

Estudio Endometrial en la Administración Continua de Microdosis de 30 Microgramos de d-Norgestrel

*Drs. Ricardo Alvarado, Guillermo López-Escobar, Hugo Willomitzer
José D. Castillo**

Los efectos de los anticonceptivos orales han sido estudiados extensamente por diversos autores. (3, 4, 6, 8, 10). Maqueo (4) y Rice-Wray (10) han encontrado que "la respuesta varía poco de un gestágeno a otro y depende más de la dosis y proporción del gestágeno, que de la composición química" Starup (12). Por otra parte Mears (7) en un magnífico resumen insiste en que a pesar de que se esperan ciertos cambios comunes a todos los productos que contienen estrógeno y progestacionales, existen apariencias bastante características para los diversos tipos de progestágenos. Ella señala entre otras cosas, el estroma denso en los casos tratados con productos con Norethisterona; los grandes espacios revestidos por células planas característicos del Linestrenol; el buen desarrollo de las glándulas con el Noretinodrel y los derivados de la 17-Hidroxi-Progesterona, etc.

En cambio, la acción sobre el endometrio con microdosis de progestacionales puros, en especial del d-Norgestrel ha sido menos frecuentemente estudiada, (11). En el pri-

mer Simposio sobre Esteroides Sexuales en Bogotá, Guerrero (2) y Martínez Manautou (5) presentaron los hallazgos en pacientes sometidas a 500 microgramos de Clormadinona en forma continua. Un 70% de las biopsias estudiadas mostraban una imagen secretora normal. Foss (1) en 12 biopsias de pacientes bajo tratamiento diario de 50 microgramos de Norgestrel, anota que todas ellas tenían evidencia de efecto progestacional; y Potenza (9) en un estudio de 136 biopsias endometriales de mujeres que tomaban 30 microgramos de d-Norgestrel diariamente, halla que la estructura endometrial está modificada en cierto grado, con respuestas variables de un ciclo a otro y ocasionalmente con una fase progestacional precoz.

El propósito del presente trabajo es hacer una descripción de los cambios hallados en el estudio del endometrio de un grupo de la serie de 349 mujeres, que completaron un total de 4.481 ciclos/mujer, bajo tratamiento anticonceptivo con 30 microgramos de d-Norgestrel en toma diaria y continua. El estudio clínico de es-

* Agradecemos el suministro del compuesto y la ayuda financiera prestada por la casa Schering A.G. Berlin-Bergkamen para la ejecución de este trabajo.

* Fundación para Investigaciones Hormonales — Bogotá - Colombia.

tas pacientes ha sido presentado en otro informe.

Material y métodos

Las pacientes en estudio eran todas de comprobada fertilidad, ginecológicamente normales y con una edad promedio de 27.8 años.

Las muestras endometriales fueron obtenidas por la cureta de succión de Novak, fijadas en formol al 10% y después de inclusión en parafina, coloreadas con hematoxilina-eosina.

Se tomó un total de 171 biopsias endometriales en 61 pacientes. Todas las pacientes tuvieron una biopsia previa a la medicación y se obtuvieron 110 biopsias en las distintas fases del ciclo y en diversas épocas del tratamiento, por lo general cuando la mujer llevaba por lo menos dos ciclos de terapia.

El número de biopsias tomadas en cada paciente durante el tratamiento fue el siguiente:

9 con una biopsia	=	9
13 con dos biopsias	=	26
3 con tres biopsias	=	9
14 con cuatro biopsias	=	56
2 con cinco biopsias	=	10
		110
total		110

Se descartaron 14 biopsias (2 pre-terapéuticas y 12 post-terapéuticas) en las que el material fue insuficiente o inadecuado.

Ante la dificultad de obtener biopsias endometriales semanales en una misma paciente, dentro de un mismo

ciclo, (dando por descontado que este tipo de toma puede constituir una disrupción del ciclo) y con el fin de obtener un cuadro lo más cíclico posible, en varias pacientes se programó la toma de la biopsia en forma progresiva. Es decir, en ciclos sucesivos, se hizo la primera biopsia en la primera semana del ciclo, la segunda en la segunda semana, y así sucesivamente. En otro grupo de pacientes se hizo lo mismo en forma regresiva. En 19 pacientes se efectuó esta toma progresiva y en 9 en forma regresiva.

El cuadro N° 1 señala la discriminación de las biopsias y el resultado de ellas y su interpretación. La cifra aislada significa la época del ciclo en que la biopsia fue tomada. La cifra dentro del círculo se refiere a la longitud del ciclo en que recayó la biopsia. La aparición y cantidad de edema está indicada por el número de cruces y la escasez o buen número de glándulas está interpretada con la letra *e* o *b* respectivamente.

Con fines comparativos resumimos a continuación los parámetros en los cuales se basó la clasificación en endometrio proliferativo; secretor temprano; secretor medio; secretor tardío y endometrio menstrual.

Endometrio Proliferativo:

Hay mitosis glandulares. Hay pseudo-estratificación de los núcleos de las células. No hay vacuolas. No hay secreción glandular. Puede haber o no edema del estroma. No hay reacción pseudo-decidual. Las glándulas

ENDOMETRIO d-NORGESTREL 30 μ g DIARIOS

HISTORIA	MENSTRUAL	PROLIFERATIVA	SECR. TEMP.	SECR. MEDIO	SECR. TARDIO
M-92	1†	0-19 ^o ††	9 ^e		
M-100		5b-15 ^o †††			15 ^o
M-110	1				
M-316		6 ^e 13 ^e		19 (25) ††† 26 (27) †††	
M-206	1†	18	14 ^b		17 (19) b ††
M-211	16	4 (30) †	10 ††	24 b	
M-219			8 ^b ††		
M-221	3 (33) †	11 †	14 ††	25 b †††	
M-253	1				
M-256		†			
M-274	2	21 ††† 5 (28) ††			
M-276			11 ††	19 †††	32 †
M-279	28	6 ^e	9 (26) ††	21 (29) †††	
M-280		6 ^e - 10 ^e		18 (28) † 23 (34) ††	
M-291				32 (34) †	17 (30) b _o
M-296	4 (36) 2- (41)	10 (30) †			
M-300	5 (28)				
M-301			4 (34) †		
M-302	6 (27)				
M-303		9 ^o	7 (27) ††		
M-305	2 (24) † 2 (34) †	19 (29) †			20 (25) ††
M-306	1		18 ††		
M-307		6 ^o			
M-308	2 (28)	5 ^o			
M-309				1 (31) ††	
M-310	2 (28)		14 (23) b ††	21 (29) b †	24 (25) ††
M-311		5 (28) †	13 (26) †	17 (23) ††	
M-313		5 (33)			
M-314	5 (28)				
M-315	20 (36)		11 (29) b		
M-319	1 (23)	5 (33) †			
M-320 ⁺	6 (26) †			18 (29) ††	24 (28) b ††
M-322	1 (31) ††				26 (27) †
M-324		5 (21) b			
M-325		7 (27) †		14 (21) b †	
M-330		6 (31) 20 (36) †	12 (34)		26 (28) ††
M-333	2 (26)				
M-334	1 (27)	5 (26) † 20 (29) †	11 (23) ††		
M-337	4 (36)				
M-321	2 (28)	6 (33) †	13 (36) †	19 (27) †	

1-36 = DIA DEL CICLO
 ○ = DURACION DEL CICLO
 • = GLANDULAS ESCASAS
 b = GLANDULAS EN BUEN NUMERO
 †-†-†-† = CANTIDAD DE EDEMA

son rectas o con un tirabuzón muy inicial.

Endometrio Secretor Temprano :

Puede haber mitosis. Puede haber pseudo-estratificación. Aparecen vacuolas sub-nucleares. Todavía no hay secreción en la luz de las glándulas. Puede haber ligero edema del estroma. No hay reacción pseudo-decidual. No hay infiltración leucocitaria. Las glándulas comienzan a formar tirabuzones.

Endometrio Secretor Medio :

Las mitosis prácticamente no existen. No hay pseudo-estratificación. Ya no hay vacuolas sub-nucleares. Hay secreción en la luz glandular. Hay edema del estroma. No hay reacción pseudo-decidual. No hay infiltración leucocitaria. Las glándulas comienzan a festonearse.

Endometrio Secretor Tardío :

No hay mitosis. No hay pseudo-estratificación. La secreción en la luz glandular está aún presente. Hay algún edema del estroma. Aparece reacción pseudo-decidual e infiltración leucocitaria inicial y glándulas festoneadas.

Endometrio Menstrual :

Es igual al anterior pero hay notoria infiltración leucocitaria y hemorragia. El estroma está roto y las glándulas están segmentadas.

RESULTADOS Y DISCUSION

A pesar de que el material no es suficiente como para sacar conclusiones definitivas, la impresión que se deduce del estudio, es la de que la administración continua de 30 microgramos de d-Norgestrel, produce en la mucosa endometrial un conjunto de cambios, que aunque son mucho menos notorios que los encontrados con los anticonceptivos orales combinados, sí constituye una modificación suficientemente importante.

El primer hallazgo, es que el efecto progestacional parece tener lugar más precozmente. Hay un comienzo de secreción un poco más temprano, expresado en la aparición de vacuolas sub-nucleares. Así se vieron en el día 9 de un ciclo de 26 días, en el 7 de un ciclo de 27; en el 11 de un ciclo de 26; en el 13 de un ciclo de 36; en el 12 de un ciclo de 34; en el 11 de un ciclo de 25. Así mismo, las características del endometrio secretor medio y tardío aparecen más prontamente. La fotografía del caso M 219 que compara la biopsia endometrial tomada el día 8 de un ciclo antes de la terapia, con la tomada en el día 8 de un ciclo durante el tratamiento es bastante ilustrativa y muestra como en esta última las vacuolas sub-nucleares ya son aparentes en las glándulas.

No encontramos el efecto de lagunas similar al descrito por Mears (loc. cit.) con algunos preparados anticonceptivos orales como el Lyndiol. Tampoco parece haber aumento de la pseudo-estratificación de los núcleos.

Sólo encontramos un endometrio atrófico dentro de las biopsias estudiadas: la de la paciente M 274 en el día 13 del ciclo de un ciclo de 28 días y que posteriormente en ciclos subsiguientes mostró endometrio de apariencia no atrófica. Debemos anotar, no obstante, que en el presente trabajo no se tomaron biopsias de las pacientes amenorréicas, lo cual puede explicar la diferencia con los hallazgos de Ponteza (loc. cit.) quien encontró un buen porcentaje de endometrios atróficos.

Otro hallazgo que nos llamó la atención fue la aparición frecuente y el aumento del edema (expresado en cruces en el cuadro presentado) en muchas de las biopsias a través de todas las fases del ciclo. Así de 31 biopsias proliferativas 10 mostraban edema; de 16 endometrios secretores tempranos 11 tenían edema; de 14 secretores medios 12 tenían edema y de 10 secretores tardíos 9 tenían edema.

En general el número de glándulas es escaso. Por otra parte, a pesar de haber una temprana maduración progesteronal del endometrio, éste no

llega a parecer hacerlo tan completamente como en un ciclo normal. Rara vez llega a observar el investigador aquel endometrio típicamente suculento y de glándulas muy festoneadas que constituye la normalidad en el endometrio premenstrual de una mujer que no está recibiendo ninguna terapéutica. La foto N° 18 M 276 presenta tal vez la glándula más festoneada y con espinas intermedias que encontramos.

Por todo lo anterior podríamos sugerir que el preparado en estudio, administrado en forma continua, produce lo que alguien ha llamado "desfase" del endometrio. Desfase que puede tener importancia en el mecanismo en acción anticonceptiva del d-Norgestrel.

RESUMEN

Se presentaron los resultados de un estudio hecho sobre un total de 171 biopsias endometriales tomadas en 61 pacientes que estaban recibiendo tratamiento anticonceptivo con microdosis de 30 microgramos de d-Norgestrel en administración continua.

LISTA DE IDENTIFICACION DE LAS MICROFOTOGRAFIAS

1. M-100. Endometrio proliferativo. Edema +++ . Escasas glándulas. Día 15 del ciclo. Aumento: X 120.5. Placa N° 1.467. 69.
2. M-330. Endometrio proliferativo atípico. Edema ++ . Escasas glándulas. Día 20 del ciclo en un ciclo de 26 días. Aumento X 120.5. Placa N° 2612.
3. M-330. Endometrio proliferativo. Escasas glándulas. Día 6 del ciclo en un ciclo de 31 días. Aumento X 120.5. Placa N° 505-70.
4. M-330. Endometrio secretor temprano. Edema + . Día 12 del ciclo en un ciclo de 34 días. Aumento X 120.5. Placa N° 3137-69.
5. M-330. Endometrio secretor tardío (predecidua). Edema ++ . Escasas glándulas. Días 26 del ciclo en un ciclo de 29 días. Aumento X 120.5. Placa N° 1237-69.
6. M-330. Endometrio menstrual. Aumento X 120.5. Placa N° 2021-69.
7. M-280. Endometrio proliferativo. Día 10 del ciclo. Biopsia antes del tratamiento. Aumento X 120.5. Placa N° 347-69.
8. M-280. Endometrio proliferativo. Día 10 del ciclo post-tratamiento. Aumento X 120.5. Placa N° 2059-69.
9. M-280. Endometrio secretor medio. Edema + . Glándulas escasas. Glándula secretora con ligero festón. Día 18 del ciclo en un ciclo de 28 días. Aumento X 500. Placa N° 2819-69.
10. M-280. Endometrio secretor medio. Edema +++ . Glándulas escasas. Glándulas festoneadas. Día 23 del ciclo en un ciclo de 34 días. Aumento X 120.5. Placa N° 2460-69.
11. M-279. Endometrio menstrual. Epitelio descamativo. Día 3 del ciclo en un ciclo de 28 días. Aumento X 120.5. Placa N° 713.70.
12. M-279. Endometrio proliferativo. Escasas glándulas. Día 6 del ciclo. Aumento X 500. Placa N° 3058-69.
13. M-279. Endometrio secretor temprano. Edema ++ . Escasas glándulas. Día 9 del ciclo en un ciclo de 26 días. Aumento X 500. Placa N° 1677-69.
14. M-279. Endometrio secretor medio. Edema +++ . Escasas glándulas. Día 21 del ciclo en un ciclo de 28 días. Aumento X 500. Placa N° 2495-69.
15. M-279. Endometrio secretor medio. Día 24 del ciclo. Biopsia antes del tratamiento. Aumento 120.5. Placa N° 309-69.
16. M-219. Endometrio proliferativo. Glándulas sin vacuolas. Día 8 del ciclo. Biopsia antes del tratamiento. Aumento X 500. Placa N° 31-69.
17. M-219. Endometrio secretor temprano. Edema ++ . Buen número de glándulas. Vacuolas sub-nucleares. Día 8 del ciclo post-tratamiento. Aumento X 500. Placa N° 219-69.
18. M-276. Endometrio secretor tardío. Edema + . Escasas glándulas. Glándulas festoneadas. Día 32 del ciclo. Aumento X 500. Placa N° 1360-69.

BIBLIOGRAFIA

1. Foss G.L., Oral Contraception with Continuous Microdosage of Norgestrel. *Endocrine Clinics. United Bristol Hospitals, Bristol, F. Reprod. Fert Suppl.* 5 145-154. 1968.
2. Guerrero Rodolfo. et. el. Estudio Comparativo del Efecto sobre la Ovulación. El Endometrio y las Glándulas Cervicales de diversos Esteroides Usados como Contraceptivos. Simposio Esteroides Sexuales. Pág. 162-168. P Bogotá, 1968.
3. Jackson, M.C.N. Oral Contraception in Practice *J. Reprod. GFertil.* 6, 153. 1963.
4. Maqueo, M., Perez-Vega, E., Goldzieher, J.W. Martinez-Manautou, J., y Rudel, H. Comparison of the Endometrial Activity of 3 Synthetic Progestins Used in Fertility Control *Amer. J. Obstet. Gynec.* 85, 427. 1963.
5. Martinez-Manautou Jorge. et. el. Terapia anticonceptiva con 500 Mcg. de Acetato de Clormadinona. Simposio de Esteroides Sexuales. Pág. 203-205. Bogotá, 1968.
6. Mears, E. The Clinical Application of Oral Contraceptives. In "Biological Council Symposium on Agents Affecting Fertility". Londres Churchill, Pág. 211. 1965.
7. Mears Eleanor. Anticoncepción Oral. Federación Intern. de Planificación de la Familia. Ed. México. Marzo. 1967.
8. Pncus, G. Rock., J., y García C.R. Effects of Certain 19-nor Steroides Upon Reproductive Processes. *Ann. N.Y. Acad. Sco.*, 71, 677. 1968
9. Potenza L., Pulido O., y Rojas G. Acción del SH90 999 C (d-Norgestrel) sobre la estructura endometrial Humana *Serv. de Patolog., Sec. de Microscopia Electronica, Hospital Central de las FF.AA., Caracas Venezuela.* Ined.
10. Rice Wray, E. Aranga-Rosell, A., Maqueo, M. et al, Comparison of the long-term endometrial effects of synthetic progestins used in fertility control. *Amer. J. Obst. Gyn.* 87, 429. 1963.
11. Roland Maxwel. Endometrial Effects of Ovral. N.Y., Polyclinic, Med. School & Hospital N.Y. *F. Reprod. Fert., Suppl.* 5, 89-93 1968.
12. Starup J., Endometrial Histology and Vaginal Cytology During Oral Contraception. *Acta Obst. et Gynec. Scandinavica.* Vol. 46, Fasc. 3, 419. 1967