

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

"CAMBIOS ANATOMO-PATOLOGICOS EN ENDOMETRIO
CON EL USO DEL ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA
COMO CONTRACEPTIVO"

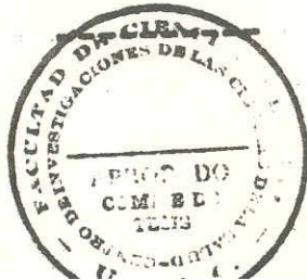
(Estudio prospectivo en pacientes que Planifican
asistiendo a las clínicas centrales de la
Asociación ProBienestar de la Familia)

ALICIA YAZMINA BURBANO CASTILLO

GUATEMALA, OCTUBRE DE 1984

INDICE

	Página
1. INTRODUCCION	1
2. DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA	3
3. JUSTIFICACION	5
4. OBJETIVOS	7
5. REVISION BIBLIOGRAFICA	9
6. MATERIALES Y METODOS	23
7. RESULTADOS	27
8. ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS	41
9. CONCLUSIONES	45
10. RECOMENDACIONES	47
11. RESUMEN	49
12. APENDICE	51
13. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	65



INTRODUCCION

El uso del acetato de 6 alfa metil 17 alfa hidroxiprogesterona, es uno de los métodos anticonceptivos que tienen gran demanda en las Clínicas Centrales de la Asociación de Pro Bienestar de la Familia, (APROFAM), siendo en el año de 1983 el 8.80/o (3,244 casos) de la demanda general de servicios prestados por esa institución, sobre un universo de 36,859 consultas.

(Informe Estadístico Anual Unidad de Estadística y Evaluación, APROFAM).

El acetato de medroxiprogesterona, una progestina de depósito y liberación lenta, se administra por vía parenteral a dosis de 150 Mgs., cada 3 meses, siendo el efecto de su acción principalmente inhibiendo la ovulación. (5,6,7,9,18).

Con el propósito de determinar los cambios anatómo-patológicos, que sufre el endometrio con el uso continuado del acetato de medroxiprogesterona, nos dispusimos a seleccionar a un grupo de usuarias, dividiéndolas en dos grupos aritméticamente similares (50 pacientes cada uno), con el propósito de determinar las modificaciones en la celularidad del endometrio.

Los grupos estuvieron constituidos por aquellas pacientes a quienes se les había aplicado una sola dosis del acetato de medroxiprogesterona quienes formaron el primer grupo; y el segundo se formó con las pacientes a quienes se les había aplicado la quinta dosis o más, para tal efecto se efectuaron frotos citológicos (Papanicolaou) y biopsia de endometrio a todas ellas, así como examen clínico de mamas.

El estudio microscópico estuvo a cargo del doctor Federico Castro (Patólogo), quien emitió diagnóstico sobre cada caso en particular, habiéndose encontrado que los cambios más importantes a nivel endometrial fueron los de un endometrio normal, para las usuarias del acetato de medroxiprogesterona, siendo este de tipo

inactivo, hipotrófico, habiéndose concluído que este medicamento no produce alteraciones anátomo-patológicas malignas en la población y dosis estudiadas, siendo necesario para la realización total del estudio, un lapso de tiempo de cuatro meses, que estuvieron comprendidos de Mayo-Agosto del año 1,984; teniendo como centro de investigación a las Clínicas Centrales APROFAM, y el Laboratorio Clínico-patológico del Hospital General San Juan de Dios, como centro de diagnóstico.

DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA

Los anticonceptivos inyectables constituyen en la actualidad, conjuntamente con los anovulatorios por vía oral y los dispositivos intrauterinos, uno de los mejores y principales métodos para la Planificación Familiar en todo el mundo, (5,12,13,16,21).

El Acetato de 6 Alfa Metil 17 Alfa Hidroxi-progesterona conocido con el nombre genérico de Acetato de Medroxi-progesterona, es un progestágeno sintético puro, (4,14,16), es decir, sin efecto estrogénico o androgénico, activo tanto por la vía oral como parenteral. (11,12,14).

Su utilización como anticonceptivo de larga duración se inició durante los años 1,958 a 1,960, (1,4,9,14), en las dosis siguientes: 150 Mgs. intramuscular cada tres meses, 300 Mgs. cada seis y 600 Mgs. cada doce meses, (4,5,11,13,17,21), siendo en Guatemala en especial en las Clínicas Centrales de la Asociación ProBienestar de la Familia (APROFAM), la dosis de 150 Mgs., cada tres meses, la que es actualmente utilizada.

Entre las ventajas de este método, además del espaciamiento de las visitas a las Clínicas, podemos mencionar: la simplicidad de su aplicación por vía parenteral, bajo costo y la efectividad sostenida durante un trimestre, (1,2,3,13,18,21), además se sabe que en general las pacientes prefieren la vía hipodérmica.

Como inconvenientes del método pueden citarse alteraciones del ciclo menstrual, como hipomenorrea, amenorrea o bien goteo intermenstrual y de mayor complicación, las metrorragias y menorragias de cierta intensidad. (9,12,14,21).

Así también entre las alteraciones se pueden mencionar la infertilidad involuntaria y aunque reversible, puede durar de 6 a 8 meses y más, luego de haber suspendido el medicamento.

En el año de 1,978 la F.D.A. (Food and Drug Administration U.S.A.), denegó su uso como anticonceptivo en los Estados Unidos de Norteamérica, por estar asociado a cáncer mamario en perros Beagle

(Sabueso), (3,4,18,19), cuestión muy discutida aún, ya que estudios similares en monas no producían desordenes en la mama y no se han demostrado anormalidades en la mama de mujeres usuarias del método, de tal razón es que le es permitido a la casa fabricante, su producción y exportación a países que lo aprueban como método de Planificación Familiar, unos cien en total (3,7,18).

El acetato de medroxiprogesterona, es capaz de inhibir la función gonadotrópica hipotalámica y está reportado que puede producir amenorrea de tiempo variable; (12,14), por lo que con la intención de evaluar los cambios que sufre el endometrio con el uso del mismo, se procedió a efectuar biopsia de endometrio a las usuarias del método, con el objeto de descubrir la alteración que provoca en el crecimiento del mismo.

Se escogieron las Clínicas Centrales de Anticoncepción de la Asociación ProBienestar de la Familia, para llevar a cabo el estudio, ya que fue a través de ellas donde se encontró el mayor número de usuarias del método que lo llevan en una forma dirigida y racional, lo que nos permitió tener una muestra estadísticamente representativa calculada en 100 pacientes de las consultantes para la primera y quinta o más dosis excluyendo a las de segunda, tercera y cuarta que en su conjunto formaron el grupo más voluminoso en 1,983; observándose que para el presente año dicha demanda ha disminuido por la difusión, fácil aplicación y mayor duración de otros métodos tal el caso de los dispositivos intrauterinos con lo cual llegamos a conclusiones valederas y así realizar el primer trabajo de este tipo en nuestro medio.

JUSTIFICACION

La utilización del acetato de medroxiprogesterona a la dosis de 150 Mgs., en aplicación parenteral trimestral se usa con mucha frecuencia en APROFAM, como anticonceptivo de las 36,859 pacientes atendidas durante el año 1,983 en las Clínicas Centrales de APROFAM 3,244 pacientes se encontraban utilizando como anticonceptivo el acetato de medroxiprogesterona, lo que equivale a una tasa de incidencia institucional de 88.01 X 1,000; y dado que es un contraceptivo eficaz, de fácil administración y de venta libre, un gran número de pacientes lo utilizan sin tener un control médico adecuado.

Su uso ha sido motivo de numerosas publicaciones; sin embargo no conocemos estudios que relacionen cambios en el endometrio de las usuarias con el uso de acetato de medroxiprogesterona en nuestro medio.

Se ha estudiado este compuesto hasta 200 veces más la dosis anticoncepcional en ratas, y hasta 50 veces la dosis en monas, sin demostrarse efectos toxicológicos; (4), el cáncer que se desarrolla en la glándula mamaria de las perras Beagle (Sabueso) parece ser propio de la especie (3).

La Food and Drug Administration U.S.A. no ha aprobado la distribución y uso del acetato de medroxiprogesterona en el territorio de los Estados Unidos de Norteamérica, sin embargo no ha prohibido la elaboración y distribución al productor que lo exporta a países que desean utilizarla dado que no se ha demostrado su relación directa con neoplasias tanto del cuello, endometrio y mama en los humanos; (3,6,7,8,18), de ahí la importancia de conocer los cambios que induce en el endometrio a los 3 y luego de 12 y más meses de uso, para determinar en qué tiempo podrían sucederse los cambios que alteran la capacidad regenerativa del endometrio.

O B J E T I V O S

1. Determinar los cambios Anatómo-patológicos en el endometrio de las usuarias del Acetato de Medroxiprogesterona.
2. Determinar cambios celulares a nivel Cervical a través de los Papanicolaou efectuados a las usuarias de este método.
3. Determinar clínicamente si el uso de Acetato de Medroxiprogesterona, como contraceptivo predispone a cambios en mamas.

REVISION BIBLIOGRAFICA

FARMACOLOGIA DEL SISTEMA GENITAL FEMENINO. HORMONAS SEXUALES FEMENINAS.

Generalidades:

1. El sistema genetil femenino. El sistema reproductor en la mujer comprende, en primer lugar, el ovario, carácter sexual primario gónada, y además las trompas, útero y vagina, principales órganos sexuales secundarios.

Como sucede para el caso del testículo, el ovario, por intermedio de sus hormonas desarrolla y mantiene los órganos y caracteres sexuales secundarios.

2. El ovario y el útero. Desde el punto de vista farmacológico, los principales órganos a estudiar son los ovarios y el útero. Pero antes de comenzar con la farmacología del sistema genital femenino, se darán algunas nociones de fisiología y métodos de estudio de las drogas correspondientes.

FISIOLOGIA DEL SISTEMA GENITAL FEMENINO

1. **Fisiología del ovario.**
1. **Estructura del ovario. A) Folículo de Graaf.**

En el feto, el ovario esta revestido de un epitelio germinativo, algunas de cuyas células se invaginan formando los cordones de Pflüger, de los que se formaron los folículos primordiales, una de las células se desarollo y se transforma en óvulo, mientras que las demás forman la membrana granulosa. Durante la infancia, los folículos primordiales crecen pero no maduran, en la pubertad, comienza a producirse la maduración a razón de un folículo por mes. —maduran varios pero sólo uno se rompe liberando el óvulo-(7).

REVISIÓN BIOLÓGICA

SISTEMA GENITAL FEMENINO

Características

el sistema genital femenino. El ovario es la glándula que libera óvulos. Es una glándula endocrina que libera hormonas sexuales y estimula el desarrollo de las características sexuales secundarias.

El ovario es una glándula endocrina que libera óvulos y estimula el desarrollo de las características sexuales secundarias.

El ovario es una glándula endocrina que libera óvulos y estimula el desarrollo de las características sexuales secundarias.

HORMONAL DEL SISTEMA GENITAL FEMENINO

Ovario y óvulo

El ovario es la glándula que libera óvulos.

El ovario es la glándula que libera óvulos y estimula el desarrollo de las características sexuales secundarias. Durante el desarrollo embrionario, el ovario libera óvulos y estimula el desarrollo de las características sexuales secundarias. Durante el desarrollo embrionario, el ovario libera óvulos y estimula el desarrollo de las características sexuales secundarias.

El ovario es la glándula que libera óvulos y estimula el desarrollo de las características sexuales secundarias.

La maduración del folículo comienza todos los meses al finalizar la menstruación, en que un folículo primordial crece en forma rápida, la granulosa prolifera formando varias capas y entre ellas aparece el líquido folicular que llena luego una cavidad dentro del folículo que se denomina de Graaf. En un polo del mismo, la granulosa forma el disco o cúmulo prolífero que rodea al óvulo; por su parte, el estroma del ovario forma alrededor del folículo, una cápsula que se divide en una teca interna, con pequeñas células polidérmicas, y una teca externa fibrosa. (7,19).

b) Ovulación: El folículo aumenta su contenido líquido y luego se rompe, liberando el óvulo, que cae al peritoneo y es recogido por la trompa. La ovulación sucede en la mujer entre el 13º y el 17º día después del comienzo de la menstruación, y coincide con un aumento de la temperatura corporal basal de 0.3 a 0.5 (7).

c) Cuerpo Amarillo: Durante la ruptura del folículo u ovulación se produce una pequeña hemorragia, la sangre llena la cavidad folicular y se coagula formando el cuerpo hemorrágico, luego la membrana granulosa prolifera diferenciándose grandes células epiteliales luteínicas que reemplazan al coágulo sanguíneo y que forman el cuerpo amarillo o lúteo que persiste hasta la próxima menstruación. Antes de comenzar ésta, el cuerpo amarillo degenera y se transforma luego en una cicatriz fibrosa (cuerpo Albicans).

Si el óvulo ha sido fecundado y se produce el embarazo, el cuerpo amarillo se desarrolla más y persiste hasta el tercer mes (7,10,18,19).

Funciones del Ovario:

A) Generalidades. El ovario posee dos funciones fundamentales: a) Formación del óvulo o función gametogénica; b) Función endocrina, elaboración de dos secreciones internas, a saber, los estrógenos, esencialmente estradiol formado en el tejido folicular, y la progesterona producida por el cuerpo amarillo.

Por intermedio de estas dos hormonas, el ovario desarrolla y mantiene los órganos y caracteres sexuales secundarios y rige otras funciones, a saber: a) El desarrollo del útero, trompas y vagina, o sea los órganos sexuales secundarios u órganos genitales accesorios; b) los caracteres sexuales secundarios como las mamas, disposición femenina de la grasa, pelo y cabello; c) es responsable del ciclo menstrual en la mujer y del estro en los mamíferos inferiores; d) preparación del útero para la preñez y desarrollo de la placenta; e) provoca el desarrollo de la glándula mamaria y la prepara para la secreción láctea. (7,10).

Estas funciones del ovario están regidas a su vez por las gonadotropinas de la hipófisis anterior.

B) Extirpación de los ovarios. La extirpación de ambos ovarios o castración, provoca una serie de trastornos característicos que difieren según que la misma sea prepuberal o post-puberal.

1) Si la ovariectomía se efectúa antes de la pubertad, no se desarrollan los órganos y caracteres sexuales secundarios, a saber, los genitales externos e internos, mamas, disposición femenina del pelo y del cabello; no se produce la pubertad ni aparece la menstruación.

2) Si la extirpación se realiza en la mujer adulta, se produce la atrofia del útero, vagina, genitales externos y glándulas mamarias, y desaparece la menstruación tal como sucede en la menopausia. Se presentan trastornos vasomotores —llamaradas de calor— y emocionales —irritabilidad o depresión— pudiendo producirse obesidad e hipertricosis. El deseo sexual puede o no modificarse, pues depende especialmente de factores psíquicos.

2. CICLOS MENSTRUALES Y DEL ESTRO.

1. Generalidades. El ciclo menstrual. Las funciones sexuales femeninas proceden por ciclos desde la pubertad, iniciación de la actividad sexual femenina que sucede entre los 11 y 15 años y la

menopausia generalmente a los 45 a 55 años.

Estos ciclos sexuales, en la mujer y en la mona, corresponden al ciclo menstrual, mientras que en los mamíferos inferiores es el ciclo del estro. Se denomina ciclo menstrual al período comprendido entre el comienzo de una menstruación y el comienzo de la siguiente; la menstruación, manifestación típica de exteriorización del ciclo, es una pérdida sanguínea por la vagina, que viene del útero, que se produce, término medio, cada 28 días, en cantidad promedio de 60 a 80 Mls. y dura de 3 a 8 días. (7,10,18,19).

En el ciclo menstrual, que dura pocos 28 días, ocurren una serie de modificaciones en el ovario —ciclo ovárico—, útero —ciclo uterino— y vagina —ciclo vaginal— (7,10).

2. Ciclo ovárico: comprende las fases de maduración folicular ovulación alrededor del 14o. días del ciclo y formación del cuerpo amarillo.

3. Ciclo uterino. A nivel de la mucosa uterina o endometrio, es donde se producen las modificaciones más importantes y el ciclo uterino comprende tres períodos, como se estudia a continuación:

A) Período de proliferación. Se extiende del 6o. al 14o. día del ciclo menstrual; la mucosa se espesa, se hace más vascular y las glándulas se alargan y dilatan. Esta fase se llama Preovulatoria o Estrogénica, pues es provocada por acción de los estrógenos —hormona folicular—

B) Período de secreción. Se extiende desde el 15o. al 28o. día del ciclo menstrual; el endometrio aumenta aún más de espesor, las glándulas se agrandan en longitud y diámetro, se llenan de mucus y toman un aspecto característico en sierra; los vasos sanguíneos están dilatados. Esta fase se denomina Posovulatoria o Progestacional porque está regida principalmente por la progesterona —hormona del cuerpo amarillo— y además porque es preparatoria para la

implantación del huevo-gestación.

C) **Período de Destrucción.** Se extiende del 1o. al 5o. día del ciclo menstrual —3 a 5 días de menstruación— y se caracteriza por hemorragia y desprendimiento de la capa superficial del endometrio, lo que provoca compresión arteriolar con necrosis por isquemia de las zonas correspondientes del endometrio; el proceso necrótico abre los vasos, produciéndose la hemorragia, y la sangre llega entonces a la cavidad uterina con arrastre de mucus y fragmentos de mucosa dañada, todo lo que se elimina al exterior constituye la menstruación. Si la sangre sale en forma rápida, puede coagular, pero generalmente la salida es en forma lenta, de manera que la coagulación se produce en el útero y los coágulos son lisados por la plasmina antes de la evaluación de la sangre, que así no coagula.

D) **Mecanismos del ciclo menstrual.** Por acción de la hormona foliculoestimulante de la hipófisis anterior, se produce el crecimiento del folículo ovárico y junto con la hormona luteinizante (pequeñas cantidades) originan la secreción de estrógenos —células de la teca interna—, que a su vez provoca la fase de proliferación del endometrio; los estrógenos inhiben la secreción de la hormona foliculo estimulante y estimulan la de la hormona luteinizante, lo que lleva a la maduración total del folículo —acción de ambas gonadotropinas— la ovulación, la formación del cuerpo amarillo y la secreción de progesterona —células luteínicas— que, junto con los estrógenos, también producidos por el cuerpo amarillo —células tecales—, provocan la fase de secreción del endometrio. Los estrógenos y la progesterona inhiben la secreción de la hormona luteinizante, produciéndose la regresión del cuerpo amarillo con cese de la producción de hormonas —estrógenos y progesterona—, lo que lleva a la menstruación —hemorragia por privación hormonal—. Dicho cese produce la secreción de la hormona foliculoestimulante —falta de inhibición—, comenzando de nuevo el ciclo.

4. **Ciclo vaginal.** La mucosa de la vagina en la mujer muestra también variaciones fásicas durante el ciclo menstrual. Después de la

menstruación, durante la fase estrogénica predominan las células cornificadas, prácticamente sin núcleo y acidófilas; luego, durante la fase progestacional disminuyen dichas células y son reemplazadas por las de las capas más profundas, no queratinizadas, basófilas y nucleadas.

3. FUNCIONES DEL CUERPO AMARILLO.

1. **Producción hormonal.** La hormona del cuerpo amarillo es la progesterona, pero como se ha visto, también produce estrógenos, especialmente estradiol. Por intermedio de dichas hormonas, sobre todo de la progesterona, el cuerpo amarillo ejerce las funciones que siguen:

2. **Funciones del cuerpo Amarillo:** 1) Durante el ciclo menstrual produce el período de secreción o fase progestacional, después de la ovulación, preparando la mucosa uterina para la nidación del huevo; si no se produce fecundación, el cuerpo amarillo entra en regresión produciéndose el desprendimiento de la mucosa, es decir la menstruación. 2) Si se produce la fertilización del óvulo, el cuerpo amarillo persiste y su secreción es necesaria para la transformación de la mucosa uterina en decidua y luego en placenta, órgano este último de secreción interna que produce principalmente gonadotropina coriónica, progesterona y estrógenos. 3) Durante el embarazo, la secreción hormonal del cuerpo amarillo, la progesterona, junto con los estrógenos, estimulan el crecimiento del útero; inhibe también sus contracciones y su sensibilidad a la hormona ocitótica de la neurohipófisis en la coneja —no en la mujer—. 4) Inhibe la ovulación y la menstruación durante el embarazo, por depresión de la secreción de gonadotropina hipofisiarias. 5) Interviene en el desarrollo de la mama, provocando el desarrollo de los alvéolos glandulares junto con los estrógenos, los que previamente desarrollan los conductos; durante el embarazo la prepara para la secreción láctea. (7,20)

HORMONAS SEXUALES FEMENINAS

La terapéutica sustitutiva de la secreción interna de los ovarios se efectúa con las hormonas sexuales femeninas, que comprenden dos

grupos esenciales: los estrógenos, que se forman naturalmente en especial en el folículo de Graaf —hormona folicular—; los gestágenos o progestógenos, especialmente progesterona y derivados, que se forman esencialmente en el cuerpo amarillo. Estos últimos tienen la propiedad de suprimir la ovulación, por lo que también se los denomina inhibidores de la ovulación o anovulatorios, los cuales son nuestro tema a tratar.

GESTAGENOS O PROGESTOGENOS

LOS ANOVULATORIOS.

La denominación de gestágenos, progestógenos o progestágenos se aplican a las sustancias que poseen una acción progestacional, es decir capaces de producir en el endometrio los cambios necesarios para permitir la implantación o nidación del huevo. Pero al mismo tiempo de inhibir la ovulación, por lo que también se les denomina *anovulatorios*.

A) ORIGEN Y QUIMICA. Los gestágenos que actualmente se obtienen todos por síntesis, se clasifican en dos grupos desde el punto de vista químico, a saber, los derivados del pregnano o sea la progesterona y sus derivados, y los derivados del androstano que son 19-noresteroides.

1. Derivados del pregnano: Progesterona y derivados. La hormona del cuerpo amarillo o cuerpo lúteo es la progesterona que también se encuentra en la corteza suprarrenal, la placenta y los testículos; actualmente se prepara por síntesis, y no se utiliza la de fuentes naturales por ser escasa y cara su extracción.

La progesterona y las sustancias derivadas pertenecen, desde el punto de vista químico, al grupo de los esteroides, al igual que los andrógenos, estrógenos, y corticosteroides, y derivan como estos últimos del hidrocarburo pregnano.

1. La progesterona posee un doble enlace entre los carbonos 4 y 5, un grupo cetónico en la posición 3 y otro en la posición 20 siendo todos estos rasgos necesarios para una actividad progestacional de los

derivados del pregnano.

2) De la progesterona deriva la hidroxiprogesterona, de mayor actividad que la anterior y que se usa en forma de sus ésteres acetato (Gestágeno), que actúa por vía bucal aunque son necesarias dosis considerables —la progesterona requiere dosis elevadas— y el caproato que inyectado por vía intramuscular es de efecto prolongado. Por su parte, la medroxiprogesterona, derivado de la anterior por agregado de un metilo en posición 6 y que se emplea como acetato.

3) Un derivado de la progesterona, la algestona o dihidroxiprogesterona, empleada como acetofenida posee una acción prolongada —un mes y más— cuando se inyecta por vía intramuscular.

4) La clormadinona, empleada como acetato, tiene la particularidad de poseer 2 dobles enlaces en el núcleo esteroide y un halógeno, el cloro, en la posición 6, y es una sustancia de acción progestacional muy potente y bien activa por vía bucal.

5) La progesterona deriva de la hidroxiprogesterona por pérdida de un grupo metilo en la posición 19, por lo que debe considerarse como un 19-noresteroides, pero se estudia en este grupo de gestágenos por derivar del pregnano; su actividad es muy superior a la de la progesterona y se emplea como caproato, de acción prolongada por vía intramuscular.

2. Derivados del androstano: los 19-noresteroides. Con el nombre de 19-noresteroides se designan aquellos compuestos del grupo de los esteroides que por derivación química han perdido el grupo metilo en el carbono 19, siendo el grupo principal los derivados del androstano. Por lo tanto, las sustancias en cuestión están amparentadas químicamente con la testosterona, pero poseen escasas o nulas propiedades androgénicas, tal como sucede con la nandrolona que posee intensa acción anabólica. Entre los 19-noresteroides que se mencionan aquí, todos de origen sintético, derivados del androstano, poseen también escasas o nulas propiedades androgénicas, pero potentes acciones progestacionales.

- 1) La noretindrona o noretisterona anhidrohidroxinorprogesterona, también se emplea en forma de acetato.
- 2) El etinodiol derivado de la noretindrona dando lugar a un diacetato y ambos gestágenos potentes y activos por vía bucal.
- 3) El aliestrenol por vía bucal.
- 4) El norgestrel es el gestágeno más moderno es un 18, 19 dinoresteroides y muy potente.

B) ACCION FARMACOLOGICA. Los gestágenos poseen especialmente acciones sobre el sistema genital femenino: las dos fundamentales son la progestacional que se ejerce sobre el útero, y la inhibitoria de la ovulación o anovulatoria que se ejerce esencialmente sobre la hipófisis anterior; los datos principales se ofrecen seguidamente.

1. Utero. Acción progestacional

A) ENDOMETRIO. En los animales, mamíferos inferiores como la coneja inmadura o castrada, si se inyecta estrógenos, por ejemplo el estradiol, para provocar la proliferación del endometrio y luego un gestágeno como la progesterona, la mucosa y sus glándulas se hiperplasian y penetran en el estroma, de manera que el endometrio se hace adecuado para la implantación o nidación del huevo, lo que constituye la acción progestacional. Debe tenerse en cuenta que sin administración previa de estrógenos, los gestágenos no tienen acción sobre el endometrio de la coneja.

En la mujer ovariectomizada, una vez producida la fase de proliferación del endometrio por la administración de estrógenos, si se administra un gestágeno cesa la proliferación y se provoca desarrollo de las glándulas al máximo, que toman un aspecto "en sierra" y se llenan de secreción, mientras que el estroma está engrosado y edematoso, es decir que se produce la fase progestacional o de secreción, tal como sucede en la mujer normal después de la ovulación bajo la acción de la secreción del cuerpo amarillo, al suprimir las inyecciones se produce desintegración de la mucosa y la

menstruación.

Estos fenómenos se observan con la progesterona y además gestágenos sintéticos por vía bucal y parenteral, como ha sido demostrado mediante biopsias de endometrio. (18,19,20,21).

Debe señalarse que en la mujer normal durante la fase de proliferación y en la amenorrea (cuando existe cierta secreción de estrógenos), la administración de progesterona y demás gestágenos es seguida a los 3 a 4 días de interrumpida la misma por una hemorragia uterina por privación hormonal. Mientras se administran los gestágenos no se produce menstruación, aunque a veces se presentan pequeñas hemorragias uterinas, que pueden impedirse por la administración conjunta de estrógenos, que ayudan a mantener la integridad de la mucosa uterina. Finalmente si se administran los gestágenos durante el período de secreción en una mujer normal, la menstruación se retrasa pues aquéllos impiden la desintegración de la mucosa preparada por los estrógenos. (7, 18, 20).

2. Inhibición de la ovulación. Acción sobre la hipófisis.

A) Acción anovulatoria. Los gestágenos tienen la propiedad de inhibir la ovulación, lo que se denomina acción anovulatoria u ovulostática, y se aprovecha esencialmente como método anticonceptivo, anticoncepcional o contraceptivo.

a) Animales. Dicha acción puede demostrarse fácilmente en los animales de experimentación como la coneja y la rata. En la coneja, como es sabido, la ovulación se produce solamente después del coito —por reflejo—, más o menos a las 15 horas; si se realiza el mismo y se administran gestágenos tales como la progesterona por vía parenteral o bien 19-noresteroides por vía bucal, la ovulación no se produce. En ratas en contacto con machos fértiles, la administración de una dosis de las citadas drogas alarga considerablemente el período latente entre el comienzo del apareamiento y la preñez, lo que indica una acción de antifertilidad o anticonceptiva.

b) En la mujer. Es sabido que durante el embarazo no se produce ovulación ni menstruación, lo que se debe a la acción de la

progesterona; en la misma forma, la administración de gestágenos, especialmente de los 19-noresteroides por vía bucal, en mujeres no embarazadas suprime la ovulación y da lugar a un ciclo anovulatorio, durante el cual existe esterilidad —imposibilidad de embarazo— tratándose pues de una acción de antifertilidad, de los gestágenos. Al interrumpirse la administración de las drogas que se toman durante 3 semanas se produce una hemorragia por privación hormonal o menstruación.

Se produce pues, no solamente la inhibición de la ovulación sino la disminución de la secreción de todas las hormonas ováricas, así como de las gonadotropinas hipofisiarias, es decir un verdadero reposo funcional del ovario.

MODO DE ACCION: no hay duda que la inhibición de la ovulación producida por los gestágenos y los estrógenos se debe a una disminución de la secreción de las gonadotrofinas de la hipófisis anterior, sobre todo la hormona luteinizante, como ha sido demostrado en animales y en la mujer.

En la acción anticonceptiva de los gestágenos, además de la inhibición de la ovulación, intervienen la transformación del mucus cervical que lo hace inepto (viscoso) para ser atravesado por los espermatozoides para su migración por el canal cervical, las transformaciones del endometrio debido a las drogas anovulatorias que lo hace inepto para la implantación del huevo.

Otras acciones farmacológicas en la mujer.

EFFECTOS MAMARIOS: la progesterona y demás gestágenos activa el crecimiento del sistema acinoso glandular o tejido alveolar de la mama si se hace actuar junto con los estrógenos —sola no tiene acción—; como se expresó anteriormente estos últimos desarrollan especialmente el sistema canicular. Los cambios mamarios citados se han comprobado en los animales y en la mujer (7,8,10).

GESTAGENOS Y CANCER: se han observado a veces efectos beneficiosos del uso de los gestágenos en carcinomas inoperables y avanzados de mama, cuello uterino, endometrio en especial en este

último.

Como puede observarse, no existe ni remotamente una acción carcinogénica de los gestágenos, como tampoco existe para los estrógenos en la mujer. Es así que el empleo conjunto de estrógenos y gestágenos para fines anticonceptivos tampoco es capaz de provocar cáncer genital o mamario o favorecer su aparición; en un estudio estadístico, que abarcó 5,827 casos, se presentaron en total 3 carcinomas genitales y ninguno mamario, frecuencia inferior a la que puede esperarse en tal número de pacientes; más bien, parece que pueda existir alguna acción beneficiosa en ese sentido. Según el grupo de estudio de la Organización Mundial de la Salud, nada permite sospechar que el uso de las drogas anticonceptivas tenga alguna acción carcinogénica en el cuello del útero o en la mama.

C) ABSORCION, DESTINO Y EXCRECION.

ABSORCION: la progesterona actúa por vía bucal, pero no es muy eficaz porque una vez absorbida en el tracto gastrointestinal se inactiva parcialmente en el hígado; es bastante activa, entonces, por vía sublingual, pues así se evita en parte la acción del hígado y completamente potente por vía intramuscular —absorción completa—. La absorción por esta última vía, que se realiza convenientemente cuando la hormona se encuentra disuelta en aceite, se prolonga cuando se administra en suspensión acuosa.

Por su parte, el acetato de medroxiprogesterona inyectado por vía intramuscular en suspensión acuosa, se absorbe muy lentamente, al extremo que la acción de una sola dosis puede durar 3 meses.

DESTINO DE EXCRECION: una vez absorbidos, los gestágenos pasan a la sangre donde circulan unidos a las proteínas del plasma sanguíneo; se distribuyen por todos los órganos y se almacenan parcialmente en el tejido adiposo (son todos liposolubles). (1,3,4,7).

La progesterona sufre una serie de transformaciones en el organismo, que ocurren fundamentalmente en el hígado y que conducen a su inactivación; los metabolitos producidos, especialmente pregnadiol, pregnanolona y alopregnadiol se excretan en la orina

combinados con el ácido glucurónico. El principal metabolito es el pregnandiol, que no posee actividad progestacional y representa alrededor del 15 por ciento de la progesterona endógena y del 20 por ciento de la progesterona exógena administrada.

VIAS DE ADMINISTRACION Y DOSIS: el acetato de medroxiprogesterona, se presenta en el comercio en tabletas de 5 Mgs. y en frascos ampolla de 3 Mls., suspensión acuosa, en que 1 ML, contiene 50 Mgs. El acetato de medroxiprogesterona consiste en un método inyectable cada 3 meses, consistente en la inyección de un preparado de gestágeno solo y depósito (sin uso de estrógeno). Su ventaja recide en que emplea una sola inyección cada 90 días, mientras que la desventaja principal es que una vez interrumpido el tratamiento, no se sabe cuando se reanuda la ovulación, lo que puede acontecer a los 14 meses algunas veces.

El acetato de medroxiprogesterona en suspensión acuosa —3ml. contiene 150 Mgs— y el plan de administración consiste en la inyección intramuscular de 150 Mgs. de la droga el quinto día del ciclo menstrual, que se repite cada 3 meses; se produce amenorrea y anovulación, interrumpida la primera algunas veces por pérdida sanguínea que si son algo abundantes, se controlan fácilmente con la administración de estrógenos. (1,7,8,11,18,19).

MATERIAL Y METODOS

Nuestra población sujeta a estudio fueron las usuarias del Acetato de Medroxiprogesterona que Planifican en las Clínicas Centrales de APROFAM, para lo cual se tomó la totalidad de las pacientes que llegaron a su segunda dosis (3 meses), y las que llegaron a su dosis de los 12 meses y más, durante mayo 17 a julio 31 de 1984, dividiéndolas en dos grupos respectivamente.

Todas las usuarias cuentan con una tarjeta de citas, las cuales son dadas en base a la fecha de aplicación de la primera o última dosis; a las pacientes que no asistieron a su cita, se les citó por medio de telegrama y aquellas que en un lapso de 3 días no se presentaron, se les efectuó visita domiciliaria.

Para obtener la muestra del estudio se procedió a consultar a la Oficina del Centro de Investigaciones de las Ciencias de la Salud (C.I.C.S.), dando como resultado un universo de 100 pacientes, formando dos grupos de 50 cada uno; concluyéndose que para el presente trabajo el Universo será el grupo control de si mismo.

Las pacientes seleccionadas para este estudio fueron notificadas del procedimiento a efectuárseles en el momento de su consulta médica, se efectuó examen clínico de las mamas, así como examen ginecológico, el cual fue sistematizado de la siguiente manera:

- Llenado de la Ficha de Recolección de Datos (Apéndice No. 1).
- Estabilidad de Signos Vitales.
- Inspección de Genitales Externos.
- Palpación, poniendo énfasis en glándulas de Bartholin, Skene y uretra en busca de procesos infecciosos locales en especial "Gonococia", ya que por asociación ésta se localiza también en el cérvix, lo que constituyó una contraindicación para efectuar la Biopsia, por riesgo de diseminación de la infección.
- Colocación de espéculo de Graves, para la visualización del cérvix, para toma de la muestra del Frote Citológico (Papanicolaou).
- Tacto Bimanual, para la correcta determinación del tamaño,

- posición, forma y consistencia del útero, básica para la toma de la biopsia, asimismo descartar la presencia de masas, que si se sospechaban de tipo inflamatorio contraindicarían la toma de la muestra.
- Colocación y fijación del espéculo de Graves, para visualización directa del cérvix, antisepsia del mismo con tres hisopos embebidos en tintura de Timerosal aplicándolos en el orificio externo y el labio anterior.
- Colocación de tenáculo en el labio anterior del cuello en forma horizontal, para fijación; se efectuó histerometría en todos los casos.
- Introducción a la cavidad uterina de la cánula de biopsia unida a una jeringa de vidrio de 20 centímetros cúbicos, adosamiento de la cánula de biopsia a la cara anterior del útero haciendo tracción hacia afuera y provocando vacío mediante la jeringa; con lo cual se obtuvo la muestra.
- Colocación de la muestra en formalina (Solución al 10o/o), debidamente identificada para su transporte y estudio, en el Departamento de Patología del Hospital General San Juan de Dios.
- El patólogo desconocía a que grupo de pacientes pertenecía cada muestra.

EXAMEN ANATOMO-PATOLOGICO DE LA MUESTRA: Para llevarse éste a cabo; el tejido se procesó durante 12 horas en el Autotechnicon para que al final fuera embebido en parafina, se prepararon bloques de parafina y cortados a 5 micras de espesor, se desparafinaron y se colorearon con Hematoxilina-eosina.

En cada muestra histológica se hizo una evaluación del endocérvix y del endometrio.

En el endocérvix se determinó la producción de moco, la presencia o ausencia de hiperplasia, metaplasia escamosa, inflamación crónica u otro tipo de patología.

En el endometrio se evaluaron, el epitelio de revestimiento, las glándulas, el estroma y los vasos sanguíneos. En relación con las glándulas se determinó forma, tipo, epitelio de revestimiento,

presencia de secreción intraluminal o bien secreción intracitoplásica, presencia de figuras de mitosis. En el Estroma se evaluó la presencia de edema, reacción decidual o decidua franca; presencia de figuras de mitosis y en los vasos sanguíneos células endoteliales, estado de la íntima y capa media.

Además se hizo mucho énfasis en la presencia de cualquier tipo de Patología Asociada.

CUADRO No. 1

ESTUDIO DE LOS CAMBIOS ANATOMO-PATOLOGICOS EN EL
ENDOMETRIO DE 100 MUJERES USUARIAS DEL ACETATO DE
MEDROXIPROGESTERONA, POR EDADES; CLINICAS
CENTRALES, APROFAM. MAYO A AGOSTO DE 1984.

Edad en Años	No. de Casos	Porcentaje (o/o)
17 - 21	12	12.0
22 - 26	29	29.0
27 - 31	34	34.0
32 - 36	23	23.0
37 - 41	2	2.0
T O T A L	100	100.0

FUENTE: Datos recolectados por el investigador de la Boleta de
Datos Generales.

CUADRO No. 2

RELACION ENTRE EL GRUPO ETAREO Y NUMERO DE DOSIS ADMINISTRADAS. CLINICAS CENTRALES, APROFAM.
GUATEMALA MAYO-AGOSTO 1984

EDAD. EN AÑOS	PRIMERA DOSIS		QUINTA DOSIS Y MAS	
	No. de Casos	%	No. de Casos	%
17 - 21	12	24.0	0	0.0
22 - 26	22	44.0	7	14.0
27 - 31	10	20.0	24	48.0
32 - 36	6	12.0	17	34.0
37 - 41	0	0.0	2	4.0
T O T A L:	50	100.0	50	100.0

FUENTE: Datos recolectados por el investigador de la boleta de datos generales.

CUADRO No. 3

RELACION ENTRE LA PARIDAD MATERNA Y DOSIS CLINICAS CENTRALES, APROFAM. GUATEMALA, MAYO-AGOSTO 1984.

PARIDAD	Primera Dosis		Quinta Dosis y más	
	No. de Casos	%	No. de Casos	%
PRIMIGESTA	14	28,0	0	0.0
SECUNDIGESTA	14	28,0	4	8.0
TRIGESTA	14	28,0	22	44.0
MULTIPARA (4-5)	7	14,0	16	32.0
GRAN MULTIPARA (6 y +)	1	2.0	8	16.0
T O T A L	50	100.0	50	100.0

FUENTE: Datos recolectados por el investigador de la boleta de datos generales.

CUADRO No. 4

RELACION ENTRE EL NUMERO DE DOSIS APLICADAS Y EL GRUPO DE PACIENTES POR DOSIS, CLINICAS CENTRALES APROFAM. GUATEMALA MAYO-AGOSTO 1984.

No. De Dosis	PRIMERA DOSIS				QUINTA DOSIS Y MAS			
	(*)Post-Parto.		(**)Intervalo		(*)Post-Parto		(**)Intervalo	
	Fx.	o/o	Fx.	o/o	Fx.	o/o	Fx.	o/o
1 - 2	31	62.0	19	38.0	0	0.0	0	0.0
3 - 4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
5 - 6	0	0.0	0	0.0	11	22.0	11	22.0
7 - 8	0	0.0	0	0.0	5	10.0	7	14.0
9 - 10	0	0.0	0	0.0	1	2.0	4	8.0
13 - y más	0	0.0	0	0.0	2	4.0	3	6.0
T O T A L:	31	62.0	19	38.0	21	42.0	29	58.0

FUENTE: Datos recolectados por el investigador, de la boleta de datos generales.

(*) Post-Parto: Toda aplicación efectuada dentro de los 45 días post-parto inclusive.

(**) Intervalo: Toda aplicación que se hace en las pacientes que están menstruando.

CUADRO No. 5

ESTUDIO DE LOS CAMBIOS HISTOLOGICOS EN ENDOCERVIX DE 100 MUJERES USUARIAS DEL ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA, CLINICAS CENTRALES, APROFAM. GUATEMALA MAYO-AGOSTO 1,984.

HALLAZGOS EN ENDOCERVIX	PRIMERA DOSIS		QUINTA DOSIS Y MAS	
	Fx.	o/o	Fx.	o/o
Hiperplasia de Epitelio de Revestimiento.	15	30.0	15	30.0
Metaplasia Escamosa	2	4.0	1	2.0
Hiperplasia con Metaplasia Escamosa	2	4.0	1	2.0
Hipersecreción de Moco	0	0.0	25	50.0
Inflamación Crónica de Endocervix.	1	2.0	0	0.0
Sin endocervix presente en la muestra	30	60.0	8	16.0
T O T A L:	50	100.0	50	100.0

FUENTE: Ficha de recolección de datos, de hallazgos Anatómo-Patológicos.

CUADRO No. 7

ESTUDIO DE LOS CAMBIOS EN EL ESTROMA
ENDOMETRIAL DE 100 MUJERES USUARIAS DEL ACETATO
DE MEDROXIPROGESTERONA, CLINICAS CENTRALES,
APROFAM. GUATEMALA, MAYO-AGOSTO

1,984.

CUADRO No. 6

ESTUDIO DE LOS CAMBIOS HISTOLOGICOS EN GLANDULAS
DE ENDOMETRIO DE 100 MUJERES USUARIAS DEL
ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA, CLINICAS
CENTRALES DE APROFAM. GUATEMALA, MAYO-AGOSTO 1,984.

HALLAZGOS EN GLANDULAS DE ENDOMETRIO	PRIMERA DOSIS		QUINTA DOSIS Y MAS	
	Fx.	%	Fx.	%
Glándulas de tipo Tubular con Lumen Estrecho	28	56.0	33	66.0
Glándulas de Tipo Tubular con Lumen Dilatado	1	2.0	2	4.0
Glándulas con Lumen Dilatada en Serrucho.	13	26.0	15	30.0
Glándulas Tubulares o Tortuosas con secreción Intra-luminal.	8	16.0	0	0.0
T O T A L:	50	100.0	50	100.0

FUENTE: Ficha de recolección de datos, de hallazgos Anatómo-Patológicos.

ESTROMA ENDOMETRIAL	PRIMERA DOSIS		QUINTA DOSIS Y MAS	
	Fx.	%	Fx.	%
Estroma Reacción Decidual	22	44.0	15	30.0
Estroma Denso y Compacto y sin mitosis	16	32.0	7	14.0
Estroma Edematoso	7	14.0	3	6.0
Estroma con Reacción Decidual más Edema.	1	2.0	13	26.0
Estroma Fibroso	1	2.0	4	8.0
Estroma con Decidua Franca Focal.	1	2.0	2	4.0
Estroma con Núcleos Desnudos y Edema.	1	2.0	0	0.0
Estroma con Linfocitos y Células Plasmáticas	1	2.0	0	0.0
Estroma con Reacción Decidual por Filtración Linfo-cítica.	0	0.0	6	12.0
T O T A L:	50	100.0	50	100.0

FUENTE: Boleta de recolección de datos de hallazgos Anatómo-Patológicos.

INTERPRETACION DE CUADROS

Para la interpretación de los siguientes cuadros, se tomó el universo de cada grupo, como el 100%, haciendo el recordatorio de que cada grupo consta de 50 pacientes.

En el cuadro número uno encontramos la distribución por quinquenios del total de pacientes estudiadas independientemente del número de dosis aplicadas del acetato de medroxiprogesterona (Depoprovera).

Obteniendo en el intervalo de 27 a 31 años la frecuencia más elevada con 34 pacientes (34%), seguida en orden decreciente por el intervalo de 22 a 26 años con 29 pacientes (29%) y del intervalo de 32 - 36 años con 23 pacientes (23%) y relegando los últimos lugares al intervalo de 17 - 21 años con 12 pacientes (12%) y el de 37 a 41 años con 2 pacientes (2%).

Observamos en el cuadro número dos los resultados divididos en dos grandes grupos que contienen 50 casos cada uno, el primer grupo constituido por las pacientes que tienen una sola dosis de acetato de medroxiprogesterona y el segundo formado por las pacientes que tienen la quinta o más dosis del medicamento. Obteniendo en el intervalo de 22 a 26 años (en el rubro de primera dosis), la frecuencia más elevada, 22 casos (44%), seguida del intervalo de 17 - 21 años con 12 casos (24%). En la casilla que corresponde a la quinta dosis o más, la frecuencia más elevada se ubicó en el intervalo de 27 a 31 años con 24 casos (48%), seguida del intervalo de 32 a 36 años con 17 casos (34%).

Encontramos que en el cuadro número tres existe una relación entre paridad y el número de dosis, obteniendo, que tanto las primigestas, secundigestas como las trigestas igualaron resultados con frecuencia de 14 casos (28%), cada una en la casilla de las primeras dosis, mientras que en el rubro de quinta dosis y más, la frecuencia más elevada se ubicó en las pacientes trigestas con 22 mujeres (44%), seguido por las multíparas con 16 pacientes (32%).

En el cuadro número cuatro observamos que, como es lógico esperar para las primeras dosis, su 100% o sea 50 pacientes se

CUADRO NÚMERO UNO		CUADRO NÚMERO DOS		CUADRO NÚMERO TRES	
EDAD EN AÑOS	FRECUENCIA	EDAD EN AÑOS	FRECUENCIA	PARIDAD	FRECUENCIA
17 - 21	12	22 - 26	29	Primigestas	14
22 - 26	29	27 - 31	34	Secundigestas	14
32 - 36	23	32 - 36	23	Trigestas	22
37 - 41	2	37 - 41	2	Multiparas	16
Total	50	Total	50	Total	50

ubicaron en el intervalo de 1 - 2 dosis con la siguiente distribución, 31 casos (62%) en post-parto y 19 casos (38%) en el rubro de Intervalo. En lo que respecta a la casilla de quinta dosis y más, las frecuencias más elevadas se encontraron en el intervalo de 5 - 6 dosis, con 11 casos y (22%), tanto para el rubro de post-parto, como para el de Intervalo, seguidas en ambos casos por el de 7 - 8 dosis con 5 casos (10%) y 7 casos (14%) respectivamente.

Observamos en el cuadro número cinco, los hallazgos son a nivel de endocérvix, en general podemos decir que para la primera dosis la hiperplasia de epitelio de revestimiento fue el hallazgo más frecuente con 15 casos (30%), seguida de metaplasia escamosa con 2 casos (4%), no se encontró endocérvix presente en la muestra, a pesar que el fragmento de la biopsia fue considerado adecuado en cuanto a sus variantes de profundidad y amplitud. En los casos de quinta o más dosis, el hallazgo principal se ubicó en la casilla de hipersecreción de moco con 25 casos (50%); seguida de la hiperplasia de epitelio de revestimiento con 15 casos (30%), llama la atención que en este cuadro únicamente 8 casos (16%), se relacionan diagnóstico sin endocérvix, presente en la muestra, relación inversamente proporcional al número de dosis, por razones que desconocemos.

El cuadro número seis, nos da hallazgos a nivel de glándulas de endometrio, siendo el más importante en las primeras dosis, el de glándulas de tipo tubular con lumen estrecho con una frecuencia de 28 casos y (56%), seguida por las glándulas con lumen dilatado en serrucho con 13 casos (26%), en orden decreciente continuaron las glándulas tubulares o tortuosas con secreción intraluminal con 8 casos (16%).

Para la casilla de quinta dosis, su frecuencia más elevada se ubicó también en las glándulas de tipo tubular con lumen estrecho con 33 casos (66%), seguida en el mismo orden, por las glándulas con lumen dilatado en serrucho con 15 casos (30%) y en último lugar las glándulas de tipo tubular con lumen dilatado 2 casos (4%).

En el cuadro número siete, observamos los cambios que con más frecuencia sufre el estroma endometrial, encontrando la reacción

decidual con 22 casos (44%) en la primera dosis y 15 casos (30%) en lo que respecta a quinta dosis y más, seguida por el estroma denso y compacto y sin mitosis con 16 casos (32%) en la primera dosis y 7 casos (14%) en quinta dosis y más; seguida en forma decreciente por el estroma con reacción decidual más edema, estroma edematoso, estroma con reacción decidual con infiltración linfocítica, el estroma fibroso, estroma con decidua franca focal, estroma con núcleos desnudos más edema y el estroma con linfocitos y células plasmáticas con frecuencias y porcentajes menores.

ANALISIS DE LOS RESULTADOS

Nuestras pacientes a las cuales se les realizó biopsia endometrial, fueron divididas en dos grupos: uno constituido por 50 pacientes que tenían 3 meses de haber recibido la primera dosis de acetato de medroxiprogesterona y el segundo grupo lo formaron 50 pacientes que han recibido el medicamento por más de un año, encontrándose entre estas últimas, algunas que habían recibido la quinta y más, a un intervalo de 3 meses para cada dosis.

Se nota que actualmente existe una tendencia más liberal respecto a la edad de las usuarias para el uso del acetato de medroxiprogesterona, aunque esta coincide con la época de mayor fertilidad de la mujer, así mismo se nota que el uso continuado de la misma es más frecuente después de los 27 años y en pacientes multíparas. (1,4,10,18,19).

Es notorio que actualmente hay mayor tendencia a iniciar el medicamento post-parto que de intervalo como se observa en las pacientes de quinta y más dosis, (ver cuadro No. 4), en donde el porcentaje es similar, posiblemente esto sea debido a que se trate de evitar alteraciones menstruales que son más frecuentes en las pacientes que no están post-parto, y a su efecto de mejoría en la calidad de la leche (1,10,13,14,17,18).

Además que es norma de la institución que en las pacientes que no han completado el número deseado de hijos, no se autorice la administración de más de 2 a 3 dosis. (4,18,19).

A todas las usuarias del acetato de medroxiprogesterona se les efectuó un examen clínico periódico general poniendo mayor énfasis a nivel de glándulas mamarias y de resultados de la Citología exfoliativa (cervico-vaginal), las cuales en nuestro estudio fueron diagnosticadas como normales en todas y cada una de nuestras pacientes.

Podemos observar que en ambos grupos de nuestro estudio una tercera parte de las pacientes presentó hiperplasia del epitelio

de superficie y de los senos o glándulas del epitelio mucoso de revestimiento del canal endocervical con aumento de hipersecreción de moco (Ver cuadro No. 5). En este cuadro puede observarse que la hipersecreción de moco fue notoria en aquellas pacientes que habían recibido la droga por más de una dosis. Esporádicamente se observó Metaplasia escamosa e hiperplasia con Metaplasia escamosa. Es de hacer notar que en 30 pacientes del primero y 8 del segundo grupo, no se encontró endocérvid de la muestra de tejido examinado.

La mayor parte de anticoncepcionales, si no todos, constituidos por hormonas producen hiperplasia de la mucosa endocervical de mayor o menor grado, a veces atípica, situación ésta última, que debe conocer el patólogo, porque se puede confundir con Adenocarcinoma bien diferenciado de Endocérvid (18,19).

En las 50 pacientes que habían recibido una sola dosis (cada 3 meses de anterioridad a la toma de la biopsia), presentaron variación en los hallazgos endometriales; en general se observó que la mayor parte de las glándulas eran de tipo Tubular con Lumen Estrecho con epitelio de revestimiento constituido por células columnares bajas, sin ninguna evidencia de actividad regenerativa, ya que no se observaron figuras de mitosis. Ocasionalmente las glándulas mostraron un lumen dilatado en lo que respecta a glándulas de tipo tubular, encontrándose también glándulas con lumen dilatado en serrucho 13 casos (26%), para la primera dosis y 15 casos (30%) para las pacientes del grupo de quinta dosis y más, (Ver cuadro No. 6); estas glándulas presentaban células columnares bajas con núcleos pseudoestratificados sin ninguna evidencia de regeneración celular manifestada por la ausencia de figuras de mitosis. En menor frecuencia se encontraron glándulas con lumen dilatado, tapizadas por células columnares bajas, ocasionalmente se observó en algunas de ellas material amorfico, acidofilo, intraluminal o bien vacuolas intracitoplasmicas en

las células de revestimiento.

A nivel del estroma (ver cuadro No. 7), los cambios también fueron variables observándose más frecuentemente reacción decidual seguido de edema del mismo. De estas dos últimas, predominó la reacción decidual caracterizada por células redondas o poliédricas de núcleos hipercromáticos inactivos con citoplasma en regular cantidad de tipo vacuulado. Estos cambios se observaron tanto en la capa compacta como esponjosa del estroma, no habían figuras de mitosis a nivel del mismo, los vasos sanguíneos fueron normales en todos los especímenes.

En una paciente se observó además en el estroma presencia de células plasmáticas y un infiltrado de linfocitos, lo que hace el diagnóstico de Endometritis crónica, así como un fragmento de decidua franca organizada; producto de retención de esta después del parto o post-aborto.

En resumen, en relación con las 50 pacientes que recibieron una sola dosis, el diagnóstico en 24 mujeres es el de un *endometrio inactivo o en reposo*. El diagnóstico de disociación entre glándulas y estroma, estaba presente en 23 mujeres, producido por este tipo de droga, como por otras con características parecidas, en las cuales las glándulas no muestran ningún tipo de actividad ni reproductora ni secretora, mientras que las células del estroma adquieren citoplasma en mayor o menor cantidad (reacción decidual o decidua).

En las pacientes que tenían un año o más tiempo de estar recibiendo el medicamento, los cambios glandulares eran similares a los anteriormente descritos, observándose sin embargo, que las glándulas eran ligeramente pleomorfas, ya que hubo un predominio de glándulas tubulares con lumen estrecho, tapizadas por células columnares simples en su mayor parte a veces con núcleos pseudoestratificados, el estroma osciló entre estroma de reacción decidual seguido de edema del mismo (ver cuadro No. 7).

Los vasos sanguíneos eran normales, no se presentó evidencia de inflamación en ninguna de las muestras.

No se observaron figuras de mitosis, ocasionalmente, en algunos de los endometrios de ésta última muestra, se encontraron glándulas con el lumen en serrucho, tapizadas por núcleos pseudoestratificados con proyecciones papilares intraluminales y un estroma denso y compacto, de aspecto fibroso. En dos muestras de endometrio se encontró Decidua Franca Organizada igual a la que se observa en el embarazo. Esta se notó en dos pacientes que habían recibido Acetato de Medroxiprogesterona durante un año (quinta dosis); este cambio probablemente representa retención de decidua post-parto o post-aborto, que subsecuentemente se organizó.

En la misma forma se encontraron focos de Calcificación Distrófica a nivel del estroma endometrial como consecuencia probablemente de Necrosis previa.

En general puede decirse que los cambios endometriales observados en nuestras 100 pacientes, fueron los de un endometrio NORMAL, para este tipo de pacientes, con un Endometrio de Tipo Inactivo, Hipotrófico, cuyas variables en cuanto a glándulas y estroma probablemente se encuentren relacionadas con el estadío fisiológico, en el cual se encontraba el endometrio en el momento de la administración de la primera dosis.

CONCLUSIONES

1. En la muestra de población y a la dosis estudiada el acetato de medroxiprogesterona es un contraceptivo de gran valor en la Planificación Familiar y no produce alteraciones anatómo-patológicas malignas en el endometrio de las usuarias.
2. El acetato de medroxiprogesterona no favorece cambios celulares a nivel de cérvix demostrables por citología exfoliativa, en la muestra investigada.
3. Al examen clínico de las mamas de las usuarias del acetato de medroxiprogesterona no presentan alteraciones en fases iniciales, ni con el uso continuado del medicamento.
4. Los cambios que sufre el endometrio entre la primera y quinta y más dosis, no presentan diferencias muy marcadas a nivel de la estructura celular.
5. A nivel del estroma, los cambios que con mayor frecuencia se encuentran son: reacción decidual, reacción decidual más edema y el denso, compacto y sin mitosis.
6. En lo que respecta al sistema glandular, los mayores cambios se encuentran en las glándulas tubulares de lumen estrecho.
7. El cambio más común que sufre el endocérvix es de tipo hiperplásico de epitelio de revestimiento.

RECOMENDACIONES

1. La aplicación del acetato de medroxiprogesterona, a la dosis de 150 Mgs., intramuscular y en forma trimestral constituye un método de fácil aplicación, económicamente al alcance de las usuarias y libre de malignidad como lo demuestra nuestro estudio, por lo que sugerimos el investigar una población mucho mayor.
2. Dada la importancia actual de la Planificación Familiar, y siendo éste un método muy aceptado, es recomendable continuar estudiando otros aspectos.
3. Que las pacientes que utilizan el acetato de medroxiprogesterona como contraceptivo, sean evaluadas por facultativo periódicamente.

RESUMEN

Estudio prospectivo en 100 pacientes usuarias del Acetato de Medroxiprogesterona que planifican en las Clínicas Centrales de APROFAM de Mayo-Agosto de 1,984; que relaciona el uso de la Depoprovera y los cambios anátomo-patológicos en endometrio.

Para lo cual se efectuó examen clínico de las mamas, froté citológico y biopsia de endometrio a las 100 pacientes divididas en dos grupos así: 50 pacientes con una sola aplicación, y 50 pacientes con cinco y más aplicaciones. No se demostró alteración a nivel de glándulas mamarias, ni cambios citológicos demostrables por papanicolaou. Las hallazgos anátomo-patológicos de la biopsia no demostraron cambios celulares con tendencia a la malignidad, por lo que puede decirse que los cambios endometriales observados, fueron los de un endometrio normal, para este tipo de pacientes, siendo este un endometrio de tipo inactivo, hipotrófico cuyas variables en cuanto a glándulas, epitelio y estroma, se encuentren relacionadas con el estadío fisiológico, en el cual se encontraba el endometrio en el momento de la administración de la primera dosis del medicamento.

Se presenta revisión bibliográfica del medicamento.

ASOCIACION PROBIENESTAR DE LA FAMILIA
"APROFAM" - CLINICAS CENTRALES.

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS
PARA CADA UNA DE LAS PACIENTES DEL ESTUDIO

APENDICE No. 1

Número de Orden:

Registro Médico:

Edad:

Paridad:

G: _____ PARA: _____ AB: _____

Fecha de Última Regla:

Fecha de Inicio del Acetato de
Medroxiprogesterona:

Aplicación Post-parto:

A los cuantos días post-parto:

Fecha:

Al examen físico de mamas:

SI _____ NO _____

TOMA DE BIOPSIA DE ENDOMETRIO:

Con Hemorragia, cuántos días
de su inicio?

Sin Hemorragia:

HALLAZGOS DEL FROTE CITOLOGICO:

HALLAZGOS ANATOMO-PATOLOGICOS:

INVESTIGADOR (A) Br. Alicia Y. Búrbano C.

53-A-8

RESULTADOS DE BIPSIAS DE ENDOMETRIO

POR DOCTOR FEDERICO CASTRO

- 1-A-84 Endometrio inactivo, glándulas endometriales proliferativas, glándulas endocervicales hiperplásicas. A-84
estudio de células del estroma.
- 2-A-84 Endometrio: glándulas circulares, tubulares inactivas. Estroma: denso, compacto sin mitosis. Epitelio de superficie simple, cúbico, bajo. No hay signos de inflamación, vasos sanguíneos normales.
- 3-A-84 Endometrio proliferativo, glándulas circulares, tubulares inactivas. Epitelio de superficie simple, cúbico, bajo. No inflamación vasos sanguíneos normales. Evidencia secreción ligera intraluminal.
- 4-A-84 Endometrio: glándulas tortuosas, con lumen dilatado. Epitelio de revestimiento cúbico, bajo, simple. Estroma: reacción decidual, edema, linfocitos y células plasmáticas, vasos sanguíneos normales.
- 5-A-84 Endocérvix hiperplasia. Endometrio: glándulas circulares, tubulares inactivas. Estroma: denso, compacto sin mitosis. Epitelio de superficie simple, cúbico, bajo evidencia de secreción ligera intraluminal.
- 6-A-84 Endocérvix hiperplasia. Endometrio: glándulas tubulares, circulares inactivas. Estroma: denso, compacto sin mitosis. Epitelio de superficie simple, cúbico, bajo. Evidencia de secreción ligera intraluminal.
- 7-A-84 Endometrio: glándulas dilatadas tapizadas de células columnares ocultas pseudoestratificadas inactivas. Estroma: reacción decidual. Epitelio de superficie cúbico.

8-A-84	Endometrio: glándulas dilatadas tapizadas de células columnares ocultas pseudoestratificadas inactivas. Estroma: reacción decidual. Epitelio de superficie cúbico.	16-A-84	Endometrio: glándulas tubulares con epitelio columnar simple, evidencia ocasional de secreción basal o apical multisecreción en epitelio pseudoestratificado. Estroma: reacción decidual, poliestratificación, endocérvid hiperplasia.
9-A-84	Endometrio: glándulas dilatadas tapizadas de células columnares ocultas pseudoestratificadas inactivas. Estroma: reacción decidual. Epitelio de superficie cúbico.	17-A-84	Endocérvid hiperplasia. Endometrio: glándulas circulares, tubulares inactivas. Estroma: denso, compacto sin mitosis. Epitelio de superficie simple, cúbico, bajo, evidencia de secreción ligera intraluminal.
10-A-84	Endometrio: glándulas dilatadas tapizadas de células columnares ocultas pseudoestratificadas inactivas. Estroma: reacción decidual. Epitelio de superficie cúbico.	18-A-84	Endometrio: glándulas tubulares con epitelio columnar simple, evidencia ocasional de secreción basal o apical multisecreción en epitelio pseudoestratificado. Estroma: reacción decidual, endocérvid hiperplasia.
11-A-84	Endometrio: glándulas endometriales proliferativas, glándulas endocervicales hiperplásticas.	19-A-84	Endocérvid hiperplasia. Endometrio: glándulas tubulares con epitelio columnar simple, evidencia ocasional de secreción basal o apical, multisecreción en epitelio pseudoestratificado. Estroma: reacción decidual.
12-A-84	Endometrio: glándulas dilatadas tapizadas de células columnares ocultas pseudoestratificadas inactivas. Estroma: reacción decidual.	20-A-84	Endometrio: glándulas tubulares con epitelio columnar simple, evidencia ocasional de secreción basal o apical, multisecreción en epitelio pseudoestratificado. Estroma: reacción decidual, endocérvid hiperplasia.
13-A-84	Endometrio: glándulas tubulares. Epitelio pseudoestratificado, endocérvid hiperplasia con metaplasia escamosa. Estroma: núcleos desnudos edematosos.	21-A-84	Endometrio: glándulas tubulares, epitelio columnar simple. Estroma: reacción decidual. Núcleos pseudoestratificados (hay disociación entre glándulas y estroma).
14-A-84	Endometrio: glándulas tubulares, con epitelio columnar simple; evidencia ocasional de secreción basal o apical, multisecreción en epitelio pseudoestratificado. Estroma: reacción decidual, endocérvid hiperplasia.	22-A-84	Endometrio: glándulas tubulares, epitelio columnar simple. Estroma: simple, no es decidual. Núcleos pseudoestratificados.
15-A-84	Endometrio proliferativo, glándulas circulares, tubulares, inactivas. Estroma: denso, compacto sin mitosis. Epitelio de superficie simple, cúbico, bajo, evidencia de secreción ligera intraluminal.	23-A-84	Endometrio: glándulas tubulares con epitelio columnar simple. Estroma: edematoso.

- 24-A-84 Endocérvix hiperplasia.
Endometrio: glándulas tubulares simples con epitelio columnar.
Estroma: edematoso.
- 25-A-84 Endometrio: glándulas tubulares simples con epitelio columnar simple.
Estroma: edematoso.
- 26-A-84 Endometrio: glándulas tubulares simples con epitelio columnar.
Estroma: edematoso.
- 27-A-84 Endometrio proliferativo, glándulas circulares, tubulares inactivas.
Estroma: denso, compacto sin mitosis.
Epitelio de superficie simple, cúbico, bajo no inflamación, evidencia de secreción ligera intraluminal.
- 28-A-84 Endometrio: glándulas tubulares o tortuosas, epitelio columnar, secreción intraluminal algunas glándulas epitelio pseudoestratificado.
Estroma: denso y compacto.
- 29-A-84 Endometrio: glándulas tubulares o tortuosas, epitelio columnar, secreción intraluminal, epitelio pseudoestratificado y algunas glándulas.
Estroma: denso y compacto.
- 30-A-84 Endometrio proliferativo, glándulas circulares, tubulares inactivas.
Estroma: denso y compacto sin mitosis.
Epitelio de superficie simple, cúbico, bajo. No inflamación, evidencia de secreción intraluminal.
- 31-A-84 Endometrio: glándulas tubulares o tortuosas, epitelio columnar, secreción intraluminal algunas glándulas epitelio pseudoestratificado.
Estroma: denso y compacto.
- 32-A-84 Endocérvix hiperplasia.
Endometrio: glándulas tubulares o tortuosas, epitelio columnar, secreción intraluminal algunas glándulas epitelio pseudoestratificado.
Estroma: denso y compacto.
- 33-A-84 Endometrio: glándulas tubulares o tortuosas, epitelio columnar, secreción intraluminal algunas glándulas, epitelio pseudoestratificado.
Estroma: denso y compacto.
- 34-A-84 Endometrio: glándulas dilatadas tapizadas de células columnares ocultas pseudoestratificadas inactivas.
Estroma: reacción decidual.
Epitelio de superficie cúbico.
- 35-A-84 Endocérvix hiperplasia.
Endometrio: glándulas tubulares o tortuosas, epitelio columnar bajo, secreción intraluminal algunas glándulas, epitelio pseudoestratificado.
Estroma: denso y compacto.
- 36-A-84 Endocérvix hiperplasia.
Endometrio: glándulas tubulares o tortuosas, epitelio columnar bajo, secreción intraluminal algunas glándulas, epitelio pseudoestratificado.
Estroma: denso y compacto.
- 37-A-84 Endocérvix hiperplasia.
Endometrio: glándulas tubulares o tortuosas, epitelio columnar bajo, secreción intraluminal, algunas glándulas, epitelio pseudoestratificado.
Estroma: denso y compacto.
- 38-A-84 Endocérvix hiperplasia.
Endometrio: glándulas tubulares con reacción decidual en el estroma y epitelio columnar simple.

- 39-A-84 Endometrio: glándulas tubulares algunas con núcleos pseudoestratificados, epitelio de revestimiento simple o pseudoestratificado.
Estroma: edematoso.
- 40-A-84 Endometrio: glándulas tubulares con reacción decidual del estroma.
Epitelio columnar simple.
- 41-A-84 Decidua Organizada Franca.
- 42-A-84 Endocérvix hiperplasia.
Endometrio: cérvix con metaplasia escamosa, glándulas tubulares tapizadas por células cúbicas.
Estroma: edematoso.
- 43-A-84 Endocérvix hiperplasia.
Cérvix con metaplasia escamosa.
Endometrio: glándulas tubulares tapizadas por células cúbicas.
Estroma: edematoso.
- 44-A-84 Endocérvix hiperplasia con metaplasia escamosa.
Endometrio: inflamación crónica-aguda.
- 45-A-84 Endometrio: glándulas aserruchadas tapizadas por células columnares bajas, algunas pseudoestratificadas.
Estroma: reacción decidual con edema.
Foco de decidua vieja organizada.
- 46-A-84 Endometrio: glándulas tubulares simples.
Epitelio de revestimiento cúbico, bajo.
Estroma: reacción decidual.
Necrosis con calcificación distrófica.
- 47-A-84 Endometrio: glándulas tubulares simples, epitelio de revestimiento cúbico, bajo.
Estroma: reacción decidual.
(Inflamación crónica con aumento de células plasmáticas - Sinónimo de Endometritis crónica).

- 48-A-84 Endometrio: glándulas tubulares simples, epitelio de revestimiento cúbico, bajo.
Estroma: reacción decidual.
Necrosis con calcificación distrófica.
Sin células plasmáticas.
- 49-A-84 Endometrio: glándulas circulares, tubulares inactivas.
Estroma: denso, compacto sin mitosis.
Epitelio de superficie simple, cúbico, bajo, no hay evidencia de inflamación.
- 50-A-84 Endometrio: glándulas tubulares estrechas, simples tapizadas por células columnares bajas.
Estroma: reacción decidual.
No hay evidencia de inflamación.
- 51-A-84 Endometrio: glándulas tubulares simples, tapizadas por epitelio columnar bajo.
Estroma: fibroso.
- 52-A-84 Hiperplasia de endocérvix.
Abundante moco.
Endometrio: glándulas tubulares simples tapizadas por epitelio columnar bajo.
Estroma: fibroso.
No hay evidencia de inflamación.
- 53-A-84 Endometrio: glándulas tubulares estrechas, simples tapizadas por células columnares bajas.
Estroma: reacción decidual.
No hay evidencia de inflamación.
- 54-A-84 Endometrio: glándulas tubulares estrechas simples tapizadas por células columnares bajas.
Estroma: reacción decidual.
- 55-A-84 Endocérvix metaplasia escamosa.
Decidua franca del endometrio.

- 56-A-84 Endocérvix hiperplasia.
Endometrio: glándulas tubulares simples.
Estroma: reacción decidual edematoso.
- 57-A-84 Abundante moco.
Endometrio: glándulas tubulares simples.
Estroma: reacción decidual edematoso.
- 58-A-84 Endocérvix hiperplasia.
Endometrio: glándulas tubulares simples, epitelio columnar bajo.
Estroma: reacción decidual edematoso.
- 59-A-84 Hiperplasia endocérvix.
Endometrio: glándulas tubulares simples, epitelio de superficie simple.
Estroma: reacción decidual edematoso.
- 60-A-84 Hiperplasia endocérvix.
Endometrio: glándulas tubulares simples, epitelio de superficie simple.
Estroma: reacción decidual edematoso.
- 61-A-84 Endometrio inactivo, glándulas tubulares simples, epitelio de superficie simple.
Estroma: reacción decidual edematoso.
Hiperplasia endocérvix.
- 62-A-84 Endometrio: glándulas tubulares simples, epitelio columnar simple.
Estroma: reacción decidual edematoso.
Hiperplasia endocérvix, moco abundante hiperplásico.
- 63-A-84 Hiperplasia endocérvix.
Endometrio: glándulas tubulares simples.
Estroma: reacción decidual edematoso.
- 64-A-84 Hiperplasia endocérvix.
Endometrio: glándulas tubulares simples.
Estroma: reacción decidual edematoso.

- 65-A-84 Hiperplasia endocérvix.
Endometrio: glándulas tubulares simples, tapizadas por epitelio columnar simple.
Estroma: reacción decidual edematoso.
- 66-A-84 Decidua organizada.
Endometritis Sincitial.
- 67-A-84 Endometrio: glándulas tubulares simples, tapizadas por epitelio columnar bajo.
Estroma: edematoso.
- 68-A-84 Hiperplasia endocérvix.
Endometrio: glándulas tubulares simples, tapizadas por epitelio columnar bajo.
Estroma: edematoso.
- 69-A-84 Hiperplasia endocérvix.
Endometrio: glándulas tubulares simples, tapizadas por epitelio columnar bajo.
Estroma: fibroso.
- 70-A-84 Endometrio: glándulas tubulares simples, epitelio columnar bajo.
Estroma: reacción decidual edematoso.
- 71-A-84 Endometrio: glándulas tubulares simples, epitelio columnar bajo.
Estroma: reacción decidual.
- 72-A-84 Hiperplasia endocérvix.
Endometrio: glándulas tubulares simples, tapizadas por epitelio columnar bajo.
Estroma: fibroso.
- 73-A-84 Endometrio: glándulas aserruchadas tapizadas por células columnares altas.
Núcleo pseudoestratificado.
Estroma: reacción decidual.

- 74-A-84 Abundante moco.
Endometrio: glándulas aserruchadas tapizadas por células columnares altas.
Estroma: reacción decidual.
- 75-A-84 Abundante moco por hiperplasia.
Endometrio: glándulas tubulares, epitelio cúbico, bajo.
Estroma: reacción decidual, infiltrado de linfocitos.
- 76-A-84 Hiperplasia endocérvix.
Endometrio: glándulas tubulares, epitelio cúbico bajo.
Estroma: reacción decidual, infiltrado de linfocitos.
- 77-A-84 Hiperplasia endocérvix, con metaplasia escamosa.
Abundante moco por hiperplasia.
Endometrio: glándulas tubulares de epitelio cúbico, bajo.
Estroma: reacción decidual.
- 78-A-84 Moco abundante por hiperplasia.
Endometrio: glándulas aserruchadas tapizadas por células columnares altas.
Estroma: reacción decidual.
- 79-A-84 Abundante moco por hiperplasia.
Endometrio: glándulas aserruchadas tapizadas por células columnares altas.
Núcleos pseudoestratificados.
Estroma: reacción decidual.
- 80-A-84 Abundante moco por hiperplasia.
Endometrio: glándulas aserruchadas tapizadas por células columnares altas.
Estroma: reacción decidual.
- 81-A-84 Abundante moco.
Endometrio: inactivo, constituido por glándulas tubulares, núcleos bajos.
Estroma: reacción decidual.
- 82-A-84 Abundante moco.
Endometrio: inactivo constituido por glándulas tubulares, núcleos bajos.
Estroma: reacción decidual.
- 83-A-84 Endometrio: sin células columnares bajas.
Estroma: reacción decidual.
- 84-A-84 Endometrio: glándulas tubulares algunas con dilatación quística, tapizadas por células cúbicas bajas.
Estroma: compacto, edematoso.
No hay evidencia de células inflamatorias.
- 85-A-84 Hiperplasia endocérvix.
Moco abundante.
Endometrio: inactivo, constituido por glándulas tubulares núcleos bajos y reacción decidual del estroma.
- 86-A-84 Moco abundante por hiperplasia.
Endometrio: glándulas tubulares, epitelio cúbico bajo.
Estroma: reacción decidual, infiltrado de linfocitos.
- 87-A-84 Moco abundante por hiperplasia.
Endometrio: glándulas tubulares, epitelio cúbido bajo.
Estroma: reacción decidual, infiltrado de linfocitos.
- 88-A-84 Moco abundante por hiperplasia.
Endometrio: glándulas tubulares, epitelio cúbico bajo.
Estroma: reacción decidual, infiltrado de linfocitos.
- 89-A-84 Abundante moco por hiperplasia.
Endometrio: glándulas tubulares, epitelio cúbico bajo.
Estroma: reacción decidual, infiltrado de linfocitos.
- 90-A-84 Abundante moco.
Endometrio: glándulas tubulares, epitelio columnar simple.
Estroma: edematoso, glándulas con dilatación quística.

- 91-A-84 Abundante moco.
Endometrio: glándulas tubulares, epitelio columnar bajo.
Estroma: denso y compacto.
- 92-A-84 Endometrio: glándulas tubulares estrechas tapizadas de células columnares bajas.
Moco abundante.
Estroma: reacción decidual, con edema leve.
- 93-A-84 Endometrio: glándulas tubulares estrechas tapizadas de células columnares bajas.
Moco abundante.
Estroma: reacción decidual, con edema leve.
- 94-A-84 Abundante moco.
Endometrio: glándulas aserruchadas tapizadas de células columnares altas, núcleos pseudoestratificado.
Estroma: reacción decidual.
- 95-A-84 Abundante moco.
Endometrio: glándulas tubulares, epitelio columnar simple.
Estroma: denso y compacto.
- 96-A-84 Endometrio: glándulas tubulares, epitelio columnar bajo.
Estroma: denso y compacto.
- 97-A-84 Endometrio: glándulas aserruchadas tapizadas por células columnares altas.
Estroma: reacción decidual.
- 98-A-84 Endometrio: glándulas tubulares, epitelio columnar bajo.
Estroma: denso y compacto.
- 99-A-84 Endometrio: glándulas tubulares algunas con dilatación quística, tapizadas por células cúbicas bajas.
Estroma: compacto, edematoso.
Moco abundante.
- 100-A-84 Moco abundante.
Endometrio: glándulas tubulares, epitelio columnar bajo.
Estroma: denso y compacto.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Benagiano, G. Long-acting systemic contraceptivos. *WHO symposium on advances in fertility regulation*. Moscow USSR. 16-19 Nov. 1976. Geneva, Who., s.f. pp.323-360 (Human reproduction unit., Who).
2. Cervantes, A. et al. Anticoncepción hormonal, insuficiencia venosa periférica y el uso de flebodinamico. *Ginecol Obstet Mex* 1976 agosto; 40(231):113-126.
3. *Depo-provera*; Comments on FDA. Letter of march 7, 1978. 32p. (Literatura proporcionada por la Asociación de probienestar de la Familia), Guatemala (mimeografiado)
4. Galich, Luis. Empleo de la depo-provera como medio anticonceptivo inyectable. Guatemala, Asociación probienestar de la Familia, s.f. 5p. (mimeografiado).
5. Herber, Douglas. Climat discussion group recomendaciones. (*Depo-provera*). Literatura proporcionada por Asociación Probienestar de la Familia, Guatemala. (mimeografiado).
6. Hicks, J., et al. Métodos de regulación de la fertilidad, cambios bioquímicos endometriales. *Ginecol Obstet Mex* 1974 junio; 35(211):611-623.
7. Litter, M. Hormonas sexuales *En su: Farmacología*. 5 ed. Buenos Aires, Ateneo, 1975 1991 (1238-1279)
8. McDaniel, E. Questions and answer about depoprovera, the chang mai experience and the recent U.S. FDA action, 20 Dic. 1978, Thailand, s.f. p5.
9. Multinational comparative clinical evaluation of two long acting injectable contraceptive steroides: norethisterone enanthate and medroxyprogesterone acetate. Bleeding patterns and side efects. *Contracepción* 1978, May, 17(5):395-406 (reprinted)

10. Piver, M.S. Medroxyprogesterone acetate (depo-prover) vs. hydroxyprogesterone caproate (delalutin) in women with metastatic endometrial adenocarcinoma. *Cancer* 1980 Jun 15; 45(2):268-272
11. Rubio, L.B., et al. Terapia anticonceptiva combinada a dosis baja en administración parenteral mensual. *Ginecol Obstet Mex* 1975 Sep; 38(227):225-231
12. Rubio, L.B., et al. Un anticonceptivo mensual parenteral. *Ginecol Obstet Mex* 1974 marzo; 35(209):257-261
13. Rubio, L.B., et al. Empleo de un anticonceptivo de acción prolongada de aplicación semestral. *Ginecol Obstet Mex* 1973 junio; 33(200):595-601
14. Rubio, L.B., et al. Acetato de medroxiprogesterona un progestágeno de efecto prolongado. *Ginecol Obstet Mex* 1969 junio; 25(152):587-592
15. Ruíz Moreno Antonio, Comentario al trabajo acetato de medroxiprogesterona, un prostágeno de efecto prolongado. *Ginecol Obstet Mex* 1969 junio; 25(152):595-596.
16. Ruíz, V.V., et al. Uso del sistema de liberación de progesterona "In Utero" en sangrados uterinos disfuncionales. *Ginecol Obstet Mex* 1974 agosto; 36(214):115-126.
17. Ruíz, V.V., et al. Medroxiprogesterona en el post-parto aplicación única. *Ginecol Obstet Mex* 1979 marzo; 45(269):199-206.
18. Sananayake, P., *Depo-provera*. London, International Planned Parenthood Federation, 1978. 4p.
19. Sananayake, P., *Depo-provera and its use*. London, International Planned Parenthood Federation, 1978. 5p.
20. Sumary of remarks on depoprovera made at hearings of select committee on population April 25-27 May 2, 1978. Depoprovera. (s.d.e.) 4p. compiled by Elizabeth L. Clark. (typed)
21. Velasco, M.V., et al. Aceptabilidad del acetato de medroxiprogesterona en las áreas rurales de México. *Ginecol Obstet Mex* 1981 marzo; 49(293):153-160.

Jo Go
Ensayadas

Universidad de San Carlos de Guatemala
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
OPCA — UNIDAD DE DOCUMENTACION

CENTRO DE INVESTIGACIONES DE LAS CIENCIAS

DE LA SALUD

(C I C S)

CONFORME:

Dr. CARLOS F. CONTRERAS G.
ASESOR.

Dr. Carlos Fernando Contreras G.
MEDICO Y CIRUJANO
COLEGiado NO. 3318.

SATISFECHO:

Dr. FEDERICO CASTRO M.

REVISOR.

Dr. H. Federico Castro M.
MEDICO Y CIRUJANO
COLEGiado 714

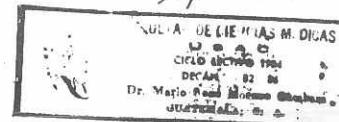
APROBADO:

DIRECTOR DEL CICS

IMPRIMASE:

Dr. Mario René Moreno Cambara
DECANO
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS.
U S A C .

Guatemala, 28 de Septiembre de 1984.-



Los conceptos expresados en este trabajo
son responsabilidad únicamente del Autor.
Reglamento de Tesis, Artículo 44.