

MORFOLOGIA DEL ENDOMETRIO HUMANO DESPUES DE SUSPENDER EL TRATAMIENTO CON PROGESTAGENOS SINTETICOS¹

DRES. MANUEL MAQUEO-TOPETE,² JAIME GORODOVSKY³ Y EDRIS RICE-WRAY³

Se hizo un estudio de 272 biopsias en endometrio en el primer ciclo post-tratamiento en mujeres que habian recibido por periodos de 8 a 70 ciclos progestágenos sintéticos con fines anti-conceptivos. De ellas 177 habían recibido terapia combinada y 95 terapia secuencial. Asimismo, se tomaron 100 biopsias de endometrio 20 a 100 días del parto en mujeres no lactantes. Se hace el análisis de la frecuencia de la recuperación total de la función endometrial y se hace énfasis en que en algunas ocasiones, aunque obviamente ya hubo restitución total de la función ovárica, la recuperación endometrial es parcial. Se discute el significado de la infiltración de células plasmáticas en este tipo de endometrio. (GAC. MÉD. MÉX. 98: 754, 1968.)

EXISTEN ya numerosos estudios¹⁻² en relación a los cambios morfológicos que sufre el endometrio humano durante la administración de las llamadas terapia combinada y consecutiva o secuencial. Con ambos regímenes se altera la estructura normal del endometrio y se observan con la terapia combinada imágenes irregulares, mal denominadas "atípicas" y las cuales no son sino el resultado de la inhibición de la función ovárica normal y de la estimulación temprana por las sustancias administradas de la función endome-

trial y posteriormente de la involución prematura de este órgano.

Con la terapia consecutiva o secuencial los cambios al comienzo son inducidos exclusivamente por el estrógeno y consisten en estimulación de la proliferación tanto de glándulas como de estroma y posteriormente cuando se añade el progestágeno hay aparición de cambios secretores, los cuales con ninguno de los regímenes empleados hasta ahora llegan a imitar adecuadamente lo que se observa en el endometrio durante la fase secretora tardía; es decir, las imágenes morfológicas que existen del día 24 al día 27 del ciclo tipo de 28×3 .

¹ Trabajo presentado en la sesión ordinaria del 27 de septiembre de 1967.

² Académico numerario.

³ Asociación Pro-Salud Maternal, A. C.

Hay también informes del retorno rápido de la fertilidad en la mayoría de las mujeres que han recibido estos tratamientos y en ellos se asienta que, aproximadamente la mitad de las pacientes se embarazan en el primer ciclo post tratamiento, y un poco más del 90% se embarazan en los 6 primeros meses; sin embargo, existe un pequeño grupo de mujeres, en que la recuperación de la función ovárica normal es muy alta y permanecen en amenorrea o infértiles, aún después de un año o más de haber suspendido toda terapia hormonal.³⁻⁶

Conocemos que el primer ciclo post tratamiento, sobre todo en aquellas pacientes que recibían terapia combinada es con frecuencia prolongado y muchas de estas mujeres no menstruan sino hasta 40 a 60 días o más después de haber tomado la última tableta. (Fig. 1).

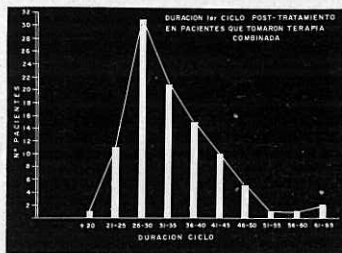


FIGURA 1

Se acepta que en una mujer que no lacta se restablece el flujo menstrual 8 semanas o menos después del parto. De Lee y Greenhill mencionaron que usualmente estas pacientes menstruan 6 semanas después del parto.⁷ Sin

embargo, en un porcentaje que fluctúa del 10 al 21% de las pacientes postparto no lactantes se asienta que el flujo menstrual vuelve a presentarse sólo después de que han transcurrido 6 a 12 meses desde el parto. Sharman⁸ señala en un estudio sobre 834 mujeres de las cuales el 34% no lactaron, que en aquellas en que reaparece más rápidamente la menstruación hay un porcentaje mayor de irregularidad menstrual, lo cual probablemente no tiene importancia biológica o por el contrario, podría indicar que el primero o los primeros ciclos menstruales son anormales y posiblemente anovulatorios.

Sabemos que, tanto en el embarazo, como en aquellas mujeres que reciben por períodos largos tratamientos anticonceptivos con combinaciones de estrógenos y progestágenos hay inhibición del desarrollo folicular y consecuente de la ovulación y formación de cuerpo lúteo. Basados en lo anterior creímos útil realizar un estudio comparativo de la morfología endometrial en 2 grupos de mujeres; el primero en pacientes post parto no lactantes y el segundo en mujeres que habían recibido terapia combinada o consecutiva por períodos largos de tiempo.

En esta forma es factible comparar la morfología endometrial post tratamiento con los regímenes combinado y secuencial y a su vez si la recuperación endometrial sigue después de estos tratamientos un patrón similar al que existe en el período post parto.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para este estudio se seleccionaron 343 pacientes que habían recibido terapia

anticonceptiva por períodos de 8 a 70 ciclos, con un promedio de 38 ciclos.*

Las combinaciones estrógeno progestágeno empleadas fueron muy diversas. (Tabla 1).

TABLA 1

<i>Substancias empleadas</i>	<i>Número total de pacientes en que se tomó biopsia</i>
Acetato de noretindrona 4 mg.	34
Etinilestradiol 0.05 mg.	
Noretindrona 2 mg.	27
Mestranol 0.1 mg.	
Acetato de noretindrona 2.5 mg.	13
Etinilestradiol 0.05 mg.	
Linestrenol 5 mg.	9
Mestranol 0.1 mg.	
Noretinodrel 5 mg.	8
Mestranol 0.075 mg.	
Quingestanol 1 mg.	26
Etinilestradiol 0.05 mg.	
Ovulen	7
Clormadinona 2mg.	4
Mestranol 0.08 mg.	
Total	128

En la terapia consecutiva únicamente se estudió el preparado mestranol-clormadinona, con esquema de administración de quince días de estrógeno solo y los últimos cinco días de estrógeno más progestágenos.

Se reunió un total de 272 biopsias adecuadas de endometrio, de las cuales 204 se tomaron de uno a catorce días antes del primer sangrado, las restantes 68 y quince o más días antes del período menstrual. De las 204 tomadas catorce o menos días antes de la menstruación, 128 correspondían a mujeres que habían recibido la terapia combinada y 76 la terapia secuencial con clor-

madinona y mestranol. De las 68 tomadas quince o más días antes de la menstruación, 49 correspondían a pacientes con terapia combinada y 19 a pacientes con terapia consecutiva.

En el segundo grupo se reunieron 100 mujeres postparto no lactantes, de las cuales se tomó biopsia en 72 que fueron útiles para estudio en 68 casos. La biopsia se obtuvo de 20 a 100 días después del parto. Ninguna de estas pacientes tuvo complicaciones durante el parto o el puerperio.

Todas las biopsias se procesaron en la misma forma; se cortaron a 6 micras, se tiñeron con hematoxilina-eosina y ocasionalmente con retículo de Laidlaw.

RESULTADOS

En las 68 biopsias tomadas 15 días o más antes del sangrado menstrual hubo ausencia de cambios secretores de glándulas y estroma; en 66 había datos de proliferación que fluctuó de discreta a acentuada con signos de hiperplasia discreta o moderada en cinco casos. En dos mujeres que habían recibido terapia simultánea el endometrio era inactivo

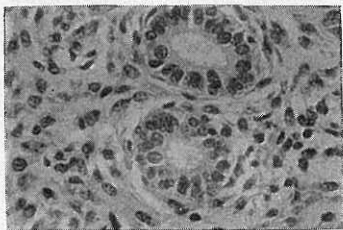


FIG. 2. Endometrio inactivo con glándulas pequeñas tapizadas por epitelio columnar bajo.

* Casi todo este material fue obtenido en la "Asociación Pro-Salud Maternal, A. C."

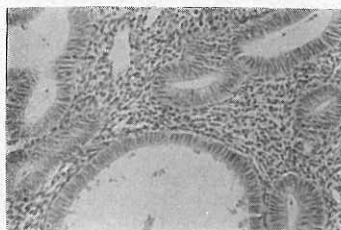


FIG. 3. Hiperplasia endometrial con dilatación de algunas glándulas y adosamiento de otras.

con glándulas rectas cuyo epitelio era cúbico y sin elementos en división.

En cinco casos se observan además infiltración ligera del estroma con linfocitos y células plasmáticas y en 3 vimos también macrófagos cargados con pigmento hemático. (Figs. 2 y 3).

En la tabla 2 se anotan los resultados de aquellas mujeres que habían recibido terapia combinada en las que se tomó la biopsia 14 o menos días antes

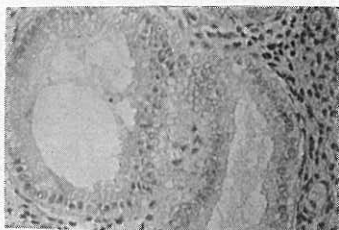


FIG. 4. Endometrio secretor de aspecto normal. (Imagen similar a la que se observa el día 20 del ciclo).

del siguiente sangrado menstrual. Se ve que el 55% tenía endometrio secretor (Fig. 4) y el 5% endometrio inactivo con caracteres similares a los previamente descritos. Aunque el número de muestras tomadas después de la suspensión de los diversos compuestos, no permite hacer la valoración individual de ninguno de ellos, es interesante hacer notar, que la proporción entre endometrios secretores y proliferativos con

TABLA 2
CARACTERISTICAS DEL ENDOMETRIO

<i>Substancias empleadas</i>	<i>Secretor %</i>	<i>Prolife- rativo %</i>	<i>Inactivo %</i>
Acetato de noretindrona 4 mg	57	40	3
Etinilestradiol 0.05 mg.			
Noretindrona 2 mg.	56	38	6
Mestranol 0.1 mg.			
Acetato de noretindrona 2.5 mg.	50	50	—
Etinilestradiol 0.05 mg.			
Linestrenol 5 mg.	45	44	11
Mestranol 0.1 mg.			
Noretinodrel 5 mg.	33	54	13
Mestranol 0.075 mg.			
Quingestanol 0.5 mg.	64	36	—
Etinilestradiol 0.05 mg.			
Ovulen	57	43	—
Clormadinona 2 mg.	50	50	—
Mestranol 0.08 mg.			
Endometrio:	Secretor 55%	Proliferativo 40%	Inactivo 5%.

cualquiera de ellos es similar y podemos postular que sin importar el tipo de compuesto utilizado, un poco más de la mitad de las pacientes muestran un rápido retorno hacia la función ovárica normal y un porcentaje muy pequeño (5%) a pesar de tener sangrado que se interprete como menstrual conservan imagen de endometrio inactivo, cuya evolución en una sola biopsia sería imposible de predecir.

En 4 casos con patrón proliferativo hubo infiltración con células plasmáticas y linfocitos; y en 5 había zonas en que las glándulas estaban adosadas entre sí, tenían epitelio columnar muy alto y la imagen correspondía a lo que se ha llamado endometrio proliferativo de ciclo anovulatorio o hiperplasia simple.

Hubo además un caso en el que existió hiperplasia atípica con grandes placas de metaplasia epidermoide (la paciente había recibido Linestrenol).

En las biopsias obtenidas después de suspender la terapia consecutiva, el 74% de las pacientes mostraron endometrio con signos de secreción normal, comparable a lo que existe en el ciclo

normal; el restante 26% presentó endometrio proliferativo y también en 2 de las muestras había infiltración moderada con células redondas. (Fig. 5; Tabla 3).

TABLA 3
TERAPIA SECUENCIAL

Mestranol (0.08 mg.) $\times$ 15 días. Clomadinona (2 mg.) más mestranol (0.08 mg.) $\times$ 5 días	
	%
Número de biopsias	76
Endometrio secretor	74
Endometrio proliferativo	26

Las características del endometrio secretor postratamiento, aunque similares con las que existen en el ciclo normal fueron variables, pues en muchas ocasiones, debido a la prolongación del ciclo, en biopsias tomadas los días 25 a 30 tenían imagen de endometrio secretor temprano con patrón similar al que existe los días 16 a 19 del ciclo; además en 22% de aquellas que recibieron terapia combinada el desarrollo glandular era desigual con algunas glándulas francamente hipodesarrolladas y con escaso contenido de glucógeno. En 8% de los endometrios secretores observados después de la suspensión de la terapia secuencial vimos este mismo patrón endometrial.

Creemos que esta irregularidad del desarrollo y respuesta secretora del endometrio señalan que después de la inhibición prolongada del estímulo hormonal normal, quedan glándulas parcialmente refractarias que no responden adecuadamente al estímulo estrogénico y al no alcanzar su desarrollo y

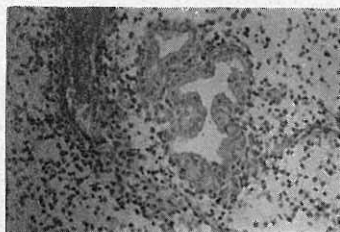


FIG. 5. Endometrio secretor normal con imagen similar a la que se observa el día 23-24 del ciclo.

maduración total, su respuesta secretora será menor que la de una estructura totalmente desarrollada.

Una segunda posibilidad sería la de que hubiera insuficiencia lútea; nos inclinamos más por la primera por existir irregularidades de este tipo en el endometrio de mujeres post menopáusicas tratadas con progestágenos que pensamos son debidos a la condición en que se encontraba la mucosa uterina antes de iniciar la terapia.

Es posible que en estos endometrios secretores irregulares sea más difícil la nidación; sin embargo, en ninguno de estos casos se trató de una alteración muy acentuada y por tanto nos inclinamos a creer que esta alteración endometrial no constituye una barera substancial hacia una nidación normal. La única forma de aclarar esto definitivamente sería el ver si se observa o no un número mayor de abortos espontáneos en las mujeres que han recibido por tiempo prolongado terapia anticonceptiva con progestágenos orales.

En la tabla 4 se expresan los hallazgos en el grupo de mujeres postparto.



FIG. 6. Endometrio mixto con áreas de proliferación y otras de secreción e infiltración del estroma con células redondas.

Se observa claramente que un porcentaje mínimo la recuperación de la función ovárica total se efectuó aún antes de un mes después del parto y que esta recuperación va aumentando paulatinamente y ya 3 meses después del parto, vemos 80% de endometrios secretores de aspecto normal.

En 7 de los casos en que la imagen correspondía a proliferación endometrial, había áreas en las cuales las glándulas estaban aumentadas de tamaño y adosadas entre si. En un caso la imagen fue "mixta" con áreas de secreción glandular y predominio de las zonas en las que había proliferación,

TABLA 4
BIOPSIAS DE ENDOMETRIO EN ENFERMAS EN POST PARTO NO LACTANTES

<i>Días después del parto</i>	<i>No. de biopsias</i>	<i>Endometrio proliferativo</i>	<i>%</i>	<i>Endometrio secretor</i>
20 - 30	14	85.7		14.3
30 - 40	16	81.2		18.8
40 - 50	10	50		50
50 - 60	7	57.1		42.9
60 - 70	6	66.7		33.3
70 - 80	5	20		80
80 - 100	10	20		80
Total	68	60.3		39.7

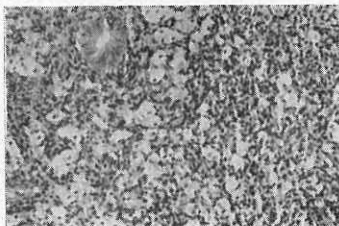


FIG. 7. Endometrio proliferativo con infiltración del estroma con abundantes células redondas y macrófagos cargados con material probablemente lipóideo.

por lo cual lo podríamos catalogar como "endometrio mixto" con predominio de fenómenos regenerativos. (Figura 6).

En 10 biopsias existía infiltración de estroma con linfocitos y células plasmáticas que osciló de mínima a discreta y en 3 de estos 10 casos existían también áreas de hemorragia antigua en la proximidad de las cuales había macrófagos, muchos de los cuales estaban cargados con pigmento hemático o con material probablemente lipóideo. (Figura 7).

TABLA 6

RETORNO DE LA MENSTRUACION (Antes de 12 semanas)

	%
<i>Primíparas</i>	
Lactantes (total)	33
Lactantes (parcial)	74
No lactantes	91
<i>Multiparas</i>	
Lactantes (total)	46
Lactantes (parcial)	87
No lactantes	93

(Sharman).

DISCUSIÓN

El restablecimiento de la menstruación post parto en mujeres con lactación total o parcial o no lactantes ha sido ampliamente estudiado por diversos investigadores. Los datos recopilados en Glasgow por Sharman⁸ se esquematizan en las tablas 5 y 6.

Se puede apreciar en ellas, que aún antes de 6 semanas una cuarta parte de estas mujeres habían menstruado y en las no lactantes; primíparas y multiparas el 92% habían menstruado antes de la duodécima semana; esta cifra

TABLA 5

RETORNO DE LA MENSTRUACION DESPUES DEL PARTO (834 MUJERES)

	%	
Antes de 6 semanas menstruaron	24.7	—
Antes de 12 semanas menstruaron	61.1	51.3
Antes de 24 semanas menstruaron	77.7	71.0
Antes de 36 semanas menstruaron	79.9	—
	(Sharman)	(Ehrenfest)

Antes de las 36 semanas no habían menstruado el 21.1% de las mujeres

de 92% es ligeramente más alta que el 80% de endometrios secretores vistos por nosotros en ese tiempo y es posible que ocasionalmente el primer ciclo menstrual post parto sea anovulatorio y esto explique la pequeña diferencia observada.

La hiperplasia evidenciada en 7 casos por aumento de la tortuosidad y adosamiento de algunas glándulas entre sí, representó en nuestra opinión simplemente una intensificación del proceso normal de regeneración y no creemos que en esta etapa tenga el mismo significado que en las pacientes en las cuales se asocia a problemas de infertilidad, sangrado irregular, u otros datos clínicos que indiquen función ovárica anormal.

El significado de la infiltración con células plasmáticas del endometrio podría ser tema de discusión, pues si aceptamos el criterio postulado por Hirschmann y Adler⁹ tendríamos que admitir que la "presencia de células plasmáticas es suficiente para establecer el diagnóstico de endometritis crónica"; sin embargo, otros investigadores como Terruhn, Schiller y Keller¹⁰⁻¹² han demostrado estos elementos en endometrios morfológicamente normales. Dumoulin¹³ asienta que normalmente puede haber infiltración con células plasmáticas del endometrio en mujeres que han tenido aborto espontáneo o parto no complicado y también señala que los casos de "endometritis crónica aislada" sin relación a aborto séptico o tuberculosis son puramente una entidad histológica sin correlación clínica o bacteriológica demostrable.

Basados en lo anterior y en el hecho

de que ninguna de las mujeres en estos grupos tenía datos clínicos o bacteriológicos positivos, pensamos que el hallazgo en el endometrio de células plasmáticas en algunos casos de mujeres postparto o postratamiento no significa que exista una lesión endometrial y lo interpretamos como posiblemente secundario a los fenómenos activos de regeneración presentes en todos estos casos. Es conveniente agregar que morfológicamente tampoco demostramos nunca otros datos de inflamación aguda o crónica, tales como infiltración con polinucleares o fibrosis, pues ante tal circunstancia estaríamos indudablemente frente a un problema de flogosis crónica sin importar la presencia o ausencia de manifestaciones clínicas.

Una comparación superficial de las imágenes endometriales postratamiento en las mujeres que habían recibido terapia combinada o consecutiva, indicaría una restitución más rápida de la función ovárica-endometrial en aquellas que habían recibido el régimen consecutivo; sin embargo, el número limitado de casos con que contamos no permite hacer valoraciones estadísticas útiles y, por tanto, sólo cuando se acumule un mayor número de casos podremos asegurar o negar tal observación con certeza.

El comparar la regeneración endometrial después del parto con aquella que se ve después de suspender los progestágenos sintéticos obviamente adolece de grandes defectos, pues estamos frente a situaciones con grandes diferencias tanto desde un punto de vista hormonal como mecánico; sin embargo, el embarazo es la única condición fi-

siológica en la que existe inhibición prolongada no permanente de la ovulación y la función cíclica del ovario; en el caso de los progestágenos y estrógenos, sea que se empleen simultánea o secuencialmente vamos a obtener casi siempre inhibición de la función cíclica de la gónada femenina y de la ovulación, aunque el mecanismo de dicha inhibición difiera totalmente de lo que se ve en el embarazo; por tanto, en ambos grupos tenemos un común denominador que permite obtener algunos datos útiles.

En efecto, en las dos etapas, postparto o postratamiento, vemos variación en tiempo de la restitución de la función ovárica y también variaciones en cuanto a la morfología endometrial, en la que no raramente existe evidencia de estímulo ovárico casi seguramente adecuado y, sin embargo, la respuesta del endometrio, especialmente en lo que concierne a la función secretora es irregular o insuficiente, indicando que después de la inhibición prolongada del estímulo de dicho órgano; en varias mujeres su restitución total será paulatina. En otras ocasiones vemos que el ovario no ha restituido totalmente su función y aunque el estímulo estrogénico evidente en endometrio nos señala reactivación de una parte de la función ovárica, la ausencia de cambios secretorios nos indica que no ha habido formación de cuerpo lúteo y, por consecuencia, de ovulación.

Sharman relata que, aproximadamente, el 20% de las mujeres no lactantes la menstruación no se había presentado 36 semanas después del parto.

Después de suspender el tratamiento con progestágenos se han informado casos³ en que también se ha suspendido la menstruación por períodos prolongados de tiempo; la causa de esto, tanto después del parto como de la suspensión de los progestágenos, es quizá diferente según el caso y se ha mencionado la posibilidad de que en pacientes con patología ovárica no manifiesta clínicamente, cualquier condición, endógena o iatrogénica capaz de afectar directa o indirectamente la gónada femenina podría favorecer la intensificación de dicha patología y hacer aparentes cuadros hasta entonces subclínicos.

CONCLUSIONES

Se hizo el estudio de 340 biopsias adecuadas de endometrio, de las cuales 177 fueron de mujeres en el primer ciclo postratamiento con terapia combinada, 68 de mujeres postparto no lactantes y 95 postratamiento con terapia consecutiva.

En el primer ciclo postratamiento de la terapia combinada hubo 55% de recuperación total de endometrio y con la consecutiva fue del 74. Aunque esto parece indicar un retorno de la función ovárica más frecuente con la terapia secuencial, estimamos que se necesita reunir un mayor número de casos para afirmar esto con certeza.

En escasas mujeres postratamiento o postparto hubo infiltración discreta con linfocitos y células plasmáticas o signos de hiperplasia discreta de endometrio. Interpretamos esta infiltración con células redondas como parte de los fenómenos de regeneración activa y no como una endometritis crónica.

En general parece ser que la restitución de la función ovárico-endometrial es similar después de la suspensión de los progestágenos que después del parto; sin embargo, pensamos que la cantidad de material reunido no permite derivar conclusiones definitivas.

SUMMARY

A study was made of 272 endometrial biopsies in the first cycle post treatment in women that had received from 8 to 70 cycles synthetic progestins. 177 of them had received the so called combined therapy and 95 sequential therapy. On the other hand 100 endometrial biopsies were taken in non lactating post partum women, 20 to 100 days after delivery.

Analysis was made of the frequency of the return of normal function of the endometrium; emphasizing that not rarely, the ovarian function is normal, but the endometrium lags behind and its recovery is not complete.

The significance of plasma cell infiltration in this kind of endometria is discussed.

REFERENCIAS

1. Maqueo, M., Pérez-Vega, E., Goldzieher, J. W., Martínez-Manata, J., y Rudel, H.: *Comparison of the endometrial activity of 3 synthetic progestins used in fertility control*. Amer. J. Obst. Gynec. 85: 427, 1963.
2. Maqueo, M., Becerra, C., Munguía, H., y Goldzieher, J. W.: *Endometrial histology and vaginal cytology during oral contraception with sequential estrogen and progestin*. Amer. J. Obst. Gynec. 90: 395, 1964.
3. Goldzieher, J. W. y Rice-Wray, E.: *Oral contraception. Mechanism and management*. Charles C. Thomas, 1966.
4. Goldzieher, J. W., Rice-Wray, E., Schulz-Contreras, M. y Aranda-Rosell, A.: *Fertility following termination of contraception with norethindrone*. Am. J. Obst. Gynec. 84: 1474, 1962.
5. Mears, S.: *Ovulation inhibition: large-scale clinical trials*. Int. J. Fertil, 9: 1, 1964.
6. Satterthwaite, A. P. y Gamble, C. J.: *Studies after suspending contraceptive regimes*. J. Am. Med. Women's Assoc. 17: 797, 1962.
7. De Lee, J. B. y Greenhill, J. P.: *Principles and practice of obstetrics*. 11ª Edición. Philadelphia, Saunders, 1957.
8. Sharman, A.: *Menstruation after childbirth*. J. Obst. Gyn. Brit. Emp. 58: 440, 1951.
9. Hitschmann, F. y Adler, L.: *Chronische Endometritis*. Z. Geburtsh. u. Gynäk. 60: 63, 1907.
10. Terruhn, E.: *Zur Frage der sogenannten Plasma Zellen Chronische Endometritis*. Z. Geburtsh. Gynäk. 89: 497, 1926.
11. Schiller, W. En: Anderson, W. A. D. *Pathology*. London, Kimpton, 1959, p. 1149.
12. Keller, R.: *Die diagnostische Bedeutung aus Endometrium Plasma Zellen*. Z. Geburtsh. Gynäk. 65: 252, 1910.
13. Dumoulin, J. G. y Hughesdon, P. E.: *Chronic endometritis*. J. Obst. Gynec. Brit. Emp. 58: 222, 1951.