

# Catamenia y Cambios Endometriales en usuarias de Anovulatorios Orales combinados

Alejandro SIU A; Sixto RECAVARREN A; Luz JEFFERSON C.

Departamento de Gineco-Obstetricia, Hospital Arzobispo Loayza, Avenida Alfonso Ugarte 848, Breña, Lima 5 Perú; Departamento de Patología, Hospital General Base Cayetano Heredia, Avenida H. Delgado s/n, Urbanización Ingeniería, Rimac, Lima 25 Perú; Servicio de Ginecología, Hospital Arzobispo Loayza, Lima 5 Perú.

(Recibido el 5 de octubre de 1983. Aceptado el 9 de noviembre de 1983)

## RESUMEN

SIU A, RECAVARREN S; JEFFERSON L. Catamenia y cambios endometriales en usuarias de anovulatorios orales combinados *Ginecol Obstet (Lima)* 1983; 28 (1-2): 40-44. Se estudian prospectivamente a 237 usuarias de anticonceptivos orales combinados, evaluando los cambios en la catamenia y los hallazgos histológicos del endometrio. Se encontró disminución progresiva de la regla que llega en algunos casos a la amenorrea, y *spotting* en los primeros ciclos de tratamiento. En el estudio histológico del endometrio se tomó como parámetro los cambios en el epitelio glandular, en el estroma y en los vasos. El epitelio presentó un gran porcentaje de atrofia glandular. En el estroma predominó la metaplasia predecidual y el edema; no se encontró fibrosis total, y en los cambios vasculares predominó la dilatación vascular y en menor medida la prominencia. La disminución del flujo menstrual guarda directa relación con los hallazgos descritos; asimismo, la atrofia endometrial producida es completamente reversible, ya que no existe lesión fibrosa, sino que ésta es debida a la reducción de los componentes glandular y estromal. No se han hallado lesiones de premalignidad o neoplásicas.

Palabras clave: catamenia, anovulatorios orales, cambios endometriales.

## ABSTRACT

SIU A, A; RECAVARREN A, S; JEFFERSON C, L. Catamenia and endometrial changes following the use of combined oral contraceptives. *Ginecol Obstet (Lima)* 1983; 28 (1-2): 40-44. A total of 237 users of combined oral contraceptives were prospectively studied, evaluating the changes in catamenia and the histologic findings of the endometrium. A progressive decrease of the menstruation reaching in some cases amenorrhea and spotting, during the first cycles of the treatment were found. In the histological study of the endometrium the changes in the glandular epithelium, of the estroma as well as of the vessels were taken as parameters. The epithelium showed a high percentage of glandular atrophy. The estroma showed a higher percentage of predecidual metaplasia and edema. Total fibrosis was not found. There is a predominant vascular dilatation among the vascular changes. The decrease of menstrual fluid is in direct relation with the above mentioned findings. At the same time, the resulting endometrial atrophy is completely reversible, since there is no fibrosis damage, but this is only due to the reduction of glandular and estromal components. No premalignant damage or neoplasms were found.

Key words. anticonceptives, endometrial changes, oral anticonceptives.

Existen actualmente mas de cincuenta millones de mujeres en el mundo, utilizando anovulatorios orales. Básicamente existen tres tipos: combinados, secuenciales y progestágenos de acción continua. El mas difundido y usado es el combinado<sup>1,2</sup>. Hay pocas publicaciones a nivel mundial del efecto de los anovulatorios orales combinados sobre el endometrio humano. Estas han insistido algo mas sobre los inyectables de depósito, gestágenos diarios de dosis continua o secuenciales, logrando importantes aportes<sup>3,6</sup>, pero, no hay mayores referencias sobre los de tipo combinado oral sobre el endometrio.

En nuestro medio existen informes sobre cambios endometriales en mujeres que han recibido progestágenos de depósito<sup>4</sup>, más no así con anovulatorios orales combinados. El objetivo del presente trabajo prospectivo, investigar los trastornos en la catamena y su posible relación con los cambios en el endometrio de las usuarias de anticonceptivos hormonales combinados orales, en un período de uso que fue desde el primer ciclo hasta el ciclo ochenta.

## MATERIAL Y METODOS

El trabajo de tipo prospectivo se realizó en el Servicio de Fertilidad Humana del Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Arzobispo Loayza, entre enero de 1980 y setiembre de 1982, obteniendo 237 muestras de biopsias de endometrio en igual número de usuarias del fármaco, que acudían a dicho centro.

La selección de pacientes y metodología del trabajo se hizo en base a lo siguiente: (1) Uso oral único del anovulatorio por combinación de 1 mg de Norethindrone, componente de acción progestérgica y 0,05 mg de Mestranol, de acción estrogénica. (2) Inicio de la ingesta del anovulatorio a partir del quinto día del ciclo y continuar hasta terminar veintiún tabletas, descanso por siete días y reinicio de la ingesta a partir del octavo día y así sucesivamente con los ciclos siguientes. (3). Las biopsias de endometrio se tomaron entre los días 22 y 26 del ciclo, utilizándose la cureta de Novak. La muestra se tomó en diferentes períodos de uso, desde el ciclo uno hasta el ciclo ochenta (seis años y ocho meses). (4). El tejido obtenido se fijó en formol al 10% y luego enviado al laboratorio de Patología donde se procesaba y coloreaba con hematoxilina y eosina según técnica habi-

tual; la lectura se hizo con microscopio de luz. (5). En el estudio histológico, se utilizaron como parámetro de comparación, el epitelio glandular, el estroma y los vasos sanguíneos, por ser los que reflejaban los mayores cambios<sup>7,9</sup>. (6). Descritos los hallazgos de las biopsias, se procedió a dividir las en ocho grupos de acuerdo al número de ciclos/uso de anovulatorios (Ver Tabla 1). (7). La hipomenorrea, para el presente estudio, sólo se consideró como el sangrado por gotas al ocurrir la supresión hormonal.

## RESULTADOS

En la evaluación de datos generales, que ofrecemos en la Tabla 1, apreciamos que la edad promedio al inicio del tratamiento fue mayor en aquellas que actualmente tienen mayor tiempo de uso del anovulatorio. En el número de gestaciones no observamos mayor diferencia, siendo el promedio 3, la menarquia fluctuó entre los 12,5 años y los 13,8 años.

En la duración de la catamena y en la estimación de la pérdida menstrual, observamos que a mayores ciclos/uso del anovulatorio, existe una tendencia a disminuir los días de sangrado menstrual incluyendo el volumen del mismo (Tabla 1).

En las alteraciones de la catamena, la disminución de la regla ocupó el 57,8%, la hipomenorrea el 17,3%, el goteo intermenstrual el 5,5% y la hipermenorrea el 0,4%. Las pacientes sin alteraciones de la catamena constituyeron el 13,5%, todas del grupo I.

En el transcurso de los ciclos/uso, vemos que el porcentaje de sangrado en manchas (*spotting*) tiende a disminuir; lo contrario ocurría con la hipomenorrea y la amenorrea (Tabla 1).

El estudio de las biopsias permitió evaluar el epitelio glandular, el estroma y los vasos sanguíneos. Los cambios mas importantes se dieron en las glándulas endometriales. Atrofia glandular en variado grado fue el cambio universal; ésta se inicia en las glándulas superficiales y progresa hacia los estratos basales. En el primer grupo de pacientes, el grado de atrofia alcanza el 32,5%, este cambio aumenta progresivamente hasta comprometer el 73,3% en el grupo VIII. (Ver Tabla 1).

Una combinación de atrofia glandular y endometrio secretor, se encontró en el primer grupo hasta en un 23,5%, disminuyendo hasta 6,8% en el grupo VIII. Endometrio secretor puro se dio en el 32,5% de los casos del primer

grupo y sólo se encontró 6,6% en el grupo VIII (Ver Tabla 1 y Figuras).

Los cambios fundamentales observados en el estroma, fueron la metaplasia predecidual y el edema con reacción predecidual.

Estos cambios estromales se produjeron comprometiendo un porcentaje similar de pacientes en los diversos grupos, aunque existe tendencia a incrementarse en los últimos grupos. El estroma sin alteraciones significativas, se observó en un porcentaje similar en los diversos grupos, aunque en el grupo final hubo una disminución considerable. (Ver Tabla 1 y Figuras).

Los vasos sanguíneos fueron los menos afectados por el estímulo hormonal. Mas de la mitad de las imágenes no presentaban alteraciones significativas. Los cambios predominantes fueron: la dilatación vascular, en sus diferentes grados, y en menor medida, la "prominencia" vascular (hipertrofia muscular del vaso). La hiperplasia vascular sólo se presentó en los primeros tres ciclos (Ver Tabla 1 y Figuras).

## DISCUSION

En la recopilación de datos generales, apreciamos que de aquellas pacientes que iniciaron el tratamiento, las de mayor edad y paridad

fueron las que por mas tiempo cuidaron la continuidad en el uso del anovulatorio.

Podría ser debido, a que en definitiva piensan que su familia ya es suficiente en número y no desean aumentarla. Quizá en estas pacientes que han utilizado por largo tiempo este tratamiento, sea recomendable ofrecerles algún método anticonceptivo de tipo irreversible, a pesar de la aparente inocuidad del anovulatorio, como lo mencionaremos mas adelante y como lo describen otros autores<sup>10,11</sup>.

En el aspecto clínico, observamos que el goteo intermenstrual aparece con mayor frecuencia en los primeros ciclos, pero en los posteriores no se le encuentra. Es posible que este haya desaparecido espontáneamente<sup>11</sup>, o que dichas usuarias hayan abandonado el método por lo cual ya no lo encontramos en los ciclos posteriores.

En general existe una disminución considerable en el flujo menstrual que ya ha sido observado por otros autores<sup>11,12</sup>. Esta disminución se hace más evidente con el uso prolongado, llegando a producir hipomenorrea marcada; en nuestro estudio la hipomenorrea se presenta en el 17,3% y lo consideramos únicamente como tal, cuando la menstruación se presenta por gotas (Ver Tabla 1).

Tabla 1. Grupos de acuerdo al número de ciclos/uso de 237 usuarias de anovuladores orales combinados. Hospital Arzobispo Loayza (1981-1982).

Grupos	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
<b>Datos generales</b>								
Ciclos/uso	1	2-3	4-6	7-12	13-24	25-36	37-48	49-80
Número de pacientes	37	26	26	41	47	29	16	15
Edad x	23,5	25	26	26	27	27	28	29
Gestaciones x	3	3,1	2,7	3,5	3,3	3,6	3,4	3,8
Menarquia x	12,5	13,5	13	13	13,6	13	13,8	13,7
<b>Duración de la catamenia</b>								
$\bar{x}$ duración de regla antes del tto. (días)	3,9	3,7	3,7	4,1	4,3	3,9	4,4	4,4
$\bar{x}$ duración de regla durante tto. (días)	—	3,2	2,9	2,8	2,5	2,3	2,3	1,8
<b>Estimado del sangrado menstrual</b>								
$\bar{x}$ toallas usadas antes del tto.	10	10,5	11,8	12,5	13,7	13,7	13	10,8
$\bar{x}$ toallas usadas durante tto.	—	8,7	7,4	7,4	5,5	4,6	3,4	2,7
% de disminución en uso de toallas	—	17,6	37,1	40,9	58,9	66,4	73,7	74,7
<b>Disminución o ausencia de regla</b>								
Goteo	16,2	7,7	7,7	2,4	2,1	3,4	—	—
Hipomenorrea	—	3,8	19,2	9,7	19,2	27,6	25	66,6
Amenorrea	—	—	3,8	4,8	4,4	10,3	25	6,6
<b>Cambios histológicos</b>								
Atrofia glandular	32,5	53,8	40,7	63,5	57,8	57,7	43,7	73,3
Endometrio proliferativo con atrofia glandular	8,8	—	3,7	—	7,0	—	6,3	13,3
Endometrio secretor con atrofia glandular	23,5	30,0	26,0	18,3	14,2	—	—	6,8
Endometrio proliferativo intermedio	—	—	—	—	7,0	7,7	—	—
Endometrio proliferativo final	2,7	—	—	—	—	11,5	25,0	—
Hiperplasia focal adenomatosa, sin atipia	—	—	—	—	—	3,8	—	—
Endometrio secretor	32,5	16,2	29,6	18,2	14,0	19,3	25,0	6,6

Podemos afirmar que en poblaciones con anemia nutricional, como la nuestra, y en la mayoría de los pueblos subdesarrollados, este método anticonceptivo contribuiría en cierta medida a disminuir los grados de anemia. La amenorrea se presentó a partir del tercer grupo y en forma progresiva el porcentaje tiende a aumentar.

En el aspecto histológico, se evaluó el epitelio glandular, el estroma y los capilares. En el epitelio glandular, apreciamos que desde el primer ciclo existe atrofia glandular en diferentes grados; con el tratamiento continuo esta alteración persiste y se acentúa, encontrándose grados de leve, moderada o severa. Este patrón también lo refiere Maqueo y Rice-Wary<sup>13,14</sup>, aunque, sólo es estudiado hasta el cuarto ciclo de tratamiento.

Encontramos endometrio secretor en el 35,9% de casos, cifra también referida por ellos; podríamos pensar en relación a este hallazgo, que existen diferentes grados de sensibilidad en los receptores endometriales a la acción hormonal del fármaco, pero con el tiempo y el tratamiento continuado, cada vez se encuentra menos endometrio secretor, tal y como lo observamos en nuestro estudio. (Ver Tabla 1).

Los cambios en el estroma varían desde la metaplasia predecidual, edema, hiperplasia leve, cambios deciduales, estroma, con áreas fibrilares hasta estroma sin alteraciones significativas.

Los mayores cambios están representados por la metaplasia predecidual y que se mantienen con el tiempo. El edema con reacción predecidual, tiende a aumentar con el transcurso de ciclos/uso. El estroma sin cambios significativos se presenta en el tercio de casos observados, pero va disminuyendo con el uso. En conjunto, podemos apreciar que no existen cambios estromales, como fibrosis total, que indiquen irreversibilidad del proceso.

Asumimos que al cesar el tratamiento, el estroma recupere su aspecto normal. Estos cambios han sido observados por otros autores y aunque no han usado exactamente nuestro fármaco, sus apreciaciones son semejantes<sup>7,13,14</sup>. Sólo encontramos un caso de metaplasia estromal con núcleos hipercromáticos moderadamente atípicos, pero lo consideramos un hallazgo y no pareciera estar relacionado con el tratamiento dado.

Con respecto a los cambios vasculares, éstos han sido menos significativos. Sólo se observó dilatación capilar de variado grado o prominencia vascular por hipertrofia muscular en la generalidad de los ciclos, manteniéndose una proporción semejante. La hiperplasia vascular que indica reacción al componente estrogénico sólo se observó en los seis primeros ciclos/uso, luego desapareció. Mas de la mitad de los casos presentaron capilares sin alteraciones significativas.

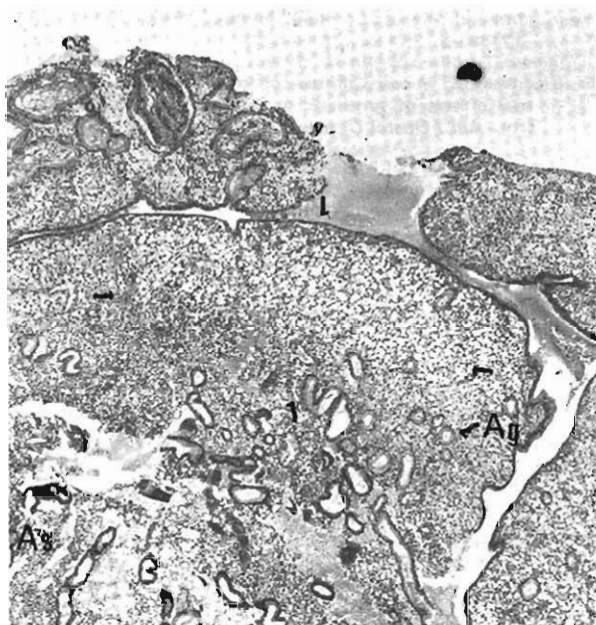


Fig. 1. Edema con metaplasia predecidual señalada entre flechas, atrofia glandular (Ag) severa en estratos superficiales, y en estratos inferiores se aprecian pequeñas áreas secretoras (As). 40x. EH.

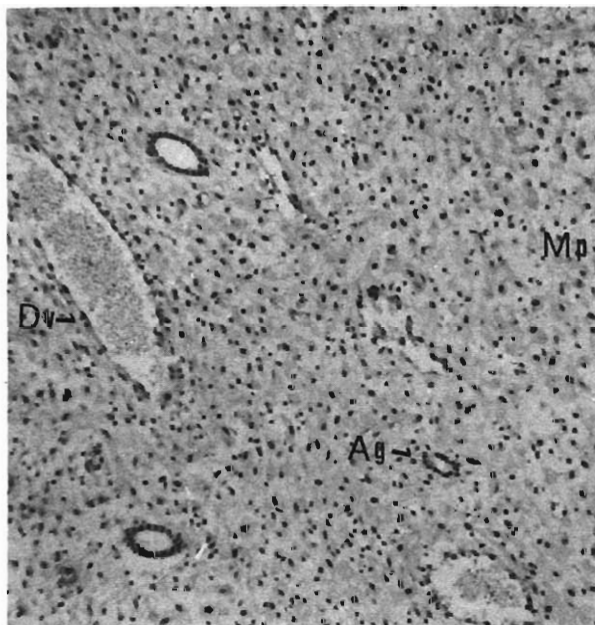


Fig. 2. Dilatación vascular (Dv), metaplasia predecidual marcada (Mp) y atrofia glandular severa (Ag). 100x. EH.

Recapitulando el aspecto histológico, debemos mencionar que los cambios glandulares se inician o son mas prominentes en los estratos superficiales de la mucosa endometrial. En ciertos casos puede encontrarse endometrio secretor normal, con severa atrofia glandular en sus estratos superficiales y cambios estromales concomitantes, tipo edema, predecidua o decidua.

Hay otros cambios no cuantificables y de relativa frecuencia, consistentes en dilatación quística glandular individual con reacción predecidual periglandular, de grado variable. La atrofia endometrial cuantificable en algunos casos, no es fibrosante, sino lo es por reducción de sus componentes glandular y estromal.

Los cambios vasculares son los menos cuantificables en el material estudiado; son de tipo dilatación o de tipo prominente (engrosamiento muscular de sus paredes).

Correlacionando los datos clínicos con los hallazgos histológicos, podemos afirmar que la disminución del flujo menstrual tiene una relación directa con los cambios en el endometrio y ademas asumimos que la atrofia endometrial ocurrida por acción del fármaco, es completamente reversible debido a que no existe lesión fibrosante, sino, que esta atrofia endometrial está producida por reducción de sus componentes glandular y estromal.

En conclusión, podemos afirmar que: (1) Con este tratamiento existe una efectiva y progresiva reducción del volumen menstrual; (2) Hasta donde hemos evaluado, no existen cambios endometriales que sugieran irreversibilidad en el proceso; y (3) No existen signos sugestivos de producción de algún proceso neoplásico.

## REFERENCIAS

1. Universidad George Washington. *Anticonceptivos Orales*. Informes medicos. Dpto. de Asuntos Médicos y Públicos, Centro Médico de la Universidad George Washington. Serie A, No. 2. Dic. 1976.
2. Anthikad I, y col. Endometrial patterns observed in estrogen-progesterone combination therapy. *Indian J Pathol Bacteriol* 1974; 17(4):221-5.
3. Goldzieher JW, y col. Use of sequential estrogen and progestin to inhibit fertility. *West J Surg* 1963; 71:187.
4. Hurtado H, y col. Empleo del capronate de 17-alfa hidroxí 19-norprogesterona como anticonceptivo inyectable de depósito. En: *Simposio Esteroides Sexual*. Bogota. 1968:135-44. Saldruck-Berlin. 1969.
5. Ludwig H. The morphologic response of the human endometrium to long term treatment with progestation agents. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142(6): 796-808.
6. Martínez-Manautou J. *Terapia anticonceptiva continua con 500 mg de acetato de chlormadinona*. Vortrag Bogota. Primer Simposio de Fundacion para Investigacion Hormonal, 1968.
7. Fechner R. The surgical pathology of the reproductive system and breast during oral contraceptive therapy. *Pathol Annu*. 1971; 6:229-319.
8. Roland M, y col. Classification of endometrial response to synthetic progestogen-estrogen compounds. *Fertil Steril* 1966; 17:338.
9. Tozzini R. *Fisopatología de la anticoncepción en la mujer*. Buenos Aires: Ed. Med. Panamericana, 1971; 28-30.
10. García CR. Clinical studies on human fertility control. In: *Seminar on human fertility and population problems*. Boston: American Academy of Arts and Sciences. 1963:43.
11. Mears E. *Manual medico de anticoncepción oral*. Londres: Churchill, 1967.
12. Schmidt R. The effect of norethynodrel with menstrol on menstrual fluid volume. *Fertil Steril* 1966; 17:381-5.
13. Rice-Wray E, y col. Comparison of the long term endometrial effects of synthetic progestins used in fertility control. *Am J Obstet Gynecol* 1963; 87: 429.
14. Maqueo M, y col. Comparison of the endometrial activity of 3 synthetic progestins used in fertility control. *Am J Obstet Gynecol* 1963; 85:427-32.