

MINISTERIO DE EDUCACION
UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

EL CUADRO ENDOMETRAL EN LAS HEMORRAGIAS
UTERINAS FUNCIONALES.

Tesis de Profesorado
del Dr.

HECTOR LUCIO QUIXA.

A Ñ O 1 9 5 2

MINISTERIO DE EDUCACION
UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

AUTORIDADES

Rector: Prof. Dr. Luis Irigoyen.

Vicerrector: Prof. Dr. Pedro Guillermo Paternosto.

Secretario General Interino: Sr. Victoriano F. Luaces.

Secretario Administrativo: Sr. Rafael G. Rosa.

Contador General: Sr. Horacio J. Blake.

CONSEJO UNIVERSITARIO

Prof. Dr. Pascual R. Cervini.

Prof. Dr. Rodolfo Rossi.

Prof. Dr. José F. Molfino.

Prof. Dr. Pedro Guillermo Paternosto.

Prof. Dr. Carlos María Harispe.

Prof. Dr. Horis del Prete.

Prof. Dr. Benito Perez.

Prof. Dr. Eugenio Mordeglin.

Prof. Silvio Mangariello.

Prof. Arturo Cambours Ocampo.

Ingeniero Carlos Pascali.

Dr. Obdulio F. Ferrari.

Ing. Ag. René R. E. Thiery.

Ing. Ag. José María Castiglioni.

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

AUTORIDADES

DECANO: Prof. Dr. Pascual R. Cervini.

VICEDECANO: Prof. Dr. Rodolfo Rossi.

SECRETARIO: Prof. Dr. Flavio J. Briasco.

Oficial Mayor a cargo de PROSECRETARIA: Sr. Rafael Lafuente.

CONSEJO DIRECTIVO

Prof. Dr. Diego M. Argüello.

Prof. Dr. Inocencio F. Ganestri.

Prof. Dr. Roberto Gandolfo Herrera.

Prof. Dr. Hernán D. González.

Prof. Dr. Rómulo R. Lambre.

Prof. Dr. Víctor A. B. Bach.

Prof. Dr. Victorio Nacif.

Prof. Dr. Enrique A. Votta.

Prof. Dr. Herminio L. M. Zatti.

Prof. Dr. Julio R. A. Obiglio.

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

PROFESORES HONORARIOS

Dr. Rephille Francisco.

Dr. Greco Nicolás V.

Dr. Soto Mario L.

PROFESORES EXTRAORDINARIOS

Dr. Moran Miranda Felipe.

PROFESORES TITULARES

Dr. Argüello Diego M.-Cl. Oftalmológica.

Dr. Baldassara Enrique C.-F.F. y T. Terapéutica.

Dr. Bianchi Andrés C.-Anatomía y F. Patológicas.

Dr. Casiro José A.-Patología Quirúrgica.

Dr. Canestri Inocencio F.-Medicina Operatoria.

Dr. Carratalá Rogelio F.-Toxicología.

Dr. Carreño Carlos V.-Higiene y Medicina Social.

Dr. Cervini Pascual R.-Cl. Pediatría y Fecundidad.

Dr. Corazzi Eduardo S.-Patología Médica Ia.

Dr. Christmann Federico E.B.-Cl. Quirúrgica IIa.

Dr. D'Ovidio Francisco R.E.-P. y Cl. de la Tuberculosis.

Dr. Echave Dionisio.-Física Biológica.

Dr. Errecart Pedro L.-Cl. Otorrinolaringológica.

Dr. Floriani Carlos.-Parasitología.

Dr. Gandolfo Herrera Roberto J.-Cl. Ginecológica.

Dr. Gascón Alberto.-Fisiología y Psicología.

Dr. Girardi Valentia C.-Ortopedia y Traumatología.

Dr. Gonzalez Hernán D.-Cl. de Enf. Infecciosas y P. Tropical.

Dr. Irigoyen Luis.-Embriología e Histología Normal.

Dr. Lambre Rómulo R.-Anatomía Ia.

Dr. Loudet Osvaldo.-Cl. Psiquiátrica.

Dr. Lyonnet Julio H.-Anatomía IIa.

Dr. Maciel Crespo Fidel A.-Semiología y Cl. Propedéutica.

Dr. Manzo Soto Alberto H.-Microbiología.

Dr. Martínez Diego J.J.-Patología Médica IIa.

Dr. Mazzei Egidio S.-Cl. Médica IIa.

Dr. Montenegro Antonio.-Cl. Ginecología y Obstetricia.

Dr. Monteverde Victorio.-Cl. Obstétrica.

Dr. Obiglio Julio R.A.-Medicina Legal.

Dr. Othaz Ernesto L.-Cl. Dermatosisifilográfica.

Dr. Rivas Carlos I.-Cl. Quirúrgica.

Dr. Rossi Rodolfo.-Cl. Médica Ia.

Dr. Sepich Marcelino J.-Cl. Neurológica.

Dr. Usienghi José P.-Radiología y Fisioterapia.

PROFESORES ADJUNTOS

Dr. Aguilar Giraldes Delio J.-Cl. Pediatría y puericultura.

Dr. Acevedo Benigno S.-Química Biológica.

Dr. Andrieu Luciano M.-Cl. Médica Ia.

Dr. Bach Victor Eduardo A.-Cl. Quirúrgica Ia.

Dr. Baglietto Luis A.-Medicina Operatoria.

Dr. Baila Mario Raúl.-Cl. Médica IIa.

Dr. Barani Luis T.-Cl. Dermatosifilográfica.

Dr. Bellingi José.-Patología y Cl. de la Tuberculosis.

Dr. Bigatti Alberto.-Cl. Dermatosifilográfica.

Dr. Briasco Flavio.-Cl. Pediatría y Puericultura.

Dr. Cabarrou Arturo.-Cl. Médica Ia.

Dr. Caino Héctor Vicente N.-Cl. Médica Ia.

Dr. Calzetta Raúl V.-Semiología y Cl. Propedéutica.

Dr. Carri Enrique L.-Parasitología.

Dr. Cartelli Natalio.-Cl. Genitourrológica.

Dr. Castedo César.-Cl. Neurológica.

Dr. Castillo Odeza Isidro.-Ortopedia y Traumatología.

Dr. Cíafardo Roberto.-Cl. Psiquiátrica.

Dr. Conti Alcides L.-Cl. Dermatosifilográfica.

Dr. Correa Eustos Horacio.-Cl. Oftalmológica.

Dr. Crocchi Pedro A.-Radiología y Fisioterapia.

Dr. Curcio Francisco I.-Cl. Neurológica.

Dr. Chescotta Néstor A.-Anatomía Ia.

Dr. Dal Lago Héctor.-Ortopedia y Traumatología.

Dr. De Lena Rogelio E.A.-Higiene y Med. Social.

Dr. Dobric Beltrán Leonardo L.-Patología y Cl. de la Tuberculosis.

Dr. Dragonetti Arturo R.-Higiene y Med. Social.

Dr. Dussant Alejandro.-Medicina Operatoria.

Dr. Fernandez Audicio Julio C.-Cl. Ginecológica.

Dr. Fuertes Federico.-Cl. de Enf. Infecciosas y P. Tropical.
 Dr. García Olivera Miguel A.-Medicina Legal.
 Dr. Garibotto Román O.-Patología Médica IIa.
 Dra. Giglio Irma G. de.-Cl. Oftalmológica.
 Dr. Giroto Rodolfo.-Cl. Genitourrológica.
 Dr. Gorostazu Carlos María G.-Anatomía IIa.
 Dr. Gotusso Guillermo O.-Cl. Neurológica.
 Dr. Guixá Héctor Lucio.-Cl. Ginecológica.
 Dr. Imbriano Aldo Enrique.-Fisiología y Psicología.
 Dr. Ingratta Ricardo N.-Cl. Obstétrica.
 Dr. Lascano Eduardo Florencio.-Anatomía y Fisiología Patológicas.
 Dr. Lozascio Juan.-Patología Médica Ia.
 Dr. Loza Julio G.-Higiene y Med. Social.
 Dr. Lozano Federico S.-Cl. Médica Ia.
 Dr. Mainetti José M.-Cl. Quirúrgica Ia.
 Dr. Manguel Mauricio.-Cl. Médica IIa.
 Dr. Marini Luis G.-Microbiología.
 Dr. Martínez Joaquín D. A.-Sociología y Cl. Propedéutica.
 Dr. Martini Juan Livio.-Cl. Obstétrica.
 Dr. Matusevich José.-Cl. Otorrinolaringológica.
 Dr. Meilij Elías.-Patología y Cl. de la Tuberculosis.
 Dr. Michelini Raúl T.-Cl. Quirúrgica IIa.
 Dr. Morano Brandi José F.-Cl. Pediatría y Puericultura.
 Dr. Moreda Julio M.-Radiología y Fisioterapia.
 Dr. Nacif Victorio.-Radiología y Fisioterapia.
 Dr. Naveiro Rodolfo.-Patología Quirúrgica.
 Dr. Negrete Daniel Hugo.-Patología Médica Ia.
 Dr. Pereira Roberto F.-Cl. Oftalmológica.
 Dr. Prieto Elías Herberto.-Embriología e Histología Normal.
 Dr. Prini Abel.-Cl. Otorrinolaringológica.

Dr. Penin Raul P.-Cl. Quirúrgica Ia.

Dr. Polizza Amleto.-Medicina Operatoria.

Dr. Rosselli Julio.-Cl. Pediatría y Puericultura.

Dr. Ruera Juan.-Patología Médica Ia.

Dr. Sanchez Héctor J.-Patología Quirúrgica.

Dr. Schaposnik Fidel.-Cl. Médica IIa.

Dr. Tau Ramón.-Semiología y Cl. Propedéutica.

Dr. Taylor Gorostiaga Diego J.-Cl. Obstétrica.

Dr. Tolosa Emilio.-Cl. Otorrinolaringológica.

Dr. Torres Manuel M. del C.-Cl. Obstétrica.

Dr. Tosi Bruno.-Cl. Oftalmológica.

Dr. Trinca Saúl M.-Cl. Quirúrgica IIa.

Dr. Tropeano Antonio.-Microbiología.

Dr. Vanni Edmundo O.F.U.-Semiología y Cl. Propedéutica.

Dr. Vazquez Pedro C.-Patología Médica IIa.

Dr. Votta Enrique A.-Patología Quirúrgica.

Dr. Zabudovich Salomón.-Cl. Médica IIa.

Dr. Zatti Herminio L.M.-Cl. de Enfermedades Infecciosas y P. Tropical.

I) Introducción.

La metropatía hemorrágica es una afección frecuente, que se encuentra fundamentalmente en dos etapas de la vida genital de la mujer: al comienzo, es decir, la pubertad, y al finalizar, la premenopausia, hecho lógico si se tiene presente que se trata en último término de una manifestación de deficiencia ovárica. En el primer caso se trataría de un ovario que no ha llegado aún a su madurez y en el segundo, al agotamiento después de muchos años de funcionamiento. De ahí que se la haya dividido en 2 formas fundamentales: la juvenil (o de R. Meyer) y la premenopáusica (o de R. Schroeder). La primera a su vez puede subdividirse en puberal (pacientes de 11 a 20 años) y juvenil propiamente dicha (de 21 a 34 años), considerando la forma premenopáusica por encima de los 35 años.

Constituye a veces problemas terapéuticos de gran importancia, y ha sido objeto de múltiples trabajos, pero pocos son los que se refieren a un aspecto nuevo sobre el que se ha insistido en los últimos años, cual es el variado tipo histológico del endometrio que descama.

Esto es lo que nos ha inducido a presentar como tesis de profesorado un estudio de conjunto del problema, actualizando al mismo tiempo el tema por considerarlo de importancia.

II) Material de estudio.

En base de este estudio el material de la Cátedra de Clínica Ginecológica de La Plata que dirige el Profesor Dr. R. Gandolfo Herrera. En un lapso de 3 años, entre el 1-I-48 y el 31-XII-50, sobre un total de 2011 enfermas ginecológicas internadas, hubo 92 pacientes con hemorragias funcionales, en las cuales se estudió un total de 101 muestras endometrales. En realidad el número de pacientes con esta afección fué mayor, pero se desecharon todos aquellos casos en que no se pudo hacer un examen histológico minucioso.

Las edades de estas pacientes variaban entre 16 años (casos 50 y 91) y 53 (casos 28, 55 y 66), distribuyéndose en la siguiente forma:

menos de 20 años..... 7 casos.

de 21 a 34 años..... 17 " .

mas de 35 años..... 68 " .

Por lo tanto hay un predominio franco (practicamente el 74 %) de la forma premenopáusica. La edad media era de 39,4 años.

Diez casos presentaban esterilidad primitiva; una de ellas tenía una malformación (caso 2) y otra una amenorrea primitiva (caso 85). Había 5 solteras que manifestaban no haber tenido ningún embarazo, 3 que habían presentado solamente abortos, y en 2 no constaban los datos obstétricos. Todas las demás habían tenido hijos; había 15 que habían tenido un solo parto, 20 que habían tenido 2 y las restantes un número más elevado, hasta 12 (caso 30).

El estudio histológico fué realizado en todas las oportunidades, con excepción de 2 casos (observaciones 20 y 28 en que se hizo histerectomía subtotal por mioma), valiéndose del raspado, cuyos resultados no tienen naturalmente el valor que proporcionan las piezas operatorias, las que permiten precisar al máximo los detalles.

(1) con sede en la Sala III del "Instituto de Maternidad".

III) Generalidades.

Ha definido RICHARDSON (1) la hemorragia funcional, como "aquella hemorragia que aparece en ausencia de lesiones macroscópicas, a destiempo, o en cantidades anormales", o como dice WHARTON (2) "aquella hemorragia uterina anormal que no está acompañada por, o que no puede ser explicada por cualquier lesión patológica macroscópica". Por lo tanto, el concepto de hemorragia uterina funcional no se invalida por la coexistencia con otra lesión, siempre que ésta no condicione por sí la hemorragia. Así, por ejemplo, HAMBLEN (citado por WHARTON) sobre 700 casos, encuentra 309, es decir, el 44 % con algún proceso pelviano ginecológico (desplazamiento uterino, pequeños miomas, quistes de ovario, procesos inflamatorios, etc.).

Pero es indudablemente el mioma, la lesión asociada que merece especial mención. La incidencia de hiperplasia de endometrio en casos de mioma uterino es alta; así KING (3) la encuentra en el 71 % (81 veces en 114 casos); WITHERSPOON (4) en el 100 % de 124 casos, etc. Pero lo que tiene en realidad importancia no es esto, sino la frecuencia con que se encuentran nódulos miomatosos en pacientes que presentan hemorragias funcionales, y que se catalogan como tales porque el desarrollo o topografía de los mismos no explica el trastorno. Así, SHAW (5) lo encuentra en 5 de 53 casos, o sea en el 10 %; FLUEBLANN (6) en 10 de 75, es decir, en el 13 %; MAZER y MAZER (7) en 3 de 38, o sea, el 8 %; PECORONE (8) en 4 de 30 casos, es decir en el 13 %. Nosotros, por nuestra parte, lo encontramos 12 veces en 92 observaciones, lo que representa también el 13 %.

GRAVES (9) en cambio, sobre 237 casos, comprueba pequeños miomas en aproximadamente el 50 % del total; muchos de ellos eran evidentes, pero otros solamente mencionados como sospechosos o probables; el estudio histológico cuidadoso de la mucosa no demostró diferencias entre los grupos con y sin miomas.

Estas coincidencias no deben extrañar ya que para algunos, como WILKINSON y por lo menos para la hiperplasia endometrial, las lesiones se suceden cronológicamente debido a la acción del hormón estrogénico continuando sobre el útero, cuyo efecto se manifestaría en primer lugar sobre el endometrio, llevándolo a la hiperplasia y luego sobre el miometrio, originando el desarrollo del mioma.

Como bien hace notar RECONORA (5), en ningún caso se pueda considerar como puramente funcional a una hemorragia, haya o no hiperplasia del endometrio, si se acompaña de mulecos micratosos submucosos, ya que éstos de por sí pueden originar cualquier tipo de metrorragia.

Establecido así el concepto que debe tenerse de las metrorragias funcionales, recordemos que hasta hace aproximadamente 15 años, y como consecuencia de los trabajos, fundamentalmente, de SCHROEDER y MEYER, se consideraba que aquellas se originaban siempre en un endometrio con hiperplasia glándulo-quística, que constituía así el sustrato anatomopatológico de lo que el primero de dichos autores denominó "metropatía hemorrágica".

En los últimos años, sin embargo, a muchos llamó la atención que no siempre el cuadro clínico de metropatía hemorrágica correspondía al esperado cuadro anatomopatológico, comprobando que la hemorragia podía producirse con cualquier tipo de endometrio. Esto tiene indudablemente su importancia para orientar en el tratamiento hormonal del proceso, ya de por sí complejo.

La trascendencia del problema se pone de manifiesto si se tiene en cuenta la frecuencia con que se observan las hemorragias funcionales. Así, según FLUEMANN (6) constituye el 2 % de sus últimas 1700 internaciones; para nosotros, sobre 2011 internaciones realizadas durante 3 años (1948-50), constituyeron el 4,5 %.

HOFFMAN (10) en 1944, encuentra que sobre 886 hemorragias uterinas anormales observadas en 10 años, había 296 o sea el 33 % de hemorragias funcionales.

WHARTON (2) también admite su gran frecuencia estableciendo que en la adolescente la hemorragia anormal debe considerarse como funcional hasta que no se pruebe lo contrario, en la mujer en edad sexual representaría el 20 %, porcentaje que aumenta en la menopausia y disminuye en la post-menopausia.

Su importancia clínica también se pone de manifiesto en las llamadas "menstruaciones anovulatorias". La primera sugestión de ésta fué realizada por HENAPE (11) quien comprobó ausencia de cuerpo luteo en supuestas menstruaciones de *Scenopithecus* y *Macacus rhesus*. Posteriormente COXNER (12)(13) confirma estas observaciones y cita casos aislados, incluyendo uno observado por él mismo, de mujeres jóvenes que habían tenido recientemente una menstruación cíclica, y que en la necropsia, después de una afección intercurrente, demostraban ausencia de cuerpo amarillo.

Más aún, DOVAK (14)(15)(16) llega a la conclusión que en muchos casos el flujo menstrual está dentro de los límites normales, de ahí que se aconseje la denominación de "seudomenstruación" que fuera propuesto por R. SCHROEDER (17) ya en 1928.

El problema de los ciclos monofásicos adquiere su máxima importancia en el estudio de la mujer estéril; los porcentajes de ciclos anovulatorios hallados en esos casos son muy variables, consignándose entre otros los siguientes: MAZER y ZISERMAN (18) 59 %; BREWER y JONES (19) 46 %; ABARBAHEL y LEATHEN (20) 45 %; KOTZ y PARKER (21), MAZER, ISRAEL y KACHER (22), y JEFFCOATE (23) 25 %; WILLIAMS (24) 17 %; EITKELMAN (25) 14 %; BOTELLA LLUSIA, NOGALES ORTIZ y VILLAR DOMINGUEZ (26) 13,9 %; ROCK, BARTLETT y MATSON (27) 9,1 %; DAVIS y HAMLEN (28), SHARMAN (29) y ARZAG (30) 6 %; GREEN-ARCTAGE (31) considera que oscila entre un 5 y 10 %;

MOCQUOT, MORICARD y LEBLANC (32) 3,2 % ; SHAW (33) en una serie de 30 casos, tiene el 0 % .

IV) Evolución del concepto de la endometriopatía de la hemorragia funcional.

El concepto de la lesión anatomopatológica del endometrio causante de la hemorragia funcional, ha sufrido varias modificaciones con el correr de los años, considerándose en general la sucesión de 3 etapas distintas, en cada una de las cuales el concepto imperante se consideró como la interpretación correcta.

1) La primera etapa se extiende desde 1850, en que con la introducción por RECAMIER de la cucharilla para raspado se reconocen los primeros endometrios espesados, hasta 1882 en que la aparición de los trabajos de EMBELLON, modifican fundamentalmente el concepto. En ese lapso se se consideró que la hemorragia se debía a lesiones inflamatorias del endometrio: endometritis, que recibió distintos nombres de los diversos autores: endometritis glandular hiperplásica (OLSHAUSEN); metritis crónica idiopática (FRITSON y SCANZONI); metritis hemorrágica, metritis poliposa quística, etc.

2) La segunda etapa se extiende desde 1882 hasta hace aproximadamente 15 años, sustituyéndose el concepto de endometritis por el de la hiperplasia endometrial, es decir, que la lesión anatomopatológica se considera vinculada a una alteración hormonal del ciclo ovárico. EMBELLON en 1882 fue el primero que estableció que la "endometritis hiperplásica", no era realmente una endometritis sino que estaba relacionada con una perturbación de la ovulación; el término de hiperplasia endometrial fue sugerido por WILLIAM H. WELCH y preconizado por THOMAS S. GULLEN en 1900 (34).

Por otra parte, la investigación negativa de gérmenes de esas supuestas endometritis, que entre otros fue realizada por DODDERLEIN, LENCEL, etc., contribuyó a desechar la idea de lesión inflamatoria.

Ya en 1907, HITZCHMAN y ADLER (35)(36) establecieron que las alteraciones que se observaban en el endometrio correspondían a los cam -

bios cíclicos que normalmente se producen en él, y SCHROEDER (37) en 1912 comprobó que ellos están en relación con las modificaciones que se producen en el ovario, es decir, estableció la correlación histofisiológica ovárico-endometrial. Este mismo autor alemán, posteriormente, en 1915 (38) y 1919 (39) relaciona la hiperplasia endometrial con una alteración del ciclo ovárico, caracterizado por la persistencia de un folículo único, grande, que no estalla, es decir, no hay puesta ovular ni formación del cuerpo amarillo, manteniendo la estimulación estrogénica sobre el endometrio, constituyendo lo que denominara metropatía hemorrágica.

Hacia 1920, R. MEYER discrepa con R. SCHROEDER en lo que concierne al cuadro anatomopatológico del ovario, comprobando en él no la persistencia de un folículo único, sino la existencia de una serie de folículos que van a la atresia sucesiva sin formación de cuerpo amarillo, y que igualmente mantienen la estimulación estrogénica llevando al endometrio a la hiperplasia.

Queda sentada así, en este período, la premisa que la hemorragia uterina funcional obedece a la hiperplasia del endometrio, a tal punto que ambos términos llegan a considerarse casi como sinónimos. Es así que NOVAK (40) en 1920, llega a expresar que hasta tanto no se comprueba hiperplasia en el material de raspado, no se debe aventurar a considerar la hemorragia como de naturaleza funcional.

3) La tercera etapa, la actual, que data de aproximadamente 15 años y que de acuerdo con estudios recientes parece ser exacta, establece que la hemorragia uterina funcional, lo mismo que la amenorrea, puede originarse con cualquier tipo de endometrio. Existe posiblemente como uno de los primeros precedentes un trabajo del año 1929, de SHAW (5), quien llama la atención que sobre 200 casos de hemorragia uterina irregular sin alteración física apreciable, 53 presentaban hiperplasia glándulo-quistica del endometrio y fueron clasificadas como "metropatía hemorrágica".

gica", pero otras 72 no se encuadraban en ella ni dentro de los procesos inflamatorios endometriales.

BURCH, WILLIAMS y CUNNINGHAM (41) ya en 1931, manifiestan haber observado algunos "pocos casos" de hemorragia uterina en el que el cuadro era diferente al descripto, y en el que el endometrio demostraba el predominio del hormón del cuerpo lúteo.

ANSPACH y HOFFMAN (42) definitivamente en 1934, dicen que no hay un tipo único de endometrio asociado a la hemorragia funcional o amenorrea, hecho que luego comprueban y aceptan otros autores, como TRAUT y KUDER (43), JONES (44), etc.

Se admite, por lo tanto, que debe haber algún factor positivo en la producción de la hemorragia, que no tiene relación directa con la fase del endometrio, como se ha sugerido en distintos trabajos, entre otros los de HARTMAN, FROE y GILLING (45), y WILSON y KURZBOK (46).

La siguiente tabla que tras PECORONE (8) y que ampliamos con algunas nuevas cifras, demuestra claramente que la hiperplasia no explica todos los casos de hemorragia funcional.

Autor	Num. de casos	Hiperplasia Num. cas.	%	No hiperplasia Num. cas.	%
KAUFMANN y HOROK (1926)-(47)	133	53	43	75	55
FRUMANN (1929)-(48)	90	49	54	41	46
(1) ANSPACH y HOFFMAN (1934)-(42)	97	53	55	44	45
KREHE y PAYNE (1934)-(49)	500	115	23	385	77
TRAUT y KUDER (1935)-(43)	100	63	63	32	32
HAUBLEN (1936)-(50)	358	102	28	256	72
JONES (1938)-(44)	83	52	63	31	37
SEAW (1929)-(5)	125	61	49	64	51
ANSPACH y HOFFMAN (1933)-(51)	49	26	53	23	47
KOTZ y PANKOFF (1939)-(52)	82	35	42	47	58
(2) ABARBANEL (1940)-(53)	29	14	48	15	52

WIESHAUSE (1941)-(54)	13	6	46	7	54
HOFFMAN (1944)-(10)	225	123	54	102	46
MACCORMICK (1946)-(8)	31	15	48	16	52
PERALTA RAMOS (1951)-(55) (3)	42	10	24	31	76
QUIXA (1952)	101	47	46	54	54
Totales	2057	834	40	1223	60

Por lo tanto se encontraría endometrio hiperplásico en menos de la mitad de los casos de hemorragias uterinas funcionales.

(1) Incluye entre las hemorragias funcionales, pólipos endometriales (3 %) y endometritis (8 %).

(2) Los 10 casos de hiperplasia con vacuolización subnuclear y que incluyen en el grupo que denominan postovulatorios, se incluyen en esta tabla en el grupo de la hiperplasia.

(3) Estudia solamente metrorragias de la post menopausia.

V) Tipos de endometrio en las hemorragias

Funcionales.

Antes que nada debe tenerse en cuenta por su importancia, la técnica como se ha obtenido el material de estudio, siendo indispensable establecer el momento y la forma en que se ha hecho la toma, para la correcta interpretación de las imágenes. FALCONER (56) da mucha importancia a esto, y considera indispensable que el patólogo que estudia el preparado conozca el método empleado. Lo mismo en lo concerniente a las coloraciones realizadas, ya que según éstas a veces se observa solamente la morfología, que constituye un aspecto insuficiente, siendo lo interesante establecer su capacidad funcional.

En general, el material puede estudiarse en 2 formas: sea mediante el raspado, o bien con la pieza operatoria. Los datos que da el primero, no son comparables con los que proporciona una pieza operatoria: el raspado puede ser fuente de error, pues tiene el inconveniente que no permite estudiar las lesiones topográficamente, ni establecer la extensión de las mismas, ni la tendencia invasora del endometrio hacia la profundidad.

Sin embargo, por razones obvias, el método fundamental de estudio lo constituye el raspado. Este puede practicarse en 2 circunstancias y formas distintas: evacuador, completo, cuando se trata al mismo tiempo de cohibir una metrorragia, o simplemente biopsico, empleándose en esas oportunidades con frecuencia la cucharilla de aspiración.

Ninguna de estas dos formas se considera perfecta: el primero, que según algunos (56) es un procedimiento tosco, puede mostrar hemorragias del estroma, figuras de invaginación, desplazamientos glandulares y alteraciones necróticas de distinto grado, que puede inducir a errores diagnósticos. La biopsia por aspiración tiene el inconveniente de recoger solamente las capas superficiales del endometrio, y el vacío que produce suele originar cambios edematosos y hemorragias del tejido endome-

tral, que complican el estudio del corte histológico (55). Es así, que existe una figura histológica discutida si se debe a la acción del raspado o no, cual es la invaginación glandular, frecuente en los preparados de endometrio con proliferación patológica, y que según algunos sería "artefactos" originados por el raspado. KOTTMER (57) acertadamente cree, que aun cuando sea un producto artificial, el hecho de encontrarlo más frecuentemente en endometrios en proliferación, le da cierto valor diagnóstico.

Por otra parte, la imagen endometrial es el reflejo de los factores endometrotropicos (hipofisis-ovario-endometrio) y no se puede establecer cual de estos factores es el que se halla en juego o predomina en la producción del trastorno. Mas aún, como han hecho notar entre otros FALCONER (56) y GARDNER (58), no todo el endometrio reacciona en forma uniforme al mismo estímulo hormonal, sino que los distintos elementos que lo constituyen: glándulas, estroma y vasos, pueden reaccionar en forma individual.

KOTZ y PARKER (52) emplean de preferencia la cucharilla de aspiración de NOVAK, y hacen la toma 2 a 3 dias antes del período hemorrágico esperado, y en casos de amenorreas o hemorragias prolongadas, cada semana.

ANSPACH y HOTMAN (42) tambien hacen el raspado 1 ó 2 dias antes del comienzo del período menstrual; cuando no se pueda establecer éste, en cualquier momento de la metrorragia. Contrariamente a los anteriores, desaconsejan el uso de biopsias por cucharilla de succión, y creen que el raspado debe ser completo.

HAMILLEN (59) lo practica de 12 a 24 horas después de iniciada la hemorragia; realizado el raspado en las primeras horas de la metrorragia, tiene la ventaja sobre la simple biopsia, que produce la detención de la misma y la posibilidad de su curación.

Nuestro material fué estudiado por raspado en todos los casos menos

dos (observaciones 20 y 28) en que se hizo histerectomía subtotal ; ambas coexistían con miomas uterinos. El raspado generalmente se hizo en plena metrorragia, después de muchos días de haberse instalado, y con carácter curativo, al mismo tiempo que diagnóstico. Sólo en 3 casos no fué así: 2 biopsias intramenstruales (casos 6 y 43) en el tercer día de la pérdida, en enfermas con menorragias de 10 y 12 días, y una biopsia premenstrual (caso 89) en paciente con trastorno semejante.

El estudio de los distintos tipos de endometrio de las hemorragias funcionales, debe precederse lógicamente, por el del endometrio normal. Sabido es que éste, en cada ciclo, pasa por 2 fases fundamentales: 1) fase folicular, proliferativa o estrogénica, con sus 2 períodos, inicial y terminal, y 2) fase lútea, secretora o progestacional, con sus 3 períodos: inicial, medio y terminal. Si bien no describiremos su histofisiología por conocida, recordemos que durante la fase folicular, el folículo crece y el endometrio prolifera: hay gran aumento de la vascularización y engrosamiento de la mucosa, con hipertrofia e hiperplasia de las glándulas. Producida la puesta ovular, se desarrolla el cuerpo lúteo, la hiperplasia de las glándulas continúa y se agrega la aparición en éstas de características secretoras, que se manifiesta por la vacuolización de las células y el desfilameo de los bordes; en la luz se ve material mucoso.

A estas 2 fases debe agregarse una tercera: la fase menstrual, de desca-mación o desintegración endometrial, sobre la que nos detendremos brevemente.

Por menstruación debe entenderse, por lo tanto, la desca-mación de la capa funcional de un endometrio que ha sufrido los cambios progestacionales o secretorios. Los variados aspectos de ésta han sido estudiados exhaustivamente por R. SCHROEDER (60), R. MEYER (61) y BARTEMEZ (62)(63).

El cuerpo amarillo presumiblemente cesa en su función uno o dos días antes del comienzo de la menstruación, y en consecuencia, la excreción del pregnanodiol urinario (formado a expensas de la progesterona) termina con la aparición de la hemorragia menstrual, hecho que tiene importancia para diferenciarlo de la "descamación irregular": "irregular shedding" (vease más adelante).

Fundamentalmente el mecanismo de la descamación es vascular, produciéndose la vasoconstricción de las arterias espirales de la funcional en el comienzo de la menstruación. Esto ha sido observado in vivo en transplantes oculares de la Macaca por MARKER (64), comprobando que la constricción de esos vasos ocurre 24 horas antes de la aparición de la hemorragia. Se produce emblanquecimiento de la mucosa, con reducción del tamaño del trasplante, luego hay dilatación arteriolar y extravasación de sangre, con formación de hematomas y finalmente eliminación de los tejidos ~~de~~ donde se han formado éstos.

Aunque la duración de la hemorragia menstrual normal en la mujer es de 4 a 7 días, se admite en general, que la descamación del tejido endometrial es completa dentro de los 2 a 4 días.

En efecto, NOVAK y TR LINDE (65) después de examinar fíteros extirpados durante la menstruación, concluyen que la descamación es muy intensa hacia el segundo día y que la regeneración del epitelio de los fondos glandulares es llamativo en el tercer día. Más recientemente aún, en 1940, NOVAK (66) ha establecido el tercer día, como aquel en que la descamación ha llegado más comúnmente a su límite.

PEREIRA (67) del estudio de 17 piezas quirúrgicas fijadas inmediatamente, concluye que la reparación del endometrio se realiza precozmente en el cuarto día después del comienzo de la pérdida menstrual.

HERREL y BRODERS (68) consideran como indudable que la pérdida de los tejidos es completa en las primeras 24 horas de la menstruación, siendo el resto del período menstrual, de hemorragia y secreción.

Iguualmente CAMPBELL, LANDHEIM y SEVRLINGHAAS (69) establecen que la pérdida de tejidos es breve, de no más de 1 a 2 días, y que antes que sea completa, ya se inicia la repitelización.

De acuerdo a todo esto, por lo tanto, admitimos como HOLMSTROM y NG LERNAN (70), que la desecmación del endometrio secretorio se completa dentro de las 48 ó 72 horas de iniciada la hemorragia, iniciándose la regeneración rápidamente, pudiéndose hacia el cuarto o quinto día del ciclo observar el nuevo endometrio proliferado.

En consecuencia, cualquier pérdida, aunque sea oídica, que presente características distintas a las mencionadas, debe ser considerada como patológica.

Se considera que el endometrio es patológico, cuando presenta cualquier imagen histológica normal en un momento del ciclo que no le corresponde, o cuando su arquitectura es anormal.

Debe tenerse presente que la imagen endometrial obtenida en un momento determinado, tiene valor solamente para ese episodio, ya que puede ser distinto en otros, y aún variable durante el mismo período.

En base a importantes trabajos de TRAUT y KUMAR (43), HAMILTON (50), WILSON y KUNZROK (71); KOE y PARTER (52), etc. y adoptando una terminología semejante a la de la mucosa uterina normal, se clasifica generalmente (5), (72), al endometrio de las hemorragias funcionales en 3 grandes grupos, a saber:

- A) entrogénicas o proliferativas,
- B) progestacionales o secretorios, y
- C) mixtos.

El primero, dado la falta de cambios progestacionales que implica habitualmente la falta de puesta ovular, es un ciclo anovulatorio; los otros 2, al existir aquellos, deben ser considerados en principio, como ovulatorios.

De los 101 ciclos estudiados por nosotros, hallamos que 85 eran estrogénicos o proliferativos, 11 progestacionales o secretorios y 5 mixtos.

Una idea mas aproximada de la proporción en que habitualmente se encuentran estos distintos tipos de endometrio en las hemorragias funcionales, se observa en el siguiente cuadro, que transcribimos de PECORONE (8) y al cual agregamos los datos por nosotros obtenidos:

Autor		Núm. de casos	Estro- gen.	Proges- tas.	Mixtos.
FLUEMANN (1929)-(48)		90	66	23	1
ANSPACH y HOFFMAN (1934)-(42)	(1)	97	65	32	-
TRAUT y KUDER (1935)-(43)		100	68	11	21
HAMBLEN (1936)-(50)		172	146	17	9
JONES (1938)-(144)		83	69	14	-
KOTZ y PARKER (1939)-(52)	(2)	82	52	26	4
ABARBANEL (1940)-(53)		29	24	5	-
WIESBAUER (1941)-(54)		13	12	1	-
HOFFMAN (1944)-(10)	(3)	225	157	68	-
PECORONE (1945)-(8)		31	21	7	3
GUIXA (1952)		101	85	11	5
Totales		1023	765	215	43
§			75	21	4

Como pueda apreciarse, el grupo estrogénico constituye las 3/4 partes del total de los endometrios de las metrorragias funcionales.

(1) En casos en que había áreas de hiperplasia sobre un endometrio progestacional, los clasificaron como progestacional.

(2) Los que llaman post ovulatorios hiperplásicos, se consideran como hiperplásicos, y los post ovulatorios normales, como progestacionales.

(3) Incluye como estrogénicos 41 casos de hiperplasia localizada asociada a tipos atróficos, proliferativos o secretorios.

Cada una de estas 3 grupos fundamentales, se subdividen en distintos tipos (8) mas o menos característicos, a saber:

- | | | |
|-----------------------------------|--|--|
| A) Estrogénicos o proliferativos | a) hipoestrogénico o atrófico. | |
| | b) estrogénico normal. | |
| | c) estrogénico persistente. | |
| | d) hiperestrogénico o hiperplásico | { quístico { localiz. simple { o difuso |
| | e) estrogénico quístico (hiperplasia regresiva de NO-VAK; hiperplasia pasiva de FLURIANN.) | |
| B) Progestacionales o secretorios | a) hipoprogestacional | { con glándulas hipoplásicas. con glándulas hiperplásicas. |
| | b) progestacional normal | { lizo o esponjoso post ovulatorio |
| | c) progestacional prolongado, con maduración incompleta y descamación irregular ("irregular shedding" de TRAUT y KUDER). | |
| C) Mixtos | a) estrogénico (normal o hiperplásico) + progestacional | |
| | b) estrogénico estromático + progestacional glandular. | |
| | c) estrogénico glandular (normal o hiperplásico) + progestacional estromático. | |

Se ha establecido que en cierta forma la edad tiene relación con la frecuencia con que se observan estos distintos tipos de endometrio. La hiperplasia, por ejemplo, se señala como más frecuente por encima de los 40 años; SCHROEDER lo comprueba en el 77,3 % de sus casos; FLURIANN (48) en el 46 %; PECORONE (8) en 11 de 15 casos, es decir, en el 73 %. Por nuestra parte, sobre 41 pacientes con hiperplasia, encontramos que 26, o sea, el 63,4 %, tenían 40 años o más.

El estrogénico atrófico también se considera (10)(48) más frecuente por encima de los 40 años, contrariamente al progestacional, que sería más común por debajo de esa edad. Así, por ejemplo, JONES (44) lo encuentra en menores de 40 años en el 76,6 % de 41 casos de hemorragias con endometrio progestacional; PECORONE (8) en 5 casos sobre 7 observaciones (71,4 %).

HOLMSTROM y Mc LENNAN (70) de 22 pacientes, comprueban que 11 tenían entre 20 y 30 años y 3 entre 30 y 40, es decir, que 19 sobre 22, o sea el 86,3 %, se encontraban por debajo de esa última edad. En muestra estadística encontramos, que sobre 11 pacientes que presentaron metrorragia con endometrio progestacional, 7 (63,6 %) tenían menos de 40 años.

El tipo histológico, en cambio, según numerosos autores, parecería guardar poca o ninguna relación con el tipo de hemorragia, es decir, con el cuadro clínico. Así KAUFMANN y HOMER (47) del estudio de 133 casos establecen que no hay ningún cuadro clínico característico asociado a cada uno de los cuadros histológicos presentes, y ANSPACH y HOFFMAN (42) del análisis de 97 casos, llegan a conclusiones semejantes.

No obstante hay elementos que permitirían establecer que en las metrorragias son más frecuentes los endometrios estrogénicos y en las menorragias los progestacionales. Ya GRAVES (9) en 1930 establecía que la displasia glandular está casi universalmente presente en las hemorragias disfuncionales arritmicas, mientras que puede o no estar presente en las menorragias periódicas.

En 1934, KILPATRICK y PAYNE (49) sobre 500 casos, comprueban que la hiperplasia se encontraba presente en el 30 % de los casos de metrorragia, y solamente en el 12 % de los que presentaban menorragia.

En 1933 JONES (44) sobre 41 casos con endometrio secretorio, comprueba un amplio predominio de la menorragia, que observa en 30 casos (20 puros y 10 con polimenorrea), encontrando la metrorragia como expresión clínica solamente en los 11 casos restantes. En muchos de estos últimos, la primera alteración había sido una menorragia, a la cual se sumaba luego el acortamiento del intervalo, y finalmente llegaba a la completa alteración del ciclo.

En 1948, PECORONE (8) sobre 7 casos con endometrio secretorio, encuentra 4 con metrorragia y 3 con menorragia (2 con polimenorrea), y sobre 21 con endometrio estrogénico, halla 19 con metrorragia y 2 con meno-

rragia (uno de ellos con polimenorrea).

Nosotros comprobamos que sobre 11 casos con endometrio secretorio, había menorragias en 4, o sea el 36,36 %, mientras que sobre 46 episodios con endometrios hiperplásicos, la menorragia era la expresión clínica solamente en 8; es decir, el 17,39 %.

De acuerdo con esto están los resultados obtenidos por MASON, BLACK y CUSTAVSON (73) en su estudio de la correlación entre el cuadro clínico y la histología del endometrio, practicado durante 6 años en más de 50 casos, que comprende prácticamente la totalidad de los fenómenos menstruales, desde la enteramente normal hasta la metrorragia de largo tiempo de evolución. Comprueban así que el endometrio progestacional normal, sólo es patrimonio de una mujer bien reglada y con ciclos fértiles, mientras que en los trastornos menstruales progresivos de hipermenorrea primero, luego menorragias y mas tarde metrorragias irregulares, la imagen endometrial también se aleja paulatinamente de lo normal, estando ese alejamiento representado por una disminución progresiva de la acción de la progesterona sobre el endometrio (nunca hay exceso de progesterona), y una acción excesiva o deficiente de los estrógenos.

Esto se encuentra también de acuerdo con lo que han establecido, entre otros BURCH y PHILIPS (74), ROCK y BARTHELT (75), MAZEN, ISRAEL y KACHER (22), etc. que la insuficiencia ovárica al instalarse progresivamente, muestra su primera deficiencia en la fase progestacional, amulada la cual disminuya o inhibe la fase estrogénica. Por ello cuando el endometrio sangrante es progestacional, se dice que la insuficiencia ovárica es de primer grado, cuando está en marcada proliferación, de segundo grado, y cuando la proliferación es inicial, de tercer grado.

Esta agravación progresiva de la insuficiencia ovárica, se acompaña igualmente de una agravación progresiva en la clínica, ya que si bien las hemorragias con endometrios secretorios pueden ser graves, los casos

extremos se van con endometrio estrogénico y los fatales únicamente con endometrio atrófico.

A) Endometrios estrogénicos o proliferativos.

Constituyen la variedad más frecuente, ya que como hemos visto en el cuadro que adjuntamos, representan al 75 % del total de las hemorragias funcionales. Los hemos clasificado, siguiendo a PROCHORNE (8), como ya vimos, en 5 variedades:

- a) hipoestrogénico o atrófico;
 - b) estrogénico normal;
 - c) estrogénico persistente;
 - d) hiperestrogénico o hiperplásico
 - e) estrogénico quístico (hiperplasia regresiva de NOVAK; hiperplasia pasiva de FLUHMAN).
- } quístico
} no quístico o simple

Esta terminología, como aclara el mencionado autor, está en parte tomada de HAMBLEN; no significa que en cada caso el estímulo hormonal ha sido deficiente, persistente, exagerado, etc. pues si bien es cierto que el endometrio es el reflejo del estímulo hormonal ovárico, hay otro factor importante a tener en cuenta, cual es la capacidad reaccional de aquel.

El diagnóstico diferencial de estos distintos grados proliferativos, resulta a veces muy difícil, sobre todo para el anatómopatólogo poco avezado, principalmente cuando en el mismo endometrio hay zonas de demarcación poco nítidas.

En lo que concierne a la patogenia de la metrorragia, con este tipo general de endometrio, hay 2 teorías fundamentales:

1) Según HAMBLEN (50) la metrorragia se produciría por deficiencia relativa de estrógenos, en forma semejante a lo que se observa con la menstruación normal, con la diferencia que en éstas se produce en forma cíclica, lo que no sucede en las hemorragias funcionales.

Esta teoría, sin embargo, no estaría de acuerdo con ciertas experiencias tendientes a determinar los estrógenos en sangre en casos de hiper-

plasia endometrial, en que se comprobó un aumento de la concentración estrogénica en el momento de comenzar la hemorragia, y su disminución al cesar la misma.

2) KARNAKY (76) considera en cambio que existe lo que denomina "nivel hormonal estrogénico hemorrágico", variable en las distintas enfermas, pero que por encima o por debajo del cual no hay hemorragia. Esto permite explicar fácilmente que sea posible evitar una hemorragia normal, o detener una anormal, elevando el nivel estrogénico mediante la administración de grandes dosis del hormón.

La frecuencia relativa de estos distintos tipos de endometrio estrogénico, puede apreciarse en el siguiente cuadro, que tomamos de PEOCORONE (8) y al cual agregamos nuevos datos. En él los tipos estrogénico normal y persistente, se computan conjuntamente por ser difícil hacer su distinción clínica e histológicamente, y además no se incluye al estrogénico quístico, que por reciente, no ha sido debidamente valorado y conocido.

Autor	Hm. de Hipocst. Estrog. Hiperect. casos o atrof. n.o p. o hiperpl.			
ANSPACH y HOFFMAN (1933)-(51)	34	8	-	26
ANSPACH y HOFFMAN (1934)-(42)	65	9	3	53
HAMBLEN (1936)-(50)	146	38	40	68
KOTZ y PARKER (1939)-(52) (1)	52	-	17	35
ABARBANEL (1940)-(53)	24	-	10	14
WIESBADER (1941)-(54)	12	-	6	6
HOFFMAN (1944)-(10) (2)	157	16	18	123
PEOCORONE (8)	21	-	6	15
PERALTA RAMOS (1951)-(55) (3)	42	24	7	10
GUIXA (1952)	85	14	24	47
Totales	657	109	131	397
%		17	20	63

a) Endometrio hipoestrógeno

o atrófico.

Frecuencia.—Es el menos frecuente de los endometrios estrogénicos, como puede comprobarse en el cuadro que antecede, representando el 17 % de los mismos; nosotros lo encontramos 14 veces sobre 85, es decir, en el 16,4 %.

Su frecuencia en relación con todos los tipos endometriales hallados en las hemorragias funcionales sería del 10,9 %, de acuerdo con el siguiente cuadro:

Autor	Num. total de casos	Hipoestr. o atrófico.	%
FLUEMANN (1929)-(48)	90	5	5,5
ANSPACH y HOFFMAN (1933)-(51)	107	8	16,3
ANSPACH y HOFFMAN (1934)-(42)	97	9	9,2
TRAUT y KUDER (1935)-(43)	100	-	-
HAMBRYN (1936)-(50)	172	38	22
KOTZ y PARKER (1939)-(52)	82	-	-
ABARBANIEL (1940)-(53)	29	-	-
WIESEBADER (1942)-(54)	13	-	-
HOFFMAN (1944)-(10)	225	16	7,2
PECORONE (1948)-(8)	31	-	-
PERALTA RAMOS (1951)-(55) (1)	51	24	47
GULKA (1952)	101	14	13,8
Totales	1040	114	10,9

Llama la atención el porcentaje realmente elevado que encuentra PERALTA RAMOS (55): 24 casos en 51 (47 %), de los cuales 7 veces (13,7 %) son metrorragias de la post menopausia.

(1) Estudió solo metrorragias de la post menopausia.

era puro y 17 (33.3 %) asociado a diversos procesos. Se explica perfectamente si se tiene presente que este autor estudia solamente las metrorragias no blastomatosas en menopáusicas sin estrogénoterapia previa.

Es también interesante el dato obtenido por ARZAO (30) en estériles que no presentaban metrorragia, pues encuentra que sobre 862 biopsias, había 80 endometrios hipoestrógenicos, 37 de los cuales eran atróficos.

Anatomía Patológica.—El endometrio atrófico es llamado también frecuentemente, endometrio senil, pues es el que se encuentra habitualmente en las mujeres de edad, aun cuando su aspecto es poco uniforme, dado que la involución senil no lo afecta uniformemente en toda su extensión. Su espesor es reducido, y es así que al practicar el raspado se encuentra muy poco material, teniendo la impresión que con la cucharilla se raspa una superficie fibrosa.

Histológicamente se comprueba falta de diferenciación apreciable entre la basal y funcional; las glándulas son poco numerosas, rectilíneas, aunque algunas veces son quísticas, de contenido denso. El epitelio glandular es poco alto, con citoplasma bien tallado que no revela nunca función secretora. El estroma habitualmente es denso, de aspecto fibroide, con células pequeñas que presentan nucleos rico en cromatina.

Clínica.—Las metrorragias originadas en un endometrio atrófico se considera que son de las más graves, a tal punto que los pocos casos fatales que se han descrito en hemorragias funcionales, se produjeron con este tipo de endometrio. HAMBLEY y SPURGE (77), que citan los casos fatales de la literatura, encuentran 6 asociados a discrasias sanguíneas en las que no se estudió adecuadamente la parte gonital, y 4 que no se acompañaban de ninguna alteración hematológica, de las que solamente en 1 se comprobó endometrio atrófico, aunque no se puede descartar en las 3 restantes, dado que el material obtenido en el raspado era muy escaso. Los mencionados autores aportan un caso de muerte, en niña de 15 años,

en que el endometrio era del tipo que estudiamos.

Resumen.—Referente a la patogenia de la metrorragia con este tipo endometrial, no se encuentra aún completamente aclarada, aunque es posible que en el futuro insistiendo en las determinaciones hormonales en sangre y orina, llegue a dilucidarse el problema. Por el momento se han emitido diversas teorías:

1) Según algunos (51) el endometrio atrófico puede ser el resultado de un endometrio hiperplásico que se ha desintegrado por una metrorragia prolongada, y en la que los factores que produjeron a ésta se encuentran todavía ejerciendo su efecto. Esto explicaría los casos en que un segundo raspado revela un endometrio atrófico, a pesar que en el primero se demostró uno hiperplásico.

Por otra parte se ha comprobado experimentalmente en la rana que la administración prolongada de estrógenos, que hace sangrar el endometrio, produce el adelgazamiento progresivo del mismo; llegaría un momento en que el hormona no haría reaccionar a las glándulas ni al estroma, y al solamente a los vasos.

2) Según otros se debería al desarrollo insuficiente del endometrio, por ser éste refractario al estímulo hormonal. La hemorragia podría deberse a la atonia micometrial, o más bien a que el endometrio adelgazado constituye una cubierta inadecuada para los vasos que sangran.

3) NOVAK (78) que participa de la teoría anterior, admite como otra posibilidad, que haya un descenso del nivel estrogénico de hemorragia, por lo cual se iniciaría la hemorragia antes de tener tiempo de responder al estímulo con su crecimiento.

4) HANSEN cree que se debe a un hipo o anestrogonismo, que actuaría exclusivamente sobre glándulas y estroma, por el cual estas no crecerían pero paralizaría la integridad del aparato vascular, originando la hemorragia. Se basa en que, en el caso de muerte por él observado (77), éste era el aspecto que presentaba el endometrio.

En definitiva no está aun perfectamente aclarada la cuestión.

b) y c) Endometrio estrogénico normal y
estrogénico persistente.

Se los considera habitualmente en conjunto por ser difícil hacer su distinción, tanto clínica como histológicamente. Por ello posiblemente no son estudiados particularmente casi por ningún autor, y como dice FALCONER (79) se ha obtenido poca información sobre su aspecto histológico, limitándose por lo general a describirlo como un simple endometrio no secretorio.

Considerados así en conjunto, y con respecto a los endometrios estrogénicos, representarían la 1/5 parte de éstos, ya que en nuestro cuadro les corresponde una proporción del 20 %.

En nuestra estadística de 85 endometrios estrogénicos, los encontramos 24 veces, es decir, que en nuestro material se encuentran en proporción un poco mayor, del 28,2 %.

Su relación con respecto al número total de endometrios de cualquier tipo, puede apreciarse en el siguiente cuadro:

Autor	Num. total de casos.	Estrog. norm. y estrog. pers.	%
ANSPACH y HOFFMAN (1934)-(42)	97	3	3.0
HAMBLEN (1936)-(50)	172	40	23.2
KOTZ y PARKER (1939)-(52)	82	17	20.7
ABARBANTL (1940)-(53)	29	10	34.4
WIMMER (1941)-(54)	13	6	46.1
HOFFMAN (1944)-(10)	225	18	8.0
PECORELLA (1948)-(8)	31	6	19.3
PERALTA RAMOS (1951)-(55)	51	7	13.7
GUIXA (1952)	101	24	23.7
Totales	801	131	16.3

a) Endometrio hiperplásico o hiperplásico.

Frecuencia. Como ya hemos dicho, hasta hace pocos años se consideraba que era el causante más de todos, de la gran mayoría de las hemorragias funcionales. Actualmente con el estudio sistemático del endometrio en esta afección, se ha comprobado, como veremos en los cuadros respectivos, que representa aproximadamente sólo el 10 % del total de aque-
llas, y el 63 % de las que producen con un endometrio proliferativo.

En nuestro material representó el 45 y el 55,2 % respectivamente.

Patogenia. Se considera que la hiperplasia endometrial está condi-
cionada por la estimulación estrogénica prolongada, determinada, sea por la persistencia de un folículo único que se hace quístico (enfermedad de R. SCHMIDT), sea por la maduración sucesiva e incompleta de folículos que van a la atresia, con muerte prematura del óvulo (enfermedad de R. MOYER). En ambos casos, lo fundamental es la falta de puesta ovular y formación consecutiva del cuerpo amarillo, por lo cual el endometrio persiste en su fase proliferativa, sin presentar ninguna modificación progestacional. Se admite, por lo tanto, que se trata de una endometropatía secundaria a un trastorno ovárico, en posible relación con alteraciones hormonales primitivas de la hipófisis anterior.

Sin embargo, hace ya algunos años, LUTZOW (50) considera que en algunos casos puede tratarse de una endometropatía primitiva, determinada por una perturbación en el metabolismo estrogénico: el endometrio tendría una capacidad de fijación de los estrógenos superior a lo normal, originando una privación de los mismos a otros órganos efectores (mamas, etc.) por lo que el ovario para cubrir esas mayores necesidades formaría los microquistos foliiculares.

Referente a la ausencia de puesta ovular y formación consecutiva del cuerpo lúteo, que se considera el elemento fundamental que condiciona la patogenia del endometrio hiperplásico, los datos que se obtienen en la literatura no siempre son, sin embargo, absolutos.

Así, por ejemplo, SCHROEDER, estudiando los ovarios de 62 casos, en 53 encuentra pequeños quistes foliculares bien conservados, mientras que en los 9 restantes estaban en vías de degeneración y en uno de ellos había un cuerpo amarillo reciente, que atribuyó a una rotura folicular traumática por un tacto practicado días antes.

BATES, estudiando 25 casos de R. MEYER, encuentra cuerpo amarillo en 3, que fueron sin embargo objetados por SCHROEDER, manifestando que el estudio del endometrio hacía pensar que no se trataba del proceso por él estudiado.

NOVAK y MARTZLOFF (81) en 1924, sobre 66 casos, estudian en 22 uno de los ovarios, comprobando un cuerpo amarillo maduro en 4 de ellos; además en 2 casos había vestigios de acción progestacional en el endometrio.

SHAW (5) en 1929, de 15 casos en que examina los gonados (en 12 ambos ovarios) encontró en uno un cuerpo lúteo de reciente formación. GRAVES (9) en 1930, que lo hace en 18 casos, sólo encuentra cuerpos amarillos viejos y degenerados, en 8 de ellos.

FLUHMANN (6) en 1931, sobre 9 casos, encuentra en 2 "quistes ticoluteínicos".

ROBINSON (82) en 1935, sobre 3 casos, en 2 encuentra también "quistes ticoluteínicos", considerando que estos quistes foliculares persistentes con marcada luteinización de la teca interna, han sido confundidos muchas veces con quistes luteínicos persistentes.

Por lo tanto, el problema queda planteado en los siguientes términos: muchos autores creen que no hay formación de cuerpo amarillo y otros admiten que puede haber.

Los primeros dicen que pueden ser formaciones semejantes a los cuerpos amarillos aberrantes que CORNER describió en la maza y que no funcionan como tales, o que son quistes ticoluteínicos (6)(82) y no cuerpos lúteos.

Los segundos creen que son verdaderos cuerpos amarillos y que segre-

gan progesterona, pudiendo no manifestarse la acción de ésta sobre el endometrio, por ser éste refractario. En algunos casos, sin embargo, se manifestaría (81) encontrándose una hiperplasia con secreción; en la misma forma KOTZ y PARKER (52) señalan 10 casos de endometrios hiperplásicos con marcada vacuolización submucosa, que se considera la primera manifestación de secreción endometrial, a tal punto que como han establecido STURGIS y MEIGS (83) puede indicar que la puesta ovular ha ocurrido de 24 a 72 horas antes. Sin embargo, una disposición semejante según algunos podría originarse por la acción de grandes dosis de estrógenos.

En general, por lo tanto, debe aceptarse que una hiperplasia endometrial, pueda en un momento determinado de su evolución, como consecuencia de la ruptura del folículo y formación de un cuerpo amarillo, sufrir los cambios progestacionales.

Debe, en consecuencia, en base a los estudios actuales, conocerse que hay hiperplasias que no están ligadas a un ciclo anovulatorio, encontrándose mucosas de este tipo en fase de secreción completa o incompleta en relación con un cuerpo amarillo del ovario: son las llamadas "hiperplasias secretantes" por algunos autores (84)(85).

Fuera del mecanismo mencionado (luteinización tardía de un folículo) hay otras 2 patogenias que tratan de explicar su producción: 1) el exceso de progesterona produciría un desarrollo exagerado de la fase secretoria que lo llevaría a la hiperplasia; y 2) el cuerpo amarillo segrega estrógenos conjuntamente con progesterona, siendo estos estrógenos, producidos en exceso, los que originarían la hiperplasia. De estas 2 teorías, la última es la más aceptada.

Experimentalmente se ha comprobado que la administración de estrógenos en tiempo y dosis suficientes, a animales y mujeres, provocan una proliferación del endometrio, cuyo aspecto puede variar desde el similar al de la fase de proliferación hasta la hiperplasia glandular que-

tica, y sin hiperplasia: con metaplasia celular, estratificación del epitelio glandular, etc. Así, BURCH, WILLIAMS y CUNNINGHAM (41) lo obtienen en ratas; ZUCKERMAN y MORSE (86) en primates; CLAUBERG (87); KAUFMANN (88); y WERNER y COLLIER (89) en mujeres castradas; recientemente HARDING (90) lo obtiene administrando hexestrol por boca, etc.

Igualmente en la clínica, WITHERSPOON (4) comprueba en 150 casos, la existencia de una relación entre los ovarios micropoliquísticos, que suponen una hiperfolliculinemia, con la hiperplasia de endometrio, como efecto inmediato de ésta, y con el mioma uterino, como efecto retardado. Sin embargo, no siempre se encuentra un exceso de estrógenos en la orina y sangre, y experimentalmente se ha comprobado por BURCH y PHELPS (91), que la hiperplasia puede resultar de diversos grados de insuficiencia ovárica.

Anatomía Patológica.—El aspecto macroscópico es el de una mucosa rosada con puntos congestivos y hemorragias, presentando al corte un aspecto esponjoso. Frecuentemente es grueso y edematoso, llegando a veces a espesores insospechados alcanzando a 1 ó 2 cm.; otras veces, en cambio, puede ser delgado, de sólo 1 ó 2 mm., como sucedió en 6 de los 24 casos de NOVAK y MARTZLOFF (81); se observa sobre todo en las menopáusicas o en las que han sangrado durante mucho tiempo.

Por eso que el material que se obtiene por raspado, si bien es comúnmente abundante, puede en aquellos casos ser moderado o escaso, como sucede en algunas de las pacientes de los mencionados autores y en las de WITHERSPOON (4).

La superficie de la hiperplasia puede ser lisa o polipóidea, predominando la primera según la mayoría; así, NOVAK y MARTZLOFF (81) la encuentran en 19 de 29 casos. Sin embargo SHAW (5) manifiesta que lo realmente característico del endometrio hiperplásico es su aspecto polipóideo y él lo encuentra en sus 18 casos, en forma difusa en 17 de ellos.

Al respecto nosotros no podemos emitir opinión, ya que para ello es

necesario hacer el examen de piezas operatorias.

Si bien generalmente es difusa, la hiperplasia puede a veces ser localizada, considerándose que en estos casos debe haber necesariamente causas locales favorecedoras, ya que el estímulo hormonal se hace en forma uniforme. Con cierta frecuencia la hiperplasia endometrial localizada, se ha confundido con adenomas de la basal, que presentan muchas veces la imagen característica en "queso gruyere". En efecto, no siempre resulta fácil el diagnóstico anatomopatológico entre el adenoma del endometrio rico en glándulas y trozos de mucosa hiperplasiada.

Hay sin embargo, una forma particular de hiperplasia localizada que asienta en pólipos endometriales, y que fué señalada ya en 1924 por NOU-
LONGUET-DOLHERIS (92), que sobre 7 metrotragias postmenopáusicas, en 5 encuentra marcada hiperplasia, que en 4 de ellas localizaba en pólipos.

NOVAK y MARTZLOFF (81), también en 1924, de 9 pólipos encuentra hiperplasia en todos, estando en 7 localizada exclusivamente en ellos, mientras que en los 2 restantes también se extendía al resto del endometrio.

Observaciones semejantes han sido realizadas por otros autores, tales como TAYLOR (93), SCHWARTZ (94), etc. manifestando NOVAK y YUI (95) que la coexistencia del pólipo y la hiperplasia puede calcularse en alrededor del 24,3 %, lo que parecería revelar una relación evidente entre ambos procesos, aunque se ignore su interrelación patogenética. Indudablemente la misma causa local que desarrolla un proceso, origina también el otro.

Desde el punto de vista histopatológico la hiperplasia endometrial está caracterizada por una proliferación exagerada, tanto de las glándulas, como de los elementos celulares del estroma, faltando la diferenciación entre las capas basal y funcional. Se lo puede clasificar en hiperplasia glandular simple y quística.

ⓧ) En la hiperplasia glandular simple, las glándulas están aumentadas en número, dispuestas irregularmente, agrandadas, onduladas o ramificadas, sin adquirir el aspecto quístico.

La luz glandular, aumentada comúnmente en forma uniforme, contiene un detritus que no se colorea por el mucicarmin, mezclado con restos celulares que provienen del epitelio de revestimiento. Este está constituido por células cilíndricas altas, con protoplasma oscuro, y numerosas mitosis. Los núcleos son alargados, ricos en cromatina, colocados a diferentes alturas en el cuerpo celular, lo que da un aspecto de pseudoestratificación. Faltan los signos secretorios.

El estroma se encuentra constituido por células pequeñas, redondas o alargadas; su aspecto puede variar en las distintas zonas, pudiendo en algunas ser denso y fibroide, y en otras laxo y edematoso, con infiltración de linfocitos y plasma-células.

Los vasos se disponen paralelos a la superficie, son dilatados, flexuosos, presentando trombosis en algunos lugares.

En algunas hiperplasias KOTTMER (57) ha encontrado un tipo especial de células, llamadas "células claras", de cierto tamaño, de significado no bien establecido, que se encuentran entre las células epiteliales glandulares, cerca de la membrana basal, y sobre las que anteriormente FALCONER (56) ya había llamado la atención.

) En la hiperplasia glandular quística, las alteraciones del endometrio son mucho mas pronunciadas, considerándose durante mucho tiempo a la dilatación quística una característica de la afección, a tal punto que NOVAK y MARTZLOFF (58) decían que su ausencia debía hacer poner en duda su diagnóstico.

Actualmente se sabe que no toda hiperplasia debe mostrar dilataciones quísticas para que sea considerada como tal, y vice versa, que no toda imagen en "queso suizo" significa hiperplasia activa, como sucede por ejemplo (y según luego veremos) en las hiperplasias de la menopausia.

Las glándulas se encuentran aumentadas en número y flexuosidad, presentando, como dijéramos, dilataciones quísticas, comprobándose que son el resultado de una hiperactividad proliferativa: el epitelio es alto y

presenta numerosas mitosis. El aspecto de estos quistes es completamente distinto al que luego veremos en el endometrio estrogénico quístico (hiperplasia pasiva). Estas glándulas quísticas, asientan preferentemente en la zona media del endometrio, según lo ha comprobado SHAW (5), hecho que corrobora PACORONE (3), quien lo encuentra en 7 de sus 12 casos.

Dentro de esas glándulas, además de secreción albuminosa, hematias y leucocitos, se observa con cierta frecuencia un elemento celular que SHAW considera uno de los hechos histológicos más característicos de la hiperplasia. Son células redondas, grandes, claras, eosinófilas, de proto-plasma granuloso y con vacuolas que desplazan excentricamente al núcleo, tomando el aspecto de anillo de sello. PACORONE (3) las considera también muy frecuente, pues solamente no las halla en 2 de sus observaciones. No se conoce claramente su significado, pero se supone que son células epiteliales descañadas hacia la luz glandular.

Además NOVAK (96) empleando técnicas de coloración especiales, ha observado en las glándulas, células ciliadas, habiendo zonas del epitelio que se asemejan más al tubárico que al uterino; se trataría de metaplasia endometrial.

Fuera de las modificaciones glandulares, hay alteraciones del estroma tan características como aquellas. Suele ser denso, con manifiestos signos proliferativos de sus células, con numerosas mitosis; con frecuencia hay trombosis vasculares y focos infartoides hemorrágicos. En algunas oportunidades se observan pequeñas zonas en las que las células han desaparecido por lisis y dejan espacios ocupados por un líquido amorfo, acidófilo, sin elementos celulares.

Con cierta frecuencia se encuentran áreas localizadas de necrosis, que consideradas como características de la hiperplasia por algunos: SHAW (5), etc, otros creen que no es así: KING (3), etc. Algunos (STUELMANN (48)(97)) creen que es fundamental sólo en los casos que sangran.

Si bien ya CULLEN (34) en 1900 las cita, fue JOHNSON (38) en 1915,

quien llama fundamentalmente la atención sobre ellas, considerándolas consecutivas a trombosis vasculares y la causa inmediata de la hemorragia, opinión que posteriormente sustentan SHAW (5), TILLOT (93), etc.

FURHLAND considera que son más frecuentes de lo que se supone, pasando a veces desapercibidas por aparecer en pequeñas zonas que no son tomadas por el raspado o por que se pierden al separar el material. Es así que en 1929 (48) lo encuentra en 11 de 29 casos que sangraban, es decir, en el 37 %, y en 1931 (6) en una segunda serie, en 20 de 47, o sea en el 43 %, y solo en el 8 % (2 de 24) de pacientes que no sangraban.

EHRLICH (99), estudiando 74 casos, manifiesta no haber encontrado las mencionadas áreas de necrosis y cree que lo que se ha considerado como tales son en realidad trombosis vasculares a las que llama "placas trombóticas". Opina que no son la causa sino la consecuencia de las hemorragias; en la menstruación en cambio la desintegración se debería a zonas necróticas sin haber en cambio trombosis.

PEGORONE (8) encuentra necrosis con o sin trombosis vasculares en 12 de 15 casos, y trombosis con o sin áreas de necrosis, también en 12 de 15 casos. KOTTAUER (57) encuentra necrosis en el 70 % de los casos de hiperplasia endometrial, todo lo cual hace aceptar como cierto el antiguo concepto de SCHROEDER.

Finalmente debe establecerse que no siempre es fácil la separación entre la hiperplasia simple y la glándulo-quística, ya que pueden observarse formas de transición. PEGORONE (8) de 15 casos, encuentra que en 7 la hiperplasia era típica glándulo-quística, en 5 moderadamente quística con quistes no muy abundantes y de conformación irregular y en 3 había simplemente hiperplasia. Por nuestra parte, en nuestro material, sobre 47 observaciones, encontramos en 28 hiperplasia glándulo-quística, 14 eran moderadamente quísticas y en las 5 restantes se trataba de hiperplasia simple, una de ellas polipoide (caso 26).

Hiperplasia y cancer endometrial.—El problema de la relación de la

hiperplasia con el adenocarcinoma, se puede formular en la forma siguiente: para algunos la existencia de ambas alteraciones se explicaría por un factor de coincidencia, es decir, que entre ambos no habría una relación que de simple vecindad, puesto que son dos lesiones comunes. Para otros en cambio la hiperplasia puede por sí misma, a expensas de sus células, es decir, sin solución de continuidad, llegar al adenocarcinoma, pudiendose la considerar, desde este punto de vista, como una lesión precancerosa.

Entre los que han negado toda relación entre ambas afecciones, se encontraban NOVAK y MARZLOFF (81) que en 1924 decían haber encontrado solo un caso de carcinoma de cuerpo uterino asociado con hiperplasia endometrial, constituyendo por lo tanto una incidencia casi despreciable, si bien con posterioridad, en 1936 (95) el autor mencionado en primer término modifica fundamentalmente su criterio.

SHAW (5) en 1929, manifiesta no haber encontrado en ningún caso la asociación de ambas afecciones, lo mismo que BURCH (100) que también dice no haber visto la hiperplasia precediendo al cáncer.

En el hallazgo de la coincidencia de las dos afecciones, tiene importancia si se ha hecho el estudio completo del endometrio o no, ya que en el primer caso la incidencia es mucho mayor. Así TAYLOR (93) de su serie de 128 casos de adenocarcinomas, de los 23 en que sólo estudia parcialmente el endometrio, encuentra solamente en 4 posibles hiperplasias, mientras que de 11 en que se hizo el examen completo de la mucosa uterina, había hiperplasia en 9 (81,8 %).

Son, sin embargo, mas numerosos los que piensan que hay gradación entre esas dos lesiones histopatológicas, o por lo menos que una precede a la otra con sospechosa frecuencia. Ya KOHLANOK establecía que los raspados repetidos por hemorragias atípicas permitían descubrir en un principio la imagen de una endometritis glandular (como denominaban entonces a la hiperplasia glandular), mientras que posteriormente se pre-

sentaba la estructura indudable de un carcinoma del endometrio.

CHUZ (101) que se compara recientemente del tema, insiste, lo mismo que NOVAK y YUI (95), TAYLOR (93) y TAYLOR y MILLER (102), que debe hacerse una distinción entre la hiperplasia endometrial de la vida reproductiva, que es benigna, y la hiperplasia postmenopáusica, que sería la que podría considerarse lesión premaligna por su predisposición para el desarrollo de un carcinoma ulterior.

Aunque algunos autores, tales como FULLHAM y STEVENSON (103); PATE (104); FARLUND y BRONHUS (105); JONES y BRIDMAN (106), etc. indican de la importancia de la hiperplasia endometrial en el desarrollo del carcinoma corporal, están sin embargo de acuerdo que la hiperplasia postmenopáusica es un factor predisponente. Así, según PATE (104) se encuentra el carcinoma en el 1,3 % de los casos de hiperplasia de antes de la menopausia, contra el 10,5 % de coexistencia con la que se desarrolla después de la menopausia. Por lo tanto esta asociación mórbida es 5,8 veces más frecuente que ocurra en la hiperplasia glandular postmenopáusica que en la premenopáusica. No obstante, el autor da poca importancia a este hecho, ya que se ha comprobado que el cáncer corporal es de 3 a 4 veces más frecuente después que antes de la menopausia. Sin embargo, según EHARTON (2) la mencionada asociación es mucho más frecuente en ese período de la vida que lo que se pueda suponer en base al cálculo de las leyes de las posibilidades.

Tiene también importancia el hecho, que en algunos casos, como el de MAZZOLA (107), la segunda observación de CHUZ (101), etc. se haya podido seguir a través de los años el paso gradual de la lesión benigna a la maligna.

La asociación del adenocarcinoma con la hiperplasia endometrial, también es frecuente en los casos en que ésta ha sido originada por un tumor funcionante del ovario, del grupo de los llamados feminizantes. Tal es, que GOODALL (108) dice que dado los numerosos casos citados en la

literatura, no se puede aceptar que se trate de una simple coincidencia; tendrían como vinculación común el estímulo estrogénico prolongado.

También la premoción de que la hiperplasia predispone al desarrollo ulterior del adenocarcinoma, se encuentra en la frecuencia con que estas últimas pacientes presentan antecedentes cargados de hemorragias uterinas funcionales, necesitando muchas veces raspados repetidos. Son numerosos los autores que se refieren a este punto del problema; entre los más recientes tenemos a CORSCAJEN y GUSBERG (109) que observan que el 39 % de las mujeres que tienen un carcinoma corporal después de la menopausia, han tenido anomalías hemorrágicas durante el climaterio, mientras que en las que no desarrollan un cáncer, las anomalías hemorrágicas se presentan solo en el 13,3 %. Por lo tanto, comparativamente las posibilidades en las mujeres que han tenido una menopausia normal con respecto a las que han tenido una menopausia metrorrágica, de desarrollar un adenocarcinoma corporal es de 1 a 3,4. Es decir, "que el endometrio que sangra anormalmente antes de la menopausia está predispuesto al consecuente desarrollo del carcinoma del mismo". (CHUZ).

Igual parecería suceder con las menopausias tardías, según se desprende de estudios de RANDALL (110), que comprueba que el 35 % de las mujeres que adquieren un carcinoma del endometrio menstrúan hasta después de los 55 años, y en cambio el 92 % de las que no desarrollan posteriormente un carcinoma, dejan de menstruar antes de los 49 años.

Plantean igualmente dudas sobre la generalmente aceptada completa benignidad, la frecuencia con que en la hiperplasia endometrial se observan lesiones proliferativas. De ahí, que a veces tenga aspecto pseudoneoplásico, con las características de las hiperplasias que TIEZZI ha denominado "inquietas" o "irregulares", que pueden ser fácilmente confundibles con un adenocarcinoma dado el tamaño del nódulo, el amontonamiento y la moderada atipia de las glándulas, por la extratificación y tinción anormal de epitelio, etc. Es la hiperplasia que también se conoce con el

nombre de "atípica", y que suele presentarse en casos asociados con blastomas funcionantes del ovario o en pacientes tratadas con estrógenos.

Recientemente NOVAK y RUTLEDGE (111) que estudian casos de hiperplasia endometrial atípica, la consideran como hiperplasia atípica carcinóide, y aunque no la admiten como lesión propiamente maligna, llegan a aconsejar en esos casos la histerectomía profiláctica. Creemos, con PERALTA RAMOS (55), que el término de "carcinóide" para este tipo de hiperplasia es poco feliz, porque hace pensar en un proceso inexistente, ya que a pesar de la anomalía del cuadro histológico, sus elementos celulares no presentan la actividad ni la atipia del carcinoma.

En otros casos, en cambio, se observa áreas localizadas de proliferación adenomatosa; MACCORMIE (8) que practica una búsqueda minuciosa en su material, las halla con gran frecuencia (6 veces en 15).

Entre las lesiones proliferativas, una de las más llamativas la constituye la metaplasia pavimentosa, que debe saber reconocerse para no cometer errores groseros de diagnóstico al tomar por lesiones blastomatosas lo que en realidad son procesos de carácter funcional. Señalada por primera vez en la mucosa uterina por RUGEL y VEIT en 1882, se la ha encontrado también en el endometrio hiperplásico. Se presenta como un acúmulo de células pequeñas, poligonales, parecidas a las basales del epitelio pavimentoso normal, que pueden encontrarse en el epitelio superficial o más comúnmente en el glandular, proyectándose en este caso hacia la luz como un glomérulo o extendiéndose hacia los tejidos vecinos, pero sin mostrar tendencia invasora. Cuando las glándulas invaden el endometrio, son ellas las que más frecuentemente muestran la tendencia a la metaplasia. Ocasionalmente también ésta puede mostrarse en el estroma como placas (111).

En cuanto al origen de las células pavimentosas halladas en estos casos, ha dado lugar a grandes controversias. R. MEYER considera como mecanismo de aparición del epitelio pavimentoso, la metaplasia del epite-

lio cilíndrico del endometrio que se vería favorecida por diversas causas, entre ellas la infección. En apoyo de esta teoría se encuentra que en las pícnemas prolongadas, la cavidad se halla limitada por una membrana piógona, que histológicamente es pavimentosa multiestratificada. (GILLHORN, que participa de la opinión de HAYER, considera que también las irritaciones repetidas, químicas, etc. son factores predisponentes a la metaplasia. Esto es un hecho, por otra parte, comprobado ya hace mucho tiempo; así ZILLER, en 1885, encontró 63 casos de endometritis crónicas con metaplasia pavimentosa después de aplicaciones intrauterinas prolongadas de iodo, bicloruro de mercurio, etc. (debe recordarse que en esa época muchos desórdenes uterinos se trataban con aplicaciones intrauterinas de químicos). HAINZEL comprobó lo mismo después de vaporizaciones de formalina.

Todas estas metaplasias son de causa adquirida; debe también considerarse la posibilidad de una etiología embriológica. NOVAK, por ejemplo, considera que el epitelio pavimentoso deriva probablemente de células indiferenciadas del primitivo epitelio mülleriano, que bajo estímulos adecuados podría evolucionar hacia el epitelio escamoso. En efecto, los diversos epitelios de los distintos órganos del tracto genital, tienen un origen común en el epitelio mülleriano, que toma diferentes características según su necesidad funcional: pavimentoso en la vagina, cilíndrico mucípero en el endocervix, etc. Puede admitirse la hipótesis que quedan células indiferenciadas en el adulto, y que en un momento determinado evolucionan en el sentido pavimentoso.

GILLHORN, basándose en este mismo concepto embriológico admite que en la mucosa uterina podrían quedar algunas células pavimentosas "aberrantes".

En ciertas oportunidades, la metaplasia pavimentosa, se ve asociada con el carcinoma endometrial, constituyendo lo que algunos denominan adenocantomas, aunque nosotros consideramos como tal cuando ambos epitelios

son carcinomatosos.

Si bien la metaplasia más común es la pavimentosa, con menos frecuencia puede ser endosalpingioide (que HENRIKSEN (112) cree no es tan rara) y excepcionalmente de tipo endocervical.

En resumen, es difícil establecer en forma definitiva si la hiperplasia es una lesión precancerosa o no, aunque es evidente que en ciertas condiciones (hiperplasia activa de la postmenopausia) actúa, por lo menos, como un factor predisponente de peso.

Hiperplasia postmenopáusica.—Si bien es cierto que el endometrio de la mujer en menopausia la mayoría de las veces es delgado y atrófico, con glándulas pequeñas, revestidas de epitelio chato, con contenido coloidal y estroma fibroso, no siempre sucede así como hasta hace poco se creía. Estudios practicados principalmente por la escuela norteamericana, han hecho cambiar fundamentalmente el concepto, en base a hallazgos relativamente frecuentes de endometrios activos o hiperplásicos, algunas veces varios años después de la menopausia.

Aunque ya SCHROEDER en 1922, había descrito algún caso de hiperplasia endometrial post menopáusica, y con posterioridad aparecen algunas pocas observaciones aisladas, es recién en los últimos años donde se hacen estudios de conjunto que permiten comprobar su incidencia. Estos estudios se hicieron fundamentalmente siguiendo dos orientaciones: los que estudian el endometrio en casos de metrorragia postmenopáusica no blastomatosas, y los que estudian el endometrio en el no sangrante.

Entre los primeros se pueden mencionar los siguientes: GEIST (113) en 100 metrorragias, después de 1 año o más de menopausia, encuentra hiperplasia en el 2 %; GEIST y MATUS (114) sobre 182 en las mismas condiciones, en las que el 42 % eran por lesiones benignas, encuentran 10 casos de hiperplasia (5 % del total de las metrorragias y 12 % del correspondiente a lesiones benignas); TAUBSIG (115), manifiesta haber encontrado el 31 % de estados hiperplásicos; TAYLOR y MILLMAN (102) de

406 encuentran 11 funcionales, de los que en 7 el endometrio era proliferativo, en 1 secretorio y en 3 hiperplásico (0,7 % de las metrorragias postmenopáusicas en general y 27 % de las funcionales en particular). SCHWARTZ (94) sobre 114, encuentra 65 por lesiones benignas (menopausias de 5 meses a 5 años) comprobando: 15 endometrios proliferativos, 6 secretorios, 2 atróficos y 8 hiperplásicos (7 % del total de hemorragias postmenopáusicas y 12 % de las por lesiones benignas). CHSEK y DAVIS (116) sobre 402 metrorragias en menopáusicas de más de 2 años, encuentran 20 casos de hiperplasia. PERALTA RAMOS (55) sobre 51 metrorragias no blastomatosas sin estrogénoterapia previa, encuentra 17 endometrios en proliferación (33,3 %), 24 atróficos (47 %) y 10 adenomas del endometrio (19,6%). De las 17 en proliferación, en 6 había hiperplasia glandular simple y en 4 hiperplasia glandular quística.

Los segundos, es decir, los que estudian el endometrio post menopáusico no sangrante, han obtenido los siguientes resultados: BRUNPOHL (117) sobre 130 casos, cuyas menopausias variaban entre 6 meses y 25 años, encuentra 31 proliferativos, de los cuales 15 eran hiperplásicos (11,5 %); debe mencionarse que en esta serie se incluyen 2 casos con tumor a células de la granulosa del ovario. KOTZ y PARKER (21), sobre 22, encuentran: 5 atróficos, 2 persistentes, 4 hiperplásicos y quísticos (18 %), 4 luteo laxo, 3 mixto y 4 hipoplásicos. NOVAK y RICHARDSON (118) sobre 137 casos (menopausias de 2 a 10 años) hallan: 62 atróficos, 14 moderadamente proliferativos, 28 hiperplásicos activos (20 %), 33 hiperplásicos de tipo regresivo. HAMELON (119) sobre 29 enfermas sin lesiones aparentes del aparato genital, halla 21 endometrios estrogénicos y 4 hiperestrogénicos. FOIX (120) sobre 100 casos, con más de 6 meses de amenorrea (término medio 9 años), encuentra: 86 endometrios atróficos (en 63 de los cuales había atrofia quística), 10 en proliferación (pero hiperplasia inactiva), 3 en secreción y 28 mixtos.

NOVAK y YUI (95) sobre 804 hiperplasias, comprueba que 40 de ellas

correspondían a menopausias (5 %), expresando que se trataba de hiperplasia con crecimiento epitelial activo y no del endometrio senil con glándulas grandes y quísticas. FARHUND y BRODERS (105), PUGLIATTI (121), etc. insisten también en la frecuencia con que se observa en la senilidad cuadros hiperplásicos.

Sin embargo recientemente, SPENCE (122) manifiesta que la frecuencia del endometrio proliferativo encontrado por esos autores, se debe a que se trata en muchos casos de mujeres con menos de 1 año de menopausia. Estudia 60 úteros extirpados generalmente por intervenciones plásticas, de pacientes de 50 a 55 años, con menopausias de 2 a 35 años, encontrando solamente 3 hiperplasias verdaderas, de las que en 2 había el antecedente de estrogénoterapia previa, y en la otra la sospecha de un tumor a células de la granulosa, que desgraciadamente no se investigó en la operación. Cree por lo tanto, que la atrofia es la condición normal del endometrio post menopáusico asintomático y que la hiperplasia es un hallazgo anormal en esas condiciones.

No obstante los resultados obtenidos por este último autor, se considera en general que no es rara la proliferación benigna del endometrio después de la menopausia.

Esas modificaciones se deben indudablemente a la acción del hormón estrogénico, ya sea por exceso o por disfunción, como sostiene HENRIKSEN (112). Existe incertidumbre sobre cual es la fuente productora del estímulo, ya que ésta se produce en momentos en que los ovarios han dejado de funcionar, ya que según comprobara WALDMYER en 1870, la atrofia completa de la estructura folicular se produce 2 años después de instalada la menopausia. Se han emitido, para explicarla, diversas teorías:

1) TAYLOR (123) cree que puede existir alguna causa local ovárica, que origine un desarrollo folicular ulterior, en plena menopausia, que sea la fuente de la sustancia estrogénica. PAYNE (104) ha comprobado en algunas pacientes la existencia de quistes foliculares, en cuyo caso la respuesta

endometrial se puede explicar sin dificultad.

2) NOVAK y GRAY (124) dan otra explicación, sobre todo para los casos en que aparece mucho después de la menopausia, creyendo que en esos casos se debe a un pequeño tumor funcionante del ovario (a células de la granulosa, tecoma) que no se puede descubrir a la palpación bimanual por ser muy pequeño o por otros motivos (obesidad, etc.) AHUMADA, JAMMARTINO y SARDI (125) participan de la opinión.

3) Podría deberse a un estímulo estrogénico extraovárico desconocido, ya que actualmente está definitivamente demostrado que en el organismo hay otras fuentes de estrógenos fuera del ovario. Lo comprueba el hecho que KOCK (126) ha demostrado por el examen citológico del contenido vaginal en mujer con histerectomía y anexectomía bilateral, que la función estrogénica con frecuencia corresponde al de una mujer con función ovárica normal, lo que no sucede cuando se efectúa castración sola, conservando el útero, pues éste órgano, gran consumidor de estrógenos gasta toda la producción. Entre las causas extraováricas se ha mencionado:

a) NOVAK y RICHARDSON (118) sugieren la posibilidad que el lóbulo anterior de la hipófisis asuma la función estrogénica después de la menopausia. Es así que HOFBAUER (127), con injertos de lóbulo anterior de hipófisis en cobayas castradas, ha comprobado la congestión del útero y ligero espesamiento con cambios proliferativos de la basal del endometrio. La similitud histológica entre estas modificaciones de la basal que observa este autor, y la hiperplasia endometrial, sugiere la posibilidad que puedan estar controladas por el mismo hormón hipofisiario, que podría explicar la patogenia de la hiperplasia postmenopáusica. Con posterioridad (128) repite sus experiencias, que no han sido confirmadas por otros autores.

b) La teoría más aceptada por considerarse la más factible, es que sean las cápsulas suprarrenales, por intermedio de sus esteroides, la

fuente patogénica de la hiperplasia. No es nada difícil que jueguen un importante papel, dada su conocida vinculación con los ovarios, que hizo que HAMBLEN las denominara "los gónados de la edad senil".

c) TAYLOR (129) y TRAUT (130) creen que también podría deberse a otra clase de estímulo que el hormonal, localizado posiblemente al útero y semejante al que ejercen los pólipos.

d) DODDS (131) sugiere que la sustancia estrogénica puede surgir del metabolismo del colesterol y de los ácidos biliares.

Como puede observarse, no está aún definitivamente dilucidado el problema de la hiperplasia postmenopáusica.

e) Endometrio estrogénico quístico.

Es una forma de endometrio senil, que ha sido denominado también hiperplasia regresiva por NOVAK e hiperplasia pasiva por FLUHMAN, y que KOTZ y PARKER califican de endometrio folicular quístico, sin poner en la denominación el término hiperplasia, que hace suponer una actividad estrogénica excesiva. En efecto, se caracteriza por tener dilataciones glandulares de tipo quístico, de tamaño variable, pero que se diferencian claramente de la hiperplasia glandular quística, puesto que el epitelio está constituido por una sola hilera delgada de células, recta o ligeramente ondulada, y es de poca altura y de aspecto regresivo, teniendo raramente figuras de mitosis. La luz glandular contiene material amorfo, denso, de aspecto coloide. Alternando con estas glándulas dilatadas, se encuentran otras pequeñas y atróficas; el estroma es sólido, y está constituido por células pequeñas, tomando en ciertas zonas aspecto francamente fibroso.

Las dilataciones quísticas localizan de preferencia hacia la superficie del endometrio y se producen por obstrucción mecánica del cuello glandular, con acumulación del epitelio descamado que sufre luego fenómenos de liquefacción y autólisis.

Según NOVAK y RICHARDSON (118) sería un índice retrospectivo de la

forma como ha terminado el mecanismo menstrual en la premenopausia, ya que indicaría que fué de tipo anovulatorio, mientras que cuando la menstruación y ovulación cesan más o menos simultáneamente, el endometrio postmenopáusico sería atrófico.

En cuanto a la frecuencia con que se lo observa, las cifras que se citan son variables: SPERRE (122) lo encuentra en 43 de 60 úteros extirpados (72 %); NOVAK y RICHARDSON (118) en 33 de 137 endometrios postmenopáusicos; FOLX (120) encuentra atrofia quística en 68 de 100 endometrios seniles; GIANAROLI (132) en 21 de 51 (atrofia simple y quística en 8, atrofia quística en 6 y pólipo quístico simple en 7); y PERALTA RAMOS (55) en 6 de 51 casos de metrorragias postmenopáusicas no blastomatosas sin estrogenoterapia previa.

B) Endometrios progestacionales o secretorios.

Se encuentran en proporción mucho menor que los endometrios proliferativos, en la producción de las hemorragias funcionales. Así FLUEMANN (48) lo encuentra 23 veces en 90 casos (25,5 %); ABARBANEL (53), 5 en 29 (17,2 %); JONES (44), 14 en 83 (17 %); TRAUT y KUDER (43), 11 en 100 (11 %); HAMBLER (50), 17 en 172 (9,8 %), etc.

ANSPACH y HOFFMAN (51) en 1933, manifiestan haberlo encontrado en el 25 % de 45 casos de supuestas metrorragias funcionales, pues creen que a pesar del examen cuidadoso practicado, podría haber pasado desapercibida alguna pequeña lesión pelviana (mioma submucoso, endometrosis, etc) causante real del trastorno. Es así que en 2 pacientes que habían presentado endometrio secretorio y que fueron operadas dado el fracaso del tratamiento médico, se encontraron lesiones orgánicas. Posteriormente, en 1934 (42), sobre 97 casos, comprobaban 32 asociadas a endometrio premenstrual, atribuyendo este alto porcentaje al hecho de haberse practicado la biopsia antes del momento esperado de la metrorragia.

Por nuestra parte, hemos encontrado endometrio progestacional en 11 de los 101 ciclos estudiados, es decir, en el 10,8 %.

Como pueda observarse se ha encontrado en proporciones variables; un término medio de las distintas estadísticas y de acuerdo al cuadro respectivo que hemos confeccionado, indica que constituye aproximadamente el 21 % de todas las metrorragias funcionales.

Clínicamente, como ya hemos dicho, originan metrorragias más frecuentemente que los endometrios proliferativos. Se los ha clasificado en 3 categorías:

- a) hipoprogestacional;
- b) progestacional normal; y
- c) progestacional prolongado, con descomposición irregular.

Es imposible, por el momento, establecer la proporción relativa de cada uno de ellos, dado que su diferenciación es muy difícil. Como dicen KOTZ y PARKER (52), debe admitirse que: "El diagnóstico de cambios patológicos en un endometrio secretorio es difícil".

a) Hipoprogestacional.

La característica fundamental está condicionada por una diferenciación progestacional de escaso desarrollo, que se refiere algunas veces solamente al elemento glandular, y otras al estromático o a ambos a la vez.

En cuanto a su patogenia, se admite que puede deberse a dos eventualidades: a) el estímulo progestacional es insuficiente, y b) a pesar que el estímulo hormonal es normal, hay una reacción insuficiente del endometrio por ser éste refractario al mismo. Esta última posibilidad es la que se ha comprobado en casos de haber marcada excreción urinaria de pregnandiol con deficiente reacción progestacional del endometrio.

PECORONE (8) distingue 2 tipos de endometrio hipoprogestacional:

- 1) El hipoplásico glandular, en que el endometrio está pobremente desarrollado, pudiéndose distinguir a su vez en 2 variedades:

- a) con glándulas en número menor que lo normal, pequeñas, con escasos fenómenos secretorios, con dilataciones quísticas frecuentes; el es-

trona no se ha diferenciado aún totalmente del tipo estrogénico al progestacional. Se debería a deficiencia de ambos hormonas ováricas, o incapacidad del endometrio a responder a los mismos; y

b) con glándulas en número normal, pero también pequeñas y con diferenciación secretoria deficiente. Se debería a deficiencia solamente de progesterona, o tal vez de ambos hormonas ováricas, pero preponderantemente de progesterona.

2) La hiperplasia glandular en la fase lútea, en que las glándulas son mas grandes que lo normal, con epitelio proliferante que pueda formar proyecciones intraglandulares; la reacción secretoria es poco marcada, y el estroma más denso que lo normal. Se asemeja, por lo tanto, a la "hiperplasia secretoria" de la que ya nos hemos ocupado. Se debería a una estimulación estrogénica excesiva durante la fase secretoria, que a su vez sería insuficiente.

En nuestro material, de los 11 endometrios secretorios, hemos considerado a 3 dentro de los hipoprogestacionales.

b) Progestacional normal.

Aún cuando se lo denomine así, no lo es en forma absoluta, ya que si bien puede serlo en su imagen, es decir, morfológicamente, es patológico desde el punto de vista fisiológico por presentarse en un momento del ciclo que no es el correspondiente.

Hemos visto ya, que MASON, BLACK y GUSTAVSON (73) han establecido que el endometrio progestacional normal se encuentra solamente en la mujer bien reglada y con ciclos fértiles, de modo que la existencia de trastornos menstruales (habitualmente menorragias con o sin polimenorreas) con un endometrio en estado de secreción inicial, puede admitirse como debido a un endometrio que no ha tenido tiempo de completar su diferenciación progestacional.

KAUFMANN y HOROK (47) sobre 133 casos de metrorragias, encuentran 18 en que consideran que el endometrio era normal. FLUBMANN (48) sobre

90 observaciones, encuentra al 27 % JONES (14) de 10 casos de hemorragia con endometrio progestacional normal, comprueba que en 8 estaban en secreción inicial y sólo 2 en secreción terminal. PECORONE (8) de 6, comprueba que 4 eran de tipo post ovulatorio y solo 2 secretorio terminal.

Consideramos que 3 de nuestros endometrios secretorios pertenecen al grupo progestacional normal, de los cuales 1 era aproximadamente típico premenstrual.

PECORONE (8) incluye también en esta categoría, los endometrios que han sido denominados por KOTZ y PARKER como secretorio lamo o esponjoso y post ovulatorio.

En el primero lo más característico es la edematización y laxitud del estroma, que queda así como en fase progestacional inicial; las células deciduales son raras. Las glándulas son tubulares y presentan un epitelio con escasa reacción progestacional. No hay diferenciación entre capa esponjosa y compacta.

El post ovulatorio se caracteriza por la vacuolización subnuclear, constituida por acumulación de glicógeno entre el núcleo y la parte basal de la célula, con desplazamiento de aquél hacia el centro de la misma. Se considera el fenómeno histológico más precoz que indica la iniciación de la fase secretora.

Lo patológico de ambos casos, que indican secreción inicial, es encontrarlos en el momento de la metrorragia. Se debería a una deficiencia de estimulación progestacional por regresión precoz del cuerpo amarillo o a defectuosa capacidad reaccional del endometrio.

c) Progestacional prolongado, con maduración incompleta y desorganización irregular.

Merece especial atención el cuadro provocado por este tipo de endometrio, ya que tiene características particulares desde el punto de vista clínico (menorragias), histopatológico y endocrinológico (par-

sistencia de excreción urinaria de pregnanodiol durante la fase sangrante). Es considerado por ello, por algunos autores, como una entidad específica.

Los autores norteamericanos la denominan "irregular shedding" (descamación irregular); las primeras referencias que se tienen al respecto, y que se adaptan a nuestros conocimientos actuales, parecen ser las de DRISSEN (133) de 1914, quien describió descamaciones prolongadas e incompletas del endometrio asociadas a pérdidas cíclicas.

Posteriormente, se ocuparon PANKOW (134) en 1924, que aportó 3 casos; KAUFMANN y HOECK (47) en 1926, que cita 6 casos, y BANIECKI (135) en 1928, de la misma Clínica de Berlín que los anteriores, y que encuentra 32 casos sobre 465 biopsias.

En 1930, R. MEYER (61) hace una descripción completa en la obra de HENKE-LUBARSON, y en 1935 TRAUT y KUDER (43) la describen como una aberración de la fase secretoria del ciclo, considerando que representa aproximadamente el 1/3 de todas las hemorragias uterinas funcionales.

En 1935 ROCKSTECH (136), que hace un estudio amplio de la anatomía patológica y la clínica, la denomina "descamación retardada". JONES (44) en el mismo año, después de estudiar las hemorragias funcionales asociadas con endometrios secretorios, concluye que en estos casos, éste no tiene peculiaridades como para considerarlo una unidad patológica independiente. También en 1935 ISRAEL y HAZER (137) consideran que la descamación irregular de las capas funcionales del endometrio puede ser la causa de hemorragias prolongadas o excesivas; en 1940, STURLEY (138) aporta su experiencia sobre 17 casos del University of Minnesota Hospital. MANN, MERANZE y GOLUB (139) en 1942, admiten la descripción de TRAUT de la descamación irregular, pero creen que esta entidad no se puede adaptar a ningún esquema fisiológico o patológico, salvo que se haga una interpretación forzada.

Los trabajos realmente importantes y que han jerarquizado el concep-

to, son fundamentalmente los de Mc KELVEY y SAMUELS (140), HOLMSTROM y Mc LENNAN (70) y BREWER y JONES (141), que hacen una descripción detallada del mismo.

Referente a su frecuencia relativa, no hay aún datos suficientes para establecerlo en forma definitiva: TRAUT y KUDER (43) lo encontraron 11 veces en 100 casos de hemorragias funcionales; HOLMSTROM y Mc LENNAN (70) sobre 242 raspados practicados en 3 años en el Salk Lake General Hospital, lo hallaron 22 veces. Por nuestra parte lo encontramos 5 veces (casos 51-77-80-87 y 96) sobre 101 raspados.

Clinicamente se caracteriza por la producción de menorragias, es decir hemorragias prolongadas en la época menstrual, ya que el endometrio, que normalmente debe descomar en unas horas finalizando la descomación como máximo en 2 días con regeneración completa al quinto, lo hace en forma irregular e incompleta, empleando muchos días para terminar el desprendimiento total de la mucosa, de así, que Mc KELVEY y SAMUELS (140), de 34 de casos, comprueban que la pérdida en 15 duraba de 7 a 10 días, en 9 de 11 a 14 días y en 10, de 15 días o más. Llama la atención, sin embargo, que en 9, que representa aproximadamente la 1/4 parte de los casos, había un nido de variada localización (subseroso, intramural o submucoso), sin que su asociación con la "irregular shedding" fuera perfectamente claro, por lo que consideran que son necesarias nuevas investigaciones al respecto.

Histológicamente durante la fase no hemorrágica del ciclo, el endometrio puede ser normal; también durante los primeros días de la hemorragia es tan similar al de la menstruación normal que es difícil establecer un diagnóstico en esas condiciones. El endometrio debe estudiarse no antes del 5° o 6° día de la pérdida; por otra parte, el endometrio obtenido el primer día de un ciclo normal puede mostrar muchas de las características de la mucosa del 5° día de una descomación irregular. La falta de apreciación de estos hechos puede ser el principal obstáculo para el

reconocimiento del proceso, de ahí que es imprescindible conocer en que momento se ha practicado el raspado.

La característica saliente lo constituye la irregularidad, ya que hay una maduración incompleta, es decir, que no se realiza uniformemente en todo el endometrio, sino solo en áreas limitadas. Así se observa, que si bien casi todas las glándulas se encuentran en fase secretoria, hay algunas en que ésta es normal, mientras que otras presentan un epitelio cúbico bajo, de límites poco nítidos, como agotadas por una actividad secretora prolongada. Otras, en cambio muestran las características de la regeneración, con células altas con poco citoplasma y núcleo alto rico en cromatina, colocado en la base; son tanto más numerosas cuanto más tardíamente en la hemorragia se tome el endometrio.

Pueden variar en su forma, desde el tubo rígido, hasta aquellas de luz dilatada y márgenes irregulares; muchas tienen forma atípica, estelar, de 3-4 y 5 puntas, que se observa sobre todo cuando se hace el corte al través y se encuentran colapsadas.

En cuanto al estroma, habitualmente es compacto y celular, con núcleos fusiformes, pequeños y bien teñidos, como si hubiesen quedado en fase proliferativa; se observa así un contraste, sobre el que han llamado la atención los distintos autores, entre las glándulas funcionalmente activas y el estroma aparentemente inactivo. Cuando este contraste entre la reacción glandular y el estroma es franco, en realidad, como dice PECORONE (8), debe hablarse de endometrio mixto y no pregestacional.

Es también peculiar de este endometrio, el que el estroma denso haga una condensación mayor alrededor de las glándulas, que pueden estar colapsadas. Únicamente cuando el endometrio se toma precozmente en la hemorragia, puede haber edema intercelular, y cuando éste persiste lo hace en la proximidad de los vasos sanguíneos.

Frecuentemente existen muchas arteriolas cerca de la superficie, que se encuentran dilatadas, y cuyas paredes son más gruesas de lo que se ve

usualmente en esta porción del endometrio; cuando sangra desde hace tiempo, hay trombosis.

También es característica la evidencia de involución incompleta de todos los elementos endometriales, produciendo así cuadros bizarros que aumentan la impresión general de irregularidad.

Endocrinológicamente presenta de particular exclusividad, la persistencia de excreción del pregnanodiol urinario durante la fase sangrante, que no se encuentra en otras condiciones y que parece ser característica de este tipo de endometrio. Las otras determinaciones hormonales que se han hecho (gonadotropinas, estrógenos, 17 cetosteroides, etc.) han dado, en general, resultados normales.

Referente a la etiología del proceso, debe tenerse presente en primer lugar, que puede haber muchas lesiones asociadas que pueden interferir en el mecanismo de la descaeción normal; miomas submucosos, pólipos endometriales, etc., habiéndose también observado en casos de subinvolución uterina post parte. En todos estos casos, la existencia de una pérdida prolongada puede explicarse fácilmente, pero fuera de éstos hay otros, que son los que verdaderamente nos interesan, en que no hay ninguna alteración macroscópica apreciable, y en que la etiología es oscura. Fundamentalmente, se considera entonces, que pueden estar en juego 2 factores: un factor hormonal, o una causa local.

1) Hormonal: a) Según algunos, como TRAUT y KUDER (143) se debería a una actividad prolongada y defectuosa del cuerpo amarillo, pues en 2 de sus 11 casos, éste era retorcido y sus células presentaban sobrecarga grasa. Es decir, que el cuadro se debería al fracaso del cuerpo amarillo para sufrir una regresión rápida y completa justo antes de la menstruación. Es también a lo que se refiere JONES (144) cuando considera que se debe a un endometrio secretorio persistente, semejante en su fisiopatología a la hiperplasia endometrial.

b) Otros autores, como HOCKETON (136), consideran que se debe a una

insuficiente producción de estrógenos. Este autor se basa en el hallazgo de valores bajos de estrógenos en sangre en estos casos, y trata 8 pacientes con preparados estrogénicos por vía oral, administrado precozmente en sus ciclos menstruales.

2) Local: El defecto se encontraría en el endometrio mismo, que por alguna causa desconocida no deseca rápidamente, es decir, se trataría de una endometropatía por causas locales. Los que piensan de esta manera se basan fundamentalmente en que con frecuencia se cura el trastorno con un único raspado, como ocurrió en todos menos uno de los casos de TRAUT y KUMER (43). Sin embargo no debe olvidarse que en 3 de las observaciones de HOLMSTROM y Mc LENNAN (70) hubo que hacer histerectomía ante el fracaso curativo de repetidos raspados.

La causa de la dificultad de la desecación de la mucosa uterina, se debería a:

- a) una deficiencia inherente al endometrio mismo, desconocida, o
- b) se encontraría estrechamente ligada a su lecho vascular, ya que si el proceso de constricción de las arteriolas espirales o isquemia consecutiva está interferida, es fácil comprender que pueda influir en el proceso de la desecación normal. Mc KELVEY y SAMUELS (140) sugieren que los hallazgos patológicos del endometrio pueden estar vinculados en alguna forma con la persistencia a través de más de un ciclo de arteriolas espirales de paredes espesadas.

Las teorías hormonales son las que más se prestan para el estudio experimental, y esto se ha hecho principalmente en lo concerniente al efecto prolongado de la progesterona. Si esto es correcto, se puede reproducir el trastorno con la administración del hormón durante la fase de hemorragia. Por lo menos, el cuadro microscópico del endometrio se puede obtener en estas condiciones, como lo comprobaban HOLMSTROM y Mc LENNAN (70) dando 20 mg. diarios durante la pérdida sanguínea. En cambio su administración durante la última parte del ciclo retarda la aparición

de la hemorragia.

0) Endometrios mixtos.

Son aquellos en los cuales se encuentran reacciones progestacionales y estrogénicas simultáneamente. Debe tenerse presente, que en ciertas condiciones, como en el comienzo de la fase secretoria, puede haber un cierto grado de mezcla sin que ello constituya nada patológico, de tal manera que es fundamental, como hemos insistido en varias oportunidades, conocer el momento en que se hace la toma del material en estudio: lo que puede ser normal en cierto momento del ciclo, es anormal en otro.

La frecuencia con que se encuentra este tipo de endometrio en las hemorragias funcionales, es variable según las estadísticas de los distintos autores: FLUEMANN (43) encuentra 1 en 90 casos; TRAUT y KUDER (43), 21 en 100; HAMBLIN (50) 9 en 172; KOTZ y PARKER (52) 4 en 82; PECORONE (8), 3 en 31. Por nuestra parte lo hemos encontrado 5 veces en 101 raspados. El término medio que obtenemos de una serie de estadísticas (ver cuadro respectivo) es del 4 %; 43 veces en 1023 hemorragias.

Se presenta generalmente como un endometrio de poco desarrollo, hipoplásico, no siendo raro la existencia de dilataciones glandulares. Las características de ambas fases del ciclo, pueden observarse en las células de una misma glándula, aunque más comúnmente se las comprueba en glándulas adyacentes o distribuidas irregularmente en áreas aisladas.

Referente a su patogenia, se han emitido diversas hipótesis:

1) se trataría de un endometrio insuficientemente estimulado por la progesterona, sea por deficiencia de ésta, o por haber sido inadecuadamente preparado debido a una deficiente estimulación estrogénica;

2) podría tratarse de una capacidad reaccional deficiente del endometrio, frente a estímulos, por otra parte, normales; es decir, sería una endometropatía de causa local. Hace pensar en esto la facilidad con que curan muchos casos después de un simple raspado, como pasó en la mayoría de los casos de TRAUT y KUDER.

Según la forma como se disponen los elementos endometriales correspondientes a ambas fases del ciclo, es clásico distinguir 3 variedades dentro del endometrio mixto;

- a) estrogénico (normal o hiperplásico) más progestacional.
- b) estrogénico estromático más progestacional glandular.
- c) estrogénico glandular (normal o hiperplásico) más progestacional estromático.

a) estrogénico (normal o hiperplásico) más progestacional.

En esta variedad se encuentran zonas de glándulas y estroma proliferativos, entremezclados con otras en que ambos elementos corresponden a la fase secretoria; el área proliferativa, pueda ser normal o hiperplásica.

Se considera que es la forma más frecuente de endometrio mixto, y a él corresponden la mayoría de los casos publicados por TRAUT y KUDER (43), GRAVES (9), etc. También los 3 casos de PACORONI (8) pertenecen a esta variedad, siendo el elemento estrogénico hiperplásico en uno de ellos y normal en los otros 2.

De nuestros 5 casos, consideramos que 3 se encuentran incluidos en este grupo: 2 de ellos (casos 6 y 35) tienen el elemento estrogénico hiperplásico y el otro (observación 69) normal.

b) estrogénico estromático más progestacional glandular.

En estos casos el endometrio mixto está fundamentalmente constituido por glándulas en fase secretoria, pero el estroma se encuentra conservando las características de la fase folicular. Constituye en realidad un paso un poco más avanzado que el "irregular shedding" del cual resulta a veces difícil diferenciarlo. No hemos encontrado en nuestro material ningún caso que consideramos pueda ser incluido en este grupo.

o) ~~estrogénico~~ glandular (normal o hiperplásico) más
progestacional, ~~estrogénico~~.

El estroma es laxo con todas las características de la fase secretora, mientras que las glándulas se mantienen con las características de la fase proliferativa, pudiendo ser normales o ir a la hiperplasia. Fue bien reconocido por WILSON y KURZROCK (71) en 1938. Consideremos que 2 de nuestras observaciones (casos 86 y 97) se encuentran incluidas en este grupo, encontrándose las glándulas proliferadas, pero no hiperplásicas, en ambas.

VI) Conclusiones prácticas.

Del estudio histopatológico de los endometrios sangrantes, se desprende como conclusión práctica fundamental, que dada la variabilidad de las imágenes que en esas condiciones se observan, resulta completamente ilógico el empleo de tratamientos sistematizados y sin discriminación, resultando útil por lo tanto su conocimiento para la orientación del tratamiento hormonal. Su desconocimiento explicaría en parte los fracasos frecuentes que se obtienen al hacer una terapéutica puramente empírica. La importancia del problema que se plantea se manifiesta principalmente en el tratamiento de las pacientes jóvenes.

No es nuestra intención estudiar aquí el tratamiento de las hemorragias uterinas funcionales; sin embargo, indicaremos a grandes rasgos cual es la medicación hormonal indicada en cada uno de los distintos tipos de endometrios que pueden hallarse.

La progesterona, medicación clásica por excelencia dado el concepto imperante hasta hace poco, sigue siendo la de más amplia aplicación, dado que puede usarse en todo tipo de endometrio, aún en los progestacionales o mixtos, ya que en ellos hay por lo general una reacción progestacional disminuida. Únicamente su acción es nula en el tipo atrófico; por ello cuando hay signos de hipoplasia debe agregarse además estrógenos.

Los estrógenos, tanto naturales como artificiales, empleados sea por vía oral o parenteral, han demostrado ser útiles. Su indicación principal es cuando se trata de un endometrio hipoestrogénico o atrófico, siempre que este último no se deba a agotamiento por exceso de estimulación estrogénica. Pero también son útiles en los endometrios hiperestrogénicos, a pesar que la indicación parecería ilógica: en esos casos actuaría frenando la hipófisis anterior, o bien elevando el nivel estrogénico por encima del nivel de hemorragia (KARNAKY).

HAMELEN y colaboradores (142)(59)(143)(144)(145)(146) realizan lo que denominan terapéutica cíclica con esteroides sexuales administrando simultánea o sucesivamente estrógenos y progesterona, en base a varios esquemas por ellos confeccionados. No tiene esta terapéutica ninguna contraindicación, pero lógicamente tiene su máxima utilidad cuando se trata de endometrios que presentan una deficiencia simultánea de ambos hormonas.

La terapéutica con testosterona es considerada como útil en los endometrios secretorios (o mixtos), siempre que una terapéutica hormonal más fisiológica hubiese fracasado, y que no haya ningún grado de hipoplasia glandular. Se encontraría absolutamente contraindicado en los casos de hemorragias por endometrios atróficos.

En cuanto a las gonadotrofinas, sean éstas coriónicas, suéricas o mixtas, y a las dosis habitualmente empleadas, no producen cambios progestacionales o solamente lo hacen en forma incompleta, pudiendo ser útiles solamente en algunas circunstancias.

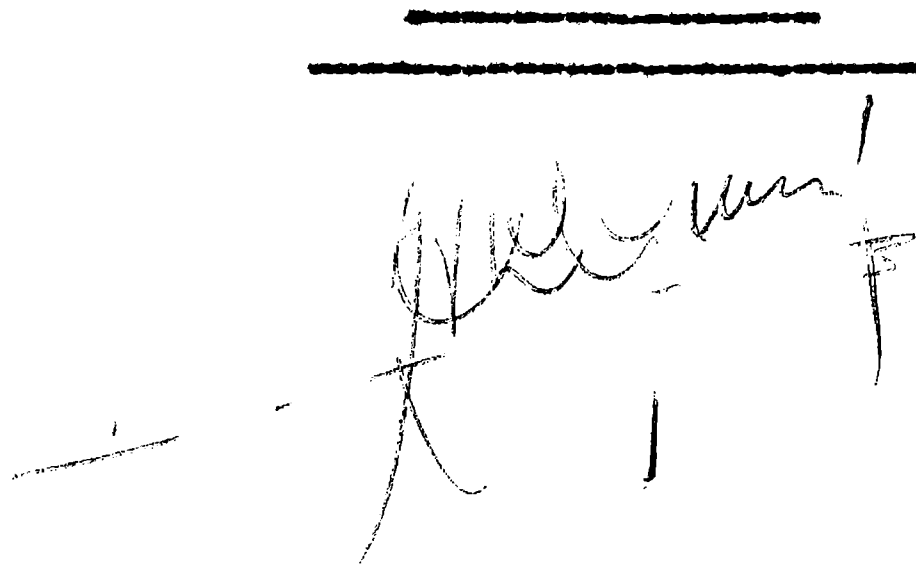
Ultimamente se ha empleado la prolactina a la dosis de 100 u.u. diarias, en base al concepto que el hormón lactogénico prehipofisiario inhibe la producción de estrógenos en el ovario; ejercería además una acción estimulante sobre las células luteínicas. Se necesita aún mayor experiencia al respecto; si no se tiene la droga se puede emplear sangre de novilla.

VII) Resumen.

- 1.-Se hace un estudio de la histopatología de los endometrios de las hemorragias uterinas funcionales, en base a 101 raspados practicados en 92 pacientes afectadas de este trastorno, observadas en la Cátedra de Clínica Ginecológica de La Plata, que dirige el Prof. Dr. R. Gandolfo Herrera, en un lapso de 3 años (1948-1950).
- 2.-La edad de esas pacientes variaba entre 16 y 53 años, con un término medio de 39,4 años.
- 3.-La paridad era variable, sin ninguna particularidad en este grupo de pacientes.
- 4.-Se clasifican los endometrios sangrantes en 3 grandes grupos: a) estrogénicos o proliferativos; b) progestacionales o secretorios; y c) mixtos, en cada uno de los cuales pueden hacerse subdivisiones.
- 5.-Los 101 endometrios estudiados se clasificaron en la siguiente forma: 85 proliferativos, 11 progestacionales y 5 mixtos.
- 6.-Del estudio en conjunto de diversas estadísticas se desprende que la proporción de las 3 variedades es del 75 %, 21 % y 4 % respectivamente.
- 7.-Al parecer existiría una relación entre la edad de la paciente y el tipo de endometrio: por encima de los 40 años sería más frecuente el endometrio hiperplásico y por debajo de esa edad el progestacional.
- 8.-En cierta forma existiría también una relación entre el tipo histológico del endometrio y el cuadro clínico: en los endometrios secretorios serían más frecuentes las menorragias, y en los proliferativos, las metrorragias.
- 9.-El aspecto macroscópico de la mucosa no basta para hacer el diagnóstico; el estudio microscópico es de rigor.
- 10.-No es aconsejable tampoco la biopsia parcial del endometrio; debe ser completa y minuciosa para tener una idea exacta del cuadro histológico y permitir descartar cualquier posible carcinoma.
- 11.-Se hacen disquisiciones sobre la posible relación de la hiper-

plasia con el adenocarcinoma, insistiendo sobre la importancia que tiene principalmente la llamada hiperplasia activa de la menopausia.

12.-Como consecuencia de este conocimiento histopatológico de la mucosa uterina, se deduce que la terapéutica hormonal del trastorno no debe ser empírica, sino orientada por el tipo de endometrio en que se origina la metrorragia.

A handwritten signature, possibly "G. L. ...", is written in cursive. Below it are the initials "K" and "I" written in a simple, bold style. To the right of the initials is a small vertical line with a horizontal crossbar, resembling a stylized "F" or a checkmark.

Bibliografía.

- 1.-RICHARDSON, H. B.-Functional uterine bleeding.-J. Clin. Endocrinol.
1941, 1, 195.
- 2.-WHARTON, L. R.-Gynecology (With a section on female urology). W. B.
Saunders Co. Philadelphia 1943, pag. 155.
- 3.-KING, J. E.-Endometrial hyperplasia and its relations to endocrine
dysfunction.-Am. J. Obst. and Gynec. 1933, 26, 582.
- 4.-WITHERSPOON, J. T.-The interrelationship between ovarian follicle
cysts, hyperplasia of the endometrium, and fibromyomata.-
Surg. Gyn. and Obst. 1933, 56, 1026.
- 5.-SHAW, W.-Irregular uterine haemorrhage.-J. Obst. and Gynaec. Brit. Emp.
1929, 36, 1.
- 6.-FLUEMANN, O. F.-Hyperplasia of the endometrium and the hormones of
the anterior hypophysis and the ovaries.-Surg. Gyn. and Obst.
1931, 52, 1051.
- 7.-MAZER, O.; MAZER, M.-The treatment of dysfunctional uterine bleeding
with testosterone propionate.-Endocrinology 1939, 24, 599.
- 8.-PECORONE, R.-El endometrio en la hemorragia uterina funcional.-Obst.
y Ginec. Lat-Am. 1943, 6, 591.
- 9.-GRAVES, W. P.-Some observations on the etiology of dysfunctional ute-
rine bleeding.-Am. J. Obst. and Gynec. 1930, 20, 500.
- 10.-HOFFMAN, J.-Female Endocrinology (Including sections on the male).
W. B. Saunders Co, Philadelphia, 1944, pag. 326.
- 11.-HEAPE, W.-Phil-Trans. Roy. Soc. London 1897, 186, 135. (Citado por FALCO-
NER (79).)
- 12.-CORNER, G. W.-Ovulation and menstruation in Macacus Rhesus.-Contrib.
Embryol. 1923, 15, 75.
- 13.-CORNER, G. W.-The relation between menstruation and ovulation in the
monkey.-J. A. M. A. 1927, 89, 1838.

- 14.-NOVAK, J.-Two important biologic factors in fertility and sterility.-J.A.M.A. 1934, 102, 1452.
- 15.-NOVAK, J.-A suction-curet apparatus for endometrial biopsy.-J.A.M.A. 1935, 124, 1497.
- 16.-NOVAK, J.-Clinical syndromes referable to failure of ovulation.-With special reference to certain cases of sterility and functional bleeding.-Am. J. Obst. and Gynec. 1939, 32, 605.
- 17.-SCHRONDER, H.-Menstruation and pseudomenstruation.-Am. J. Obst. and Gynec. 1928, 16, 155.
- 18.-HAZER, C.; ZISERMAN, A.-Pseudomenstruation in the human female.-Am. J. Surg. 1932, 18, 332.
- 19.-BRENNER, J. I.; JONES, H. O.-The time of ovulation.-Am. J. Obst. and Gynec. 1947, 53, 637.
- 20.-ABARBANEL, A. R.; LEATHAM, J. H.-Studies in menorrhoea, oligomenorrhoea and anovulomenorrhoea. I) Effect of equine gonadotrophin upon establishment of cyclic menses and ovulation.-Am. J. Obst. and Gynec. 1945, 59, 262.
- 21.-KOTZ, J.; PARKER, Elizabeth.-Etiologic factors in sterility. Report of study of one hundred and fifty cases.-Am. J. Obst. and Gynec. 1939, 32, 233.
- 22.-HAZER, C.; ISRAEL, L.; KACHER, L.-Pseudomenstruation in the human female Surg, Gyn. and Obst. 1937, 65, 30.
- 23.-JEFFCOATE, T. H. A.-Sterility due to ovarian dysfunction.-Brit. M. J. 1935, 1, 345.
- 24.-WILLIAMS, W. W.-Routine order of examinations for the diagnosis of sterility.-Am. J. Obst. and Gynec. 1944, 47, 537.
- 25.-EFFEMANN, G.-Die Pseudomenstruation als Sterilitätsursache, bei der erwachsenen Frau.-Zbl. f. Gynäk. 1939, 63, 153.
- 26.-BOELLA LLUSIA, J.; NOGALES ORTIZ, F.; VILLAR DOMINGUEZ, E.-Investigaciones sobre la esterilidad endometrial.-El Dia Med. 1949, 21, 1891.

- 27.--ROCK, J.; BARTLETT, M. K.; MATSON, D. D.--The incidence of anovulatory menstruation among patients of low fertility.--*Am. J. Obst. and Gynec.* 1939, 37, 3.
- 28.--DAVIS, G. D.; HACHLEN, E. C.--A comparative study of the clinical responses of women with hypofunctioning ovaries to two methods of combined gonadotropic therapy.--*Am. J. Obst. and Gynec.* 1945, 50, 269.
- 29.--SHARMAN, A.--Some recent studies and investigations in sterility.--*J. Obst. and Gynaec. Brit. Emp.* 1944, 51, 85.
- 30.--ARZAC, J. P.--Biopsia endometrial.--*Estudios sobre Esterilidad* 1951, 2, 3.
- 31.--GREEN-ARMYTAGH, V. B.--Discussion on new developments in the investigation and treatment of sterility.--*Proc. Roy. Soc. Med.* 1943, 36, 105.
- 32.--MOOQUOT, P.; MORICARD, R.; LUTENDES, S.--Problemas relativos a la persistencia de l'état folliculinique en période prémenstruelle.--*Ann. d'Endocrinol.* 1939-40, 1, 469.
- 33.--SHAW, H.--Ovulation and menstruation.--*Brit. M. J.* 1934, 1, 7.
- 34.--CULLEN, T. S.--Cancer of the uterus. New York. Appleton Co. 1900.
- 35.--HITSCHMANN, F.; ADLER, L.--Die Lehre von der Endometritis.--*Ztschr. f. Geburtsh. u. Gynäk.* 1907, 60, 63.
- 36.--HITSCHMANN, F.; ADLER, L.--Der Bau der Uterus-schleimhaut des Geschlechtsreifen Weibes mit besonderer Berücksichtigung der Menstruation.--*Monatschr. f. Geburtsh. u. Gynäk.* 1908, 27, 1.
- 37.--SCHROEDER, R.--Beiträge zur normalen und pathologischen Anatomie des Endometriums.--*Arch. f. Gynäk.* 1913, 98, 81.
- 38.--SCHROEDER, R.--Anatomische Studien zur normalen und pathologischen Physiologie des Menstruationszyklus.--*Arch. f. Gynäk.* 1915, 104, 27.
- 39.--SCHROEDER, R.--Die Pathogenese der Meno- und besonders der Metrorrhagien. *Arch. f. Gynäk.* 1919, 110, 633.
- 40.--NOVAK, E.--La relación de la hiperplasia del endometrio con la llamada hemorragia uterina funcional.--*J. A. M. A.* 1920, 4, 229. Ed. española.

- 41.-BURCH, J. C.; WILLIAMS, W. L.; CUNNINGHAM, R. S.-The etiology of endometrial hyperplasia.-Surg. Gyn. and Obst. 1931, 53, 338.
- 42.-ANSPACH, B. M.; HOFFMAN, J.-Endometrial findings in functional menstrual disorders.-Am. J. Obst. and Gynec. 1934, 28, 473.
- 43.-TRAUT, H. F.; KUDER, Albert C.-Irregular shedding and irregular ripening of the endometrium.-Surg. Gyn. and Obst. 1935, 61, 145.
- 44.-JONES, H. W.-Functional uterine bleeding with special reference to that associated with secretory endometrium.-Am. J. Obst. and Gynec. 1938, 35, 614.
- 45.-HARTMAN, C. C.; FIROO, W. M.; GILLING, E. M. K.-The anterior lobe and menstruation.-Am. J. Physiol. 1930, 95, 662.
- 46.-WILSON, L.; KURZROK, R.-Excessive uterine bleeding of functional origin.-Am. J. Obst. and Gynec. 1936, 32, 911.
- 47.-KAUFMANN, K.; HOSCK, W.-Vergleiche histologisch gutartiger Befunde an Schabseilen aus dem Uterus mit klinischen Erscheinungen.-Ztschr. f. Geburtsh. u. Gynäk. 1926, 90, 594.
- 48.-FLUEHMANN, C. F.-The endometrium in so-called idiopathic uterine hemorrhage.-J. A. M. A. 1929, 93, 1136.
- 49.-KEENE, F. E.; PAYNE, F. L.-Functional uterine bleeding.-South M. J. 1934, 27, 108.
- 50.-HAMELEN, E. C.-The endometrium in "endometrial hyperplasia" after therapy.-Endocrinology 1936, 20, 769.
- 51.-ANSPACH, B. M.; HOFFMAN, J.-Observations on the endocrine diagnosis and treatment of amenorrhea and functional uterine bleeding.-Am. J. Obst. and Gynec. 1933, 26, 147.
- 52.-KOTZ, J.; PARKER, Elizabeth.-The clinical interpretation of the endometrial biopsy: report of three hundred cases.-Endocrinology 1939, 24, 447.
- 53.-ABARBANEL, A. R.-Rationale for the use of testosterone propionate in the immediate treatment of excessive uterine bleeding.-Am. J.

- Obst. and Gynec. 1940, 39, 243.
- 54.-WIESBADER, H.-Oral therapy with pregnenolone in functional uterine bleeding.-Am. J. Obst. and Gynec. 1941, 42, 1013.
- 55.-PERALTA RAMOS, A. G.-Metrorragia postmenopáusica no blantomatosa.-Obst. y Gynec. Lat-Amor. 1951, 2, 191, 315 y 381.
- 56.-FALCONER, B.-Investigations on the uterine mucosa.-Acta Obst. Gyn. Scand. 1946, 26, 453, 475 y 525.
- 57.-NOTHAEIMER, H. J.-Ueber Blutungen in der Menopause.-Acta Obst. Gyn. Scand. 1947, 27, suppl. 6.
- 58.-GARDNER, G.-En discusión del trabajo de NOVAK y BUTLERIDGE.-Am. J. Obst and Gynec. 1948, 55, 62.
- 59.-HAMBLIN, E. O.-Therapeutic use of the sex sterols in functional menometrorrhagia.-Endocrinology 1939, 24, 13.
- 60.-SCHROEDER, R.-En Voit-Stoeckel Handbuch d. Gynäk. Munich, 1928, J. F. Bergmann, vol. 1.
- 61.-MEYER, R.-En Harko-Inbarch, Handbuch d. Spez. Path. Anat. u. Histol. Berlin, 1930, J. Springer, vol. 7, part 1.
- 62.-BARTELMIZ, G. W.-Menstruation.-Physiol. Rev. 1937, 17, 28.
- 63.-BARTELMIZ, G. W.-Menstruation.-J. A. M. A. 1941, 116, 702.
- 64.-MARTOS, J. F.-Menstruation in intracuclear endometrial transplants in the Rhesus monkey.-Contributions to Embryol. 1940, 28, 223.
- 65.-NOVAK, E.; TE LINDT, R. W.-The endometrium of the menstruating uterus. J. A. M. A. 1924, 83, 900.
- 66.-NOVAK, E.-Gynecological and Obstetrical Pathology, Philadelphia, 1940, W. B. Saunders Co.
- 67.-BARTELMIZ, G. W.-Histological studies on the menstruating mucous membrane of the human uterus.-Contributions to Embryol. 1933, 24, 143.
- 68.-HERRFELL, W. E.; BRODERS, A. C.-Histological studies of endometrium during various phases of menstrual cycle.-Surg. Gyn. and Obst. 1935, 61, 751.

- 69.-CAMPTELL, E.E.; LEHMKUM, F.C.; SUVRINGHAUS, E.L.-Endometrial histology and pathology as revealed by the biopsy method.-Surg.Gyn. and Obst.1936, 63, 724.
- 70.-HOLMSTROM, E.O.; Mc LENNAN, CHAS E.-Menorrhagia associated with irregular shedding of the endometrium.A clinical and experimental study.-Am.J.Obst.and Gynec.1947, 53, 727.
- 71.-WILSON, L.; KURZROK, R.-Cystic endometrial changes in ovulatory cycles.The mixed endometrium.-Am.J.Obst.and Gynec.1938, 36, 302.
- 72.-ARENAS, N.; SALASNO, H.V.-Tipos histológicos de endometrio en las hemorragias uterinas funcionales.-Rev.de Gin.e d'Obst.1950, 101, 4.
- 73.-MASON, L.V.; BLACK, W.C.; GUSTAVSON, R.G.-A correlation of endometrial histology with clinical symptoms.-Am.J.Obst.and Gynec.1936, 35, 189.
- 74.-BURCH, J.C.; PHILIPS, Doris.-Endometrial biopsy.-J.Clin.Endocrinol. 1943, 3, 475.
- 75.-BOOK, J.; BARTLETT, M.K.-Biopsy studies of human endometrium.Criteria of dating and information about amenorrhea, menorrhagia and time of ovulation.-J.A.M.A.1937, 103, 2022.
- 76.-KARNAKY, K.-Texas State J.Med.1946, 36, 379.Citado por Mc GINN, H.J.-J.Clin.Endocrinol.1942, 2, 302.
- 77.-HAMBLIN, E.C.; SPRUNT, D.H.-Fatal functional uterine bleeding.-Endocrinology 1937, 21, 553.
- 78.-NOVAK, E.-Textbook of Gynecology.Baltimore,Md.The Williams and Wilkins Co, 55cond ed.1944, pag.242 y 530.
- 79.-FALCONER, B.-Investigations into the uterine mucosa.-VII The pathology of preovulatory haemorrhage.-Acta Obst.Gynec.Scand. 1949-50, 29, 210.
- 80.-KURZROK, R.-Functional uterine bleeding.-J.Clin.Endocrinol.1941, 1, 199.

- 81.-NOVAK, E.; KARTZLOFF, K. H.-Hyperplasia of the endometrium. A clinical and pathological study.-Am. J. Obst. and Gynec. 1924, 8, 385.
- 82.-ROBINSON, H. R.-The surgical treatment of ovarian dysfunctions. A clinical and pathological study.-Am. J. Obst. and Gynec. 1935, 30, 15.
- 83.-STURGIS, S. H.; HEIG, J. V.-Endometrial cycle and mechanism of normal menstruation.-Am. J. Surg. 1936, 33, 369.
- 84.-LAUTENWEIN, O.-Parorale Progesterontherapie.-Zbl. f. Gynäk. 1940, 64, 108.
- 85.-TIETZE, K.-Über vergleichende Biologie und Pathologie der ovarial-funktion.-Zbl. f. Gynäk. 1939, 63, 2043.
- 86.-ZUCKERMAN, S.; MORSE, A. H.-The experimental production of excessive endometrial hyperplasia.-Surg, Gyn. and Obst. 1935, 61, 15.
- 87.-CLAUBERG, O.-Die Wirksamkeit des Interothormons, des spezifischen Hormons des Corpus luteum, am menschlichen Uterus.-Zbl. f. Gynäk. 1932, 56, 2460.
- 88.-KAUFMAN, C.-Umwandlung der Uterusschleimhaut einer kastrierten Frau aus dem atrophischen Stadium in das der sekretorischen Funktion durch Ovarialhormone.-Zbl. f. Gynäk. 1932, 56, 2058.
- 89.-WERNER, A. A.; COLLIER, W. D.-The effect of theelin injections on the castrated woman.-J. A. M. A. 1933, 100, 633.
- 90.-HARDING, F. R.-Withdrawal bleeding following hexestrol and pregnanolone orally.-Am. J. Obst. and Gynec. 1949, 58, 806.
- 91.-BURCH, J. G.; PHELPS, D.-A general concept of the etiology of functional menstrual disturbances.-South M. J. 1942, 35, 150.
- 92.-MOULONGHET-DOLBERIS, P.-Les métrorragies après la ménopause causées par les tumeurs et les kystes de l'ovaire.-Gynéc. et Obst. 1924, 2, 493.
- 93.-TAYLOR, H. G. (jr).-Endometrial hyperplasia and carcinoma of the body of the uterus.-Am. J. Obst. and Gynec. 1932, 23, 309.
- 94.-SCHWARTZ, R. M.-Pathology of postmenopausal bleeding.-Am. J. Obst.

- and Gynec. 1943, 45, 522.
- 95.-NOVAK, E.; YUI, E.-Relation of endometrial hyperplasia to adenocarcinoma of the uterus.-Am. J. Obst. and Gynec. 1936, 32, 674.
- 96.-NOVAK, E.-The morphology of the genital epithelia, with special reference to differentiation anomalies.-Am. J. Obst. and Gynec. 1932, 24, 635.
- 97.-FLUHMAN, O. F.-Gynecological and pathological aspects of functional uterine bleeding.-J. Clin. Endocrinol. 1941, 1, 202.
- 98.-TIEZ, K.-Die Follikelpersistenz mit glandulärer Hyperplasie des Endometriums in vergleichend pathologischer, experimenteller und genetischer Beziehung.-Ztschr. f. Geburtsch. u. Gynäk. 1934, 108, 79.
- 99.-EHRICH, H. E.-Necrosis or thrombosis in the abnormally bleeding endometrium.-Am. J. Obst. and Gynec. 1941, 42, 484.
- 100.-BURCH, L. E.-The diagnosis of endometrial hyperplasia.-Surg. Gyn. and Obst. 1936, 62, 373.
- 101.-Cruz, H.-Aspectos clínicos del problema del cancer endometrial y ectrógenos.-Obst. y Gynec. Lat-Amér. 1949, 7, 67.
- 102.-TAYLOR, H. O. (jr); MILLER, R.-The causes of vaginal bleeding and the histology of the endometrium after the menopause.-Am. J. Obst. and Gynec. 1938, 36, 22.
- 103.-FLUHMAN, O. F.; STEPHENSON, H. A.-The coincidence of hyperplasia endometrii and carcinoma corporis uteri.-Surg. Gyn. and Obst. 1929, 48, 425.
- 104.-PAYNE, F. L.-The clinical significance of endometrial hyperplasia. Am. J. Obst. and Gynec. 1937, 34, 762.
- 105.-FAHLUND, G. T. R.; BRODERS, A. O.-Postmenopausal endometrium and its relation to adenocarcinoma of the corpus uteri. A study of 236 cases.-Am. J. Obst. and Gynec. 1946, 51, 22.
- 106.-JONES, H. O.; BREWER, J. I.-A study of the ovaries and endometrium,

- of patients with fundal carcinoma.-Am.J.Obst.and Gynec.
1941,42,207.
- 107.-MAZZOLA,V.P.-Endometrial hyperplasia (puberty),adenocarcinoma,
fifteen years follow-up.-Am.J.Obst.and Gynec.1938,36,693.
- 108.-GOODALL,J.B.-Malignancy of the ovaries.-Am.J.Obst.and Gynec.
1942,43,210.
- 109.-CORSCADEN,J.A.;GUSBERG,S.B.-The background of cancer of the cor-
pus.-Am.J.Obst.and Gynec.1947,53,419.
- 110.-RAMALL,C.J.-En discusión del trabajo de CORSCADEN,J.A. y GUSBERG,
S.B.-Am.J.Obst.and Gynec.1947,53,423.
- 111.-NOVAK,E.;HUTTENLOCH,P.-Atypical endometrial hyperplasia simulating
adenocarcinoma.-Am.J.Obst.and Gynec.1948,55,46.
- 112.-HENRIKSEN,E.-A clinicopathologic investigation on the causes of
menometrorrhagia.-Am.J.Obst.and Gynec.1941,42,179.
- 113.-GEIST,S.H.-Uterine polyps-histology,symptomatology and a sugges-
tion as to etiology.-Am.J.Obst.and Gynec.1922,4,30.
- 114.-GEIST,S.H.;MATUS,M.-Postmenopausal bleeding.-Am.J.Obst.and Gynec.
1933,25,388.
- 115.-TAUSSIG,F.J.-En discusión del trabajo de NOVAK,E.y TUI,E.-Am.J.
Obst.and Gynec.1936,32,696.
- 116.-CHURCH,D.B.;DAVIS,J.E.-Pathologic findings in genital bleeding two
or more years after spontaneous cessation of menstruation.-
Am.J.Obst.and Gynec.1946,52,756.
- 117.-BREIPOHL,W.-Schleimhautbilder in der Menopause.-Zbl.f.Gynäk.1935,
52,1998.
- 118.-NOVAK,E;RICHARDSON,E.H.(jr).-Proliferative changes in the senile
endometrium.-Am.J.Obst.and Gynec.1941,42,564.
- 119.-HAMBLEN,E.C.-Endocrinology of woman.Springfield (Illinois).C.C.
Thomas.1947.
- 120.-FOIX,A.-Estudio del endometrio normal post menopáusico.-Bol.Soc.

- Obst. y Ginec. Bs. As. 1951, 30, 307.
- 121.-PUGLIATTI, V.-Reperti di elementi funzionali nell'ovaio senile.-
Ann. Ost. Gin. 1938, 60, 1433.
- 122.-SPERRETT, H.-The endometrium in old age.-Surg. Gyn. and Obst. 1949, 89,
551.
- 123.-TAYLOR, H. C. (jr).-The pathology of the ovarian hormones. With special
reference to its role in tumor development.-Am. J. Obst. and
Gynec. 1938, 36, 332.
- 124.-NOVAK, E.; GRAY, L. A.-Clinical and pathologic differentiation of cer-
tain special ovarian tumors. Granulosa cell carcinoma, arrhen-
blastoma, dysgerminoma, Brenner tumor.-Am. J. Obst. and Gynec.
1936, 31, 213.
- 125.-AHUMADA, J. C.; SARMARTINO, R.; SANDI, J. L.-Tecoma del ovario y carci-
noma del endometrio.-Obst. y Ginec. Lat-Am. 1948, 6, 34.
- 126.-KOCK, W.-Estudio sobre algunos aspectos funcionales de la ginecolo-
gia conservadora.-Bol. Soc. Chilena de Obst. y Ginec. 1946, 11, 185
- 127.-HOFBAUER, J.-Hormonal gynecological pathology and its clinical as-
pects.-J. Obst. and Gynaec. Brit. Emp. 1939, 46, 232.
- 128.-HOFBAUER, J.-En discusion del trabajo de NOVAK y RICHARDSON.-Am.
J. Obst. and Gynec. 1941, 42, 578.
- 129.-TAYLOR, H. C. (jr).-En discusion del trabajo de NOVAK y RICHARDSON.-
Am. J. Obst. and Gynec. 1941, 42, 578.
- 130.-TRAUT, H. F.-En discusion del trabajo de NOVAK y RICHARDSON.-Am. J.
Obst. and Gynec. 1941, 42, 578.
- 131.-DODDS, E. C.-The hormones and their chemical relations.-Lancet 1934,
1, 931.
- 132.-GIANAROLI, L.-Endometrio senile.-Riv. ital. di Ginec. 1947, 30, 61.
- 133.-DRIESSEN, L. F.-Endometritis, Folge abnormaler Menstruation, Ursache
profuser Blutungen.-Zbl. f. Gynäk. 1914, 38, 618.
- 134.-PANKOW, O.-Über Uterusblutungen, bedingt durch Regenerations-störun-

- gen des Endometrium.-Monatschr.f.Geburtsh.u.Gynäk.1924,57,71.
- 135.-BANDSOKI,H.-Menorrhagien als Folge mangelhafter Abstossung des Endometriums.-Zbl.f.Gynäk.1928,52,955.
- 136.-ROCKSTROM,H.-Das pathologisch-anatomische das klinische Krankheitsbild der verzögerten menstruellen Abstossung des Endometrium.-Ztschr.f.Geburtsh.u.Gynäk.1938,116,232.
- 137.-ISRAEL,S.L.;MAZER,O.-The safety and advantages of office curettage.-An evaluation of the endometrial findings in 305 patients.-Am.J.Obst.and Gynec.1938,36,445.
- 138.-STURLEY,R.F.-Staff.Meet.Bull.U.of Minnesota Hosp.1940,11,170.Cited as: HOLMSTROM y Mc LERNAN (70).
- 139.-MANN,B.;MERANZ,D.R.;COLUB,L.J.-The histopathologic diagnoses of the atypical endometrium.-Am.J.Obst.and Gynec.1942,44,460.
- 140.-Mc KELVEY,J.L.;SAMUELS,L.T.-Irregular shedding of the endometrium.-Am.J.Obst.and Gynec.1947,53,627.
- 141.-BREWER,J.I.;JONES,H.O.-Studies of the human corpus luteum.Corpora luteum-endometrial relationships in functional uterine bleeding.-Am.J.Obst.and Gynec.1943,55,18.
- 142.-HAMBLIN,E.O.;THOMAS,W.L.(jr).-Hyperplasia of endometrium: a study of endometrium after treatment.-South M.J.1936,29,269.
- 143.-HAMBLIN,E.O.;POWELL,W.B.;CUTLER,W.K.;PATTER,C.J.-Oral use of progesterone in functional menometrorrhagia.-Endocrinology 1940,26,201.
- 144.-HAMBLIN,E.O.;CUTLER,W.K.;PATTER,C.J.;AXELSON,G.J.-Endocrine therapy of functional menometrorrhagia and ovarian sterility.I)The cyclic administration by injection of estrogens and progesterone J.Clin.Endocrinol.1941,1,211.
- 145.-HAMBLIN,E.O.;CUTLER,W.K.;PATTER,C.J.;AXELSON,G.J.-Endocrine therapy of functional menometrorrhagia and ovarian sterility.II) Oral use of anhydrohydroxy-progesterone and estrogens.-J.Clin.

Endocrinol. 1941, 1, 221.

- 146.-HAMBLEN, H. O.; HIRST, D. V.; CUYLER, W. K.-Effects of estrogenic therapy upon ovarian function. II) When employed during anovulatory cycles.-Am. J. Obst. and Gynec. 1943, 45, 513.

Handwritten signature