

# PROGESTACIONALES

## Revisión y Comentarios

G. LOPEZ-ESCOBAR

PROFESOR ASOCIADO. GINECOLOGIA.

UNIVERSIDAD NACIONAL

### I DENOMINACIONES

Muchos han sido los nombres que a través de la literatura se le han dado a estos compuestos de acción un tanto similar a la de la Proges-

terona. Así, se los ha llamado: Gestágenos, Gestógenos, Progestágenos, Progestógenos, Progestínicos, Compuestos Progestacionales. Agentes progestacionales, Anovulatorios, etc.

### 2 RESUMEN DE SU DESARROLLO

Después del hallazgo de la Progestina, la sustancia natural no cristalina extraída de ovarios de animales, rápidamente se llegó al aislamiento de la Progesterona y a su síntesis del Estigmasterol en 1934. Pero por muchos años la Progesterona y un derivado ligeramente más activo por vía oral o sublingual: la Anhidro-hidroxiprogesterona o Etisterona, el Pranone que algunos todavía recuerdan, fueron prácticamente los únicos agentes progestacionales a la disposición de la terapéutica. La débil acción oral de la progesterona llevó a su uso por vía pa-

renteral en inyecciones aceitosas o en micro-cristales o en implantes. Más tarde, Junkmann al servicio de la Schering en Alemania, logró, con el Caproato de 17-alfa-hidroxiprogesterona, un producto mucho más activo y de una acción más prolongada.

La Etisterona fue usada ampliamente como la única progesterona por vía oral por largo tiempo, pero su baja potencia no permitía resultados adecuados... Mientras que, la inyección intramuscular diaria de 20 mgm. de progesterona durante

14 días, podía, en un endometrio primado con estrógenos, producir un endometrio secretor completo, la dosis oral de estisterona requerida para una respuesta equivalente, era alrededor de 300 mgms. Por esto su uso realmente no se extendió.

Posteriormente, en años recientes, la brillante imaginación de los Bioquímicos, ha obtenido la creación de gran número de esteroides sintéticos, algunos derivados de la progesterona misma; otros en forma de nor-esteroides; otros con introducción de halógenos en la molécula. Todos con acción sino completamente igual a la de la progesterona, en cierto modo semejante. El empuje para el desarrollo de estos compuestos lo dio la idea de que si la naturaleza inhibe la ovulación durante la fase luteal, el embarazo o la lactancia; a través de esteroides como éstos se pudiera llegar artificialmente al control de la ovulación y de los mecanismos de gametogénesis.

Recordemos que el reconocimiento de el efecto antiovulatorio de los progestínicos data del siglo pasado. Ya en 1897 Beard (13) postuló que el cuerpo amarillo era el responsable de la supresión de la ovulación durante el embarazo. Y, en 1914 Pearl y Surface encontraron una notable disminución en la producción de huevos cuando se le inyectaba a las aves, extracto de cuerpo lúteo de mamíferos y luego Haberlandt (13) en Alemania, halló un estado de esterilidad temporal, cuando se trasplantaban ovarios de roe-

dores embarazados a animales de la misma especie.

En 1920 Smith notó que los extractos de cuerpo amarillo prevenían la ovulación en conejos y Parkes subrayó la dificultad de inducir ovulación en animales cuyos ovarios contenían cuerpos amarillos activos.

En las dos décadas siguientes, otros esteroides, como los estrógenos puros o los andrógenos fueron usados repetidas veces para inhibir la ovulación en el humano. Así, en el tratamiento de la Dismenorrea se empleó por mucho tiempo la supresión de la ovulación a base de estrógenos. No obstante, el problema de posibles virilizaciones con andrógenos y la respuesta un tanto irregular con estrógenos, unida al temor de un posible factor carcinogénico en los estrógenos mismos, hizo que estas terapéuticas no se encontraran satisfactorias y espoleó a los investigadores médicos a la búsqueda de un compuesto esteroide de acción similar a la de la progesterona.

De la Estisterona se avanzó a los Nor-Esteroides que fueron realmente los primeros anovulatorios usados en grande escala. Posteriormente se han producido varios compuestos que con la introducción de diversos grupos en la molécula de la progesterona, ya de halógenos como el Cloro (en el Litoral), o del radical metilo, han demostrado ser de actividad a veces mayor que los mismos nor-esteroides.

Los primeros esteroides encontrados como la Metil-estronolona y la

Nor-estradiolona tenían una actividad anabólica nitrogenada prominente que obscurecía la potencialidad progestacional de ellos. Pero, luego, dentro de estos mismos nor-esteroides surgió la Nor-ethisterona o Nor-ethindrona (el Primolut Nor), esteroide extensamente estudiado en Alemania y el cual, con dosis de 150 a 200 mgm. dada en período de 10 días a mujeres castradas primadas con estrógeno, producía una buena respuesta secretora del endometrio. Es decir, era mucho más potente oralmente, que la progesterona misma por vía intramuscular. Prontamente el *Enantato de Nor-ethisterona* probó ser aun más activo: una sola inyección de 150 mgm. producía la misma acción y una sola inyección de 100 mgm. en el sexto día del ciclo, pareció suprimir la ovulación en los primeros diez casos estudiados. Más aún, el *Acetato de Nor-ethisterona* demostró ser todavía más potente y una dosis de 10 a 40 mgm. dada sobre los mismos diez días a mujeres castradas primadas con estrógeno producía una respuesta endometrial secretora completa. Es decir, el acetato era tres veces más potente que la Nor-ethisterona.

El *Nor-ethinodrel*, sustancia que difiere químicamente de la Nor-ethisterona por la presencia de una doble unión en el primer anillo en la posición 5-10, en vez de la posición 4-5, demostró también sus grandes posibilidades. Las preparaciones originales que se usaron estaban contaminadas con el ether metílico del

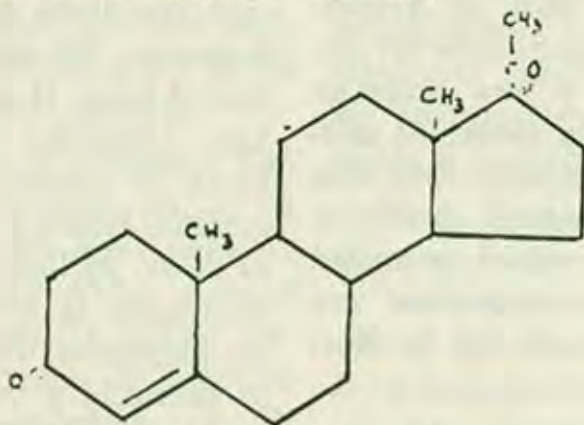
ethinil-estradiol. Este accidente sirvió para observar que las manchas intermenstruales o los sangrados por disrupción (break-through bleeding de los norteamericanos) eran menores cuando la contaminación con el ethinil-estradiol era mayor. Así también la inhibición de la hipófisis era mayor con él. Esto dio lugar a que en la experimentación se reforzara la acción estrogénica introduciendo en la misma tableta 0,15 mgm. del 3-methyl-ether del ethinil-estradiol, originándose así "La Píldora" (el Enovid) como se la ha llamado, talvez la más ensayada y con la que se hicieron por Pincus, Rock y García en Puerto Rico y Haití, las experiencias iniciales que marcaron una época. (30-21-13). Cuando se lo administra a una mujer normal en la dosis de 10 a 20 mgm. desde el 5º día del ciclo causa una transformación secretora del endometrio rápidamente. Su acción se hace mucho mayor sobre el estroma endometrial. Las glándulas pasan rápidamente hacia el aspecto de un endometrio secretor tardío y se hacen exhaustas, es decir, se llega a lo que se ha denominado la atrofia exhaustiva de las glándulas. En cambio el estroma se estimula y toma un aspecto predecidual o decidual. Al cesar el tratamiento ocurre un sangrado por privación. Y si se lo administra en dos o tres ciclos sucesivos es usual que la menstruación del ciclo siguiente en el cual no se está dando ningún tratamiento, se retarde, de tal manera que el primer período menstrual espontáneo llegue tardíamente.

mente 8 ó 10 días después. Por otra parte, no es desusual que cuando se suspende el tratamiento, se produzcan ovulaciones de escape, en la época misma en que se está sucediendo el último sangrado por privación.

Fuera del grupo de los *nor-esteroides*, debe mencionarse el *6-cloro-6-dehidro-17-alfa-acetoxi-progesterona* (Lutoral, Clormadinona) caracterizado por tener un grupo acetoxi en el Carbono 17, que le confiere actividad oral; un átomo de cloro en el Carbono 6, que aumenta unas 35 veces la potencia progestacional de la acetoxi-progesterona y suprime la actividad androgénica y un doble enlace (delta) entre los carbonos 6 y 7 que refuerzan aún más la actividad progestacional. En consecuencia el lutoral per os tiene 350 veces la potencia de la acetoxi-progesterona y unas 10.000 veces la

de la progesterona. El otro producto de recordar es la *Acetoxi-medroxi-progesterona* (provera). La importancia de los dos anteriores compuestos estriba en que en realidad la actividad progestacional de ellos es pura sin contaminación de estrógenos o de acción estrogénica, a más de que la actividad termogénica a las dosis usuales es nula o por lo menos mucho menor que la de los *nor-esteroides*. Naturalmente cuando se quiere una acción antiovulatoria firme con regulación del sangrado más cíclico es preferible combinarlos con el ethynil-estradiol o con 3-methil-ether de éste.

Los cuadros presentados a continuación dan alguna idea de las fórmulas químicas de estos compuestos cuya historia hemos esbozado, así como de algunas de sus características.



### PROGESTERONA

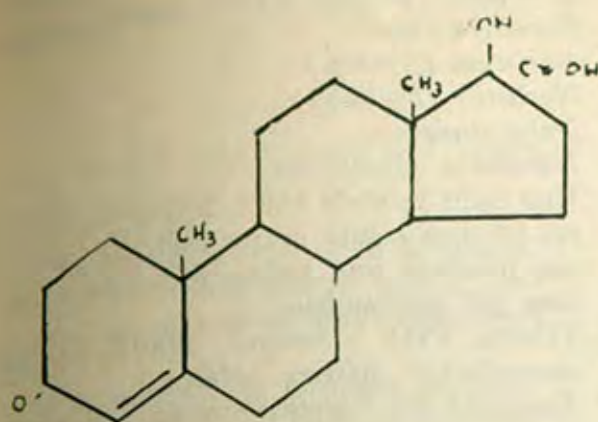
*La producción en la fase luteal del ciclo menstrual es aproximadamente de 20 mgm. diarios. Durante el embarazo 100 a 400 mgm. diarios. En mujer primada 20 mgm. diarios i.m. producen endometrio secretor tardío.*

Solución oleosa. Microcristales. Pellets, 17 AHPC. Junk-mann, 1964 (Prolutón depot-Delalutin) 125 mgm. (dos veces

i. m., con 7 días de intervalo, producen endometrio secretor completo.

Sobre 85 casos de abortadoras habituales con una tasa de salvación fetal de 14%, con 17 AHPC, aumentó la tasa a 70% (Reifenstein NYAC, Sc., 1959).

Progesterona actúa tanto por ella como por sus metabolitos. Acción de Progestógenos en el proceso reproductivo de la rata. (Velardo, N. Y., Ac., 1959).



17a-Ethyniltestosterona  
(Ethisterone)

17 - alfa - ethyniltestosterona  
*Ethisterona*

*Anhidrohidroxiprogesterona*

*Progestina oral*

*Pranone (scheringam)*

*Progestoral (organon)*

*Lutecyol (ciba)*

Para producir el mismo endometrio se-  
cretor, la dosis diaria de Ethisterona re-  
querida es 12 a 15 veces mayor (250  
mgm. a 300 mgm.).

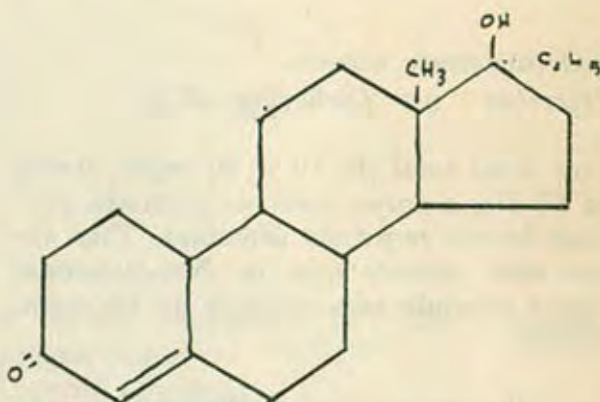
(Wied y Davie, 1958) Oral o sublingual.

17 - alfa-ethyl - 19 - nortestosterona

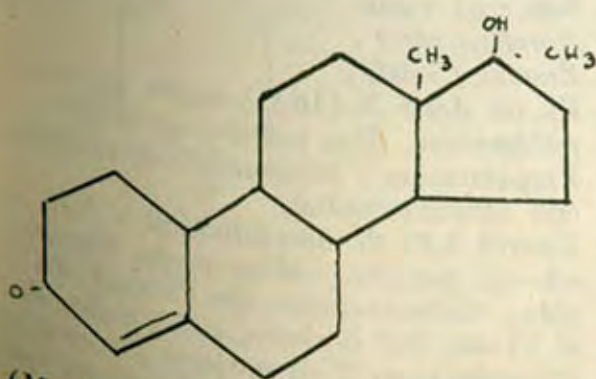
*Norethandrolona*

*Nilevar (Searle)*

La acción anabólica prima con mucho  
sobre acción gestógena.



17a - ethyl - 19 - nortestosterona  
(Norethandrolona)



(Methylestroenolona)

17 - alfa-methyl - 19 - nortestosterona

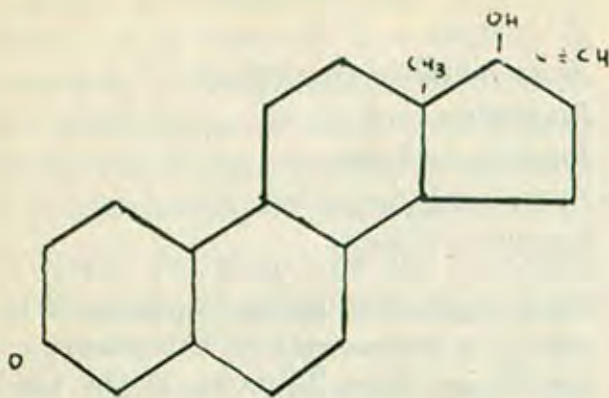
*Methylestroenolona*

*Metalutin (Parke Davis)*

*Orgalutón (Organon)*

Bastante andogregénico tanto o más que  
la methyltestosterona. Buena actividad  
nitrogénica anabólica.

En general los 17 - methyl - 19 nortes-  
tosteronas son indeseablemente androgé-  
nicas, en cambio los 17 - ethynil o ethyl,  
conservando buen anabolismo, son poco  
androgénicos.



17a - ethynil  
19 - Nortestosterona  
(Norethisterona)

Norethisterone acetato.  
*Primolut - nor (Schering al.)*

Una dosis total de 10 a 40 mgm. dados en 10 días a mujer castrada primada, produce buena respuesta secretora. Tres veces más potente que la Noretisterona. Mejor tolerada aún en dosis de 18 mgm. diarios.

Los 19-noresteroides producen sangrado aún en endometrio atrófico y por lo tanto en general son indicadores de un endometrio que responde pero no de estrógeno endógeno.

17 - alfa - ethynil - 19 - nortestosterona

Norethisterona

Norluten (Syntex)

Norlutin (Squibb)

Norethindrona

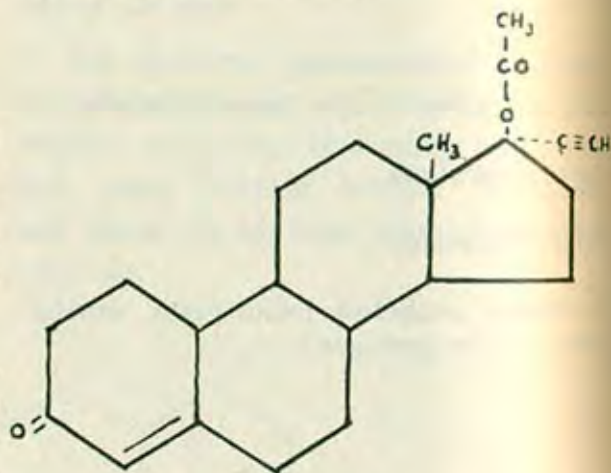
Noralutin (Hormona)

Una dosis total de 150 a 200 mgm. dados en 10 días a una mujer castrada primada, produce una buena respuesta secretora del endometrio.

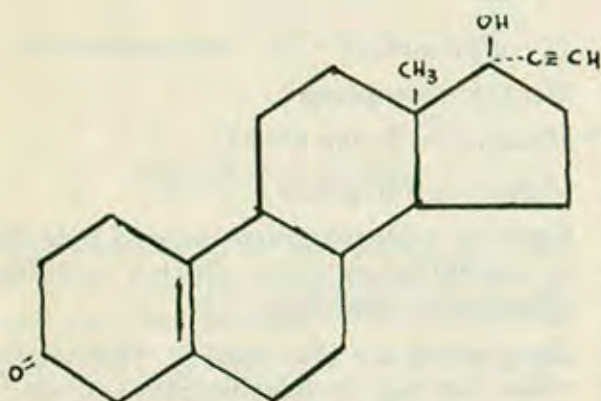
(Hertz, 1956 - Swayer, 1959). Efectos secundarios: náusea, cefálea.

Enantato de Norethisterona: 150 mgm. i. m., una sola vez endometrio secretor, acción prolongada, sangrado puede no ocurrir hasta 28 días después de inyección.

Ovulación inhibida con 100 mgm. i. m., el día 6 del ciclo en todos 10 casos. (Wied y Davis, 1958).



Norethisterone acetato



17a - ethinil - 5(10) estran  
17b -ol - 3 one (norethynodrel)

17 - alfa - ethynil - 5 (10) estran - 17 beta - ol - one

Norethynodrel

Enovid (Searle)

Es un delta 5 (10) isómero de la norethisterona. Tan potente como ella. Preparaciones originales contaminadas con ethynilestradiol.

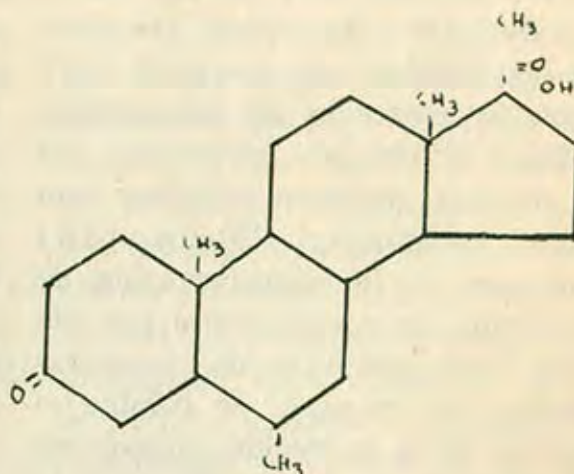
Enovid 9,85 de norethynodrel y 0,15 de ethynil, porque produce mejor descamación. Anticoncepción de Pincus: del 5 al 24 día, 265 mujeres, 1.857 ciclos, sólo 19 embarazos: 5 en mujeres que omitieron 3-17 tabletas y 14 en mujeres que suspendieron.

*Acetato de 6 - alfa - metil - 17 - alfa hidroxiprogesterona*  
*Provera (Upjohn)*  
 Inyectada subcutáneamente en la coneja, es 20 a 30 veces más potente que la Progesterona, en el test de inhibición ovulatoria.

Cuando se compara el estímulo endometrial por el método de Clauberg, en conejas inmaduras, la Provera se muestra 10,5 veces más activa que la Progesterona.

La capacidad de suprimir el proceso reproductivo en el macho, sincronizar el estro en la vaca y eliminar el celo en la perra parecen ser debidas a la acción inhibitoria de la Provera sobre la descarga gonadotrófica.

(Brochure de la casa productora Upjohn)



*6 - cloro - dehidro - 17 - alfa - acetoxi progesterona*

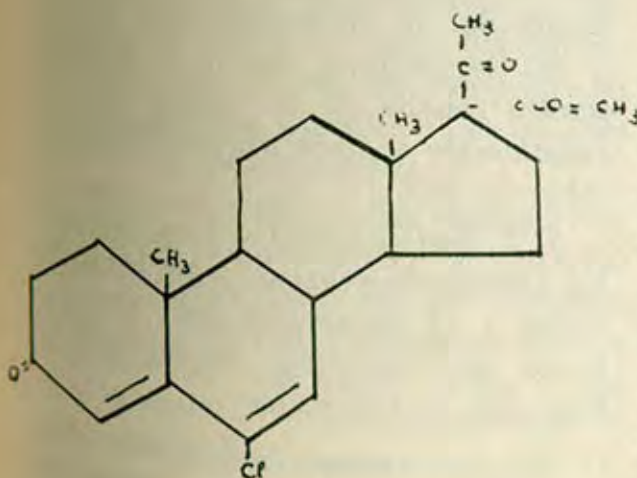
*Lutoral (Syntex)*

*Clormadinoma (Schering Corp.)*

Difiere de la progesterona por tener: Un grupo acetoxi en el carbono 17 que confiere actividad por vía bucal. Un átomo de cloro en el carbono 6 que aumenta unas 35 veces la potencia progestacional de la acetoxi-progesterona y suprime la actividad androgénica.

Un doble enlace (delta) entre los carbonos 6 y 7 que en los progestacionales puede compararse por su importancia con el doble enlace 1-12 de los corticosteroides y que aumenta alrededor de 10 veces la actividad progestacional de la sustancia sin influir sobre los demás efectos.

(Notas de la casa productora Syntex).



### 3 RESUMEN DE SUS ACCIONES

3.1 *Acción sobre Hipotálamo-Hipófisis*: Loraine (26) escribe: "En mujeres durante la vida reproductiva activa los compuestos progestacionales inhiben la ovulación sin afectar la excreción de las gonadotropinas pituitarias humanas. En los sujetos post-menopáusicos son débiles inhibidores. "Fuchs (16) anota que "ni la administración de 100 mgms. de progesterona por día ni de dosis similares de progestacionales, son capaces de inhibir el aumento de la excreción gonadotrófica después de la extirpación de ovarios funcionales". Esto está de acuerdo con las observaciones de Greemblatt y Barfield quienes no encontraron reducción de los niveles de excreción urinaria de gonadotrofinas en tres mujeres post-menopáusicas tratadas con progestacionales.

Sin embargo, Toth estudiando los cambios en el diencéfalo y la hipófisis de ratas tratadas con progestacionales sintéticos encontró que: "en las células ganglionares del hipotálamo, había una considerable reducción del teñido con Gomori de la neuro-secreción y en el lóbulo anterior de la hipófisis un aumento en la proporción de células eosinófilas y células PAS positivas". Y Overbeck sobre ratas en parabiosis (normal con castrada) mostró: "que el efecto del lynestrenol sobre la pituitaria se limita a abolir la excreción de LH en el momento crítico".

Por otra parte Walser (19) en la mayoría de pacientes tratadas con acetato de nor-ethindrone combinado con ethinil-estradiol, demostró depresión de la excreción de FSH-LH, aunque afirma que: "Los niveles por lo menos en seis pacientes, no eran lo suficientemente bajos como para imposibilitar la ovulación". Además Bucholz (21) encontró depresión significativa de las gonadotrofinas en los grupos de pacientes que recibieron nor-ethisterona.

Todos estos hallazgos que parecen en cierta forma contradictorios, pueden explicarse por: La diferencia en los preparados usados; la diferencia en las especies de animales de experimentación; las dificultades en los medios de detección actuales que se refieren más que todo a la excreción de gonadotrofinas totales y no específicas, ya que posiblemente mucha de la acción de los compuestos se hace primordialmente sobre la LH.

3.2 *Acción sobre el Endometrio*: La apariencia exhaustiva de las glándulas y el desarrollo del estroma hasta una reacción pseudo-decidual han sido mencionadas.

Hace ya varios años, cuando apenas se iniciaba el conocimiento de los progestacionales, la apariencia típica de algunos endometrios dio lugar a que en ocasiones se sugiriera el diagnóstico de neoplasias tempranas y hasta llegaron a publicarse



casos con dicho error, subrayando la atipicidad del aspecto endometrial, hoy día suficientemente conocido por los patólogos.

Con algunas formas de preparados o de tratamiento, como cuando el preparado ha sido administrado de manera continua por largo tiempo, el aspecto endometrial puede ser el de una atrofia más o menos severa.

Se comprende entonces cómo, la acción de los progestacionales sobre el endometrio ofrece muchas veces un pobre suelo para la nidación y, cómo éste puede ser uno de los mecanismos por los que acrecientan su efecto anticonceptivo.

**3.3 Acción sobre Endocervix y Vagina:** Varios autores han hecho notar la viscosidad aumentada y la disminución del "spimbarkeit" del moco cervical". Así, Zañartu (20) mostró la poca penetración de los espermatozoides en Test de Sihms-Huhner de 70 parejas comprobadamente fértiles, durante el tratamiento con progestacionales.

En cuanto al epitelio vaginal, hay cierta tendencia hacia la atrofia más o menos marcada de acuerdo con la actividad estrogénica mayor o menor del compuesto usado y que esté o no en combinación con el ethinil-estradiol u otro estrógeno. Citológicamente, Jackson y Lynn (11) encontraron que "los productos se podían dividir en dos grupos: Pri-mo-lut-nor, SH 420, Anovlar y Lyn-di-ol presentaban un cuadro fuertemente progestacional con un bajo

índice de cornificación; a cambio de que Enovid, Enovid E., Volivan y Protex ofrecían un cuadro estrógeno-progestacional con un índice más alto de cornificación".

**3.4 Acción sobre Ovario:** La ausencia de cuerpos lúteos recientes es la observación usual. El aspecto de los ovarios es inactivo (23). Los folículos primarios y secundarios presentan un aspecto normal, pero los terciarios (madurantes) son raros (6). La teca externa está pobremente desarrollada, hay congestión a nivel de la teca interna y ocasionalmente hemorragia disecante de la granulosa.

Sin embargo, los interesantes estudios de Nevinny-Stickel (10) muestran cómo en muchos casos y con muchos compuestos la excreción del pregnandi-ol no pareció demostrar una inhibición de la evolución en el 100% de las pacientes. Como el pregnandi-ol no suele aparecer como metabolito de la mayoría de los progestacionales conocidos, este autor insiste en que la única evidencia valedera de inhibición de la ovulación por agentes progestacionales la constituye la estimación del pregnandi-ol en la segunda mitad del ciclo comparada con valores obtenidos en ciclos controles del mismo sujeto, ya que los otros métodos de detección de la ovulación: biopsia endometrial, temperatura, citología, etc., están diversamente afectados por los progestacionales mismos. El cuadro de su trabajo, que sugiere que la actividad antiovu-

toria falla a veces hasta más del 50%, es tan demostrativo que me he permitido reproducirlo adjunto.

Los recuentos del total de folículos, publicados por Pincus y colaboradores (13) en mujeres tratadas con progestacionales, no muestran diferencia significativa con los recuentos hechos en controles normales, no tratados, de la misma edad. Esto ha sido cierto tanto en humanos como en ratas.

La ausencia inmediata de efectos dañinos sobre el huevo en mujeres

que se han embarazado después de suspender el tratamiento con los progestacionales, está corroborada al revisar la tasa de concepción presentada por el mismo Pincus (13) y otros, en estas mujeres, así como, por la normalidad de los niños nacidos de estos embarazos. Por el contrario es aceptado en la práctica corriente que la fertilidad de las pacientes tratadas con progestacionales mejora o aumenta después de suspendidos los tratamientos.

### ACTIVIDAD ANTI-OVULATORIA DE VARIOS ESTEROIDES ADMINISTRADOS ORALMENTE DEL 5º AL 24 avo DIA DEL CICLO

COMPUESTO	Dosis diaria mgm.	No. ciclos	Ovulación		Exito %
			Inhibida	No Inhibida	
6-chloro-dehidro	1-2	13	11	2	85
17-acetoxyprogesterone	3-4	4	4	—	100
1,2-methylene-6-chloro-6dehydro					
17a-acetoxyprogesterone	2-4	4	4	—	100
16a-methy-6chloro-dehydro					
17a-acetoxyprogesterone	1-2	2	—	2	0
9a-fluoro-11hydroxy-16methylene					
17a-acetoxyprogesterone	1-4	19	13	6	68
17a-allyl-estrenol	20	6	3	6	50
	25	3	3	—	100
17-hydroxy-19-norprogesterone	10				
17-acetate <sup>+</sup>		5	5	—	100
Ethinyl-estradiol	0.05				
Norethisterone acetate <sup>+</sup>	4-5	6	5	3	50
Ethinyl-estradiol	0-0.05				
17a-thinl-estrenol	2.5-5				
Ethinyl-estradiol		3	3	—	100
3-emthyl-ether	0-0.15				
Ethinyl-estradiol	0.125-0.025	2	—	2	0
3-methyl-ether	0.05-0.1	16	6	10	38

Nevinny-Stickel. J. Int. Fertil. IX 57 N. 1 Jan/64 (10).

Algunos han sugerido que la anovulación producida en mujeres que tomaban los progestacionales por largo tiempo, permitiría a los ovarios de ellas el guardar como en reserva, estos folículos no madurados, u ovulos no producidos, implicando que la humanidad del futuro vería un desarrollo de la Obstetricia Geriátrica y mujeres de 60 o más años ovulando. Esto no pasa de ser una suposición poco probable. Ningún investigador ha demostrado que aquellos casos de amenorreas hipotalámicas que han durado sin ovulación por varios años y luego se curan, hubieran tenido embarazos o climacterios excepcionalmente tardíos. Por otro aspecto, en la humanidad han existido grupos socio-culturales cuyas mujeres tradicionalmente permanecían en estado de embarazo durante la mayor parte de su vida reproductiva. Recordemos entre nosotros el medio antioqueño con mujeres de 25 o más embarazos. Como durante el embarazo no se produce la ovulación, estas mujeres sumarían 15 o más años de anovulación y, sin embargo, en ellas, el climacterio no parece sucederse más tardíamente ni presentarse embarazo en los años seniles. Tanto así, que hasta ahora, no se conoce publicado en la historia del ser humano, ningún embarazo después de los 56 años, excepto claro está, en la Biblia cuyas medidas de tiempo no corresponden a las usadas después Nuevo Testamento.

3.5 *Acción sobre Tiroides:* La tasa de yodoproteinemia parece ele-

varse pero no hay desviaciones de la función tiroides ni de los hallazgos en las captaciones de Yodo radioactivo. No obstante, una depresión de la función tiroidea ha sido encontrada con grandes dosis de la combinación de estrógeno-progestacional (17).

3.6 *Acción sobre Suprarrenales:* Una ligera depresión de los 17 Cesteroideos ha sido observada (15). Ella parece asociada con un aumento en el total de los corticoides plasmáticos (13). Hay aumento de la secreción de aldosterona (23). Y, aunque poco frecuentes, la literatura ofrece casos de mujeres en las que después de prolongada administración de progestacionales se presentó una cierta apariencia cushingoides.

3.7 *Acción sobre hígado:* Algunos esteroides y derivados de la testosterona, en particular aquellos que poseen un grupo de alquilado en el Carbono 17 han sido confirmados como hepatotóxicos. Los progestacionales han sido implicados en la misma forma como estancadores del flujo biliar y causantes de disfunciones hepáticas, pero la evidencia de los diversos investigadores ha sido contradictoria.

Así: Swaab (14) encontró la bilirubinemia sin modificaciones en treinta mujeres que tomaban enovid y Lyndiol. Eisalo (32) presenta evidencia de disfunción hepática en siete mujeres post-menopausicas que tomaban Lyndiol, con niveles altos de transaminasas y bromosulfaleí-

nas. Tyler anota cifras anormales en transaminasas y bromosulfaleína en pequeño porcentaje de mujeres tomando anticonceptivos, similar al hallado en un grupo de mujeres embarazadas normales. Walser (19) sobre un grupo de pacientes tomando anovulatorios informa valores normales de colesterol a excepción de seis casos con cifras altas. Linthorst, Rice-Wray, Swyer y varios otros autores no encuentran modificaciones en baterías de varios test de función hepática practicados durante el tratamiento con progestacionales. Los comentarios de éste último autor Swyer (32) son interesantes, pues aunque se trataba de un grupo pequeño de doce mujeres, de edades entre 29 y 42 años, todas ellas habían tomado contraceptivos orales continuamente por tres a seis años. El afirma: "no hemos encontrado ninguno de los valores patológicos altos de transaminasas, bromosulfaleína, bilirubina o fosfatasa alcalina. En un intento para explicar la discrepancia de los hallazgos con los de los autores Finlandeses debe señalarse que las edades de las mujeres del grupo de Eisalo eran postmenopáusicas, de 50 a 80 años, mientras que las de este grupo eran mucho más jóvenes. Otra diferencia estriba en que los test hechos por los Finlandeses lo fueron en el primer ciclo de tratamiento, mientras que estos fueron hechos después de varios ciclos. Es posible que las cifras anormales encontradas por los primeros no representen realmente alteraciones de función hepática, sino

adaptación del hígado a un nuevo medio ambiente hormonal en la misma forma que lo hace durante el embarazo".

Larsson-Cohn (34) en un grupo de 234 mujeres de 18 a 46 años que recibieron una combinación de nor-ethindrone 2 mgm. con mestranol 0,075 mgm. por un período de 6 a 18 meses halló aumento en la retención de la Bromosulfaleína en 42% de los casos; de la turbidez del timol en 11%; de la transaminasa pirúvica en 7%; de la oxalacética en 6% y de la fosfatasa alcalina en 2%.

Eisalo y colaboradores (35) en trabajos posteriores sobre un grupo de 109 mujeres de 17 a 41 años, publica un aumento de los niveles de transaminasas en un 4% y de Bromosulfaleína en 19% de las pacientes que tomaban Volidan (4 mgm. 17-alfa-acetoxi-6-metil-preg - 4,6-dien-3,20 dione y 0,05 mgm. 17-alfa-etinilestradiol) y Orgametril (17-alfa-ethinilestrenol). En el grupo que tomaba Lyndiol las cifras fueron más altas 18% para las transaminasas y 48% para la bro-sulfaleína. Pero, el mismo comenta: "no es sabido si los hallazgos encontrados anormales representan un daño en la función hepática. Se ha sugerido que ellos pueden ser el resultado del estado de pseudo-embarazo. Mientras que los mecanismos de excreción de la bromosulfaleína se han encontrado deteriorados en el embarazo normal, los niveles de transaminasas y la retención standard de la bromosulfaleína se consideran siempre dentro

de los límites normales... los estrógenos naturales aumentan la retención de la bromosulfaleína pero no afectan los niveles de transaminasas. En el hombre hay evidencia de que los nor-esteroides se convierten en compuestos estrógenicos, siendo posible que los estrógenos interfieran con el transporte de la bromosulfaleína a través del hígado, pero no con su conjugación".

En cuanto a la aparición de ictericia durante el tratamiento con progestacionales, se han publicado casos aislados por Aldercreutz, Ikonen, Sotaniemi, Cullberg y otros. Stoll en Melbourne tratando cuatro pacientes post-menopáusicas con cáncer del seno, con seis tabletas de Linydiol diarias encontró ictericia clínica en dos de ellas y las biopsias hepáticas de las cuatro pacientes mostraron necrosis parenquimatosa centrolobulillar. Thulin (33) publica siete casos de ictericia clínica después del tratamiento con anovular y la biopsia hepática en seis de ellos mostró: estasis intrahepático, un gran número de trombos biliares, escasas células inflamatorias y daño ligero o moderado de la célula hepática. Por otra parte dentro del grupo de pacientes que hemos mante-

nido en anovulación oral recordamos el caso de una mujer que llevaba tomando anovulatorios por 14 meses y que se contagió en una epidemia de hepatitis infecciosa, habiendo sido tratada y mejorada sin suspender los anovulatorios orales. No hubiéramos conocido de la epidemia, la ictericia de esta paciente hubiera podido ser incriminada a los progestacionales.

Así pues, la definición de hasta donde son hepato-tóxicos los progestacionales y cuanta estasis biliar producen, necesita como se ve, mayor investigación, orientada sobre todo a la práctica de test y biopsias hepáticas hechas antes de iniciar el tratamiento y luego seriadamente durante él.

**3.8 Acción Termogénica:** La mayoría de los nor-esteroides, al igual que la progesterona poseen un efecto termogénico. De ahí como se mencionó ya, que la curva de temperatura como demostrativa de ovulación durante el tratamiento con nor-esteroides tenga poco valor.

La provera y el litoral a las dosis usuales, tienen poca o ninguna acción termogénica.

## 4 RESUMEN DE SUS EFECTOS SECUNDARIOS

**4.1 Disminución del sangrado:** La cantidad del sangrado que se produce en la mujer que toma cíclicamente un progestacional combinado, es frecuentemente menor que la

menstruación normal en la misma mujer.

Aunque por lo general el sangrado siguiente a la suspensión de la toma del medicamento se sucede

entre 5 a 16 días (25) (3) en ocasiones este sangrado se escapa. Es lo que Rock y Pincus han llamado la "menstruación silente" menstruación que se escapa, por lo cual ellos han recomendado, cuando se está haciendo anovulación cíclica, resumir la toma de la droga pasados 7 a 10 días después de terminado el ciclo anterior, así no se haya presentado el sangrado.

4.2 *Manchas intermenstruales y sangrado irregular*: es lo que los autores anglo-sajones denominan "break-through Bleeding", sangrado por disrupción, que se sucede estando tomando la droga. Algunos compuestos claman que la frecuencia de manchas o sangrado es menor con ellos, pero generalmente se acepta que la frecuencia es más baja a medida que se prolonga el tratamiento. En el primer ciclo la frecuencia es ligeramente mayor del 30%, pero usualmente, va disminuyendo a un 5% en los ciclos ulteriores (23).

Es posible suprimir o disminuir las manchas o sangrado, aumentando las dosis, sobretodo en aquellos tratamientos prolongados continuos, del tipo del pseudo-embarazo usado en la endometriosis.

4.3 *Nauseas*: con una frecuencia entre un 10 y un 14% (23) (9).

4.4 *Somnolencia*: con diversa frecuencia.

4.5 *Vértigo*: con escasa frecuencia.

4.6 *Aumento de apetito y aumento de peso*: en un 4% (9), recuérdese los casos de aspecto cushingoide mencionado anteriormente.

4.7 *Mastalgias e Ingurgitación mamaria*: en un 14% (9).

4.8 *Acné e Hipertrichosis*: algunas mujeres parecen ser más susceptibles presentando aparición o engrosamiento del vello, aun con progestacionales o pequeñas dosis. Se elucubra que pudiera existir en ellas un defecto enzimático en el metabolismo de los esteroides.

4.9 *Líbido*: no parece directamente afectado. El número de pacientes que acusan una disminución está contrabalanceado por las que piensan que hay aumento. Al recordar que la libido puede estar influenciada por un sinnúmero de factores exógenos y endógenos (9), como la pérdida del temor al embarazo, o complejos de culpas de una u otra índole, se explica el variable resultado que pueden tener los progestacionales sobre ella.

4.10 *Lactancia*: El caso aquí es similar al anterior, no parece estar directamente afectada. En los niños amamantados durante tratamientos con progestacionales, no se ha demostrado ningún efecto adverso ni en relación con el peso (7). Y contrariamente a lo publicado previamente no parece mejorar o aumentar la lactancia, el factor psicológico parece ser realmente la causa de la mejoría observada anteriormente.

4.11 *Cloasma*: con diversa frecuencia, más bien escasa.

4.12 *Efecto androgénico sobre el feto*: Wilkins es categórico en afirmar la alta frecuencia con que se presentan hipertrofias clitoridianas en fetos femeninos de madres que han recibido progesterona o diversos progestacionales durante el embarazo, en especial en los primeros meses. En el sentir de otros autores como el deplorado Hamblen, esta frecuencia no es tan alta y sólo es resultado de interpretación. A este respecto, Kupermann escribe: "experimentalmente la progesterona puede tener efecto androgénico en ciertos animales, la Androgenicidad en el humano puede ser representada en la siguiente lista, yendo del más al menos androgénico: ethisterona, norethandronolona, nor-ethindrona, nor-ethinodrel, medroxi-progesterona, progesterona, dehidroprogesterona, los cuatro últimos en su experiencia nunca han exhibido efecto androgénico. En el grupo de sus casos dos niños de madres que habían recibido 1.000 mgm. de progesterona oral mostraron hipospadias siendo fetos masculinos cuadro que debería ser opuesto si hubiera habido alguna androgenicidad". No es posible olvidar que tales casos pueden aparecer espontáneamente. A más de que, en series tratadas con altas dosis de estilbestrol, en el primer trimestre del embarazo, han aparecido en fetos femeninos, cambios similares a los descritos por Wilkins (2). Defectos enzimáticos de gónadas, hígado u otros órganos, en el metabo-

lismo de los esteroides, parecidos a los que se suceden en la hiperplasia adrenal, podrían estar en juego en la aparición de las anomalías en cuestión.

4.13 *Depresión, irritabilidad y lasitud*: han sido encontrados con alguna frecuencia.

4.14 *Trombosis, Tromboflebitis e Hipercoagulabilidad*: 4.15 - *Hemorroides y Várices*: Informes de que "La píldora" puede ocasionar tromboflebitis han sido diversamente publicados, en ocasiones hasta en casos de muerte producidos por embolias pulmonares durante el tratamiento con progestacionales. Estas informaciones deben ser escrutinizadas un poco más de cerca. Recuerdo el caso de una paciente operada de urgencia por una trombosis mesentérica en una de las principales clínicas de la ciudad quien en la anamnesis inicial afirmó estar tomando anticonceptivos, por lo cual la trombosis se le atribuyó a ellos. Interrogada más detalladamente se encontró que la paciente había comenzado a tomar los progestacionales solamente el día anterior al accidente trombótico.

Según Moller existe disminución de la velocidad de circulación y aumento de la coagulabilidad en las pacientes tratadas con progestacionales. Brehm (8) afirma que "durante la fase luteal de la mujer normal, especialmente en el premenstruo hay aumento estadísticamente significativo de la actividad coagulativa, encontrándose una tendencia

general a la coagulación tanto en los factores de la fase preliminar como de la primera fase de coagulación. Hay aumento del plasminógeno en la fase secretora en comparación con la fase folicular. Que esto es determinado por el cuerpo amarillo encuentra confirmación al estudiar la situación durante el embarazo, en que los cambios son aún más pronunciados. "Durante el tratamiento con Lyndiol halló una regulación de la corriente sanguínea similar a la encontrada en la fase luteal, pero los valores son inferiores. Concluye Brehm que no se pueden sacar deducciones finales de su estudio, pues también halló aumento mejor que inhibición de la actividad fibrinolítica. En 208 mujeres con 784 ciclos con Lyndiol no ocurrió una sola trombosis (8).

Según Pincus (13) por cada millón de mujeres sin tratamiento al-

guno, ocurren anualmente 710 casos de trombosis espontánea, a cambio de que en sus series de mujeres tratadas con progestacionales solo halló 220 casos de trombosis por millón-mujer por año. El cuadro que nos permitimos reproducir de sus experiencias originales en Haití y Puerto Rico muestra un menor porcentaje de varicosidades en las mujeres tomando progestacionales que en el grupo de mujeres controles y sugiere que ello puede ser debido a la libertad de la éstasis venosa ocasionada por el embarazo, de que gozan las mujeres tratadas con antio- vulatorios en comparación con las otras.

No obstante Kaiser (12) ha publicado tres casos de hemorroides y várices previamente asintomáticas que se hicieron dolorosas o evidentes durante el tratamiento progestacional. Este mismo autor mencio-

#### VARICOSIDADES: CON ENOVID Y CONTROLES EXAMINADOS EN PUERTO RICO Y HAITI (Dic./62).

Dosis de Enovid	No. de pacientes	% con várices
Ninguna (controles)	63	49.2 ± 6.3
2.5 mgm.	58	29.5 ± 6.0
5.0 mgm.	106	28.3 ± 4.5
Años de Uso	No. de pacientes	% con várices
Controles	63	49.2 ± 6.2
0-2	23	26.1 ± 9.2
2-4	79	31.7 ± 5.2
4-6	62	25.8 ± 5.5

C. R. García y G. Pincus.

J. Int. Fertil. IX 95 N. 1 Jan/64 (13).



na que los tromboelastogramas de doce mujeres, tomados antes y después del tratamiento no mostraron ninguna alteración, así como tampoco pudo demostrar ningún cambio en el tiempo de tromboplastina, proaccelerina o proconvertina. El fibrinógeno, la profibrinolisisina y la actividad fibrinolítica permanecieron constantes. Las variaciones cíclicas normales del recuento de plaquetas, con su baja típica en el momento de la ovulación y antes de la menstruación se suspenden naturalmente durante el tratamiento con progestacionales.

4.16 *Fibromiomas*: Cuando se iniciaban las experiencias con el Lutoral, González Gutiérrez de México (22) informó sobre la disminu-

ción del tamaño de los fibromas existentes en seis mujeres tratadas con este progestacional, dicho hallazgo sugería un tratamiento médico promisorio para las fibromatosas. Desgraciadamente esto no ha sido confirmado. Antes bien, por el contrario, Eichner (4) notó aumento en miomas pequeños de tres pacientes que regresaron, después de la suspensión de la terapéutica, con masas mucho más grandes.

La opinión general y la observación de la práctica corriente señala que en un buen número de casos los fibromiomas en vez de disminuir tienen tendencia a crecer, a veces muy rápidamente, con el tratamiento con progestacionales combinados.

## 5 RESUMEN DE SUS INDICACIONES Y USOS

5.1 *Irregularidades Menstruales*: Como se ha mencionado ya, por el efecto secundario de disminuir la cantidad del sangrado, menometrorragias de origen funcional pueden ser controladas con dosis de 5 a 40 mgm. (4) Rock piensa que menstruaciones excesivas en cantidad o prolongadas en tiempo se mejoran en el 75% de los casos (23).

Las oligomenorreas pueden ser tratadas con progestacionales, también, ya que con ellos se puede lograr un sangrado cíclico con intervalos más cortos.

Si bien éste es en gran parte un tratamiento puramente sintomático,

por la frenación de la hipófisis y el reposo del árbol hipofiso-ovárico que ellos producen, los progestacionales llegan a constituir muchas veces un tratamiento causal en la misma forma de la medicación cíclica estrogénico-progesterona preconizada por Hamblen hace ya largo tiempo.

5.2 *Amenorreas*: Lo que acabamos de mencionar se aplica aquí también. Para no citar sino una serie, 18 de 29 pacientes bien controladas que padecían de severa amenorrea lograron mejoría o curación (4). Su uso en amenorreas se aplica también a aquellos casos en que es necesario demostrar la

presencia de un endometrio, o bien en aquellos otros de amenorreas irreductibles en que se resuelve hacer un tratamiento sintomático por largo tiempo.

**5.3 Aplazamiento de la Menstruación:** Las modalidades de la vida moderna ocasionan que sea perfectamente justificable postergar la regla de una mujer y que ella lo exija, por la incomodidad que el sangrado puede representar en fechas específicas inaplazables: Fecha de matrimonio fijada con gran anticipación. Fechas de concursos deportivos. Cortos días de licencia del marido. O simplemente días de vacaciones que serían echados a perder con una menstruación.

El empleo de los progestacionales, a dosis usuales, a veces con pequeñas dosis progresivas, permite el aplazamiento de la menstruación, siempre y cuando que se comience con algunos días de anticipación y que se tenga el cuidado de regularizar a la mujer en los ciclos posteriores.

**5.4 Dismenorrea:** La supresión de la ovulación con estrógenos para tratar el dolor menstrual, fueron los trabajos pioneros de Wilson y Sturgis en 1940 (23). Con los progestacionales combinados se obtiene el mismo efecto y por ello la mayoría de las dismorreas son de su recurso. Recordemos que se ha escrito que cuando una dismenorrea no mejora suprimiendo la ovulación es por que el componente psicológico es tan

marcado que probablemente va a necesitar la ayuda del psicoterapeuta.

En aquellos casos de dismenorrea severa, de tipo membranosa, por el contrario, la administración cíclica de los progestacionales la mayoría de las veces está contraindicada, ya que la formación de moldes deciduales se agrava. Si se resuelve por su empleo debe hacerse a la manera del pseudo-embarazo, con la supresión continua de ovulación y de menstruación por varios meses sucesivos.

**5.5 Esterilidad:** Cuando se decide practicar un tratamiento para obtener el fenómeno de rebote, o para corregir los raros defectos luteales, el empleo de los progestacionales puede ser de alguna ayuda en el tratamiento de la Esterilidad.

**5.6 Tensión Premenstrual: 5.7 Displasias mamarias o Hipertrofias:** Su uso en estas indicaciones es bastante discutido. En tanto que algunos autores son decididos partidarios y hasta creen haber hecho regresar o estancar displasias mamarias, aún con adenofibromas formados, otros piensan que los progestacionales pueden estar contraindicados. El empleo de progestacionales puros derivados del pregnano del tipo de la provera, parece tener mejor acción y ha sido aconsejado al igual en aquellos casos raros de hipertrofias mamarias unilaterales (2).

**5.8 Climacterio:** Es aceptado hoy día que la frecuencia de accidentes coronarios, anginas de pecho,

arteriosclerosis y otros fenómenos degenerativos, es menor en el sexo femenino que en el masculino. Y es menor también en la mujer durante la vida sexual activa que en la época post-menopásica. Se atribuye también esta diferente frecuencia a la acción benéfica del nivel de estrógenos circulantes en las mujeres cuyos ovarios estén funcionando. Por otra parte sabido es que la mujer atribuye, por decirlo así, un cierto "status" de femineidad a la menstruación. La menstruación por sí sola, es para muchas de ellas expresión de juventud y algunas se sienten demeritadas en sus características femeninas cuando notan que la regla se hace escasa o ausente.

Basadas en estas dos consideraciones anteriores, existen escuelas que preconizan el mantener a la mujer menstruando artificialmente, aun en los años post-menopáusicos hasta que muera. Kupperman ha sido uno de los abanderados de estas ideas (2). Si bien es cierto que remotamente pueden existir peligros de desarrollo de neoplasias. A las dosis usuales, en mujeres bien controladas y con citologías periódicas y exámenes rutinarios, las desventajas de estos peligros contrabalanceadas con las ventajas que este tratamiento de esta índole puede ofrecer a la mujer son despreciables.

Los progestacionales combinados se adaptan muy bien a este tipo de tratamiento pues, además de que su contenido estrogénico mejora el molesto complejo sintomatológico de

sofocos, etc., es posible con ellos continuar produciendo un sangrado cíclico hasta que se quiera.

5.9 *Endometriosis*: Clásicamente se admite que el embarazo al mantener las lesiones endometriósicas, quiescentes sin sangrar las mejora y en ocasiones las hace desaparecer. Este mismo tren de ideas originó el llamado tratamiento de pseudoembarazo en el cual la mujer es llevada, a base de progestacionales dados a dosis progresivas, a una amenorrea permanente. De tal modo, que de la misma manera que se obtiene una pseudo-atrofia de la mucosa endometrial tónica, se logre una regresión casi completa o completa de los focos ectópicos.

Este tipo de tratamiento al que en un comienzo se le atribuyeron curaciones casi milagrosas, ha sido puesto en su justa luz a través del tiempo. La práctica ha demostrado que: si ciertamente con él se logra permitirle una vida confortable y asintomática a mujeres que previamente vivían en estado de miseria, con dismenorreas, disquesias o dolores intensos; la curación total o completa regresión de las lesiones después de un tiempo suspendida la droga, sólo se obtiene en un porcentaje de los casos, sobretodo si ellos han sido de severidad suficiente como para indicar el pseudoembarazo. El embarazo real actúa en forma similar y sólo logra hacer desaparecer un cierto número de lesiones. Ilustrativo de este aspecto fue el caso de una mujer joven, con

un foco endometriósico del fondo del saco vaginal posterior, visible y controlable a la simple especuloscopia y en la que habiendo quedado embarazada la lesión pareció regresar completamente. Un año después de su parto, la lesión había reaparecido y crecido al mismo o mayor tamaño del que tenía antes de su gestación.

He creído interesante presentar muy resumidamente dos historias de la serie de pseudo-embarazos, una de hace 5 años y otra reciente que esquematizan gráficamente la mejoría, las dosis a las cuales es necesario a veces llegar a la evolución, sobre todo de aquellos casos con focos recto-intestinales o en el Douglas cuya sintomatología puede hacer invivible la existencia de una paciente.

N. G. 31 años - Menarquia: 13. Ciclos: 28 x 3. Matrimonio a los 22 años. Parto único a los 23. Esterilidad posterior. Dolor en el recto y dismenorrea que se exagera progresivamente y al examen masa irregular en el Douglas con partes duras y blandas. Tratamiento sintomático médico. En abril 4 de 1961, laparotomía que muestra numerosos focos endometriósicos en fondo de saco vesico-uterino y en el Douglas, quistes ováricos endometriósicos de 8 cms. de diámetro, endometriosis del hilio, el recto sigmoides, etc.

Por la intensidad de los síntomas comienza pseudo-embarazo en septiembre 19 de 1961 con medio comprimido de 3 mgm. de primoluton.

Único progestacional a nuestro alcance en ese tiempo que fue aumentando progresivamente cada vez que presentaba alguna pequeña mancha, hasta que en enero de 1962 tomaba 18 comprimidos diarios y en septiembre de 1962 cuando terminó el pseudo-embarazo, 20 comprimidos al día.

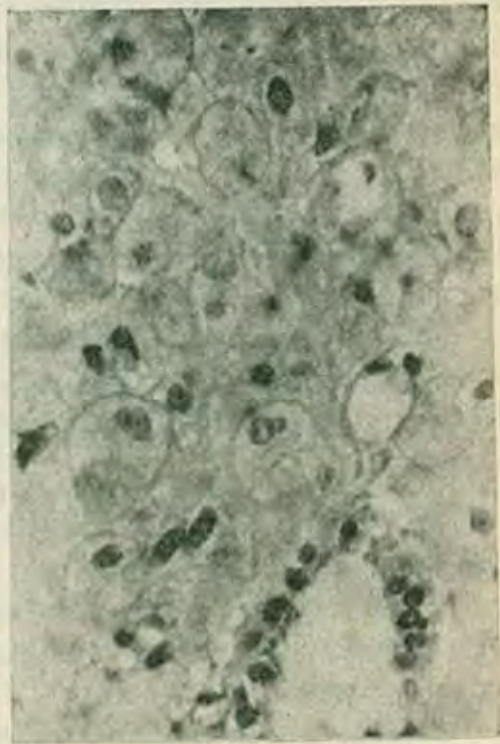
La paciente mejoró durante el tratamiento, regresó a su trabajo y sus actividades usuales. A pesar de las altas dosis como efectos secundarios sólo hubo: ligeras náuseas, engordó 7 kilos, ninguna diferencia en líbido, los senos disminuyeron, no hubo aumento de vello ni crecimiento del clítoris pero sí algo de acné. Antes de terminar el tratamiento tenía los siguientes exámenes: Pregnandiol: 4,2 mgm. en 24 horas FHS: positivo para 6,6 U. R.: 17 - hidrocorticoesteroides: 3,8 mgm. en 24 horas.

Las microfotografías adjuntas muestran el aspecto de las biopsias endometriales tomadas a esta paciente en la mitad y al final del año de pseudo-embarazo.

Después de la suspensión del tratamiento resumió menstruación regularmente con ciclos 28 x 4, el dolor mejoró por largo tiempo pero en octubre de 1963, volvía a aparecer ya el empastamiento del Douglas, aunque la dismenorrea, la dispareunia y la disquesia no se habían reiniciado.

H. C. - 42 años - Gravida III para I. Por intensa dismenorrea y disquesia y gran induración del tabique recto-vaginal con engrosamiento notorio del Douglas, se comienza un pseudo-embarazo en abril de 1966, con medroxi-progesterona a dosis progresivas. Mejora completamente de su sintomatología. Seis meses después a pesar de la mejoría clínica y de estar tomando una dosis de 20 mgm. diarios, el engrosamiento del tabique recto-vaginal permanece notorio. Como existía fibromatosis y adenomiomas concomitantes se resuelve intervenir.

Las fotografías adjuntas muestran la atrofia endometrial macro y microscópicamente. La induración del Douglas y del tabique recto-vaginal fue confirmada durante la operación, sin modificación y reseca.



Figs. Nos. 1, 2, 3, 4. N. G. Micro-Fotografías del Endometrio, tomadas en la mitad y al año del pseudo-embarazo. Nótese las características del estroma pseudo-decidual y las glándulas exhaustivas.

5.10 *Aborto*: Las dificultades para valorar la efectividad de una terapia contra el aborto han sido consagradas en la literatura médica por razones suficientemente conocidas. Sería redundante hacer una revisión de los numerosos artículos en que la progesterona es preconizada como medicación antiabortiva, así como de aquellos otros en que se imputa su empleo como inoficioso. Lo mismo puede decirse de los otros progestacionales. Así Kupperman (2) en pacientes abortadoras de repetición con 3 o más abortos tratadas con progesterona oral a dosis de 1.000 mgm. diarios encuentra un alto porcentaje de pacientes llevadas a término, a cambio de que en las tratadas con Nor-esteroides el porcentaje es bajo. En cambio en el Congreso latino-americano reunido en Bogotá en 1962 Murray (31) favorece los nor-esteroides como el tratamiento fácil y benéfico del aborto. Y así se pudiera seguir presentando infinidad de los dos aspectos. Personalmente cuando la usamos, nos inclinamos más hacia la progesterona. El peligro de virilización del feto ha sido comentado en líneas anteriores.

5.11 *Carcinoma Uterino*: Kelley y Baker (24) informaron regresión en 6 de 22 pacientes de carcinoma metastásico endometrial expuestas a terapia progestacional. Varga y Henriksen (5) usando 17-alfa-caproato de hidroxiprogesterona en dosis que variaron de 1.250 mgm. a 5.000 mgm. intramusculares semanalmente, encontraron mejoría de pacien-

tes con cáncer endometrial. En 13 casos de tumor primario hubo disminución del tamaño del útero, del sangrado y del flujo mal oliente. A la intervención estos úteros mostraron modificaciones histológicas hacia una conversión secretora o adenocantomatosa del tumor, y en uno, no había tumor residual. Posteriormente, estos autores han mostrado el efecto local de implantes de progestacionales dentro del endometrio mismo.

Hemos tratado algunas pocas pacientes de Carcinoma Endometrial metastásico con progestacionales con buena paliación y supervivencias de varios años, pero sin haber demostrado en ninguna una curación completa.

Así como en el Carcinoma Endometrial los progestacionales han probado ser benéficos. En cambio, en lo que se refiere al Carcinoma del Cervix Uterino, el consenso de las pocas experiencias existentes es que su efectividad en la mejoría del tumor es nula. Hace algún tiempo en un grupo de experiencias clínicas hechas en el Instituto Nacional de Cancerología, que nunca concluimos por falta de suministro de la droga, tratamos unas veinte pacientes con Carcinoma de Cervix en estados muy avanzados, declaradas intratables previamente por la junta médica que las vio. Los resultados por lo inconcluso de la experiencia no pueden ser valederos. Sin embargo, aunque las biopsias de control no mostraban ningún cambio, las pa-

cientes subjetivamente se sentían mejor, probablemente por el efecto anabólico de los esteroides y psicológico del tratamiento. La droga usada fue la 6-cloro-dehidro-17-alfa-acetoxiprogesterona y las dosis, a veces enormes, 80 y 100 mgm. diarios prolongados por tres y más meses nos mostraron la magnífica tolerancia y poca toxicidad del producto. Interesante anotar que dos de las pacientes después de suspendido el producto, desmejoraron a ojos vistos y a los 20 y 35 días hicieron hemorragias de tal intensidad que rápidamente las hicieron sucumbir antes de que pudieran ser trasladadas al Hospital.

### 5.13 Inhibición de la ovulación y anticoncepción:

Las experiencias de Pincus, Rock y García hace ya una década en Haití y Puerto Rico (13) son hoy día historia clásica, como que constituyeron las primeras experiencias de anticoncepción en masa, en una comunidad.

Desde entonces son innumerables los trabajos aparecidos y que continúan publicándose corroborando la eficacia de la anticoncepción oral, con diferentes productos, en diversos países y con distintas dosis y el revisarlos sería interminable. Para no mencionar sino uno: el uso del Lynestrol en 13 países por 49 investigadores, en 2.061 mujeres, por 9.496 ciclos, cuya duración varió entre uno y veinte ciclos y en el que en ninguna de las mujeres que siguieron instrucciones ocurrió embarazo (9). Teóricamente la efectividad de los progestacionales parece ser pues de un ciento por ciento. No obstante mencionemos que la efectividad teórica es una. Otra es la efectividad en uso, que se relaciona con los resultados obtenidos sobre un grupo global de mujeres y otra la efectividad demográfica relacionada con los resultados en una población total a través de un tiempo determinado. Los cuadros siguientes reproducidos de Pincus (13) y de Tietze (38) son mucho más dicentes que cualquier descripción.

### EMBARAZOS SEGUN PILDORAS OLVIDADAS (San Juan)

No. de píldoras olvidadas	Dosis mg./día	No. de mujeres años	Tasa embarazo	
			No. de embarazos	% mujeres años
0	2.5	411	1*	2.0
	5.0	1685	4	0.2
	10.0	685	4	0.6
1-5	2.5	77	0	0.0
	5.0	154	4	2.6
	10.0	95	3	3.2
6-19	2.5	6	4	66.7
	5.0	19	8	42.1
	10.0	31	10	32.3

\* La paciente toma ½ tableta (1,25 mg. día)  
C. R. García y G. Pincus.  
J. Int. Fertil. IX 95 N° 1 Jan/64 (13).

## EMBARAZOS ACCIDENTALES Y TASA DE FALLAS POR 100 AÑOS (MUJER) DE USO

Método Autor(es)	Año de Publicación	Sitio del Estudio	Número de Parejas	Total de meses de Uso	Embarazos de Accidentales.	Tasa de Falla
<i>Contraceptivo Oral</i>						
Goldzieher <i>et al.</i>	1962	San Antonio	210	6,139	—	0.0
Watts & Diddle	1962	Knoville	214	3,050	1	0.4
Goldzieher <i>et al.</i>	1963	Mexico City, San Antonio, Columbus	938	6,314	3	0.6
Mears	1962	Great Britain	557	4,151	2	0.6
Rice-Wray <i>et al.</i>	1962	Mexico City	364	6,062	3	0.6
Satterthwaite & Gamble	1962	Puerto Rico	838	15,150	13	1.1
Tyler <i>et al.</i>	1961	Los Angeles	570	7,194	6	1.1
Pincus	1961	Puerto Rico & Haití	1,500	25,421	33	1.7
Mears	1963	Great Britain	183	1,457	2	1.8

C. Tietze, Cuarta Conf. de la Fed. Int. de Planit, de la Familia. San Juan Puerto Rico. Abril/64. (38).

El uso de los progestacionales combinados del 5 al 25 día del ciclo para inhibir la ovulación, se ha visto modificado en los últimos años por la tendencia hacia la forma de terapia llamada "secuencial" o sucesiva en la que se administra los primeros días únicamente entrógeno y sólo durante los últimos cinco a siete días la combinación estrógeno-progestacional. Las ventajas adscritas a este tipo de tratamiento son: menor frecuencia de efectos secundarios, sangrado más cíclico y no disminuído, suponiendo que es un poco más fisiológico, pues remeda en cierta forma el ciclo hormonal normal. Se ha pensado que el número de embarazos accidentales con

la terapia secuencial puede ser ligeramente mayor, sin embargo los resultados de Goldzieher, de Rice-Wray, de Oclander y otros parecen estar dentro de las cifras usuales de fallas de los progestionales combinados. Oclander (40) por ejemplo presenta una proporción de 1,3 embarazos por 100 mujeres/años sobre 6.070 pacientes tratadas durante 82.085 ciclos.

Entre nosotros los dos secuenciales más usados han sido el mestranol-clormadinona (Sequens de Lylly) con cinco días de progestacional combinado y el Nor-ethisteroi- de Mestranol (Frenogest de Hormona) con siete días de progestacional combinado. La idea de este



último es la de que, recordando el programa hecho por Cobb (41) en Lahore de sincronización de la administración de las píldoras con las fases de la luna, es en general más fácil para las mujeres de todo tipo cultural recordar un programa de cuatro semanas. Dos semanas de tabletas de un color, una semana de tabletas de otro color y una semana de descanso, en la cual viene la menstruación. Comenzando siempre en un día fijo de la semana: lunes o martes, etc., sin preocuparse cual es el quinto día del ciclo, ni en qué momento llegó la regla, etc.

Con este mismo propósito de facilitar la rutinización de la toma de la píldora, disminuyendo los errores que se presenten sobre todo en grupos socio-culturales bajos, cuyas mujeres entienden difícilmente la cuenta del ciclo, hemos empleado también en algunos de los centros de Planeación Familiar, el acetato de nor-ethisterona y ethynil-estradiol (Gynovlar de Schering) al cual se le han agregado siete tabletas placebo iguales. De tal modo que la paciente toma todos las noches una tableta, sin descansar y sin hacer cuentas de cuándo es determinado día del ciclo. El sangrado se produce durante los días del placebo.

Finalmente por las perspectivas del futuro debe hacerse mención de las posibilidades que tienen ciertos progestacionales inyectables de producir una acción anticonceptiva de larga duración tanto en el hombre como en la mujer. Así la medroxiprogesterona (provera) dada en una

sola inyección de 1.000 mgm. intramuscularmente disminuye significativamente tanto el número como la motilidad de los espermatozoides. Y en la mujer, las experiencias de Zañartu (29), de Coutinho (28), de Rice-Wray (41) y de Harnecker señalan, cómo es factible hacer la mujer infertil con una sola inyección por períodos de 3,6 meses o un año. Una sola inyección de 150 mgm. de medroxiprogesterona produce anticoncepción por más de tres meses. De acuerdo con Zañartu las dosis y los intervalos más efectivos parecen ser de 500 mgm. cada seis meses y el efecto inhibitorio de una sola inyección de depo-medroxiprogesterona llega, disminuyendo paulatinamente hasta los 10 meses. La desventaja de este tipo de tratamiento estriba en que, o bien la mujer permanece en amenorrea, o bien presenta manchas o sangrado completamente irregular. Es obvio que cualquiera de estos trastornos los acepta una paciente por un corto tiempo, pero no en forma permanente. Por este motivo se ha combinado la depo-medroxiprogesterona con poliestradiol y otros estrógenos sin tener éxito en el propósito de regular el sangrado. Nuestra sugerencia, apenas sí esbozada, ha sido la de cubrir a la mujer con una inyección intramuscular semianual de 500 mgm. de depo-medroxiprogesterona y agregarle mensualmente, cinco a siete días antes de la época en que debiera menstruar, una sola tableta de estrógenos en suficiente dosis para que su privación produzca un sangrado.

## BIBLIOGRAFIA

1. R. I. DORFMAN. Steroid Hormones in Gynecology Obstetrical and Gynecological Survey. 18: N° 1. p. 65, febrero 1963.
2. H. S. KUPPERMAN. Human Endocrinology. 1: p. 406, F. A. Davis Publ. Fil.
3. H. DOMINGUEZ. Clinical Evaluation of New Oral Progestin. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 84: p. 1478 diciembre 1962.
4. EDUARD EICHNER. Clinical Uses of 17-x-Hydroxy-6x Methylprogesterone Acetate in Gynecology and Obstetric Practic. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 86: p. 171, mayo 15, 1963.
5. N. E. BORGLIN. Inhibitory Effect of Lynestrenol and Lyndiol on Human Ovarion Function. Int. J. of Fertility. 9: p. I. 17 (January-March) 1964.
6. J. LANWERYNS, J. FERIN. Effects on The Ovary of prolonged Administration of Lynestrenol: A. Histological Study. Int. J. of Fertility 9: p. 35, (Jan-March) 1964.
7. J. FERIN et al. Ovarian Inhibition During Lactation. Int. J. of Fertility. 9: p. 41, (Jan-March) 1964.
8. H. BREHOM. Circulation, Blood Coagulation, and Clinical Observations During Hormonal Suppression of Ovulation. Int. J. of Fertility. 9: p. 45, (Jan-March) 1964.
9. H. KOPERA et al. Critical Evaluation of Clinical Data on Lyndiol. Int. J. of Fertility. 9: p. 69, (Jan-March) 1964.
10. J. NEVINNY and STICKEL. Inhibition of Ovulation Determined By Estimation of Pregnenolone Excretion. Int. J. of Fertility. 9: p. 57, (Jan-March) 1964.
11. N. C. N. JACKSON, and R. LYNN. Optimum Dossage for Estrogen Progestogen Balance to Inhibit Ovulation. Int. J. of Fertility. 9: p. 75, (Jan-March) 1964.
12. R. KAISER. The Inhibition of Ovulation With Oral Progestative Substances. Int. J. of Fertility. 9: p. 87, (Jan-March) 1964.
13. C. R. GARCIA and G. PINCUS. Ovulation Inhibition by Progestin Estrogen Combination. Int. J. of Fertility 9: p. 95, (Jan-March) 1964.
14. L. I. S. WAAB. A Field Trial With Lyndiol and Conovid. Int. J. of Fertility. 9: N° 1, p. 107, (Jan-March) 1964.
15. R. VANEK. Ovarian Inhibition With Ethynodiol-Acetato. Int. J. of Fertility. 9: N° 1, p. 127, (Jan-March) 1964.
16. F. FUCHS et al. Studies on Pituitary, Adrenocotical and Ovarian Function During Treatment With Medroxi Progesterone Acetate. Int. J. of Fertility. 9: N° 1, p. 147, (Jan-March) 1964.
17. H. C. WALSER et al. Effects of Prolonged Administration of Progestins on the Endometrium and the Function of the Pituitary Thyroid and Adrenal Glands. Int. J. of Fertility. 9: N° 1, p. 189, (Jan-March) 1964.
18. J. ZAÑARTU. Effect of Synthetic oral Gestagens on Cervical Mucus and Sperm Penetration. Int. J. of Fertility 9: N° 1, p. 225, (Jan-March) 1964.
19. J. BUCHOLA. The Influence of Gestagens on the Urinary Excretion of Gonadotropins. Estrogens and Pregnenediol in Women in the post-menopause and During the Menstrual Cycle. 9: N° 1, p. 231, (Jan-March) 1964.
20. A. DUARTE et al. Progestogenos. Rev. Col. Obst. y Ginecol. 14: N° 6. p. 569, diciembre 1963.
21. C. R. GARCIA y G. PINCUS. Clinical Considerations of Oral Hormonal Control of Human Fertility. Clin. Obst. and Gynec. 7: N° 3, p. 844, septiembre 1964.
22. J. T. GONZALEZ-GUTIERREZ. Fibromatosis Uterina. Symposium sobre Luter. Syntex S. A. México.
23. R. B. GREENBLATT. Antiovolatory Drugs and Indications for their Use. Med. Clin. of N. A. 45: N° 4, p. 073, julio 1961.

24. R. KELLEY et al. Progestational Agents in the Treatment of Carcinoma of the Endometrium. *New Eng. J. of Med.* **264**: p. 261, 1961.
25. A. VARGA y E. HENRIKSEN. Clinical and Histopathologic Evaluation of the Effect of 17-ALPHA. Hydroxiprogesterone 17-N-Caproato on Endometrial Carcinoma. *Obst. Gynec.* **18**: N° 6, p. 658, diciembre 1961.
26. J. LORAINÉ. The Effect of Anti-Ovulatory compounds on Hormone Excretion. *Int. J. of Fertility.* **9**: N° 1, p. 155, (Jan-March) 1964.
27. J. C. COBB et al. Oral Contraceptive Program Synchronized with Moon Phase. *Fertility and Steril.* **17**: N° 4, p. 559, (Jul-Aug) 1966.
28. E. M. COUTINHO et al. Reversible Sterility induced by Medroxyprogesterone Injections. *Fertility and Steril.* **17**: N° 2, p. 261, (Mar-Apr) 1966.
29. J. ZAÑARTU. Long Acting Progestagens in Fertility Control. To be publ.
30. G. R. GARCIA. Clinical Studies on Human Fertility Control. Human Fertility and Population Problems. Ed. R. O. Greep-Schenkman Pub. Co. Inc. Cambridge Mass. 1963.
31. E. G. MURRAY et al. Acción de Nor-esteroides en la Amenaza de Aborto. Memorias del IV Congreso Latinoamericano de Obst. y Ginec. (Jul 22/62) Ed. Lerner, Bogotá.
32. G. I. M. SWYER y V. LITTLE. Absence of Hepatic Impairment in Long-term Oral Contraceptive Users. *Brit. Med. J. V. I.* p. 1412, (May) 1965.
33. K. E. THULIN y J. NERMARK. Seven Cases of Jaundice in Women taking an Oral Contraceptive, Anovlar. *Brit. Med. J. V. I.* p. 584, (March) 1966.
34. U. LARSSON y COHN. Oral Contraception and Liver-function Test. *Brit. Med. J. V. I.* p. 1414, (May) 1965.
35. A. EISALO et al. Liver-function Tests during Intake of Contraceptive Tablets in premenopausal Women. *Brit. Med. J. V. I.* p. 1416, (May) 1965.
36. J. FERIN. Les Progestatifs de Synthèse comme Inhibiteurs de l'Ovulation ou de la Conception. *La Contraception Masson et Cie Ed. Paris* 1963.
37. E. T. TYLER. Current Status of Oral Contraception. *J. A. M. A.* **187**: N° 8, p. 562, febrero 1964.
38. C. TIETZE. Eficacia Real de los Métodos Contraceptivos. Cuarta Conf. de la Fed. Int. de Planif. de la Familia San Juan, Pto. Rico., abril 1964.
39. M. E. PANIAGUA. Progestinas Orales. Cuarta Conf. de la Fed. Int. de Planif. de la Familia. San Juan, Pto. Rico., abril 1964.
40. G. OCLANDER. Ciclos Anovulatorios mediante el tratamiento Secuencial. *Semana Médica.* **127**: Año LXXII. N° 8.
41. E. RICE-WRAY. Ovulation Inhibition with long-acting Injectable Steroids. A preliminary report. Sexto Congreso Panamericano de Endocrinología. México, octubre 10, 1965.