

EFFECTOS DE DIVERSOS CONTRACEPTIVOS SOBRE LA OVULACION A TRAVES DEL ESTUDIO MORFOLOGICO DEL OVARIO

DRS.: MARIANO BEDOYA HEVIA, ESTEBAN KESSERU y MARTIN GARCIA LA MADRID
Cátedra de Ginecología, Facultad de Medicina U.N.M.S.M.

La investigación de los anticonceptivos hormonales lleva ya tres lustros. Como mecanismo responsable de su efecto anticoncepcional, extraordinariamente constante, se ha pensado desde el principio en su capacidad de inhibir o suprimir la ovulación; dicho mecanismo acarrió su denominación genérica de anovulatorios.

Sin embargo, la demostración de dicha inhibición de la ovulación ha sido realizada, en la inmensa mayoría de las investigaciones, sólo por métodos indirectos (excreción de gonadotrofinas, de pregnandiol, etc.). En cambio se ha prestado hasta el presente una atención relativamente escasa al estudio de los ovarios mismos, órganos que constituyen al fin y al cabo, el escenario de la ovulación y por ende, de la inhibición de la misma.

Presentamos nuestra experiencia al respecto, realizada en la Cátedra de Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Hemos estudiado el comportamiento de las gónadas femeninas ante distintas terapias de contracepción hormonal; adicionalmente efectuamos también el mismo estudio, empleando dos tipos de artefactos intrauterinos y finalmente en un grupo de pacientes sin tratamiento alguno. Estos últimos tendrían gran valor a fin del estudio comparativo. Mediante laparotomía se practicó la inspección de los ovarios, así como el estudio histológico de sus biopsias. (Cuadro N° 1).

MATERIAL

La casuística puede considerarse como relativamente grande para este tipo de estudio. Se trata de pacientes casi todas con alta fecundidad: solamente 4 nuligestas, todas solteras (una religiosa). Insistimos en que los diagnósticos que indicaban la intervención no interfirieron con el funcionalismo ovárico cíclico normal. El no compromiso de los ovarios en la patología, fue comprobado también en la misma operación.

CUADRO N° 1

Pacientes estudiadas	:	46	
Edades	:	16-44 años	O 31
Paridad:			
Embarazos	:	0-14	O 4,9
Abortos	:	0-6	O 0,9
Partos	:	0-12	O 4,0

DIAGNOSTICOS QUE INDICABAN LAPAROTOMIA

No comprometen ovarios	}	Fibromas uterinos - Prolapsos uterinos.
		Pólipos uterinos - Retroversoflexiones uterinas.
		Carcinoma cervical - Utero doble - Cervicitis con desgarro.
		Apendicitis crónicas - Colectiopatías - Hernias - Eventraciones.

METODO

Se estableció lo más fehacientemente posible el diagnóstico de que los ciclos de las pacientes, en especial el ciclo inmediato anterior a la medicación, hayan sido bifásicos (ovulatorios). Sólo se incluyeron en el estudio los casos con ciclos bifásicos previos, suficientemente comprobados por uno o varios de los métodos consignados en el cuadro.

Se procuró además que el estudio se lleve a cabo bajo parámetros unificados, a saber:

Comienzo del tratamiento contraceptivo siempre en los días 3-6 del ciclo.

Laparotomía siempre en días 20 a 27 del ciclo; a esta altura en un ciclo espontáneo bifásico debería existir un cuerpo amarillo maduro (florido) o, cuando mucho, con signos muy incipientes de involución.

Siempre se procedió a incidir longitudinalmente ambos ovarios y se realizaron cortes seriados de tejido de ambas gónadas.

Finalmente, ninguna de las pacientes había estado bajo tratamiento anticonceptivo con anterioridad.

CUADRO N° 2

M E T O D O

a) Diagnóstico de ciclos gífásicos previos al tratamiento

- Colpocitogramas seriados
- Estudio seriado del moco cervical
- Termometría basal (en 12 casos)
- Dosaje de pregnandioli urinario (en 15 casos)

{ % de cristalización
cm. de filancia

b) Comienzo del tratamiento contraceptivo siempre en días 3° - 6° del ciclo

c) Laparotomía siempre en segunda fase del ciclo en tratamiento, preferentemente en días 20° - 27°

d) Exámenes realizados

- Inspección macroscópica de ovarios (con fotografía)
- Extracción de tejido de ambos ovarios
- Estudio histopatológico de los cortes seriados.

{ resección en cuña
ooforectomía
biopsia

DOSAJES DE PREGNANDIOL URINARIO

Se ha efectuado este estudio en 15 casos (que recibieron luego terapia "simultánea"). Las determinaciones se efectuaron siempre en los días 20-24 del ciclo: los valores del ciclo inmediato anterior a la intervención, indicadores del ciclo bifásico, contrastan con los del ciclo tratado, que hablan de ciclo anovulatorio. En 8 casos se hace la determinación después de suspender el tratamiento: los valores estuvieron nuevamente por encima de los 4 mg./24 horas.

DIVISION DE LOS CASOS

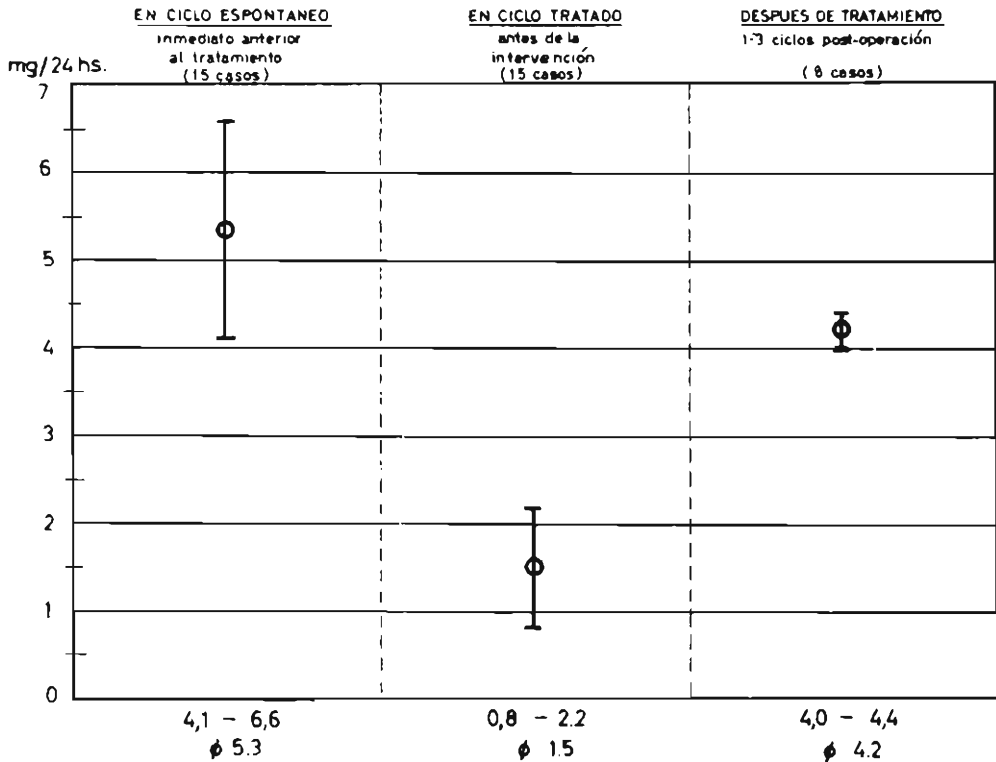
Además de las 5 pacientes "testigo", se estudiaron 39 pacientes tratadas con anticonceptivos hormonales: 22 recibieron terapia "simultánea", 3 recibieron terapia "secuencial" y 14 fueron tratadas con terapia inyectable "de depósito".

CUADRO Nº 3

DOSAJES DE PREGNANDIOL URINARIO (Klopper)

Determinaciones efectuadas siempre en días
20º - 24º del ciclo

➔ Pacientes sometidas a anticonceptivos orales: "TERAPIA COMBINADA".



Finalmente, a título suplementario, hicimos el estudio de 2 pacientes con artefactos intrauterinos in situ.

RESULTADOS DEL GRUPO TESTIGO

Los hallazgos de este grupo nos han resultado ser de enorme valor para el estudio comparativo con los demás grupos.

Por de pronto debemos insistir en que sólo en 1 caso pudimos visualizar cuerpo lúteo en la superficie ovárica. En 3 casos más se han encontrado cuerpos lúteos, pero sólo al incidir longitudinalmente los ovarios. Finalmente, en 1 caso no se ha encontrado cuerpo lúteo, sólo quistes foliculares: ello también posee gran importancia, puesto que nos enseña que puede ocurrir un ciclo anovulatorio espontáneo repentinamente sin tratamiento alguno, en una paciente cuyo ciclo anterior ha sido diagnosticado bifásico.

CUADRO Nº 4
DIVISION DE LOS CASOS

a) Pacientes sin tratamiento anticonceptivos				5 casos
Testigos para estudio comparativo				
b) Pacientes con anticonceptivos hormonales				39 casos
Terapia "simultánea" (22 casos)				
(1) Acetato de noretisterona	4 mg.	}	ANOVLAR	19 casos
Etinilestradiol	0,05 mg.			
(2) Acetato de noretisterona	3 mg.	}	GYNOVLAR	1 caso
Etinilestradiol	0,05 mg.			
(3) Norgestrel	0,5 mg.	}	EUGYNON	2 casos
Etinilestradiol	0,05 mg.			
Terapia "secuencial"				
(4) 15 x mestronol	0,08 mg.	}	SEQUENS	3 casos
5 x mestronol + acetato de clormadinona	2 mg.			
Terapia "de depósito"				
(5) Enantato de noretisterona (inyectable)	200 mg.	}	SH-393	14 casos
c) Pacientes con anticonceptivos intrauterinos (I.U.D.)				2 casos
	Asa de Lippes "D"			1 caso
	Anillo de Zipper			1 caso
			TOTAL:	46 casos

En cuanto a los hallazgos histológicos, también recogimos datos de valor, como por ejemplo: Presencia en un mismo ovario de 2 cuerpos lúteos: uno reciente (etapa de vascularización) y el otro con signos evidentes de retrogresión (corresponde con toda probabilidad al ciclo inmediato anterior). Esta configuración se ha encontrado incluso en 2 casos. Cuerpo lúteo discretamente involutivo en día 29 del ciclo; presentando hialinización de las células granuloso-luteínicas y muy discreta fibrosis de las trabéculas tecales.

CUADRO N° 5

RESULTADO DEL GRUPO TESTIGO (5 casos)

Examen macroscópico

Sólo en 1 caso se visualiza cuerpo lúteo en superficie ovárica (c. 1. hemorrágico).

Al incidir ovarios { se encuentran cuerpos lúteos en 3 casos
sólo se encuentran quistes foliculares en 1 caso

Estudio histológico

- 1° caso (día 20° ciclo) un cuerpo lúteo hemorrágico (vascularización) + otro cuerpo lúteo involutivo (correspon. ciclo anterior).
 2° caso (día 25° ciclo) ídem.
 3° caso (día 23° ciclo) cuerpo lúteo maduro (florado).
 4° caso (día 29° ciclo) cuerpo lúteo discr. involutivo (con signos de retrogresión).
 5° caso (día 25° ciclo) no hay cuerpo lúteo sólo quistes foliculares (ciclo anovulatorio).

Restos de formaciones ováricas	{	foliculos primordiales	}	cantidad y aspecto normales
		foliculos atrésicos corpora albicantia		

Finalmente, el estudio de las demás formaciones ováricas (foliculos primordiales, foliculos atrésicos, cuerpos albicantes, cortical del ovario, etc.). También nos han servido para establecer comparaciones entre el grupo testigo y los tratados.

RESULTADOS DE LOS GRUPOS 1 Y 2

A la luz de los hallazgos, tuvimos que separar los resultados de la terapia simultánea a mayor dosis (Anovlar y Gynovlar), de la terapia simultánea de dosis mínima (Eugynon).

En los primeros hemos observado una ausencia constante de cuerpos lúteos frescos; tanto en etapa de vascularización como en etapa de madurez. Los ovarios se presentan sin excepción atestiguando, en resumidas cuentas, ciclos anovulatorios. Lo que se encontró en estos ovarios son foliculos que llegan a grados distintos de maduración (en 12 casos grado III y en 1 caso incluso hasta grado IV). Pero allí quedan "detenidos" faltando su maduración

final y sobre todo faltando su dehiscencia. Además llama la atención que estos folículos "detenidos" presentan signos precoces de involución de tipo atrésico y quístico-atrésico. También fue casi constante el engrosamiento de la cortical ovárica por reacción fibroblástica.

CUADRO Nº 6

RESULTADOS DE LOS GRUPOS (1) y (2)

(Anovlar y Gynovlar)

(20 casos)

Examen macroscópico

NUNCA SE ENCONTRO CUERPO LUTEO HEMORRAGICO (vascularización).

NUNCA SE ENCONTRO CUERPO LUTEO MADURO (florido).

Ni en la superficie de los ovarios ni a la incisión de los mismos.

Ovarios lisos - blanquecinos - lúcidos - libres.

Algunos de tamaño pequeño como en menopausia.

En superficie, cicatrices de corpora albicantia.

En varios casos, a la incisión, cuerpos lúteos retrogresivos correspondientes a ciclo anterior no tratado.

Estudio histológico

→ AUSENCIA CONSTANTE DE CUERPOS LUTEOS RECIENTES.

En algunos casos cuerpos lúteos retrogresivos fibrosados e hialinizados (comparar c/grupo testigo).

→ FOLICULOS "DETENIDOS" { grado IV en 1 caso
grado III en 12 casos

→ SIGNOS DE INVOLUCION PRECOZ DE FOLICULOS (tipo quístico-atrésico).

→ CORTICAL ENGROSADA por reacción fibroblástica.

Foliculos primordiales }
Foliculos atrésicos } cantidad y aspecto normales
Corpora albicantia }

RESULTADOS DEL GRUPO 3

Distintos han sido los hallazgos con terapia simultánea a baja dosis (Eugynon). En uno de los dos casos hemos encontrado un cuerpo lúteo en la superficie del ovario, que al examen histológico resultó ser un cuerpo lúteo maduro sin signo alguno de involución. Las trabéculas tecales sin fibrosis, presencia de células K entre las células paraluteínicas, abundante vascularización con capilares de paredes delgadas, células granuloso-luteínicas sin vacuolización, sin cariopcnosis, sin hialinización y finalmente, en el centro del cuerpo lúteo, un coágulo bien formado apenas organizado. Debemos concluir que aquí no ha habido inhibición de la ovulación. El hallazgo es tanto más interesante cuanto que el examen se realizó en el segundo ciclo tratado. En el otro caso, se han encontrado características muy similares a los grupos 1 y 2, faltando tan sólo la hiperplasia fibroblástica en la cortical.

CUADRO N° 7

RESULTADOS DEL GRUPO (3)

(Eugynon)

(2 casos)

Examen macroscópico

Un caso con CUERPO LUTEO (1 x cm.) visible en superficie.

Un caso con tejido amarillento que transluce albugíneo.

→ a la incisión, probable c. lúteo antiguo

→ también se encuentra quiste folicular.

Estudio histológico

1° caso (día 29° del segundo ciclo tratado)	CUERPO LUTEO MADURO con todas sus detalles histológicos.
2° caso (día 20° del primer ciclo tratado)	Cuerpo lúteo en franca retrogresión (corresponden probablemente a ciclo anterior no tratado). Foliculo "detenido" grado III con signos de involución quística.

Resto de formaciones ováricas: igual que en grupo testigo.

RESULTADOS DEL GRUPO 4

Nuestra experiencia con tratamiento secuencial se limita a tan sólo 3 casos. En suma, hemos encontrado cuerpos lúteos correspondientes muy probablemente al ciclo anterior no tratado. La única característica interesante es que en 2 casos dicho cuerpo lúteo tenía carácter quístico. Además, en un caso hemos encontrado folículos más o menos atrésicos con luteinización de la teca interna.

CUADRO Nº 8

RESULTADOS DEL GRUPO (4)

(Seqüens)

(3 casos)

Examen macroscópico

No se visualiza corpora lútea en superficie.

A la incisión

}	1 caso con sólo quistes foliculares.
	2 casos con cuerpo lúteo quístico

Estudio histológico

1º caso (día 19º ciclo) cuerpo lúteo **quístico** en franca retrogresión.
1 folículo atrésico grado III.

2º caso (día 30º ciclo) exactamente igual.

3º caso (día 26º ciclo) folículos en diferentes estado de maduración con **luteinización de la teca interna.**

Cortical de los ovarios : normal
Resto de formaciones ováricas : normal

RESULTADOS DEL GRUPO 5

Debemos comentar con algún detalle los resultados con terapia inyectable "de depósito". De los 14 casos estudiados, en 11 hemos encontrado cuerpos lúteos maduros; en 6 casos incluso aflorando en la superficie del órgano. En el estudio histológico, 6 cuerpos lúteos han resultado ser totalmente frescos; 2 en etapa de vascularización y 4 en etapa de madurez. En 4 casos los cuerpos lúteos presentaron discretos signos de involución (vacuoliza-

ción de las células granuloso-luteínicas, engrosamiento de los capilares en las trabéculas tecales; incluso presencia de sustancia hialina en el borde cavitario del cuerpo lúteo. Pero en estos casos de ninguna manera se puede achacar que los cuerpos lúteos pertenecen al ciclo inmediato anterior al tratamiento, puesto que las pacientes han sido operadas en el 3º, 4º, 5º y hasta 14º ciclo de tratamiento. De manera que, debemos admitir que en los 10 casos comentados debe haber existido ovulación durante el tratamiento. Sólo en los 3 casos restantes no ha habido, al parecer, dehiscencia folicular. Finalmente, tanto la cortical ovárica como las demás formaciones de la gónada, se presentaron sin particularidad digna de mencionarse.

CUADRO N° 9

RESULTADOS DEL GRUPO (5)

(SH-393 anticonceptivo inyectable de depósito)

(14 casos)

Examen macroscópico

SE ENCONTRARON CORPORA LUTEA EN 11 CASOS.

En 6 casos sobre superficie, resto a la incisión del órgano.

En 1 caso foliculo maduro grado IV, en restantes: quistes foliculares.

Ovarios siempre con aspecto macroscópico normal.

Estudio histológico

2 casos con CUERPO LUTEO HEMORRAGICO (estado de vascularización).

4 casos con CUERPO LUTEO MADURO (estado florido).

4 casos con cuerpo lúteo **discretamente involutivo** (inicio de retrogresión).

→ pero éstos se han operado en

{	3er. ciclo tratado
	3er. ciclo tratado
	5º ciclo tratado
	14º ciclo tratado

1 caso con cuerpo lúteo francamente **regresivo** (corresponde probablemente a ciclo anterior no tratado).1 caso con **foliculo maduro** grado IV.1 caso con foliculo quísticos atrésicos con **luteinización de teca interna**.

Restos de formaciones ováricas	{	cortical foliculos atrésicos corpora albicantia foliculos primordiales	}	sin particular
--------------------------------	---	---	---	----------------

CUADRO N° 10

RESULTADOS DEL GRUPO CON I.U.D.
(Artefactos intrauterinos)
(2 casos)

Ovarios macroscópica y microscópicamente normales.

Sin diferencia alguna con grupo testigo.

1° caso (día 21° ciclo) con cuerpo lúteo maduro.

2° caso (día 31° ciclo) con cuerpo lúteo con inicio de ertogresión.

I.U.D. no parece ejercer efecto alguno sobre morfología ovárica.

RESULTADOS DEL GRUPO CON I.U.D.

Sólo a título complementario, debemos mencionar que los ovarios de los 2 casos con anticonceptivos intrauterinos no han mostrado característica alguna que los pudiere diferenciar de los del grupo "testigo".

CONCLUSIONES

- 1.— Bajo tratamiento anticonceptivo con preparados "clásicos" (terapia "simultánea" con componentes gestágenos elevados) se produce siempre una inhibición de la ovulación. La acción de estas drogas en el ovario consiste, en suma, en detener el desarrollo de los foículos en crecimiento y llevarlos a la involución precoz.
- 2.— En cambio, en la terapia "simultánea" a dosis mínimas de gestágeno, hemos encontrado la presencia de ovulación en 1 caso sobre 2 estudiados.
- 3.— Nuestra experiencia con terapia "secuencial" no es suficiente para extraer conclusiones definitivas; hasta ahora parece que estas drogas también actúan inhibiendo la ovulación.
- 4.— La terapia gestágena "de depósito", con el encantato de noretisterona 200 mg., **no** actúa inhibiendo la ovulación o por lo menos no lo hace en la mayoría de los casos; el mecanismo anticonceptivo de esta droga debe ser buscado por lo tanto en otros parámetros.
- 5.— Finalmente, los artefactos intrauterinos contraceptivos no parecen ejercer ninguna influencia sobre la morfología de la gónada femenina.

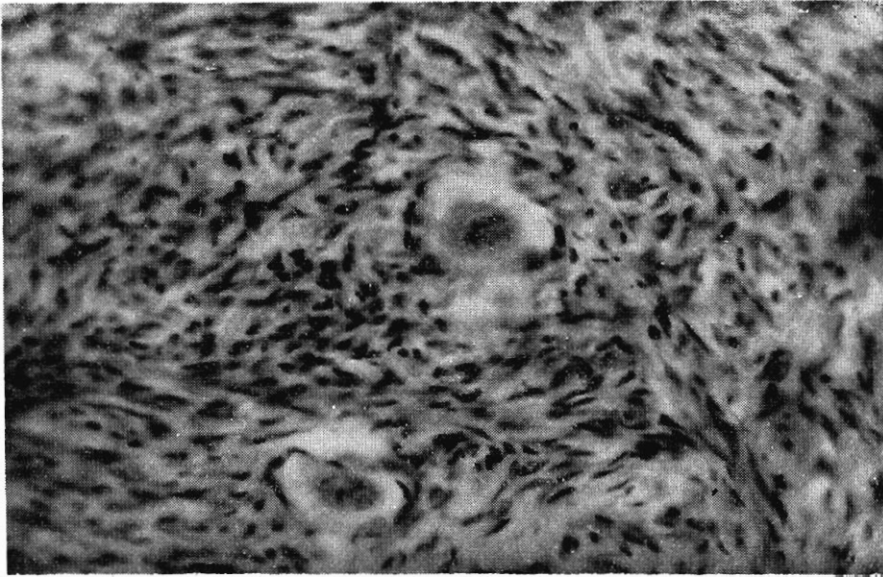


FIG. N° 1. Caso perteneciente al grupo 1 (ver cuadro N° 6). Operación el día 22 del tercer ciclo tratado. Cortical ovárica (400 x) Estroma y folículos primordiales de caracteres normales.

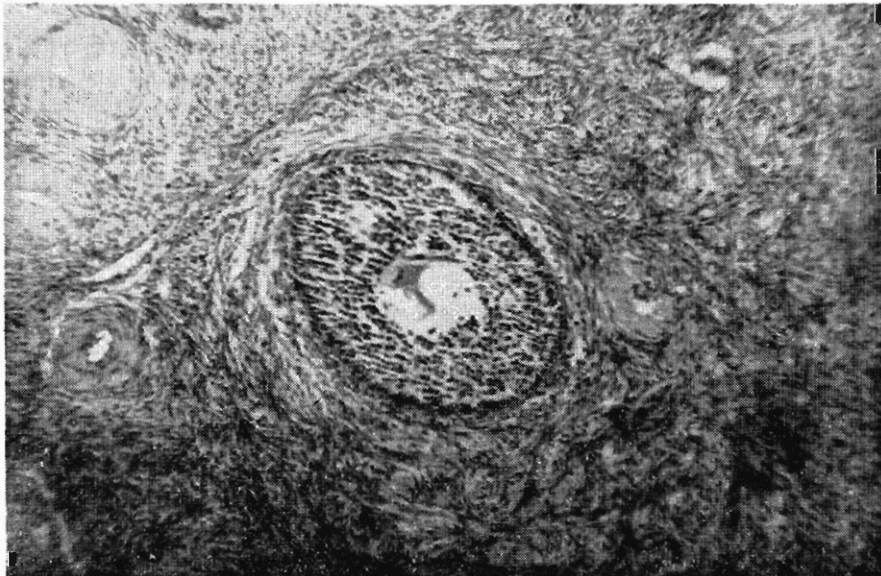


FIG. N° 2. Caso perteneciente al grupo 1. Operación en día 23 del primer ciclo tratado. Cortical ovárica (100 x). Folículo "detenido" grado II/III. Signos de involución atrésica. Reacción fibroblástica perifolicular. En cavidad folicular se aprecia oocito.

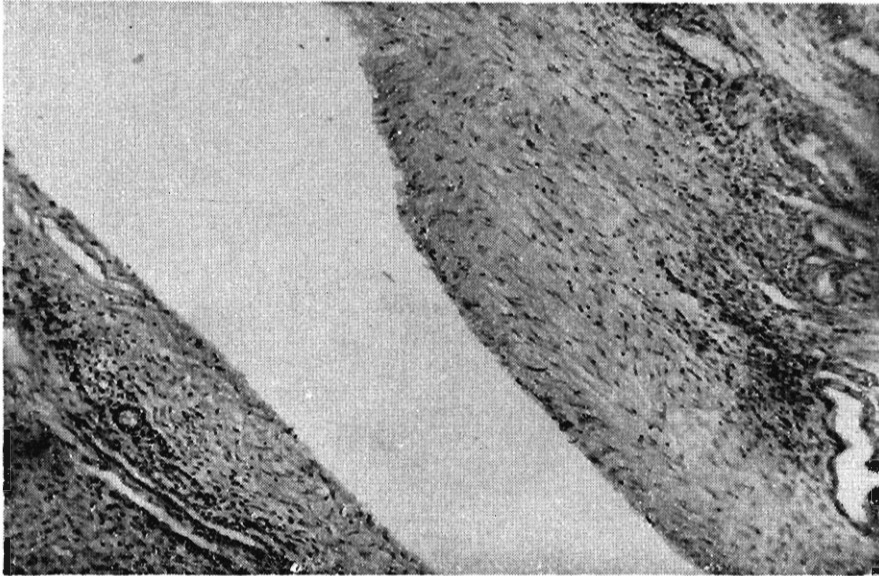


FIG. Nº 3. Caso perteneciente al grupo 2 (ver cuadro Nº 6). Operación en día 21 del segundo ciclo tratado. Sección de la pared de un folículo grado III/IV con involución precoz quístico-atrética (100 x).

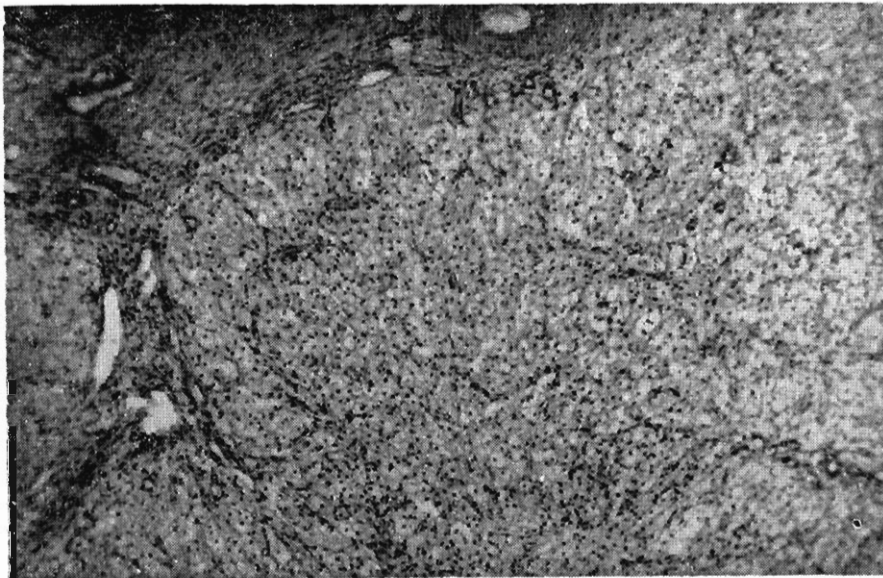


FIG. Nº 4. Caso perteneciente al grupo 3 (véase cuadro Nº 7). Operación en día 29 del segundo ciclo tratado. Cuerpo lúteo maduro (100 x). Células granuloso-luteínicas maduras con núcleos centrados no picnóticos y citoplasma no vacuolado. Trabécula tecal bien vascularizada, sin signos de fibrosis conteniendo abundantes células para-luteínicas.

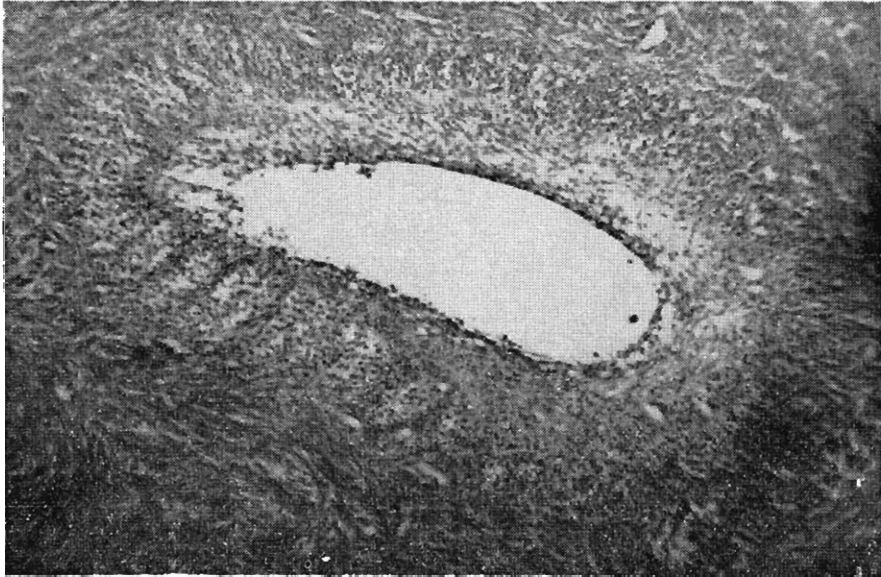


FIG. Nº 5. Caso perteneciente al grupo 4 (ver cuadro Nº 8). Operación en día 26 del primer ciclo tratado. Folículo atrésico (100 x). Notese los signos de luteinización de la teca en lado izquierdo del folículo. No hay invasión de trabéculas tecales, como sucede después de la dehiscencia del folículo: aquí la membrana de Slawjansky permanece intacta. Además la cavidad folicular está vacía.

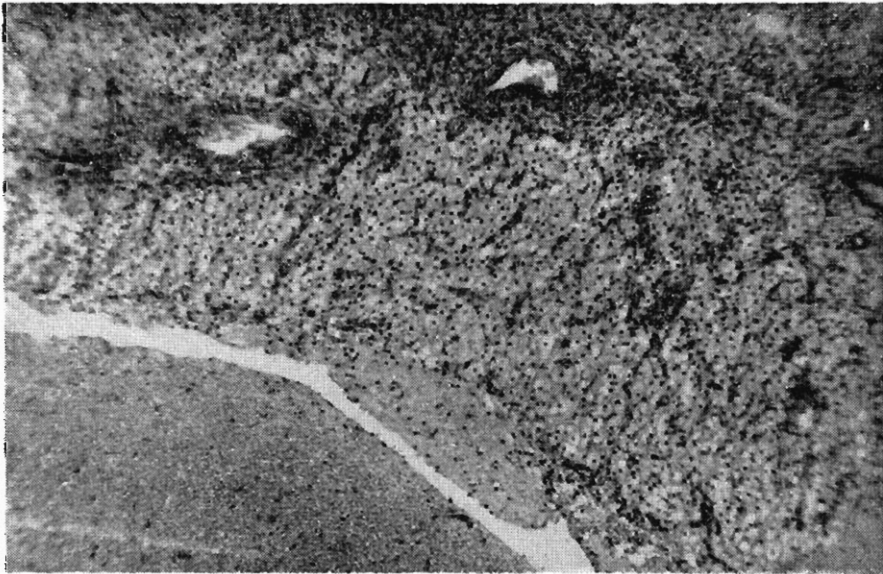


FIG. Nº 6. Caso perteneciente al grupo 5 (ver cuadro Nº 9). Operación en día 23 del quinto ciclo tratado. Sección de cuerpo lúteo maduro (100 x). Trabéculas tecales invasivas completamente formadas; en cavidad del cuerpo lúteo se observa coágulo hemático aún no organizado.

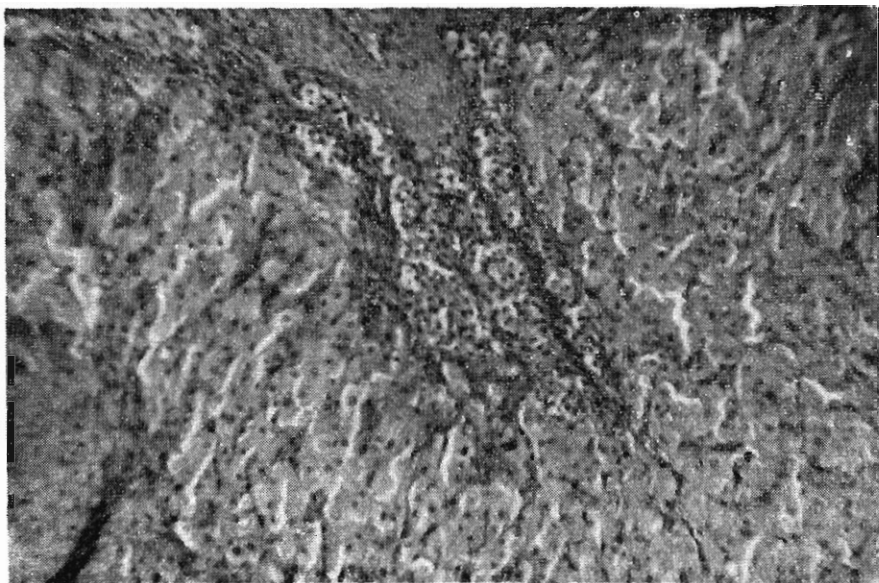


FIG. N° 7. Caso perteneciente al grupo 5. Operación en día 20 del undécimo ciclo tratado. Sección de cuerpo lúteo (100 x). Aspecto típico de estado de vascularización (corpus luteum haemorrhagicum). Notese la formación de células paraluteínicas en la trabécula tecal; asimismo la abundante vascularización capilar en la trabécula.

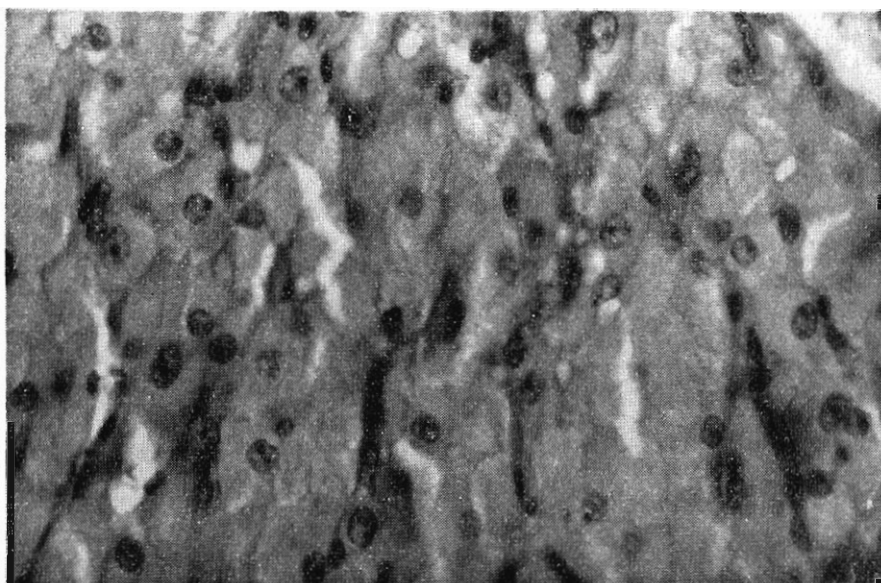


FIG. N° 8. El mismo caso de la figura anterior. Sección de una trabécula tecal (400 x). Abundantes células paraluteínicas de reciente formación. Ausencia de todo signo de fibrosis. En el centro del campo se aprecia pequeña célula oscura fusiforme con núcleo muy pigmentado: se trata de una llamada célula "K", que se puede encontrar únicamente en cuerpos lúteos recientes.

SUMMARY

In 46 patients under contraceptive therapy that were to undergo laparotomy, bilateral ovarian wedge biopsies were performed. Biphasic cycles prior to treatment were verified by pregnandiol titration, basal temperature and serial colpocytology. Laparotomies were performed between day 22 through day 28 of the treated cycle.

Thorough serial histo-pathological studies have been carried out in every bilateral ovarian wedge.

RESULTS

- A. in 22 patients under oral combined treatment ovulation was ruled-out save one, who was receiving a low-dosage preparation, (Eugyon). A recent corpus luteum was visualized in this case. In all the remaining cases "detained" follicles Grades III or IV with precocious cystic-atresic involution was seen.
- B. In 3 cases on sequential therapy 2 had involuted cystic corpora lutea and the remaining case had atresic follicles with thecal luteinization.
- C. 14 patients with depo-parenteral injectables had evident ovulation; at least in 9 cases vascularized corpora lutea or mature corpora lutea was obvious.
- D. In control patients and IUD treated patients, corpora lutea have been according with the day of the cycle, save one. Corpora lutea of these patients did not present morphological and or substantial differences with those of Group C.

BIBLIOGRAFIA

1. ERB, H. & LUDWIG, K. S. *Experientia* 21, 3: 159 (1965).
2. ERB, H. & LUDWIG, K. S. *Gynaecologia* 159: 309-315 (1965).
3. GARCIA G. J.; KESSERU, E. & VALDIVIA P. E. *Proc. V. Cong. Lat. Am. Obst. Ginec. Viña del Mar* (1966).
4. GONZALES PENA, J. C.; LATIENDA, R. & ALTUBE, E. *Sem. Méd. Arg.* 21, 39: 1750 (1962).
5. KAR, A. B.; CHANDRA, H. & CHOWDHURY S.R. *Indian J. Exp. Biol.* 3, 2: 79 (1965).
6. MATSUMOTO, S.; ITO, T. & INOUE, S. *Geburtsh. U. Frauenhk.* 20, 3: 250 (1960).
7. MUKHERJEE, CH. *Indian J. Pub. Health* 9, 6: 59 (1965).
8. PUGA, J.; ZAÑARTU, J. & al. *Rev. Chil. Obst. Ginec.* 29, 5: 313 (1965).
9. RAUSCHER, H. & LEEB, H. *Fortschr. Geburtsh. Gynak* 21: 165 (1965).
10. RYAN, G. M.; GRAIG, J. & RAID, D. *Am. J. Obst. Gyn.* 90, 6: 715 (1964).

ACCION DEL 17-BETA ESTRADIOL INTRA-AMNIOTICO EN UTEROS GESTANTES HUMANOS^o

DRS.: CARLOS BACHMANN *, RAUL SALAZAR ** y G. YOUNG

En esta oportunidad presentaremos el efecto ocitócico, la maduración del cuello uterino y el efecto permisivo a la ocitocina del 17-Beta Estradiol*, aplicado directamente en la cavidad amniótica.

Ya hemos realizado la administración de esta hormona por vía endovenosa e intramuscular con buenos resultados (2-3).

En esta ocasión utilizaremos la vía intra-amniótica, vía útil para el estudio del circuito feto-placenta en el metabolismo de la hormona aplicada in situ (4-5).

Veremos los cambios de la presión amniótica que ocurren al inyectar las distintas hormonas, motivo del presente estudio.

MATERIAL Y METODOS

Se ha estudiado en el laboratorio clínico de la Maternidad de Lima, 10 gestantes normales cuyas edades fluctuaban entre los 16 y 37 años, primigrávidas y multigrávidas, de 38 a 40 semanas de gestación.

Ninguna de las pacientes había iniciado su trabajo de parto, algunas sólo presentaban dolores preparantes pocas horas antes de iniciada la prueba. A las pacientes seleccionadas se les practicó el examen ginecológico correspondiente para apreciar las características del cuello uterino.

* Jefe del Servicio 3 de la Maternidad de Lima.

** Jefe del Laboratorio Clínico de la Maternidad de Lima, Universidad Cayetano Heredia.

^o La Hormona fue proporcionada por los Laboratorios GADOR de Buenos Aires - Argentina.

† Trabajo presentado a la Soc. Per. Obs. y Gynec. en la sesión ordinaria del 14—XI—67.

Tres de ellas tenían un cuello favorable, en cambio en otras se encontró con un cuello desfavorable. Todas tenían las membranas íntegras.

Luego fueron sometidas a punción transabdominal según técnica de Alvarez-Caldeyro, modificada por nosotros, ya que preferimos punzar en el lugar donde están las partes blandas fetales, usándose aguja de punción raquídea N° 17, la que se acopla a una llave de doble vía que está conectada a un circuito cerrado que se une a un tambor inscriptor donde se registran las presiones basales.

Después de 30 minutos se administra 0.001 U/minuto de ocitocina por vía endovenos y se registra su acción por 45 minutos.

Recuperada la actividad uterino basal se extrae 10 ml. de líquido amniótico y se administra a la cavidad amniótica 200 mg. de 17-Beta Estradiol en 10 ml. de solvente H₂O destilada. Luego se procede a inscribir las contracciones uterinas, las que se ponen de manifiesto a los 32 minutos de iniciada la infusión.

Una vez obtenido el efecto de la hormona se reinicia el goteo intravenoso de la ocitocina a la misma dosis y se aprecia que la acción de la ocitocina se hace evidente a los 8 minutos de iniciada la infusión y continúa durante un tiempo variable de 3 a 16 minutos.

Los valores de la presión intra-amniótica han sido tomadas en milímetros de mercurio. La actividad uterina la valoramos como resultado de la intensidad de la contracción métrica en mm. de mercurio y multiplicada por el número de contracciones producidas en 10 minutos.

RESULTADOS OBTENIDOS

El 17-Beta Estradiol ha producido en el 100% de los casos un aumento medio de la actividad uterina, este aumento se debería a un incremento de la intensidad en algunos casos, de la frecuencia en otros o a un aumento de ambos a la vez y no a un aumento constante de uno de ellos en forma absoluta.

El tiempo de iniciación del efecto de la hormona en cavidad amniótica osciló entre 21 y 45 minutos, promedio.

El aumento medio de la actividad uterina producida por la ocitocina fue de 24,6 a 57,3 mm. Hg.; cuando se administró después del 17-Beta Estradiol, dicho aumento fue notable, casi el doble del anterior a 111,3 mm. Hg. Este aumento es significativo, como se puede apreciar en el cuadro N° 1.

CUADRO N° 1

Nº	Reg. Basal (mmHg.)	Basal + Oci- tocina (mmHg.)	17 B. estera- diol (mmHg.)	17 B. estera- diol + oci- tocina (mmHg.)
1	Tono	16.0	18.4	19.8
2	10.0	58.0	35.5	187.2
3	68.0	93.6	110.9	159.8
4	Tono	13.0	6.0	45.8
5	33.2	27.9	15.8	50.2
6	26.5	89.7	101.4	143.3
7	26.5	93.5	10.2	122.2
8	6.6	29.8	37.6	128.4
9	11.5	80.3	56.4	109.2
10	14.6	71.2	68.9	147.2
Media	24.6 ± 20	57.3 ± 29.6	46.3 ± 11.1	111.3 ± 55

ACTIVIDAD UTERINA BASAL Y RESPUESTA A LA OCITOCINA ANTES Y DESPUES DEL 17-BETA ESTRADIOL

En el cuadro N° 2 se aprecia un aumento de la intensidad de las contracciones cuando se administra la ocitocina y el 17-Beta Estradiol aisladamente, con valores promedio similares; en cambio cuando se administra la ocitocina inmediatamente después del estradiol la intensidad se hace mayor, llegando a 23,9 mm. Hg., valores comparables a los del trabajo de parto. Hemos apreciado este resultado en 7 casos; los 3 restantes no incrementaron las presiones obtenidas por la inyección aislada de ocitocina y/o estradiol.

CUADRO N° 2

Nº	Reg. Basal (mmHg.)	Basal + Oci- tocina (mmHg.)	17 B. estera- diol (mmHg.)	17 B. estera- diol + oci- tocina (mmHg.)
1	Tono	16.0	33.0	17.4
2	10	17.6	11.6	36.0
3	20	26.0	25.8	33.3
4	Tono	9.7	6.6	11.8
5	16.6	9.3	6.6	16.1
6	10.2	13.0	16.9	27.2
7	16.0	29.5	11.4	33.0
8	11.0	14.9	17.4	32.1
9	8.2	25.1	16.6	21.0
10	13.3	35.6	43.1	46.0
Media	10.4 ± 5.3	19.6 ± 9	19.2 ± 11.8	23.9 ± 10.9

La frecuencia de las contracciones uterinas con la administración del 17-Beta Estradiol aumenta de 1.4 a 2,5 en 10 minutos, cuando se administra la ocitocina, el aumento es a 3.0 en 10 minutos y marcadamente mayor cuando la ocitocina se administra después del estradiol, llegando su aumento hasta 4.3 en 10 minutos, como se aprecia en el cuadro N° 3.

CUADRO N° 3

FRECUENCIA DE LA CONTRACCION UTERINA BASAL Y RESPUESTA A LA OCITOCINA ANTES Y DESPUES DEL 17 BETA ESTRADIOL

N°	Reg. Basal en 10'	Basal + Oci-tocina en 10'	17 B. estera-diol	17 B. estera-diol + ocitocina
1	0	1.0	0.5	1.1
1	1	3.3	2.8	5.2
3	3.4	3.6	4.3	4.8
4	0	1.3	0.9	3.9
5	2	3.0	2.4	3.1
6	2.6	6.9	6.5	6.3
7	1.6	3.7	0.9	3.4
8	0.6	2.0	2.2	4.0
9	1.1	2.0	1.5	3.2
10	1.1	2.0	1.5	3.2
Media	1.4 ± 0.9	3.0 ± 2.0	2.5 ± 1.8	4.3 ± 1.4

En lo que respecta al tono uterino podemos apreciar que no se modificó por la inyección de Estradiol; aumentó ligeramente en 6 casos cuando se administró ocitocina, y este aumento es evidente y ocurrió cuando se administró ocitocina después del 17-Beta Estradiol; los valores se aprecian en el cuadro N° 4.

CUADRO N° 4

TONO UTERINO BASAL Y RESPUESTA A LA OCITOCINA ANTES Y DESPUES DEL 17 BETA ESTRADIOL

N°	Reg. Basal (mmHg.)	Basal + Oci-tocina (mmHg.)	17 B. estera-diol (mmHg.)	17 B. estera-diol + ocitocina (mmHg.)
1	5	6	5	6
2	3	4	2	5
3	2	2	2	3
4	2	2	2	3
5	4	5	4	5
6	3	3	2	4
7	5	6	4	6
8	4	4	4	6
9	3	4	3	7
10	2	3	2	5
Media	3.3 ± 1.1	3.9 ± 1.4	3.0 ± 1.1	5.0 ± 1.3

Maduración del cuello uterino

Hemos tomado los grados de maduración cervical descritos por Pinto y col. (8). En los casos estudiados en que el cuello uterino se reblanqueó, acortó y centralizó, apreciamos que del grado I pasaron al II y del grado II al III.

En cinco casos de cuellos desfavorables, éstos no se modificaron, realizándose el parto muchas horas después de aplicado el Estradiol.

Como se puede apreciar en el cuadro N° 5, los cuellos que respondieron a la acción del 17-Beta Estradiol dieron a luz normalmente en un tiempo relativamente corto, de 4 a 8 horas; en cambio los cuellos no favorables y que no respondieron a la hormona, el parto se resolvió de 21 a 76 horas después.

CUADRO N° 5

MADUREZ CERVICAL

G	P	Cuello uterino	Grado	Después del 17 - Beta-estradiol
16	15	No favorable	I	56 h. Parto
2	1	Favorable	II	4 h. Parto
5	4	No favorable	I	8 h. Parto
3	2	No favorable	I	34 h. Parto
1	0	No favorable	I	66 h. Parto
1	0	Favorable	II	5 h. Parto
3	2	No favorable	I	76 h. Parto
6	5	No favorable	I	21 h. Parto
2	1	Favorable	II	5 h. Parto
7	6	No favorable	I	4 h. Parto

Estado del recién nacido

En los recién nacidos se pudo constatar que ninguno de ellos presentó huella alguna de daño que le hubiera podido ocasionar la aguja, la que se mantuvo en cavidad por espacio de 4 horas. Sólo en un caso nació el feto muerto, pero no encontramos huella del daño ocasionado por la aguja y la causa de la muerte fue ajena a la prueba practicada.

El peso de los bebés fluctuó entre 3,000 y 3,800 grs.

Varón	3,800	3,200
"	3,400	3,400
"	3,500	3,500
"	3,300	3,000
"	3,250	
"	3,500	+

COMENTARIO

Los resultados obtenidos en este trabajo confirman los llevados a cabo por la Escuela Argentina (8-9), quienes han encontrado que cuando se administra el 17-Beta Estradiol en la cavidad amniótica tiene una evidente acción ocitócica sobre el útero gestante a término y provoca en el cuello uterino los cambios correspondientes a su maduración.

Nuestros resultados estarían de acuerdo con los hallados por Diezfallus y col (4-5), quienes postulan que los esteroides administrados en el amnios se metabolizan con suma rapidez, prácticamente en la primera hora, requiriendo para ello la normalidad del circuito feto-placentario, pues si falla uno de ellos, la metabolización de la hormona sería diferente, como ha sido demostrado por Pinto (6-7).

El 17-Beta Estradiol tiene un efecto ocitócico directo significativo y no produciría la liberación de ocitocina, si tomamos en cuenta el tiempo de inicio del efecto de ambas drogas vemos que éste es muy diferente en ellos, así después de la administración de ocitocina fue de 11 a 24 minutos, el del Estradiol fue muy superior, oscilando entre 21 y 45 minutos, lo que sí se aprecia es el efecto de potenciación que tiene el Estradiol con la ocitocina, pues en todos los casos además de aumentar la actividad uterina, el tiempo de instalación del efecto a la ocitocina se acortó notablemente de 3 a 16 minutos.

Además se pudo apreciar que en el 50% se produjo la rápida maduración del cuello uterino, lo que nos hablaría de un efecto biológico directo y no debido a la actividad uterina aumentada, la que en varios casos no fue lo suficientemente alta como para provocar la maduración del cuello uterino en corto plazo.

CONCLUSIONES

- 1.— El 17-Beta Estradiol administrado directamente a la cavidad amniótica en las gestantes a término, tiene una acción ocitócica y de maduración del cuello uterino.
- 2.— Que la acción maduradora del cuello uterino se debería más bien a un efecto directo que al aumento de la actividad uterina producida por su acción ocitócica.
- 3.— Que el 17-Beta Estradiol tiene una acción de potenciación a la ocitocina en estas gestantes a término.

RESUMEN

Se ha estudiado el efecto ocitócico, madurador del cuello uterino y acción potenciadora a la ocitocina del 17-Beta Estradiol aplicada en cavidad amniótica en 10 gestantes de 38 a 40 semanas de gestación.

Obteniéndose un aumento de la actividad uterina debido a un aumento en la intensidad y frecuencia de las contracciones, la maduración del cuello uterino en el 50% de los casos y el gran aumento de la actividad uterina cuando se administra pequeñas dosis de ocitocina, demostrándose así el efecto potenciador que tiene esta hormona a la ocitocina.

SUMMARY

We have studied the effect of 17-Beta Estradiol on 10 pregnant patients, from 38 to 40 weeks gestation, in terms of oxiotoc effect, ripening of the cervix and the potentiative effect with oxiotocin.

We have obtained an increase in the uterine activity especially in the intensity and frequency of the contractions; the ripening of the cervix was obtained in 50% of the cases and the greatest increases of the uterine activity when oxiotocin in small doses was given, showing its synergist effect .

BIBLIOGRAFIA

1. ALVAREZ, H., CALDEYRO BARCIA R.: "Contractility of the human uterus recorded by new methods". Surg. Gynec. Obs. 1: 91. 1950.
2. ARAUCO H. "Inducción del parto con succinato de estradiol 17 beta". Tesis de Bachiller. Fac. de Medicina U.N.S.M. 1965.
3. BACHMANN C., ARAUCO H.: "Efecto ocitócico y madurador de cuello uterino del 17 beta estradiol". Tribuna Médica, V. III N° 26. Feb. 1967.
4. DICZFALUSY E.: Metabolism of sex hormones by the foetus in human reproductive physiology. Ed. H.M. Carey. London. 1: 67-80. 1963.
5. DICZFALUSY E.: 4º Congreso Mundial de Obst. y Ginec. Mar del Plata. Argentina. 1: 73. 1965.
6. PINTO R.M., R. VOTTA., C. LEON., U. LERNER., N. MAZZOZZO, y M. GLAUBERMAN. "El 17 beta estradiol en la inducción médica del parto. Revista o Libro.
7. PINTO R.M. Nuevo concepto sobre el pre-parto. La Prensa Médica Argentina. V. 52 N° 17. 1152-1162. 1965.
8. PINTO, R.M., LEON FISH., R.L. SCHAWARCZ y E. MONTUORI. Acción del 17 beta estradiol sobre la contractibilidad del músculo uterino y efecto eyectolacteo en la mujer grávida. Rev. Argen. Obs. y Ginec. N° 590: 314-321. 1963.
9. PINTO R.M., U. LERNER., N. MAZZOCCO y M. GLAUBERMAN. Acción ocitócica del 17 beta estradiol intraamniótico en útero gestante humano. Rev. Soc. Argen. Biol.: 41: 54. 1965.
10. PINTO R.M., R. VOTTA, E. MONTUORI y H. BALEIRON. Acción os estradiol 17 beta on the activity o fthe pregnant human uterus. Am. J. Obs. and Gynec. V. 88 N° 6: 759-769. 1964.
11. YOUNG GUILLERMO. Acción del 17 beta estradiol sobre el útero gestante humano aplicado intraamnióticamente tesis de Bachiller. U.N.M.S.M. Lima. 1967.