIDES PROGESTACIONALES EMPLEADOS EN EL
PRESENTE ESTUDIO

Las dosis totales señaladas se administraron repartidas en 10 días, salvo los casos en que se especifica como dosis única.

Compuesto	Dosis total	Vía	Núm. de pacientes
19-norprogesterona*	300	oral	10
	25	i.m.	5
19-noretisterona*	50	oral	15
Caproato de 19-norprogesterona**	100	i.m.	12
Clormadinona*	20	única oral	28
Medroxiprogesterona	20	oral	2
Alilestrenol***	50	oral	11
Linestrenol***	50	oral	9
6-beta,16-alfa-dimetilprogesterona*	400	oral	8
Acetato de 3,5-pregnadien,17-alfa-ol,20-ona*	200	oral	6
16-alfa-etilprogesterona***	100	i.m. única	12

* Syntex.

** Schering.

*** Organon.

RESULTADOS

Los resultados que se observaron en los endometrios de las enfermas tratadas con esteroides se apreciaron por comparación con lo que es conocido como normal en el ciclo espontáneo ovulatorio, tomando como base para la morfología el sistema de "fechado" propuesto por Noyes, Hertig y Rock,¹⁰ para el glucógeno los hallazgos de Arzac y Blanchet,¹¹ para las fosfatasa alcalina y ácida la descripción inicial de Atkinson y para el ácido ribonucleico lo descrito por el presente autor en 1964.⁴ (Figs. 1, 2 y 3).

1. *Resultados encontrados con 19-norprogesterona.* La transformación secretora obtenida con este compuesto a dosis diversas ha sido ya señalada en una comunicación previa.³ Por lo que hace a los cambios histoquímicos inducidos por la dosis total de 300 mg. por vía oral, pueden resumirse de la siguiente manera:

a) Glucógeno: La riqueza de glucógeno en las glándulas del endometrio es

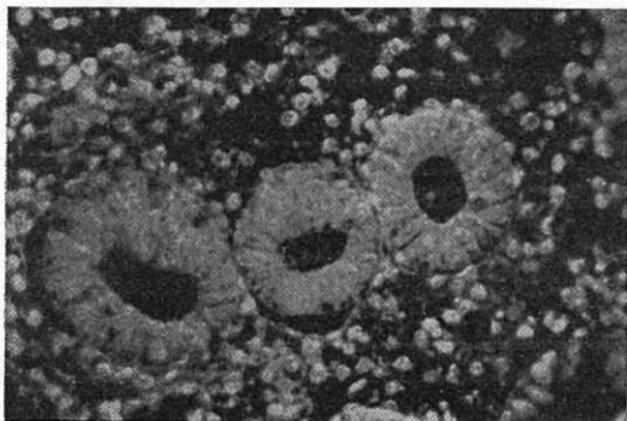


FIG. 1. Endometrio proliferativo tardío. Se observa intensa fluorescencia debida al ARN. Tinción con anaranjado de acridina (320 x).

equivalente a la encontrada en etapas similares, de transformación en el ciclo espontáneo y con dosis útiles de progesterona natural. El estroma, en cambio, contiene una cantidad aumentada de ese compuesto, cuya abundancia es mayor alrededor de los vasos, donde se le encuentra inclusive en el espacio intersticial, fuera de las células.

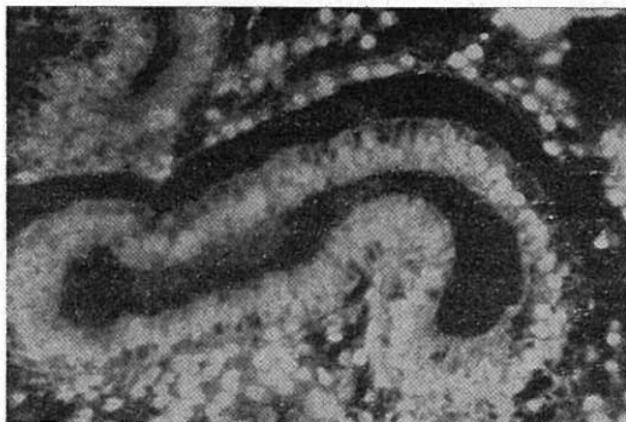


FIG. 2. Endometrio en fase de intervalo. La fluorescencia es intensa en el polo apical de las células. Se ve evidente la vacuolización basal. En el estroma la fluorescencia perinuclear es muy intensa. Tinción con anaranjado de acridina, (320 x).

b) Fosfatasa alcalina: La glicerofosfatasa alcalina sufre bajo el efecto de la 19-norprogesterona una disminución parecida a la del ciclo ovulatorio normal en que prácticamente desaparece en el tejido propiamente dicho para quedar confinada a un ribete en el polo apical de las células del epitelio superficial habiendo una apreciable cantidad en la luz glandular y una reducida actividad en el endo-



FIG. 3. Endometrio secretor. La fluorescencia del ARN es menor que en los casos anteriores y está localizada al nucleolo y zona perinuclear. Protoplasmas con escaso ARN. (320 x).

telio de los vasos capilares y algunas arteriolas espirales. Su disminución es, sin embargo, un poco menos acentuada que en el ciclo normal y persiste un poco de actividad enzimática en el epitelio glandular.

c) Fosfatasa ácida: Esta enzima sigue bajo el efecto de la 19-norprogesterona el mismo curso evolutivo que en el ciclo normal.

d) Acido ribonucleico (ARN): En este aspecto hay una notable diferencia entre lo normal y lo que se obtiene con el esteroide sintético ya que, en el primer caso, hay una disminución global y una redistribución de la fluorescencia debida al ARN que se orienta hacia el polo apical de las células y forma además un anillo bajo la membrana nuclear y se hace muy ostensible en el nucléolo. (Fig. 3). Pero bajo el efecto de la 19-norprogesetrona disminuye en una proporción tal, que en muchas áreas llega a desaparecer por completo dejando sólo la fluorescencia verde correspondiente en su mayor parte al ácido desoxirribonucleico. Este hecho contrasta ostensiblemente con la excelente transformación morfológica y buena cantidad de glucógeno que aparece bajo el efecto del esteroide (Fig. 4). Un hecho notable que observamos con este compuesto es el que, cuando se administra a



FIG. 4. Imagen endometrial después del tratamiento con 300 mg. de 19-norprogesterona por vía oral. Se observa menor fluorescencia que en la figura 3, y no posee la distribución típica del endometrio secretor normal. (320 x).

la dosis de 2.5 mg. diarios durante 10 días por vía intramuscular, el efecto morfológico y los hallazgos histoquímicos son más congruentes entre sí. Esto es particularmente ostensible en lo referente al ARN, el cual se encuentra en cantidad y distribución muy similar a la observada en el ciclo ovulatorio normal en el estroma, en tanto que en las glándulas toma una distribución muy peculiar, con

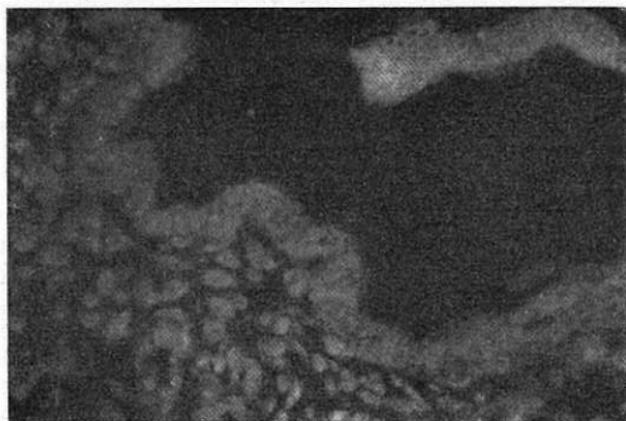


FIG. 5. Imagen endometrial después del tratamiento con 25 mg. de 19-norprogesterona por vía intramuscular. Obsérvese cantidad y distribución del ARN más parecidas a las del ciclo normal. (320 x).

orientación hacia la luz glandular dejando el polo basal de las células con muy escasa cantidad, mientras que en los núcleos prácticamente desaparece y queda sólo un pequeño gránulo que corresponde al nucleolo (Fig. 5).

2. *Resultados obtenidos con 19-noretisterona.* Con este compuesto, a la dosis total de 50 mg., se obtiene una transformación secretora similar a la premensual en el ciclo ovulatorio normal, y la riqueza de glucógeno, así como de las fosfatasas ácida y alcalina son comparables a lo señalado para la 19-norprogesterona, en el sentido de un mayor acúmulo de glucógeno en el estroma endometrial con prevalencia perivascular. La fluorescencia debida al ARN se encuentra muy disminuida, en forma similar a lo señalado para la 19-norprogesterona.



Fig. 6. Imagen endometrial después de la inyección única de 100 mg. de caproato de 19-norprogesterona. Tinción para glucógeno. Se observa este material en la luz glandular, comparativamente escaso, y en estroma, en los espacios intercelulares.

3. *Resultados obtenidos con caproato de 19-norprogesterona.* Con este compuesto, a la dosis de 100 mg. por vía intramuscular, en inyección única, se obtiene una transformación morfológica comparable a la del 23o. día del ciclo, juzgada con el criterio ampliamente aceptado de Noyes, Hertig y Rock,¹⁰ pero los hallazgos histoquímicos no concuerdan estrictamente con ese grado de transformación endometrial, que por lo demás no es uniforme.

a) *Glucógeno:* La cantidad de este compuesto es ostensiblemente dispar en los diversos elementos estructurales del endometrio, pues mientras se le encuentra escaso en el epitelio y luz de las glándulas, es muy abundante en el estroma, en mayor cantidad de lo que se ve en etapas similares de transformación cuando se usan otros esteroides. (Fig. 6).

b) Fosfatasa alcalina: La cantidad y distribución de esta enzima siguen un curso paralelo al de la transformación morfológica, y no pueden distinguirse de lo encontrado en el ciclo ovulatorio normal.

c) Fosfatasa ácida: Se encuentra en menor cantidad que la normal para etapas similares de transformación del endometrio normal.

d) Acido ribonucleico: Al igual que lo señalado para la 19-norprogesterona, se observa una disminución muy acentuada de este compuesto y, en la mayoría de los casos, no se encuentra en absoluto ninguna traza de fluorescencia roja o anaranjada que indique su presencia. (Fig. 7).

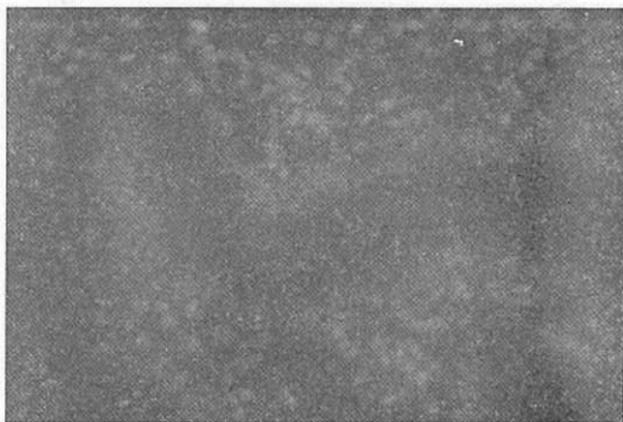


Fig. 7. Imagen endometrial después de la inyección única de 100 mg. de caproato de 19-norprogesterona. La fluorescencia debida al ARN está muy grandemente disminuida. Tinción con anaranjado de acridina. (320 x).

4. *Resultados obtenidos con clormadinona.* Este compuesto, con el que hemos realizado varios estudios desde diversos puntos de vista, a la dosis de 20 mg., produce una transformación endometrial morfológicamente similar a la del 25o. ó 26o. día del ciclo normal. Desde el punto de vista histológico hemos podido demostrar² que requiere una dosis concomitante de estrógeno muy críticamente precisa, misma que hemos empleado para el presente estudio y desde el punto de vista histoquímico puede señalarse lo siguiente:

a) Glucógeno: La cantidad y distribución de este compuesto en los diversos elementos del endometrio es concordante con lo observado en etapas similares de transformación endometrial en el ciclo normal.

b) Fosfatasa alcalina: Sigue un curso comparable a lo observado en el ciclo ovulatorio normal.

c) Fosfatasa ácida: Se encuentra comparativamente aumentada con relación al ciclo espontáneo. (Fig. 8).



FIG. 8. Imagen endometrial que muestra la fosfatasa ácida después del tratamiento con clormadinona, a la dosis de 1 mg, diario. (63 x).

d) Acido ribonucleico: A la dosis empleada en este estudio, la distribución intraprotoplásmica del RNA endometrial es comparable a lo que se ve en el ciclo ovulatorio normal, y la cantidad es un poco menor, pero sin llegar al extremo de disminución descrito para los esteroides señalados antes. (Fig. 9).

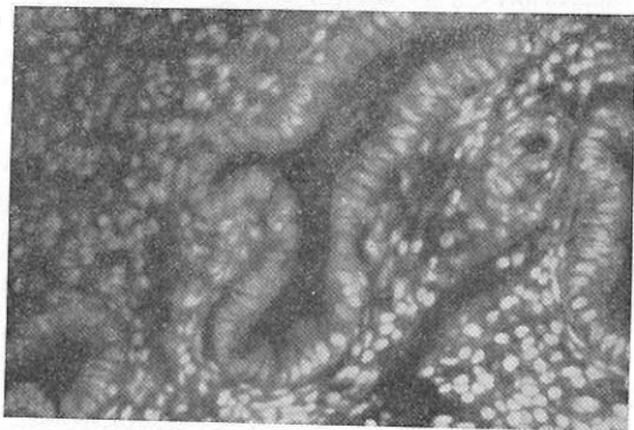


FIG. 9. Resultado del tratamiento con 20 mg, de clormadinona. Intensidad de la fluorescencia del ARN ligeramente disminuida; distribución normal. (320 x).

5. *Resultados obtenidos con medroxiprogesterona.* Con este compuesto sólo han sido estudiados dos casos, en los cuales se han obtenido resultados muy similares a los descritos para la clormadinona, única razón por la que se incluyen en este reporte.

6. *Resultados obtenidos con alilestrenol.* La transformación morfológica del endometrio que se logra con 50 mg. de alilestrenol es comparable a la del 23o. día del ciclo espontáneo como promedio, aunque en algunos casos llega a producir imágenes comparables a la del 25o. día. Desde el punto de vista de la histoquímica puede decirse lo siguiente:

a) Glucógeno: La cantidad presente de este glúcido es proporcional al grado de transformación morfológica de las glándulas, pero el estroma se encuentra un poco más avanzado que éstas en su reacción decidual y concomitantemente contiene glucógeno más abundante que las glándulas. Incluso da la impresión de encontrarse en cantidad mayor que lo habitual en el ciclo espontáneo para ese grado de transformación.

b) Fosfatasa ácida: Se encuentra en cantidad y distribución normal para la etapa de transformación en que se encuentra el endometrio.

c) Fosfatasa alcalina: Se encuentra en cantidad mucho menor que la correspondiente a la fase de transformación en que se encuentra morfológicamente el endometrio, llegando a desaparecer por completo en amplias zonas.

d) Ácido ribonucleico: Este compuesto, a juzgar por la fluorescencia, se encuentra disminuido en grado mayor que lo correspondiente a una etapa similar del ciclo espontáneo, pero no llega a desaparecer por completo como se ha señalado arriba para otros esteroides.

7. *Resultados obtenidos con linestrenol.* La dosis total de 50 mg. de linestrenol induce cambios morfológicos comparables a los del 21o. día del ciclo. Histoquímicamente puede observarse lo siguiente:

a) Glucógeno: Es abundante, más de lo que la transformación morfológica haría esperar. Esto es particularmente notable en el estroma.

b) Fosfatasa alcalina: La cantidad de esta enzima se estimó como normal con dudosa tendencia a la disminución.

c) Fosfatasa ácida: Se encuentra aumentada en relación con lo que se observa en el ciclo ovulatorio.

d) Ácido ribonucleico: Este compuesto se encuentra en cantidades mínimas alrededor del núcleo y en el borde apical de algunas células granulares y prácticamente está ausente en el resto de las estructuras endometriales, (Fig. 10).

8. *Resultados obtenidos con dimetilprogesterona.* En 8 pacientes tratadas con 400 mg. se encontró una transformación morfológica correspondiente al 22o. día del ciclo, irregular y con francos retrasos focales en la maduración glandular, en tanto que el estroma tenía una transformación decidual muy avanzada.

a) Glucógeno: La cantidad encontrada fue abundante, mucho más que en los endometrios del ciclo ovulatorio normal.

b) No se hizo demostración de fosfatasas en estos casos por haberse fijado el tejido en líquido de Bouin seguido de bicloruro de mercurio, que lo hace inadecuado para ese estudio.



FIG. 10. Resultado del tratamiento con 50 mg. de linestrenol. La fluorescencia del ARN está prácticamente reducida a un mínimo apenas identificable. (320 x).

c) Acido ribonucléico: Se le encuentra prácticamente desaparecido del estroma y en las glándulas toma una orientación bien definida hacia el polo apical de las células, quedando el polo basal virtualmente desprovisto de color anaranjado-rojizo.

9. *Resultados obtenidos con acetato de pregnadienolona.* A la dosis de 150 mg. en seis pacientes se observó un endometrio en fase de "transición" comparable a la del 17o. día del ciclo ovulatorio normal, bastante uniforme en sus componentes histológicos, pero histoquímicamente se encontró lo siguiente:

a) Glucógeno: Se le encuentra más abundante que lo que corresponde a la etapa de transformación morfológica.

b) Fosfatasas: No se estudiaron por razones similares a las señaladas para el esteroide anterior.

c) Acido ribonucléico: La acción sobre este compuesto sí es muy evidente y se encuentra desaparecido de los protoplasmas celulares de las glándulas, persiste en cantidad pequeña en los núcleos, donde muestra la distribución anular típica de la fase progesteronal. En el estroma se encuentra en cantidad un poco mayor,

pero siempre menos abundante que en una etapa similar del ciclo normal y no ostenta la distribución anular típica. (Fig. 11).

10. *Resultados obtenidos con etilprogesterona.* La transformación secretora obtenida con 100 mg. intramusculares de 16-alfa-etilprogesterona en inyección única es comparable a la del 25o. día del ciclo, con algunos retrasos en la maduración glandular y buena transformación decidual del estroma, que en zonas focales ostenta mayor avance que lo correspondiente al cuadro general.

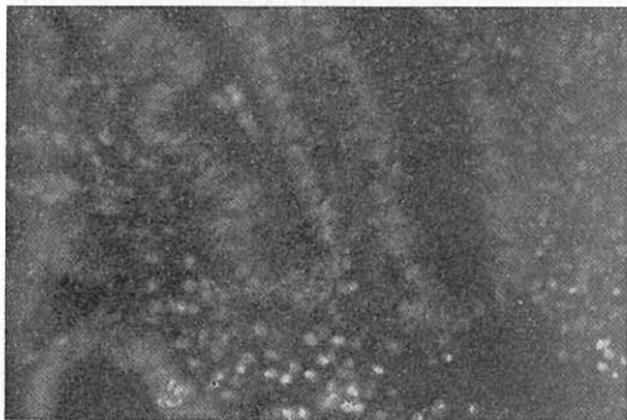


FIG. 11. Imagen endometrial después del tratamiento con acetato de 3.5 pregnadien, 17-alfa-ol, 20-ona. La cantidad de ARN es francamente menor que en el ciclo espontáneo, pero su disminución no es tan acentuada como con los esteroides anteriores.

a) Glucógeno: Se encuentra en cantidad abundante en el estroma, siendo más bien escaso en las glándulas, en las cuales muestra una distribución concordante con el cuadro general de transformación.

b) Fosfatasa alcalina: La cantidad y distribución de esta enzima son completamente similares a las observadas en el final de la fase secretora del ciclo espontáneo ovulatorio.

c) Fosfatasa ácida: También se encuentra en una localización y cantidad comparables a las del ciclo normal.

d) Acido ribonucleico: En los endometrios que han recibido el efecto de este esteroide se encuentra una ausencia prácticamente total de fluorescencia rojo-anaranjada, lo que traduce una disminución muy acentuada del ARN.

DISCUSIÓN

Para no alargar innecesariamente la discusión de los hallazgos, aquí sólo se tratará de los cambios inducidos por los diversos esteroides y remitimos al lector a una

revisión de conjunto de la histoquímica del útero normal y patológico,⁴ donde se encuentra fundamentada la validez de los métodos empleados y se describen los cambios que sufren en el ciclo ovulatorio normal los elementos histoquímicos estudiados, tanto los clásicamente conocidos, como el ARN observado en fluorescencia y señalado por primera vez ante esta Academia en ese trabajo.

Sólo es necesario señalar que los diversos controles empleados a lo largo de la experimentación demuestran que las técnicas empleadas son válidas para el estudio de los compuestos en observación. Por lo que hace al ácido ribonucleico, el más novedoso de ellos, la digestión de los cortes con ribonucleasa pancreática hace desaparecer la tinción roja en su mayor parte, aunque a veces queda un poco de fluorescencia naranja que posiblemente sea debida a la formación del polímero del anaranjado de acridina al combinarse con algún otro componente celular, pero es tan pequeña la cantidad de este material que creemos justificado desde el punto de vista práctico el hablar de aumentos o disminuciones de la fluorescencia debida al ARN como si fuera éste el único compuesto capaz de producir la fluorescencia roja.

De los resultados de este estudio se desprende como primer corolario que la morfología no es parámetro suficiente para juzgar los efectos de los esteroides progestacionales sobre el endometrio humano y que, si bien la transformación secretora es el resultado de una serie de modificaciones bioquímicas que mucho deben tener en común en el ciclo espontáneo y bajo el efecto de esteroides sintéticos, quedan múltiples posibilidades de discrepancia como lo demuestran las diferencias en la cantidad, distribución y localización de los elementos histoquímicos aquí estudiados, cuando menos.

Es verdad que no se puede hacer una correlación precisa entre la estructura química del compuesto empleado y las diversas modificaciones que induce en el endometrio, pero pueden señalarse ciertas tendencias que la experiencia ulterior tendrá que ratificar o rectificar. Puede esbozarse, entre la interpretación de los hallazgos, que los esteroides que son del grupo "19-nor" muestran una tendencia a producir mayor cantidad de glucógeno en las células epiteliales y, sobre todo, en las del estroma, en donde aparece en época más temprana y en cantidad mayor que en etapas similares de transformación morfológica del ciclo ovulatorio espontáneo. Estos mismos esteroides producen cambios en la fosfatasa alcalina que van de acuerdo con la relación inversa que esta enzima guarda con la presencia de glucógeno, más que con el grado de transformación morfológica. La fosfatasa ácida no parece sufrir modificaciones peculiares por la acción de estos esteroides y se encuentra en las proporciones que corresponden al estadio de transformación secretora que ha alcanzado el endometrio.

Otro barrunto de correlación puede hacerse en lo que respecta a la cantidad de ácido ribonucleico, en el sentido de que los esteroides cuyo núcleo fundamental

del pregnano se ha alterado, ya sea por aumento en el número de carbonos que lo constituyen (como es el caso de la dimetilprogesterona y la etilprogesterona), por disminución de los mismos (como en el caso de los esteroides 19-nor, del alilestrenol y del linestrenol), producen una disminución muy notable en la cantidad de ácido ribonucléico, en algunos casos hasta llegar a hacerlo casi desaparecer, por lo menos en cuanto a su capacidad de ser visible en la microcopia de fluorescencia. No tenemos idea de si esta disminución sea a base del ARN de los ribosomas, hipótesis que a primera vista parecería la más inmediata explicación del fenómeno, ya que parece tratarse de una disminución importante en la re-

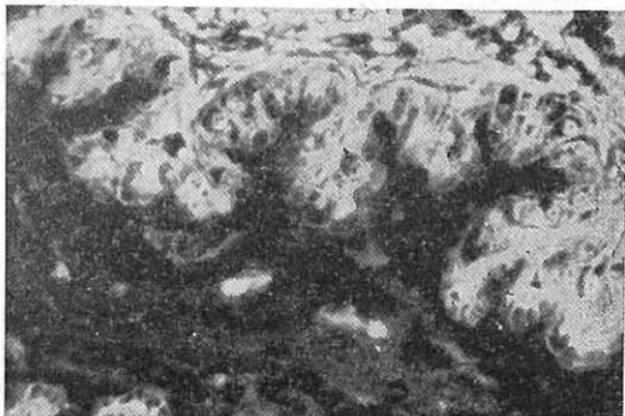


FIG. 12. Imagen de un endometrio intensamente secretor que demuestra cómo las células vierten su secreción a la luz glandular por aumento en la permeabilidad de la membrana muy probablemente.

serva de nucleoproteínas protoplasmáticas que almacenan nucleótidos para la síntesis de las diversas proteínas,⁷ o si (menos probablemente) disminuye el ARN de transferencia o el ARN "mensajero". Por el contrario, los esteroides cuya modificación química no afecta el número de carbonos del núcleo del pregnano, o que poseen una cadena lateral en el carbono 17 y además dobles ligaduras α substituyentes halogenados o metilados en el anillo B de la molécula, afectan la riqueza y distribución del ARN en grado mucho menor que los anteriores y, desde este punto de vista, semejan más lo que sucede en el ciclo normal. La aparente disminución podría ser, también un cambio en la afinidad del ARN por el colorante fluorescente, debido a modificación en su grado de polimerización, posibilidad poco probable.

Si estas generalizaciones son válidas, puede decirse que es factible que el este-

roide cuyo esqueleto fundamental está alterado modifique cuantitativamente la serie de fenómenos metabólicos que conducen a la transmisión del "código" de información desde el nucleolo hasta los ribosomas y el protoplasma en general, haciendo que se produzca menos ARN en las células. Otra interpretación posible de estos hechos podría esbozarse diciendo que la progesterona natural del ciclo, además de aumentar la permeabilidad de la membrana celular del endometrio (Fig. 12), modifica los sistemas anabólicos a través de enzimas y coenzimas en forma específica a nivel celular, afectando particularmente a la fosfatasa ácida y al DFNH, y posiblemente a la dehidrogenasa láctica que influye en la etapa final del proceso glucolítico, liberador de energía indispensable para la síntesis de proteínas.¹² También podría invocarse como posible explicación el hecho conocido de que la progesterona es un esteroide de efecto intensamente catabólico que produce un balance negativo de nitrógeno, lo cual es lógico pensar sea más ostensible en aquellos tejidos que son particularmente afectados por el esteroide, como es el caso del endometrio. Apoya este punto de vista el hecho bioquímico de que la progesterona es en muchos aspectos antagónica de los estrógenos, los cuales inducen un aumento en la cantidad de ARN, como ha sido reportado por nosotros, confirmado simultáneamente por Hughes, Jacobs y Rubulis¹² por técnica similar y por Mueller mediante técnicas bioquímicas.¹³

La importancia de las modificaciones del ARN radica en que traducen la intensidad con que se está realizando la síntesis de material protéico, misma que parece ser intensamente deprimida por los esteroides que se han señalado más allá de lo que hace la progesterona natural, y puede considerarse este fenómeno como una parte de la explicación del hecho de que un endometrio morfológicamente transformado en un grado comparable al del ciclo normal pueda no ser útil para la nidación de un posible huevo fecundado, ya que a éste probablemente le es más importante la composición química y la disponibilidad de materiales nutritivos que la estructura histológica del endometrio.

Un último hecho que merece cierta consideración es el observado por ahora sólo con la 19-norprogesterona en el sentido de que, cuando se le administra por vía oral, deprime profundamente la cantidad visible de ARN y se necesita una dosis total de 300 mg. para un buen efecto progestacional, en tanto que cuando se administra por inyección intramuscular diaria, la cantidad del ARN en el endometrio es prácticamente normal y basta la dosis total de 25 mg. para obtener una excelente transformación secretora. Si esto depende de que la absorción por vía oral no sea eficiente o de que se opere algún cambio de la molécula esteroide por el hígado que modifique su efecto sobre el endometrio, es materia que sobrepasa los límites del presente estudio.

RESUMEN

Se estudiaron los efectos sobre la histoquímica del endometrio humano de los siguientes esteroides: 19-norprogesterona; 19-norestisterona; caproato de 19-norprogesterona; clormadinona; medroxiprogesterona; alilestrenol; linestrenol; 6-beta, 16-alfa-dimetilprogesterona; acetato de 3,5, pregnadien, 17-alfa-ol,20-ona; y 16-alfa-etilprogesterona. La mayoría se administraron por vía oral, excepto tres que fueron inyectados por vía intramuscular. Las pacientes eran menopáusicas con más de un año de amenorrea y sin evidencia de padecimiento ginecológico. Se les dio antes y durante el tratamiento con los esteroides progestacionales una dosis adecuada de estrógeno. En la biopsia de endometrio se estudiaron la morfología, glucógeno, fosfatasa alcalina, fosfatasa ácida y ácido ribonucleico. Los resultados parecen señalar que los esteroides del grupo 19-nor producen mayor cantidad de glucógeno en el endometrio que lo que se observa en el ciclo ovulatorio normal.

Los esteroides cuyo núcleo fundamental del pregnano permanece intacto producen una imagen endometrial parecida al ciclo normal, a excepción de la fosfatasa ácida, que con algunos de ellos se ve aumentada. El ARN se encuentra en cantidad un poco menor que en el ciclo espontáneo, pero se conserva una buena cantidad de él. En cambio, los esteroides cuyo núcleo del pregnano ha sido modificado por aumento o disminución de sus átomos de carbono, producen una muy intensa depresión hasta casi desaparición del ARN en el endometrio. En el caso de la 19-norprogesterona, que se dio por vía oral a unas pacientes e intramuscular a otras, la primera produce los cambios arriba señalados, pero por vía intramuscular su efecto es muy parecido al del ciclo ovulatorio normal.

REFERENCIAS

1. Vázquez, E. y Alvarez Bravo, A.: *Acción progestacional de tres nuevos esteroides sintéticos*. Mem. 1a. Reunión Anual Soc. Mex. Nutr. y Endocrinol. México, 1960. p. 24.
2. Vázquez, E.: *Acción progestacional de un nuevo derivado de la 17-acetoxi-progesterona en presencia de dosis variables de estrógeno*. Ginec. Obstet. Méx. 17: 225, 1962.
3. Vázquez, E. y Bruciaga, V.: *Estudio comparativo de tres esteroides de acción progestacional*. Mem. IV Congreso Mex. de Ginec. y Obstet. Vol. II 1963. p. 686.
4. Vázquez, E.: *Histoquímica del útero normal y patológico*. Libro conmemorativo del Primer Centenario. Vol. I, Academia Nacional de Medicina, México, 1964. p. 288.
5. Arzac, J. P.: *Histoquímica de los carbohidratos*. Rev. Mex. Lab. Clín. 4: 27, 1952.
6. Gomori, G. Citado por Pearse, A. G. E.: *Histochemistry, theoretical and applied*, 2a. Ed. J. & A. Churchill, Ltd. London, 1961. p. 868.
7. Gomori, G. Citado por Pearse, A. G. E.: *Loc Cit* p. 881.
8. Riva, H. L. y Turner, T. R.: *Fluorescence microscopy in exfoliative cytology*. Obstet. & Gynec. 20: 451, 1962.

9. Brachet, J. Citado en Gurr, E.: *Methods of analytical histology and histo-chemistry*. Leonard Hill Books) Limited. London, 1958. p. 155.
10. Noyes, R. W., Hertig, A. T. y Rock, J.: *Dating of endometrial biopsy*. Fertil & Steril. 1: 3, 1950.
11. Arzac, . P. y Blanchet, E.: *Alkaline phosphatase and glycogen in human endometrium*. J. Clin. Endocr. 8: 315, 1948.
12. Hughes, E. C., Jacobs, R. D. y Rubulis, A.: *Effect of treatment for sterility and abortion upon the carbohydrate pathways of the endometrium*. Amer. J. Obstet. Gynec. 89: 59, 1964.