

PROGESTOGENOS

Doctores **Alberto Duarte Contreras *** y **Ramiro Zúñiga Gamboa ****

I. *Definición*

Son esteroides con 21 átomos de carbono, capaces de producir la reacción progestacional, pseudoprogestacional o pseudogravídica en los mamíferos (1).

II. *Clasificación*

Se dividen en dos grupos:

- A) Naturales
- B) Sintéticos

A) *Naturales*

Los naturales son hormonas de 21 átomos de carbono poseen el ciclo Pentano Fenantreno con un radical metílico en el carbón 10 y otro en el carbón 13 y que añaden una cadena lateral de dos carbonos a nivel del carbono 17, como sucede con la progesterona, la pregneninolona, la 11 dehidroprogesterona y la 17 hidroxipro-gesterona.

Existen además otras hormonas naturales, como la desoxicorticosterona y los andrógenos, que sin tener las características químicas de la progesterona,

producen acción progestacional, aunque más débil (2), (3).

Creemos que la acción progestacional de estas dos últimas sustancias se deba a mecanismos enzimáticos que transformarían estos compuestos en productos de degradación, idénticos a los de la progesterona; así por ejemplo la desoxicorticosterona se elimina en parte como pregnanetriol que es un metabolito de la progesterona (4).

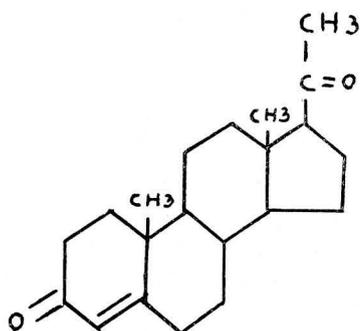
B) *Sintéticos*

Alentados con los últimos progresos de la química de los esteroides, iniciaron los investigadores en 1944 la búsqueda de los agentes progestacionales que estuviesen exentos de los inconvenientes de la progesterona; y es así como lograron obtener muchas sustancias de actividad progestacional que ya han sido caracterizadas biológicamente a la luz de los últimos conocimientos de la fisiología endocrina.

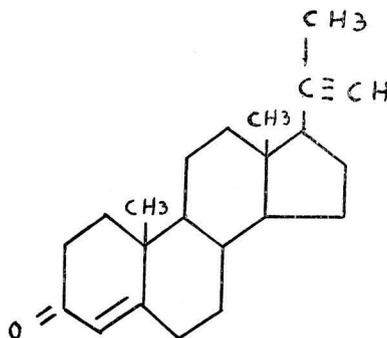
El avance de mayor importancia en el campo de la química, fue la síntesis de los derivados 19 NOR, es decir, de

* Médico Jefe del Departamento de Obstetricia y Ginecología del Hospital San Juan de Dios de Cúcuta.

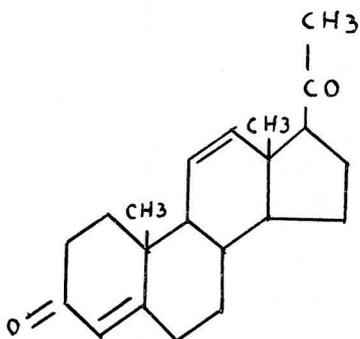
** Médico Adjunto del Servicio de Ginecología del Hospital de San Juan de Dios de Cúcuta.



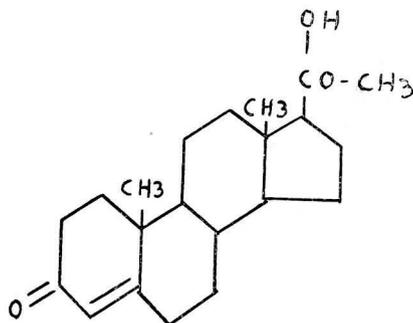
Progesterona.-



Pregneninolona.-



11 dehidroprogesterona.-



17 hidroxiprogesterona.-

Figura 1.

los resultantes de la eliminación del grupo metilo 19 de la progesterona o de la etinil testosterona, obteniendo sustancias de mayor potencia, en cuanto a actividad biológica se refiere, ya sean administradas por vía parenteral o por vía oral.

La sigla NOR proviene de la primera letra de las palabras alemanas Nitrogen Ohne Radical que significan sin radical nitrogenado y que por extensión se aplica a aquellas sustancias a

las cuales se priva de un radical metilo (35).

Se han utilizado como núcleos fundamentales el estrano, el androstano y el pregnano.

Mencionaremos la *noretisterona*, de gran actividad por vía oral. Se deriva del androstano (Metalutín-Norlutín).

El *Alilestrenol* cuya potencia es la mitad de la metisterona. Es un derivado del estrano (Gestanón).

Y el *Noretinodrel*; es un isómero de la noretisterona que resulta de cambiar el doble enlace 4-5 a 5-10, pero cuya actividad es inferior a la del compuesto de origen.

Como derivado del pregnano citaremos la *norprogesterona* que es la 19 NOR 17 alfa pregnano que se diferencia de la progesterona por la falta del grupo metilo 19 y por la inversión de la disposición espacial en el átomo del carbono 17.

En la búsqueda de progestógenos en máxima especificidad en su acción se estudiaron los derivados de la proges-

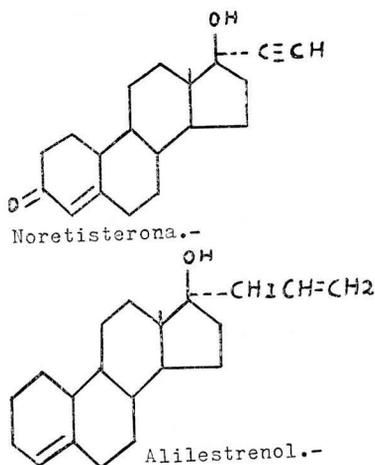


Figura 2.

terona. El descubrimiento de los efectos de *hidroxilación* y *esterificación* de esta substancia abrió un nuevo camino en la síntesis de compuestos progestacionales activos por vía oral (86), (87).

Al *hidrolizar* la progesterona en el carbono 17 se obtienen la 17 alfa hidroxiprogesterona, cuya actividad bio-

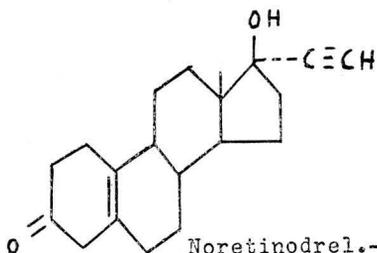


Figura 3.

lógica es alrededor de la centésima parte de la progesterona.

Pero al *esterificar* la 17 alfa hidroxiprogesterona, obtenemos otras substancias con mayor potencia y de efecto más persistente como la 17 alfa acetoxi progesterona que resulta de la esterificación del grupo hidroxilo del carbono 17 que no aparece ya libre sino en forma de acetato. Es dos veces más activa por vía oral que la etisterona.

De idéntica manera se obtienen otros compuestos con propiedades similares como el Enantato y el capronato.

Este proceso de esterificación también se puede realizar a partir de los compuestos del grupo 19 NOR, como por ejemplo el *acetato de noretisterona*

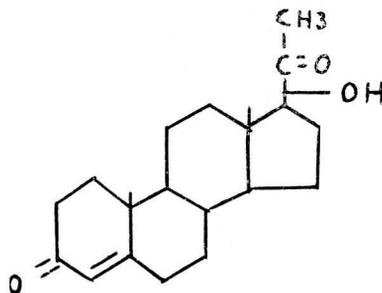


Figura 4. 17 alfa hidroxiprogesterona.

que resulta del cambio del radical OH por el radical acetato (Primolut NOR).

Si en lugar de esterificar la 17 alfa hidroxyprogesterona, introducimos una *cadena lateral adicional*, como por

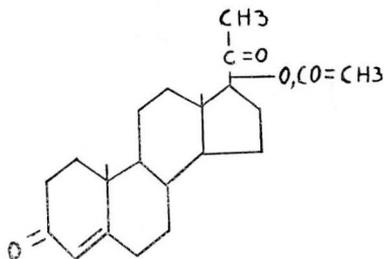


Figura 5. 17 alfa acetoxy progesterona.

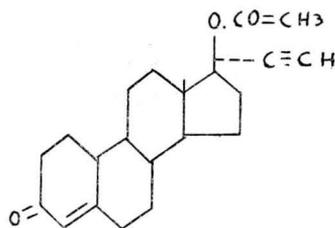
ejemplo un grupo metilo en el carbón 6, obtendremos la *medroxi progesterona*, entrando así en una nueva etapa de la química de los progestógenos, al encontrar compuestos más activos por vía oral.

Si esterificamos la medroxiprogesterona substituyendo la función OH del carbono 17 por un radical acetato, obtendremos el *acetato de medroxiprogesterona* (Provera) que es por vía oral entre 60 y 75 veces más potente que la 17 alfa acetoxy progesterona.

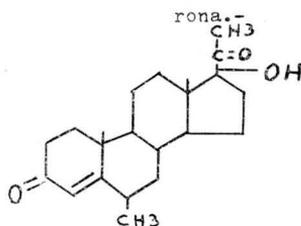
Finalmente, y como avance reciente en la química de estos esteroides, Ringold y colaboradores (6) han introducido los halógenos como *cadenas laterales adicionales* en el carbón 6 a compuestos derivados del pregnano después de hidrolizarlos y esterificarlos. Se obtienen así compuestos de actividad muy superior como el 6 cloro 6 dehidro 17 alfa acetoxy progesterona o *clormadisona* llamado Lutoral en el campo ex-

perimental. Este compuesto es un polvo cristalino, blanco, cremoso, inodoro, insoluble en el agua, de sabor ligeramente amargo.

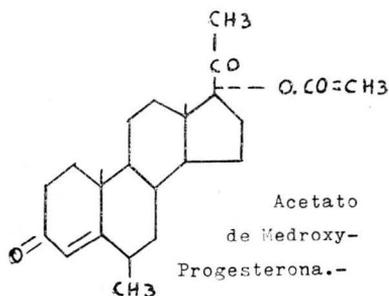
Como se ve, difiere de la progesterona por tener un grupo acetoxi en el carbono 17 que le confiere actividad por vía oral; un átomo de cloro en el carbono 6 que aumenta unas 35 veces la potencia progestacional de la acetoxyprogesterona y suprime la actividad androgénica; un doble enlace delta entre los carbonos 6-7 que en los progestó-



Acetato de Noretiste

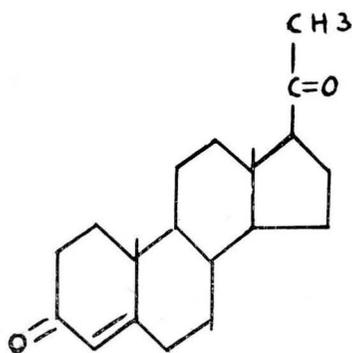


MEDROXIPROGESTERONA.

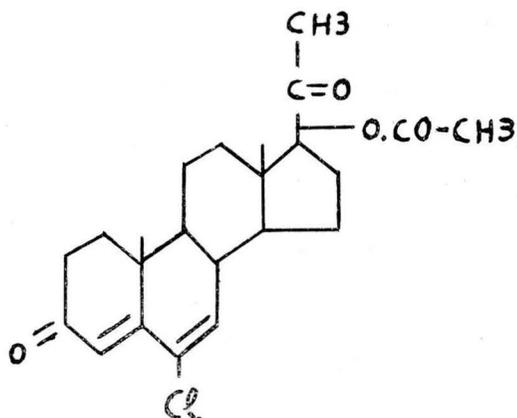


Acetato
de Medroxy-
Progesterona.-

Figura 6.



Progesterona.



6 cloro 6 dehidro 17 alfa acetoxi progesterona.

Figura 7.

genos puede compararse por su importancia con el doble enlace 1-12 de los corticosteroides y que aumenta alrededor de diez veces la actividad progestacional de la substancia sin influir sobre los demás efectos.

En consecuencia, el 6 cloro 6 dehidro 17 alfa acetoxi progesterona administrado por vía oral tiene 350 veces la potencia de la acetoxiprogesterona y unas diez mil veces la de la progesterona.

La obtención de otros productos por *metilación* del carbono 6 o la adición en este mismo carbono de otros *halógenos* como el flúor o el bromo, lo mismo que la introducción de dobles enlaces entre otros carbonos, no resultan tan activos como cuando se utiliza el *cloro* como *cadena lateral adicional* en el carbón 6 y al mismo tiempo se hace un doble enlace entre los carbonos 6-7 (5).

En la actualidad se están introduciendo en la farmacopea productos com-

puestos de los progestógenos puros que acabamos de estudiar más estrógenos, como el acetato de noretisterona más etinilestradiol, (anovlar) el noretinodrel más 3 metil éter del etinil estradiol, (Enavit) el lil estrenol más metoxi etinil estradiol (Lindiol) el capronato de oxiprogesterona más benzoato de estradiol (Primosiston), el 6 cloro, 6 dehidro, 17 alfa acetoxi progesterona más metil éter del etinil estradiol (Lutoral compuesto) entre otros. También se han introducido combinaciones orales de propestógenos con estrógenos y andrógenos como el etinilestradiol con anhidro hidroxiprogesterona y metiltestosterona. (Trinestiril).

Por ser la clormadinona o 6 cloro, 6 dehidro, 17 alfa acetoxi progesterona el producto más recientemente sintetizado, el más potente por vía oral y el de mayor especificidad de acción entre los conocidos hasta hoy, lo hemos utilizado casi con exclusividad en las experiencias que presentamos en este trabajo.

En el siguiente cuadro hacemos un esquema de la formación de los progestógenos sintéticos a partir de la progesterona y de la etinil testosterona.

III. *Metabolismo*

La principal fuente de producción de la progesterona es el Cuerpo Amarillo; en menor proporción se forma en el

fóliculo maduro y en los folículos atresicos.

La placenta y las glándulas suprarrenales son las fuentes extraováricas del suministro de progesterona.

Para el estudio de su absorción, mecanismo de acción y eliminación se ha empleado la progesterona marcada, o sea con el carbono 14 radiactivo, ad-

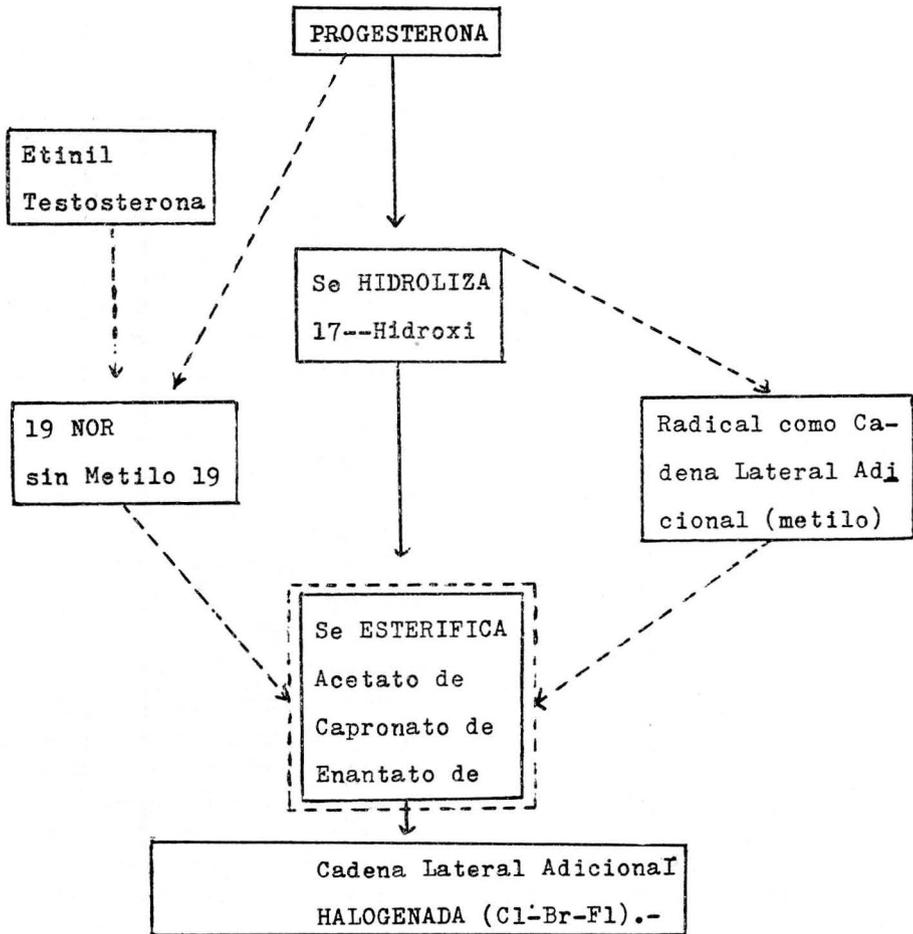


Figura 8.

ministrada por vía oral a mujeres embarazadas; se examina luego la distribución y excreción de la radioactividad en el organismo. Estas experiencias hechas en Alemania por Plotz (10) se han efectuado en embarazadas a quienes se les va a practicar la interrupción de la gestación por cáncer del cuello uterino.

Para su transporte por la sangre la Progesterona se une principalmente a la albúmina sérica; se desconoce el mecanismo de esta unión, si bien parece ser muy lábil.

La mayor cantidad de progesterona producida o administrada se fija rápidamente en el organismo y no se encuentra, como podríamos pensarlo, en el torrente circulatorio. Sabemos que las cantidades de progesterona producidas en la segunda mitad del embarazo, en 24 horas fluctúan entre 190 y 280 miligramos, encontrándose en el torrente circulatorio sólo unas 14 gamas por 100 cc de plasma, o sea la doscienta cincuenta parte aproximadamente de la progesterona producida.

Después de la inyección intramuscular de progesterona radioactiva se consigue en el torrente circulatorio dentro de las primeras 24 horas un valor máximo, pero que nunca sobrepasa al 1.3% de la dosis administrada.

Veinticinco minutos después de la inyección intravenosa se encuentra solamente un 2% en su forma original y menos de un 6% unida a la albúmina sérica. Por lo tanto, no cabe duda, de que la progesterona endógena y exógena proporcionada a la corriente sanguínea circula durante un breve lapso.

La mayor parte de la progesterona del plasma se difunde por los tejidos; una porción más reducida se inactiva en el hígado y se excreta a través de los riñones, hígado y pulmón. Después de tres horas de la administración por vía venosa de progesterona marcada se mide su eliminación y se encuentra que ésta se hace por vía urinaria en un 2.78%, por el aire espirado en un 3% en forma de CO₂ radioactivo, y por el intestino a través de la bilis en un 5%; es decir: en tres horas no se elimina más que un 10.78% de la progesterona radioactiva y a pesar de ello en el torrente circulatorio sólo existe al mismo tiempo un 4% de la dosis administrada; así pues más de un 80% de la progesterona pasa a los tejidos en un tiempo de tres horas. Una milésima parte de la progesterona marcada se encuentra en las capas superficiales de la piel.

La distribución de la progesterona en los tejidos obedece primordialmente a dos factores: primero a su solubilidad preferencial en las grasas, y segundo a su capacidad de unión a las proteínas. De aquí que después de la administración de progesterona marcada se encuentre la mayor y casi total concentración de radioactividad en el tejido graso.

Se desconoce cómo llega la sustancia hormonal activa al lugar de su acción. Después de administrar progesterona radioactiva se han encontrado en el endometrio y miometrio sólo cantidades muy reducidas de radioactividad entre las 24 y las 40 horas después de la inyección, siendo nulos prácticamente sus valores seis días más tarde.

Respecto a la inactividad de la progesterona sabemos que se hace especialmente en el hígado. Los productos metabólicos inactivados se convierten en ésteres hidrosolubles de los ácidos glucurónico y sulfúrico, y así pueden ser excretados. Este proceso tiene también lugar en el hígado de manera preferencial. Por la orina se eliminan selectivamente los ésteres glucurónicos de pregnandiol y pregninolona en una porción que va del 20 al 30% y secundariamente en forma de pregnanetriol. Por las heces se eliminan las mismas sustancias que por la orina al llegar al intestino a través de la bilis. Otra parte de la progesterona por desdoblamiento oxidativo, se transforma en CO₂ y agua, encontrándose en el aire expirado radioactividad después de la administración de progesterona marcada.

Se han hecho también experiencias administrando algunos progestógenos sintéticos marcados en su carbono 14 y se ha observado que la radioactividad en la grasa total del organismo es entonces más reducida que cuando se administra la progesterona marcada; pero en cambio su concentración en los órganos efectores es aproximadamente cinco veces mayor a la que se obtiene con la administración de la misma dosis de progesterona simple (12).

Todas estas experiencias nos demuestran que sólo cantidades reducidas de progesterona llegan al lugar de su acción, o sea al músculo y a la mucosa uterinos.

IV. *Farmacología clínica*

La generalidad de los autores están de acuerdo en que los efectos funcio-

nales de los progestógenos sintéticos en el organismo son similares a los observados con la progesterona (1), (52), (53), (54).

Estamos convencidos de que el progestógeno ideal debe llenar los siguientes requisitos:

1. ser potente por vía oral
2. tener especificidad de acción
3. mantener el embarazo en ausencia de ovarios
4. no tener acción estrogénica ni antiestrogénica
5. no ser andrógeno ni tener acción masculinizante sobre los fetos hembras, ni ser anabólico
6. no poseer acción mineralocorticoide ni glucocorticoide
7. no inhibir la hipófisis; no inhibir la ovulación
8. no tener efecto termogénico, y
9. no ser tóxico.

Existen en la actualidad pruebas clásicas bien definidas y aceptadas que nos permiten estudiar y valorar cada uno de los requisitos anteriormente expuestos.

I. *Potencia por vía oral*

La actividad progestacional de una sustancia se hace en experimentación animal observando el endometrio de conejas; (7) a las hembras jóvenes (prueba de Clauber McPhail), o adultas castradas (prueba de Allen Corner) (8), se les trata previamente con estrógenos y luego se les administra por sonda gástrica el progestógeno de prueba; la actividad progestacional se valo-

ra por la transformación que esta sustancia provoca en el endometrio.

Dorfman y Shipley (9), (13) valoraron la actividad progestacional de algunas sustancias y tomaron como unidad la actividad de la acetoxi progesterona. Estos valores los transcribimos en el siguiente cuadro (14), (15), (16).

Ensayo de la actividad progestacional por el método Glauber-Mc. Phail.

Substancia	Potencia relativa
Acetoxiprogesterona	1
Etisterona	1
Noretinodrel	2.5
Alilestrenol (Gestanon)	5
Noretisterona (Progasteron-Norlutin-Metalutin)	10
Medroxiprogesterona	20
Acetato Noretisterona (Primolut NOR)	35
Medroxiprogesterona acetato (Provera)	75
Clormadinona (Lutorial)	350

La valoración en seres humanos se efectúa de acuerdo con las experiencias de Kaufmann (46), administrando progestógenos previa preparación estrogénica del endometrio, hasta obtener una fase premenstrual (17), (18).

En el cuadro que a continuación transcribimos podemos observar cuál es la dosis mínima necesaria de algunos progestógenos para obtener la transformación endometrial (55).

Substancia	Dosis de transformación en miligramos
Progesterona oleosa (I.M.)	200
Etisterona	2.000 a 3.000
Capronato de 17 alfa oxiprogesterona (Proluton Depot) (I.M.)	250 a 375
19 NOR progesterona	300
Acetato de noretisterona (Primolut NOR)	100 a 150
Metil NOR testosterona (Orgasteron-Norlutin-Metalutin)	150
Acetato de medroxiprogesterona (Provera)	50 a 70
Acetato de etinil NOR Testosterona (Primosiston) (I.M.)	40 a 60
Clormadinona (Lutorial)	15 a 20

Nosotros hemos practicado la Prueba de Kaufmann en diez pacientes menopáusicas con citología de tipo atrófico a quienes administramos primero cinco miligramos de Benzoato de Estradiol cada tercer día hasta completar un total de 25 miligramos, para seguir de ahí en adelante con 2 mgrs diarios de clormadinona con el siguiente resultado:

En 5 pacientes a quienes administramos un total de 16 mgrs de clormadinona, encontramos endometrio de tipo premenstrual; dos biopsias más en pacientes con las mismas dosis mostraron endometrio de tipo progestacional que comparativamente correspondía al día 24 del ciclo.

A tres pacientes administramos 20 mgrs de clormadinona encontrando en todas endometrio de tipo premenstrual.

Veamos los resultados:



Figura 9. H. E. 10 X M. 700.
Endometrio atrófico en paciente de 65 años
antes de recibir progestógenos.



Figura 12. H. E. 10 X M. 932.
Endometrio atrófico en paciente de 63 años
antes de recibir progestógenos.

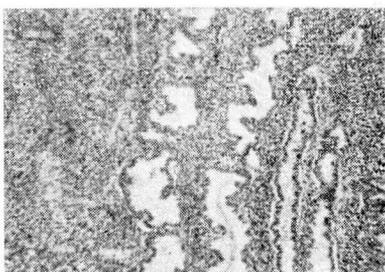


Figura 10. H. E. 10 X M. 700.
La paciente de la figura 1 después de recibir
estrógenos progesterona. Endometrio premen-
strual: nótese la presencia de infiltrado leuco-
citario.

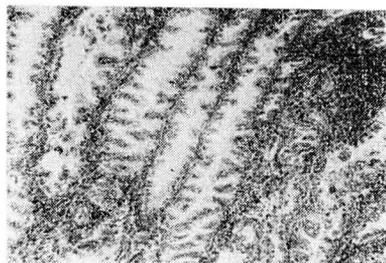


Figura 13. H. E. 10 X M. 932.
La misma paciente de la figura 4. Endometrio
en estado secretorio avanzado (día 24 del ci-
clo), después de administrar estrógenos clor-
mafinona.

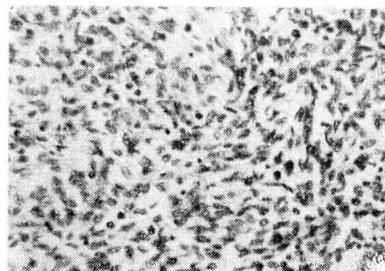


Figura 11. H. E. 43 X M. 700.
Detalle del estroma endometrial de la figura
anterior (Nº 2). Nótese el infiltrado leucocita-
rio y la presencia de frecuentes mitosis.

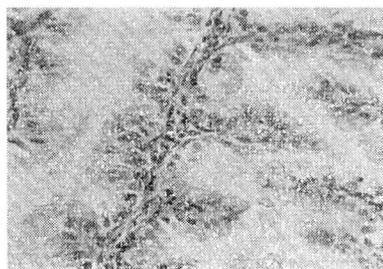


Figura 14. H. E. 43 X M. 932.
Detalle del estado glandular de la figura 5.

2. *Especificidad de acción*

Los progestógenos no sólo provocan la transformación del endometrio sino que desencadenan otros efectos que unas veces son favorables y otras desfavorables. Razón por la cual es necesario efectuar otras pruebas para la caracterización de tales sustancias, a fin de poder determinar la presencia o ausencia de acción estrogénica, androgénica, glucocorticoide, mineralocorticoide, anabólica, inhibición hipofisiaria, efecto termogénico y toxicidad. Si estas pruebas nos resultan negativas, tendremos el progestógeno ideal o de elección.

3. *Mantener el embarazo en ausencia de ovarios*

La prueba del mantenimiento de la gestación en ausencia de ovarios se hace en ratas y conejas a las cuales se practica la castración entre el décimo y el décimocuarto día después del apareamiento. Se administran por sonda gástrica progestógenos de síntesis a dosis fraccionadas durante 24 horas para mantener niveles útiles y mantener la gestación. Según las experiencias de Mc. Ginty (14) el 6 cloro, 6 de hidrógeno, 17 alfa acetoxi progesterona administrado en igual forma, pero en dosis diaria única de 0.25 mgrs por kilo de peso es capaz de sostener el embarazo.

Para nosotros las experiencias de Mc. Ginty y la prueba en sí de sostenimiento de embarazo en ausencia de ovarios tienen un valor muy relativo ya que según las experiencias de Dizfaluz el embarazo se puede mantener al quitar los ovarios sin administración de preparados hormonales (103).

4. *No tener acción estrogénica ni antiestrogénica*

Según las experiencias de Greemblatt (19) se investiga la acción estrogénica y antiestrogénica midiendo la relación entre peso corporal y peso uterino en ratas impúberes a las cuales se les ha administrado previamente un progestógeno por sonda gástrica. Gran número de los progestógenos conocidos llenan este requisito.

En seres humanos se practica esta prueba en mujeres menopáusicas con frotis atróficos a la citología vaginal a quienes se administra el progestógeno a la dosis de transformación endometrial, o mejor aún a dosis superior. Nuestra experiencia al respecto es la siguiente:

Administramos a 12 pacientes menopáusicas en quienes encontramos frotis atróficos a la citología vaginal, una dosis de 30 mgrs de clormadinona y no observamos cambio alguno al estudio histopatológico uterino, después de histerectomía, en su totalidad por prolapso.

En esta forma hemos podido constatar que la clormadinona carece de acción estrogénica; sin embargo, presenta a dosis altas un marcado efecto antiestrogénico, ya que la ingestión por sonda gástrica de 1.300 gamas o ratonas blancas inhiben en un 40% el crecimiento uterino provocado por la administración de 0.4 gamas de estrogénica (20).

Esta propiedad nos da bases para el tratamiento de miomatosis generalizada.

Presentamos a continuación una de nuestras experiencias:



Figura 15. H. E. 10 X. M. 725.

Paciente de 70 años a quien administramos 30 mgrs de Clormadinona. Endometrio atrófico. Nótese el epitelio glandular tan atrófico que la Clormadinona no actuó.

5. *No ser andrógeno ni tener acción masculinizante sobre los fetos hembras, ni ser anabólico*

Aun cuando son muchos los métodos clásicos que existen para establecer si un progestógeno tiene o no efecto androgénico, (estudio del crecimiento de las crestas de pollo, vesículas seminales, próstata, madeción del periné (21), o efectos sobre los caracteres sexuales de las crías hembras (73), nos parece que los métodos biológicos tienen sólo un valor relativo.

Preferimos en nuestras experiencias hacer dosificación de 17 cetoesteroides totales en la diuresis de 24 horas antes de la administración de la droga y después de haber suministrado a las pacientes dosis grandes de clormadinona.

Utilizamos 5 pacientes menopáusicas a quienes administramos dosis de clormadinona que fluctuaban entre 30 y 120 mgrs; encontramos los siguientes resultados:

17 cetoesteroides totales. Coloración de Zimmermann (método de Dreker) (100).

Casos	Edad	17 K. S.	17 K. S. post.
		iniciales mgrs.	tratamiento mgrs.
1	50	5.5	5.3
2	60	4.5	4.8
3	70	4	4.5
4	75	3.5	4
5	55	6	5.7

Hay que tener en cuenta que estas cifras, de acuerdo con la media normal, que fluctúa con la edad, tienen una variación de sólo 1.8 miligramos.

Greemblatt sostiene que los NOR gestógenos conducen con demasiada frecuencia a la virilización por lo cual prefiere gestógenos puros para la terapéutica protectora del embarazo (22), (52), como el 6 dehidro retro progesterona (Dufaston) y la clormadinona.

Ejercen en grado intenso una retención de nitrógeno en el sentido de acción anabólica todos los derivados gestógenos de la testosterona y de la 19 NOR testosterona, careciendo de ella la progesterona y los derivados de la 17 alfa hidroxí progesterona (13).

Nuestras experiencias se reducen al control clínico de las hembras nacidas de madres tratadas con 6 cloro, 6 dehidro, 17 alfa acetoxi progesterona por amenaza de aborto o por reacciones alérgicas durante la gestación que hemos interpretado como de tipo hormonal y que cedieron al tratamiento.

Tratadas para	Total	Nacidas		
	Partos	Hembras normales con virilismo		
Amenaza de aborto	15	8	8	0
Alergias tipo hormonal	4	3	3	0

6. *No poseer acción mineralocorticoide ni glucocorticoide*

Hay muchos progestógenos que tienen una definida acción adrenocorticoide como ha sido demostrado en animales de experimentación (24).

El acetato de medroxiprogesterona tiene una acción adrenocorticoide definida en animales de experimentación (24) que no ha sido confirmada al administrarlo a seres humanos (31).

Nuestras experiencias respecto a la valoración glucocorticoide las efectuamos en las mismas pacientes que utilizamos para el estudio de la acción androgénica, haciendo dosificación de 17 hidroxí esteroides por el método de Porter Silver modificado, encontrando los siguientes resultados:

17 hidroxí esteroides. Porter Silver modificado.

Casos	Edad	17 O.H. iniciales mgrs.	17 O.H. post. tratamiento mgrs.
1	50	7	7.3
2	60	7.5	7.2
3	70	6	6.5
4	75	6	5.5
5	55	8	7.5

No hicimos dosificaciones de aldosteronuria por no tener esta técnica.

7. *No inhibir la hipófisis. No inhibir la ovulación*

La mayoría de los 19 NOR esteroides como la 17 alfa, etinil 19, NOR testosterona y el capronato de 17 alfa hidroxiprogesterona producen inhibición de la hipófisis anterior y anulan la ovulación (25), (26).

La inhibición de L.H. se demuestra mediante la abolición del efecto de Hohlweg (27). Este efecto consiste en que mediante la administración de estrógenos se consigue la aparición de cuerpos lúteos en ratas infantiles, tal vez por estimulación indirecta de la secreción de L.H. Con los progestógenos se puede anular este efecto desencadenado a través del eje hipófisis anterior diencefalo.

También se puede demostrar el freno del L. H. por la inhibición del crecimiento testicular en ratas machos juveniles, mediante esteroides sexuales. Presentan una inhibición relativamente intensa del crecimiento testicular la progesterona, la medroxiprogesterona, la 17 alfa, etinil 19 NOR testosterona. Es muy intensa en las substancias 17 alfa metil NOR testosterona (Orgaste-

ron), y 17 alfa, etinil 19 NOR testosterona (Nilevar). En los demás progestógenos falta prácticamente.

El punto de ataque de acción central de los progestógenos en el hipotálamo se ejerce sobre el núcleo hipotalámico lateral o zona inhibidora del estímulo neuro hormonal para la secreción de las gonadotrofinas de la hipófisis. Siendo la zona de estimulación hipofisiaria para la producción de gonadotrofinas el núcleo hipotalámico ventromedial y porciones del núcleo paraventricular. Premisas éstas perfectamente comprobadas con las experiencias efectuadas en el Japón por Suchowsky y colaboradores (28).

Respecto a la función hipofisiaria la clormadinona y el 6 dehidro retro progesterona no ejercen acción alguna ya que no modifican la excreción de los 17 cetoesteroides ni de los 17 hidroxí esteroides, ni inhiben la ovulación (22), (75), (92).

Chagoya y colaboradores (23) administrando clormadinona en pacientes con cirrosis hepática demostraron que esta substancia no es antagónica de la aldosterona, no modifica la excreción de potasio, no ejerce influencia alguna sobre el balance nitrogenado, y aumenta la excreción de sodio. Esta acción natriurética es indudablemente beneficiosa en pacientes con tensión o mastalgia premenstrual.

Nosotros hemos podido demostrar la ausencia de acción antiovulatoria por el hallazgo de cuerpos lúteos y de óvulos en los ovarios de pacientes en tra-

tamiento con clormadinona como veremos luego.

8. *No tener efecto termogénico*

Todos los progestógenos conocidos, incluyendo la progesterona (64) producen elevación de la temperatura basal, a excepción del 6 dehidro retro progesterona (22) y de la clormadinona (29) al emplearlos a dosis adecuadas (30). Es importante en la clínica la ausencia de la acción termógena por cuanto permite saber si se produce la ovulación y cuando se produce, especialmente en la evaluación de trastornos menstruales y ciertas formas de esterilidad (51).

En nuestras pacientes controladas con temperatura basal no encontramos variaciones atribuibles a la clormadinona.

9. *No ser tóxico ni tener efectos secundarios*

Anotamos en el siguiente cuadro los efectos secundarios encontrados por varios autores al investigar la toxicidad de algunos progestógenos (31), (47) más los hallados por nosotros en la experiencia que hemos efectuado con la clormadinona (77).

V. *Acción sobre endometrio*

De todos es bien conocido que los progestógenos sintéticos en general provocan un mayor estímulo en la proliferación del estroma endometrial que en el crecimiento y multiplicación de las glándulas y vasos.

EFFECTOS TOXICOS Y SECUNDARIOS DE ALGUNOS PROGESTOGENOS

Efectos tóxicos y secundarios	Clormadinona %	Acetato Me-droxiprogesterona %	Noretinodrel más metil éter etinil estradiol %	Noretisterona más etinil estradiol %	Noretindrona más metil estradiol (77) %
Alopecia		0	1.4		
Amenorrea		0	2	4	1
Edema		0	2		1.8
Prurito		0	2.6	5	1
Congestión mamaria . . .		1	2.6	16	1
Hemorragia transhormonal	2.5	20	20	3.8	30
Depresión	0	1.4	11	6	16
Cefalea	2	1.4	11	6	28
Náuseas	2.5	1.4	36	22	20
Adinamia	0	5.3	16		16
Crecimiento leiomiomas uterinos	0	2			
Descamación irregular . .	1.5	0	18	5	30
Fatiga	0	0		0	28
Pérdida de peso	0	1			13
Calambres	0	0		0	8
Alteraciones libido	0	1			16
					Acetato

ESTUDIO COMPARATIVO DE ALGUNOS PROGESTOGENOS (76)

	Progesterona																	
	6 alfa metil,		17 alfa hidroxiprogesterona acetato		6 cloro, 6 dehidro, 17 alfa acetoxiprogesterona		17 alfa hidroxi progesterona capronato		17 alfa hidroxiprogesterona acetato		19 Nor progesterona acetato		6 dehidro retroprogesterona		19 Nor testosterona		Alilestrenol	
Tienen acción	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx
Progestacional	xx	xx		x	x	x						xx	xxx				xxx	
Antiestrogénica	x	x		x	x	x						xxx	x					
Antiovlutoria	xxx			xxx	x	x						xxx	x					
Termogénica	xx	xxx		x	x	x						xx	x					
Androgénica	x	xx		x	x	x						xx	x					
Estrógenica	x	x		x	x	x		x				x	x					
Anabólica	x	x		x	x	x		x				xxx	x					
Anti ACTH	x	x		x	x	x		x				x	x					

La acción de la clormadinona sobre el endometrio, según hemos podido constatar en todas nuestras preparaciones histopatológicas, provoca una fase secretora más fisiológica que la producida por los demás progestógenos, fase que en algunos casos es prácticamente indiferenciable de la obtenida con la progesterona endógena.

Presentamos a continuación nuestros hallazgos.

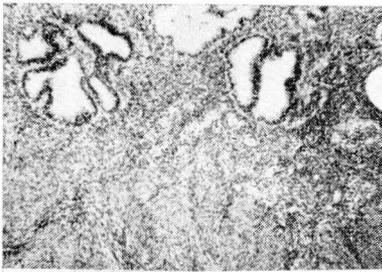


Figura 16. H. E. 10 X. M. 986
Paciente de 74 años que recibió estrógenos y 60 mgrs de clormadinona. Nótese la presencia de vacuolas subnucleares y la presencia de proyecciones papilares, el estroma endometrial activado y el miometrio.

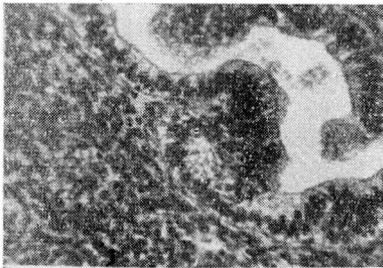


Figura 17. H. E. 43 X. M. 986.
Detalles del estado glandular de la anterior. Nótese la presencia de mitosis en el estroma.

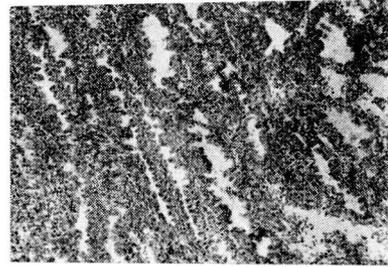


Figura 18. H. E. 10 X. M. 814.
Paciente de 67 años que recibió estrógenos más 16 mgrs clormadinona. Endometrio luteínico muy activo con epitelio en sierra.

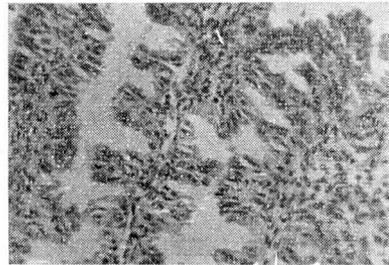


Figura 19. H. E. 43 X. M. 814.
Detalle de la figura anterior.

El estudio de la acción del progestógeno sobre el endometrio lo hicimos en pacientes menopáusicas para evitar interferencias de la progesterona endógena, puesto que la clormadinona (progestógeno que empleamos en estas experiencias) no frena las gonadotrofinas ni inhibe la ovulación, en pacientes jóvenes.

Previa a la administración de clormadinona convertimos el endometrio en proliferativo administrando estrógenos.

VI. *Efecto sobre ovario, trompas, miometrio, cuello uterino, vagina, tensión arterial y función hepática*

Estudiamos 15 pacientes en actividad sexual, a 10 de ellas administramos una dosis de 30 mgrs, y a 5 de ellas una dosis de 120 mgrs de clormadinona. Luego al examen anatomopatológico no encontramos modificación alguna atribuible a la clormadinona, ni en cérvix, ni en miometrio, ni en trompas, ni en ovarios.

A estas 15 pacientes, todas con prolapso genital grado III, las sometimos a histerectomía vaginal, sacándoles además fragmentos de trompa y ovario para el estudio completo histopatológico

de su aparato genital después de haber administrado las dosis anotadas de clormadinona. Sometimos estas pacientes a histerectomía, pues todas ellas eran grandes múltiparas de más de 38 años y el estado de su prolapso no permitía una técnica conservadora.

A todas las pacientes hospitalarias a quienes hemos administrado la clormadinona a dosis terapéutica o a dosis masiva para medir la toxicidad de la droga, les hemos practicado control estricto de la presión arterial, sin haber encontrado modificación alguna muy en contra de los hallazgos de León de Saldati y Suárez Nava (78), quienes han logrado bajas tensionales en casos de hipertensión arterial primaria o secundaria.

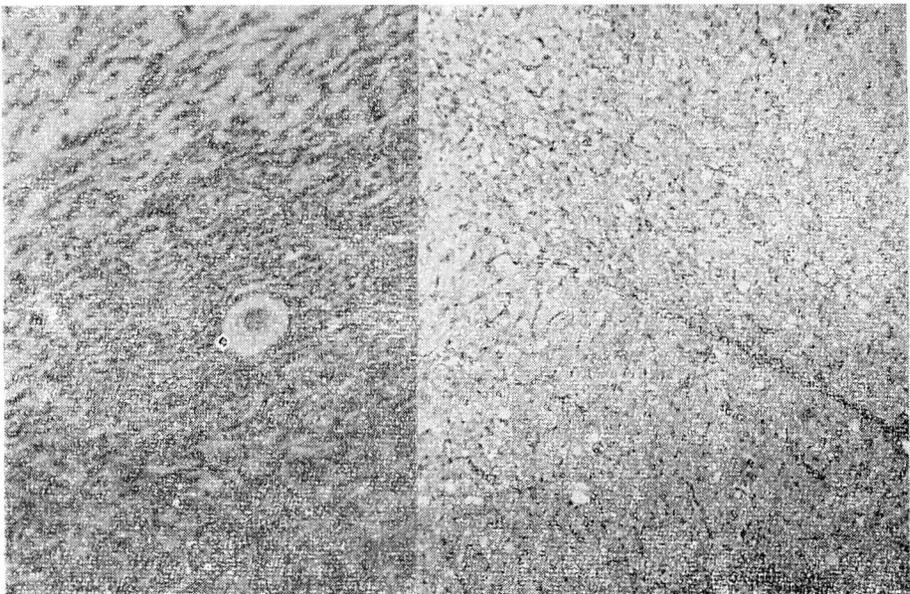


Figura 20. H. E. 10 X. M. 697.

Aspecto normal de un Cuerpo Lúteo. Este cuerpo lúteo pertenece a una paciente en actividad sexual que había recibido Clormadinona.

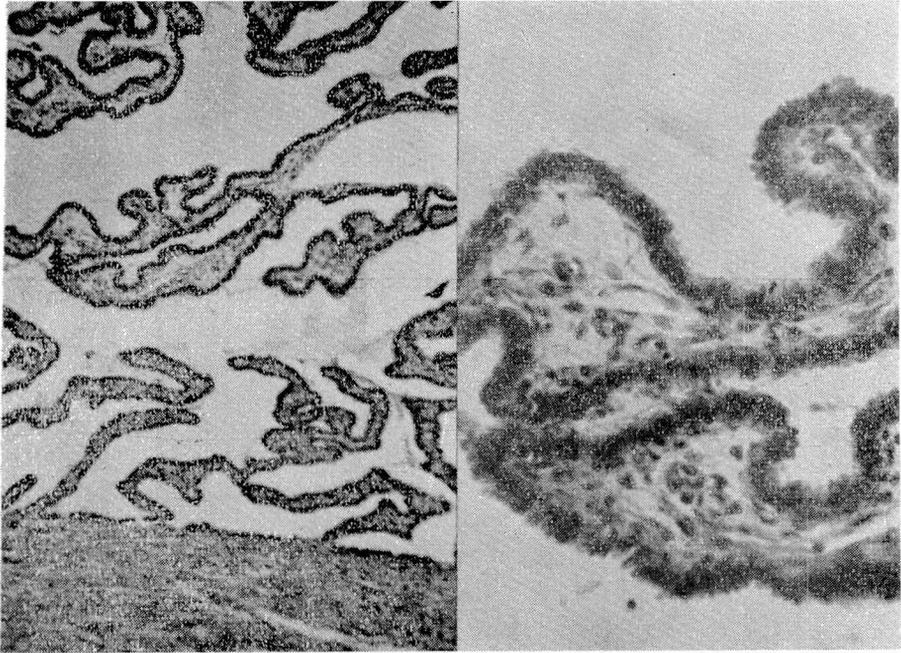


Figura 21. H. E. 10 X. M. 697.

Paciente de 41 años con ciclos normales que había recibido clormadinona. Trompa con adelgazamiento de sus pliegues. Epitelio poco activo. A la derecha detalle del epitelio.



Figura 22. H. E. 10 X. M. 1006.

Paciente de 40 años con ciclos normales, que había recibido Clormadinona. Miometrio normal sin cambios que se puedan atribuir al Progestógeno.

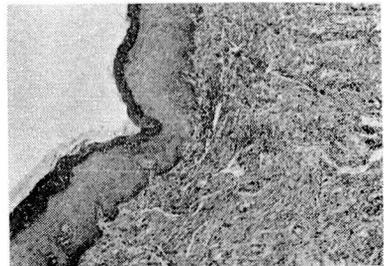


Figura 23. H. E. 10 X. M. 697.

Paciente de 41 años con ciclos normales que había recibido clormadinona. Cuello uterino sin modificaciones histológicas. (Sabemos que hay secretorias).

Diez de nuestras pacientes que presentaban hipertensión arterial esencial, fueron sometidas a estudio cardiológico completo antes y después de la administración de clormadinona, sin que hubiésemos apreciado modificaciones en la función cardiovascular.

Algunos autores como Robert Smith atribuyen a la progesterona una acción depresiva sobre el centro respiratorio del niño, y por lo tanto no recomiendan el uso de progestógenos al final de la gestación (99).

A las 5 pacientes a quienes administramos 120 mgrs de clormadinona les hicimos pruebas de función hepática (Hanger, Timol, B. S. P., y tiempo de Protrombina) antes y después de la administración del medicamento, sin que hubiésemos encontrado modificación alguna.

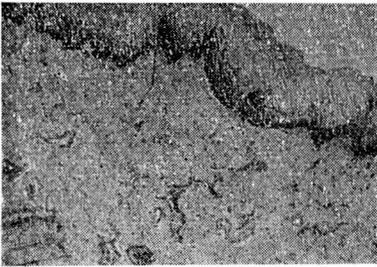


Figura 24. A. H. E. 10 X. M. 697.

Vagina con modificaciones normales en la misma paciente de la figura anterior.

Este estudio histopatológico lo hicimos en pacientes en actividad sexual a quienes administramos grandes dosis de clormadinona con miras a descubrir cambios morfológicos sobre estos órganos.

V. *Experiencias clínicas*

1. *Metrorragias funcionales*

La hemorragia uterina funcional ha sido definida como un sangrado anormal debido a una alteración fisiológica y no a un proceso orgánico patológico de la pelvis. Aun cuando la alteración funcional ovárica primitiva es la causa principal de al enfermedad, existen procesos que frecuentemente intervienen en su producción como son las deficiencias nutricionales o vitamínicas, las anemias, factores nerviosos o sicopáticos, discrasias sanguíneas, y alteraciones endocrinas extraováricas particularmente del tiroides.

Numerosos son los tratamientos hormonales que se han propuesto desde hace varios años para este tipo de hemorragias, la mayoría usando combinaciones de progesterona, estrógenos, testosterona o testosterona simplemente, que si bien, en algunas ocasiones dan buenos resultados clínicos, distan mucho de ser fisiológicos (37), (69), (70).

Según nuestro criterio dividimos el tratamiento de las metrorragias funcionales en dos períodos: primero, período de ataque o de hemostasia, y segundo, período de regularización de la función ovárica (38), (71).

El período de hemostasia lo hacemos administrando progestógeno más estrógeno (clormadinona 2 mgrs más metil éter del etinil estradiol 80 microgramos o sea clormadinona compuesta) cada 6 horas hasta cohibir la hemorragia para luego seguir con un comprimido del mismo preparado (cuya dosis es la indicada anteriormente), durante vein-

te días consecutivos. En la mayoría de los casos cesa la hemorragia entre las 24 y 48 horas. Si pasadas 72 horas no ha disminuído ostensiblemente la hemorragia, consideramos el tratamiento como un fracaso terapútico y procedemos al raspado quirúrgico para seguir posteriormente con el tratamiento hormonal.

Iniciamos luego el segundo período de acuerdo con el diagnóstico que hayamos confirmado bien sea por la biopsia, y o por la citología, con estrógenos y clormadinona (clormadinona compuesta) durante 20 días por un lapso de tres o cuatro ciclos, o con clormadinona solamente, durante el mismo tiempo, según encontremos hipo o hiperestrogenismo. Hacemos el tratamiento hormonal durante tres o cuatro meses, con miras a regularizar los ciclos.

En la mayoría de los casos usamos en el primer período estrógenos más gestágenos con el fin de hacer proliferar el endometrio y al mismo tiempo hacerlo secretor para lograr la hemostasia y su descamación posterior de manera completa. Pero cuando la biopsia, y o citología nos muestran franco hiperestrogenismo utilizamos el gestágeno sólo, basados en el hecho de que los estrógenos endógenos son suficientes para estimular la proliferación endometrial.

El trastorno de la función hormonal reside, en la gran mayoría de las pacientes, en la mala nutrición o en la anemia, o en trastornos orgánicos que comprometen el estado general (parasitosis, dietas inadecuadas, discrasias sanguíneas, infecciones, alteraciones

mentales, desequilibrios neurovegetativos, que llevan a la desnutrición, etc.), y no en una alteración propia del eje diencéfalo-hipófisis-ovario. De acuerdo a este criterio durante el segundo período no utilizamos progestógenos ni progestógenos estrógenos que frenen la función de este mecanismo endocrino de por sí ya deficiente debido a las precarias condiciones orgánicas. Además estamos convencidos de que en la inmensa mayoría de los casos las hormonas obran sólo de manera paliativa previniendo nuevas hemorragias (54).

El tratamiento de base en este segundo período ha de ser el de mejorar el estado general y emocional de la paciente, conservando las posibilidades de una gestación.

Resumimos en el siguiente cuadro nuestras experiencias.

Los resultados en el primer período del tratamiento han sido igualmente efectivos en los tres grupos de pacientes estudiadas.

De las 63 pacientes a quienes durante el segundo período del tratamiento administramos sólo clormadinona (1 o 2 mgrs), tuvimos ocho embarazos antes de terminar los ciclos artificiales propuestos, lo que nos demuestra la importancia de que el progestógeno no inhiba la hipófisis (79).

A cuatro pacientes que no cedieron a la terapia se les sometió a tratamiento quirúrgico primero, y luego al tratamiento de regularización del ciclo.

Consideramos buenos los casos que presentaron al finalizar el tratamiento

Casos	Dosis de ataque	Dosis de mantenimiento	Caso Nº	Resultado	
				Bueno	Fracaso
87	cada 6 horas				
52	Clormadinona 2 mgr más MEEE. 80 mcgr Clormadinona compuesta).	Clormadinona compuesta	24		
52	Clormadinona 2 mgrs.	Clormadinona 2 mgrs.	42	83	4
20	Acetato noretisterona más etinil estradiol.	Clormadinona 1 mgrs.	21		

o embarazo o citología indicativa de ciclos ovulatorios bifácicos.

2. Dismenorreas

Uno de los problemas más importantes para el ginecólogo corresponde a la dismenorrea. Son muchas las teorías propuestas para definir su etiología, siendo hoy en día más aceptada aquella que la presenta como debida a una alteración de la función lútea ovárica.

Como refuerzo a esta teoría se observa que en los ciclos anovulatorios no hay dolor o es mínimo; que al inhi-

bir con hormonas la ovulación, cede la dismenorrea; y que en la fase progestacional alcanzan su máxima intensidad las contracciones uterinas como lo demostraron Wilson y Kurzrok (32).

Al tratar nuestras pacientes hemos excluido la endometriosis, las infecciones ginecológicas, las anomalías en el desarrollo y posición uterina, la presencia de tumores y la amibiasis intestinal (responsable en muchos casos de dolor pélvico y de dismenorrea).

Nuestras experiencias son las siguientes:

Casos	Intensidad	Tratamiento de 3 a 4 ciclos	Resultado	
			Bueno	Fracaso
27	Severa	Clormadinona 2 mgr. más MEEE 80 mcgr.	25	2
10	Severa	Acetato noretisterona más etinil estradiol del 5 al 24 día.	9	1
13	No incapacitante.	Clormadinona 2 mgr. del 15 al 24 día	13	0

Conviene anotar que además del tratamiento hormonal efectuamos sicoterapia superficial. No consideramos por separado la tensión premenstrual, pues cuando la encontramos en nuestras pacientes estaba siempre asociada a la dismenorrea y nunca la hallamos como entidad aislada (36).

3. *Infertilidad por insuficiencia lútea*

Aun cuando es casi imposible culpar a un solo factor etiológico como responsable de infertilidad, en vista de que muchos otros pueden estar involucrados, creemos que la insuficiencia del cuerpo amarillo juega un papel preponderante en la infertilidad y en el aborto.

Para la valoración adecuada a la insuficiencia luteínica existen varias pruebas diagnósticas: elevación de la temperatura basal, alteraciones en la cristalización y arborización del moco cervical, biopsia del endometrio, citología y dosificación de pregnandiól.

Una elevación brusca de la temperatura basal después de la ovulación es sugestiva de una buena actividad hormonal; mientras que las alzas graduales y paulatinas pueden considerarse como índice de función lútea deficiente. Un criterio adicional respecto a la actividad lútea lo adquirimos por la duración del período de temperatura basal alta, pues cuando la elevación térmica dura sólo 7 u 8 días se puede sospechar de que el cuerpo amarillo degenera más rápidamente que lo normal aun cuando hasta ese momento la preparación del endometrio haya sido adecuada; por lo tanto la temperatura de base se pue-

de considerar como un factor significativo para determinar cuándo se debe utilizar la terapia progesteracional (33).

Sabemos que en la fase luteínica se inhibe la cristalización y arborización del moco cervical. La persistencia de cristalización después de la ovulación o en el embarazo, sugiere una reducción en la producción de progesterona o la muerte fetal (47), (34).

La biopsia del endometrio es tal vez la mejor guía para juzgar la eficacia del cuerpo lúteo en vista de que la implantación es de primordial consideración en el problema de infertilidad (72). Pero ante la posibilidad de interferir un embarazo de reciente implantación, sólo hicimos la biopsia para el diagnóstico de ovulación tomándola en las doce horas iniciales de la menstruación. Valoramos la función progesteracional por medio de la citología y de la temperatura basal (35).

No estamos en condiciones de efectuar las dosificaciones de pregnandiól.

Entre las pacientes que nos consultaron por aborto habitual escogimos 10 casos que de acuerdo con los exámenes de temperatura basal, moco cervical y citología permitieron el diagnóstico de insuficiencia luteínica (39). En todos administramos 2 mgrs de cloradinona por 12 días a partir del día 14 del ciclo, encontrando los siguientes resultados:

En cinco casos se normalizaron los ciclos, de acuerdo a las curvas de temperatura, duración del ciclo, cristalización del moco y citología vaginal funcional tomada cada semana.

Tres casos se nos perdieron de vista después de iniciado el segundo mes de tratamiento.

Dos casos quedaron en embarazo, de los cuales uno está de 8 meses y otro de 6; a estos dos casos les administramos durante los tres primeros meses de gestación, no obstante presentar controles citológicos normales, clormadinona 2 mgr, más estil bestrol 5 mgrs, este último con el fin de mejorar la irrigación placentaria (vellosidades) y lograr así un mejor funcionamiento hormonal.

la hicimos de acuerdo a las cifras encontradas por Lencioni (43).

Estudiamos 26 pacientes que presentaban síntomas de amenaza de aborto de uno a cinco días de evolución. El examen ginecológico de estas pacientes no demostró patología que pudiera ser causa de la amenaza (44). A todas estas pacientes a más del examen clínico general les hicimos urocitograma, y a 13 de las 26 les practicamos el Test de Watteville (57) como índice pronóstico para su tratamiento hormonal (56). A siete admi-

ABORTO HABITUAL POR INSUFICIENCIA LUTEA

Total Casos	Tratamiento por cuatro ciclos	Resultado		
		Normaliza- ron ciclos	En embarazo normal	No volvieron
10	Clormadinona 2 mgrs diarios del 14	5	2	3

Respecto a la *amenaza de aborto* debemos tener en cuenta que a los síntomas conocidos, metrorragia-dolor, debemos agregar la llamada alarma citológica de aborto que otros autores denominan amenaza subclínica o amenaza latente y que se pone de manifiesto mediante la citología exfoliativa bien sea colpocitograma o urocitograma (40), (41), (42), (48), (96), (101), (102).

La interpretación de la colpocitología y del urocitograma respecto a los porcentajes de pignosis y eosinofilia para el diagnóstico de amenaza de aborto

nistramos la clormadinona compuesta y a las 19 restantes dimos solamente clormadinona a la dosis de 2 mgrs cada 6 horas hasta la remisión de los síntomas de amenaza para seguir disminuyendo la dosis gradualmente hasta llegar a 2 mgrs diarios que se sostuvieron durante un mes. La administración de clormadinona o clormadinona compuesta la repetimos cuantas veces la citología nos indicaba la amenaza subclínica. Practicamos controles citológicos cada ocho días durante los dos meses consecutivos al tratamiento para seguir con un control cada dos semanas hasta el séptimo mes del embarazo (45).

Encontramos los siguientes resultados:

15 pacientes tuvieron parto a término sin lesiones demostrables materno fetales.

5 pacientes continúan con embarazo normal.

2 de estas cinco pacientes recibieron una nueva dosis de clormadinona por amenaza subclínica posterior.

4 pacientes con índice pronóstico malo presentaron aborto entre el primero y el cuarto día de tratamiento; una de ellas hizo aborto incompleto retenido al cuarto día, constatamos con anatomía patológica la existencia del embarazo en estos cuatro casos cuando enviamos los restos ovulares en busca de patología propia.

2 pacientes escaparon a nuestro control después del tratamiento.

En el siguiente cuadro presentamos un resumen de nuestras experiencias en el tratamiento de la Amenaza de Aborto por insuficiencia lútea con el 6 clo-ro, 6 dehidro, 17 alfa acetoxi progesterona, puro o asociado con el 3 metil éter del etinil estradiol.

4. Amenorrea y diagnóstico de embarazo

Sabemos que el estudio de las amenorreas requiere una exploración endocrina completa y en consecuencia son necesarios los laboratorios de histopatología y de dosificaciones hormonales adecuadas.

Al utilizar compuestos hormonales para diferenciar si la amenorrea obedece a la falta de estrógenos, o de progesterona, o a causa fisiológica como la gestación, o por endometrio refractario, no tratamos de localizar la lesión en el hipotálamo, hipófisis, ovario, o en otras glándulas de secreción interna, sino de disponer de un método práctico, cuando no hay los medios necesarios, para el estudio endocrino adecuado (93), (94), (95).

Al administrar progesterona a una paciente en amenorrea se pueden obtener las siguientes respuestas:

a) Sangrado menstrual, lo que asegura capacidad de respuesta endometrial y nivel estrogénico adecuado.

b) Ausencia de sangrado menstrual, contingencia que nos induce a pensar

AMENAZA DE ABORTO POR INSUFICIENCIA LUTEA

Total casos	Tratamiento		mantenimiento		Resultados			
	de ataque dosis	e/6 h. Casos	Dosis diaria	Casos	Parto	Embarazo normal	Aborto	Desco- nocido
	Clormadinona 2 mgr	7	Clormadinona 2 mgr.	7				
26	Clormadinona compuesta 2 mgr + 80 mcgrs.	19	Clormadinona com- puesta 2 mgr. + 80 mcgrs.	19	15	5	4	2

RESUMIMOS NUESTRAS EXPERIENCIAS:
ESTUDIO DEL RETARDO MENSTRUAL

Total casos	Droga y dosis	Resultado	
		Sangraron	No sangraron
80	Clormadinona 2 mgrs diarios por 2 días	15	65

ESTUDIO DE LA AMENORRREA

total casos	Droga y dosis	Resultado		Prueba de Gonadotrofinas
		Sangraron	No sangraron	
5	Clormadinona compuesta (2 mgrs más 80 mcgrs. MEEE) diarios por 30 días	4	1	0

en un hipoestrogenismo acentuado, en endometrio refractario a la acción hormonal, o a la causa más frecuente, el embarazo.

Con el fin de descartar el hipoestrogenismo como la causa de la ausencia del sangrado, se administrarán estrógenos más progesterona, y al no sangrar, una vez descartado el embarazo, se recurrirá al estudio histopatológico para conocer la causa de la ausencia de respuesta del tejido endometrial.

En nuestras experiencias hemos usado la clormadinona y la clormadinona compuesta en el estudio preliminar de las amenorreas, obteniendo los siguientes resultados:

A 85 pacientes con retardo menstrual les administramos 2 mgrs diarios de clormadinona durante dos días consecutivos, habiéndose presentado hemorragia en 15 de ellas entre los 4 y los

7 días posteriores a la ingestión de la droga.

70 no sangraron.

En las 15 pacientes que sangraron el estudio citológico seriado nos demostró diversos grados de hipoestrogenismo que cedió al tratamiento con antianémicos, dieta hiperproteica, desparacitación y ciclos artificiales con clormadinona compuesta por un período de tres ciclos.

De las 70 pacientes que no sangraron, en 65 se sospechaba clínicamente el embarazo, el que fue confirmado posteriormente con pruebas biológicas en unas y con la evolución clínica en todas. Administramos la droga en sospecha de embarazo porque sabíamos que no produce malformaciones fetales.

Las 5 restantes de las 70 que no sangraron en quienes encontramos citología hipoestrogénica, grado III a IV

(49) y que fueron catalogadas como amenorreicas por llevar más de 6 meses sin menstruación, fueron sometidas a prueba hormonal con 2 mgrs de clormadinona más 80 mcgrs de 3 metil éter del etinil estradiol por 30 días, habiendo sangrado 4 de ellas; estas pacientes fueron sometidas al mismo tratamiento de las 15 anteriores por hipoposterogenismo y sangraron satisfactoriamente durante la administración de la droga, pero posteriormente volvieron a la amenorrea.

La paciente restante que no sangró con la prueba clormadinona, más 3 metil éter del etinil estradiol, fue sometida a raspado uterino completo para examen histopatológico sin haber obtenido material para el estudio. No fue posible someter a estas pacientes a prueba de gonadotrofinas.

Hacemos hincapie en que este grupo de pacientes con falta de menstruación por menos de 6 meses administramos clormadinona sin estrógenos preferencialmente en casos de sospecha de embarazo ya que queríamos ver su valor en el diagnóstico de gestación en contra de trabajos anteriores que comienzan el estudio del retraso menstrual en sospecha de gestación con estrógenos y progesterona o estrógenos progestógenos (50).

5. *Endometriosis*

Sin entrar en detalles respecto a la etiopatogenia de la enfermedad, ampliamente discutidos y muy bien conocidos, nos dedicaremos a breves comentarios sobre su tratamiento con progestógenos (58), (59), (60), (68).

La observación clínica de una notable mejoría en la enfermedad durante el embarazo ha llevado a la búsqueda de medicamentos con los cuales se pueda provocar un estado de pseudoembarazo (62). Con el descubrimiento de compuestos progestacionales de actividad oral elevada, ha sido posible, con la combinación adecuada de estrógenos, retardar la menstruación (63).

El objeto principal del tratamiento es el de provocar una marcada reacción decidual y atrofia en el endometrio ectópico (61). Generalmente es necesario incrementar las dosis de la mezcla hormonal a medida que el tratamiento progresa para evitar la aparición del sangrado transhormonal. La terapéutica progestógena estrogénica, aunque parezca ilógica, tiene la ventaja de evitar el sangrado del endometrio ectópico, impidiendo la formación de cúmulos sanguíneos productores de quistes en los cuales la acumulación de hemosiderina, que es irritante peritoneal, produce las típicas adherencia de la enfermedad (65), (67).

La clormadinona compuesta es capaz de postponer la menstruación en forma adecuada en todos los casos, en dosis adaptada a cada paciente en particular (66). Nuestra experiencia se reduce a 5 casos:

En 3 pacientes el diagnóstico de endometriosis fue solo de presunción clínica, y en éstas, después de 7 meses de ciclos artificiales cedió totalmente la sintomatología recuperándose su ritmo menstrual normal.

Las 2 restantes, por su edad, superior a 40 años, y por sus condiciones socio-

económicas que les impedían largo y prolongado tratamiento prefirieron someterse a intervención quirúrgica después de un ensayo de tres y dos ciclos respectivamente, con buenos resultados.

El estudio histológico uterino reveló endometriosis interna, como se puede observar en las siguientes placas.

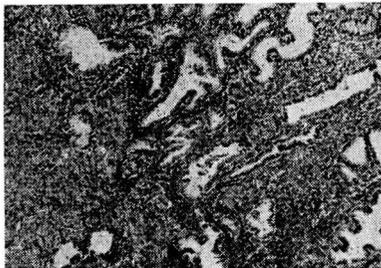


Figura 25 H. E. 10 X. M. 707.

Paciente de 40 años con endometriosis quien después de iniciar tratamiento con clormadinona pidió la intervención. Endometrio luteínico. Nótese la presencia de glándulas incluídas en el miometrio.



Figura 26. H. E. 43 X. M. 707.

Detalle de la figura anterior (17):
Adenomiosis.

Completamos el tratamiento quirúrgico con administración de clormadinona a la dosis de 2 miligramos diarios por un período de 90 días consecutivos,

encontrando actualmente remisión total de la sintomatología de estas pacientes.

Hicimos en nuestras pacientes con endometriosis ciclos artificiales y no pseudoembarazos, con criterio experimental únicamente, halagados con la potencia de la clormadinona.

6. *Miomatosis uterina*

Siendo conocidos los trabajos de Lipschutz (80), (81) y colaboradores en los cuales demostraron en animales de experimentación que los estrógenos provocan la aparición de fibromas y que la progesterona podía prevenir la presencia de dichos tumores, Segaloff intentó determinar en la clínica humana la actividad de la progesterona como tratamiento de la fibromatosis uterina. Estos investigadores no encontraron modificaciones en los tumores, tal vez por las pequeñas dosis usadas y la brevedad del tratamiento (91).

Aunque los resultados de González Gutiérrez y de Alvarez Bravo (82) obtenidos con la clormadinona en el tratamiento de la miomatosis uterina son muy alentadores, nosotros hemos sido escépticos en el tratamiento médico de estos tumores.

Nuestras experiencias se reducen a 10 casos en los cuales administramos a diferentes dosis la clormadinona en el preoperatorio con el fin de investigar las modificaciones producidas por la droga.

Hemos encontrado en la totalidad de los casos reblandecimiento y gran degeneración hialina en los miomas extirpados, pero aún creemos que no es

posible puntualizar el efecto de la droga ya que la hialinización es un hallazgo frecuente entre las diversas formas de degeneración de los fibromiomas (74).

Pretendemos sólo crear la inquietud investigativa en este sentido en medios mejor dotados que permitan el estudio exacto de las modificaciones de los fibroblastos y de las fibras musculares bajo la administración de progestógenos a dosis elevadas y sostenidas por largo tiempo.

Hé aquí lo que hemos encontrado al respecto en nuestras pacientes.

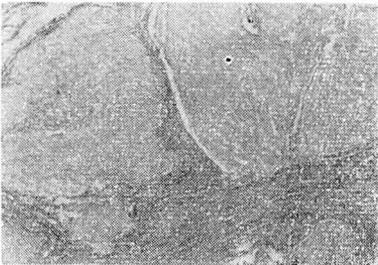


Figura 27. H. E. 10 X. M. 494.

Fibromioma hialinizado en paciente con miomatosis uterina después de la administración de clormadinona.

7. *Alergia estrogénica*

Se ha mencionado suficientemente la Alergia Endocrina, tanto hiatrogénica como endógena (83). Nos queremos ocupar únicamente de las manifestaciones alérgicas producidas por las hormonas estrogénicas endógenas.

Las manifestaciones más probables de alergia endógena consisten en la aparición o exacerbación de asma, de urticaria, de rinitis vasomotora, de migra-

ñas, en el tiempo previo o en el correspondiente a la menstruación, o en el embarazo, en la época del climaterio, o en la menopausia (84), (54).

Nuestros casos han sido diagnosticados de acuerdo con el criterio utilizado en el Hoosevelt Hospital de Nueva York y los resumimos en el cuadro siguiente.

En nuestros casos hemos confirmado el diagnóstico con la prueba terapéutica; en su mayoría estas pacientes habían sido tratadas por otros métodos, inclusive por nosotros mismos. El tratamiento de prueba lo efectuamos por un ciclo, y una vez confirmado el diagnóstico lo continuamos por tres o cuatro ciclos más según la severidad del proceso y la respuesta a la droga.

Excluyendo las observaciones anteriores y sin la pretensión de haber acertado el diagnóstico hemos tratado tres pacientes durante el puerperio, quienes presentaban hiperpigmentaciones cutáneas en axilas, genitales externos y cara interna de los muslos, con la misma droga (clormadinona) y a la misma dosis, hasta la restauración.

Habíamos observado en algunas pacientes esta hiperpigmentación exagerada en el último mes del embarazo que no desaparecía por completo hasta dos o tres meses después del parto, con pérdida por descamación de la piel. Sin haber entrado en exploraciones suprarrenales o endocrinas de otro tipo, administramos a las tres últimas pacientes que nos llegaron en estas condiciones, 2 miligramos de clormadinona inmediatamente después del parto, viendo con sorpresa que esta coloración desapare-

ALERGIAS ESTROGENICAS

Manifestación	Casos	Tratamiento del	Resultado	
		5 al día 24	Bueno	Fracaso
Migraña	20	Clormadinona 2 mgr. diarios	20 2	0 0
Asma	2			
Rinitis	10	„	10	0
Diarreas	5	„	5	0
Urticaria	7	„	7	0
Conjuntivitis	1	„	1	0
Blefaritis	4	„	4	0
Coriza espasmódica y/o res- friado común	13	„	13	0

cía en menos de quince días y sin des-
camación alguna.

8. *Displasias mamarias*

Las displasias mamarias que tienen como fondo un hiperestrogenismo, y para las cuales los tratamientos con progesterona simple a grandes dosis durante todo el ciclo han sido eficaces, se beneficiarán grandemente, a nuestro parecer, con el empleo de progestógenos del tipo de la clormadinona y el dufaston (89), (90).

Llamamos la atención sobre los frecuentes fracasos al tratar estas pacientes con progesterona de depósito, fracaso que se debe a las dosis ínfimas de progesterona que actúan durante el ciclo, dosis que son ineficaces para neutralizar en la glándula mamaria los niveles estrogénicos elevados.

Nuestras experiencias en este sentido son muy pobres y se reducen a cuatro casos:

3 pacientes con hiperplasia mamaria tratadas con 4 mgrs diarios de clormadinona del día 4 al 25 del ciclo por un período de 4 a 6 meses presentaron remisión completa de su sintomatología.

Una paciente con adenosis mamaria fue tratada durante 40 días consecutivos con 4 mgrs diarios de clormadinona; en ella desaparecieron completamente los nódulos.

9. *Hipoplasia mamaria*

No tenemos experiencia alguna en el tratamiento de la hipoplasia mamaria con el uso de progestógenos. Creemos que si obedece a disendocrínea, estaría más relacionada con el hipoestrogenismo, y entonces al administrar progestógenos se acentuaría la disendocrínea.

Estamos convencidos de que en presencia de ciclos normales e hipoplasia mamaria no se debe intentar ningún tratamiento hormonal.

Alvarez Bravo y colaboradores, en recientes investigaciones sobre el uso de progestógenos en el tratamiento de la hipoplasia mamaria, dejan traslucir aún su escepticismo sobre los resultados que se pueden obtener (89), (94).

10. *Carcinoma endometrial y adenocarcinoma mamario*

Están muy actualizados los tratamientos hormonales en las neoplasias endometriales y mamarias en relación con dependencia hormonal de estos tumores (94).

Aunque no hemos utilizado los progestógenos en estos casos, creemos que pueden ayudar como tratamiento paliativo o como etapa preparatoria a la cirugía en los tumores estrógenos dependientes.

11. *Hipoplasia uterina*

Aunque no hemos llegado a ninguna conclusión definitiva en tres casos que estamos tratando de hipoplasia uterina, creemos que la administración de progestógenos favorece notablemente el efecto estimulante de los estrógenos sobre el desarrollo uterino (88).

Basamos nuestro concepto en que con la administración de pequeñas dosis de estrógenos más dosis terapéuticas de clormadinona en pacientes menopáusicas entre 70 y 80 años de edad, observamos luego claros signos de actividad y rejuvenecimiento del fibroblasto y de la fibra muscular.

Administramos 6 miligramos de benzoato de estradiol repartidos a la dosis

de 1 miligramo cada cuatro días intramuscular, y 6 mgrs diarios de clormadinona durante 24 días consecutivos y simultáneamente a la administración del estrógeno. Posteriormente hicimos histerectomía por prolapso genital. Los hallazgos histológicos los mostramos en la figura adjunta.

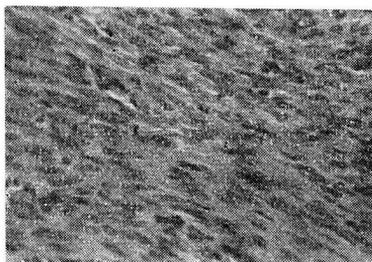


Figura 28. H. E. 43 X. M. 986.
Miometro en paciente de 72 años después de recibir 5 miligramos de benzoato de estradiol y dosis altas de clormadinona. Nótese las abundantes mitosis musculares y los núcleos turgentes.

12. *Menopausia*

Resultados alentadores se han obtenido con el uso de progestógenos para aminorar la sintomatología del climaterio ruidoso (98). Mejoran los síntomas de origen endocrino y también previenen o disminuyen los de origen cardiovascular consecuentes a la arterioesclerosis y a los trastornos del metabolismo lipídico.

No podemos anotar conclusiones porque estamos apenas iniciando observaciones, obteniendo resultados muy parecidos a los de la terapia estrogénica, sin los inconvenientes de ésta por su acción en el endometrio o su relación con el cáncer y excluyendo también los

inconvenientes de la terapia androgénica.

13. *Cólicos intestinales en pediatría*

Clark y colaboradores estudiaron las posibles relaciones entre los niveles de progesterona del organismo y el llamado Síndrome Cólico que presentan muchos niños entre la tercera y la décima semana. Encontraron que los niños que presentaban cólicos tenían una eliminación urinaria de pregnandioliol negativa o sólo mostraban trazas de esta hormona en la orina. Los trataron con progestógenos por vía oral durante 10 días a pequeñas dosis (usaron 7.5 miligramos diarios de etisterona repartidos en tres dosis) y notaron remisión total de los síntomas (97).

No podemos sacar estadísticas concluyentes sobre la clormadinona en estos casos, pues carecemos de medios para dosificar el pregnandioliol urinario, y sólo la hemos administrado empíricamente a la dosis de medio miligramo diario en una sola toma con buen resultado en algunos casos.

VIII. RESUMEN

Presentamos un estudio sobre clasificación, formación y síntesis de los progestógenos.

Exponemos el metabolismo de los progestógenos basados en los estudios de Plotz con progesterona radioactiva.

Enfocamos el estudio de la farmacología clínica de los progestógenos mencionando las principales experiencias mundiales adicionadas de algunas que nosotros pudimos ejecutar, tratando de

puntualizar sus propiedades e inconvenientes.

Hacemos un recuento pormenorizado de nuestras experiencias clínicas hechas especialmente con clormadinona en todos los campos posibles de aplicación disponibles en nuestro medio.

IX. CONCLUSIONES

Hemos efectuado y presentamos nuestras experiencias con 6, cloro 6, dehidro 17 alfa acetoxi progesterona o clormadinona.

Creemos que el progestógeno ideal en obstetricia y ginecología es la hormona que se acerque más a la actividad de la progesterona natural, sin presentar fenómenos de interferencia o estímulo en el complejo endocrino del organismo.

AGRADECIMIENTO

Queremos ante todo presentar nuestro agradecimiento al doctor *Gonzalo Uribe Botero*, patólogo del Hospital San Juan de Dios de Cúcuta por su desinteresada y valiosa colaboración.

Al Laboratorio *Synthex S. A.* de México por habernos suministrado la mayor parte de los progestógenos empleados (clormadinona), como también toda la literatura que tuvieron a su alcance sobre progestógenos en general.

A la *Schering A. G.*, Berlín de Colombia S. A. por el suministro de progestógenos y principalmente por el envío de literatura sobre el tema de progestógenos tanto de Bogotá, como de Buenos Aires y de Berlín.

A don Karl Schömacker por la traducción de artículos originales llegados en alemán.

B I B L I O G R A F I A

1. BOTELLA LUSIA: Endocrinología de la mujer. **Progestógenos**, Cap. III: 41. Edit. Científico Médica, Madrid, 2ª Ed. 1956.
2. NEUMAN O.: **Zbl. Gynak**, 65: 1963, 1941.
3. MONTALVO L.: **Arch. Med. Exper.**, 16: 371, 1953.
4. ZUÑIGA GAMBOA RAMIRO: **Glándulas suprarrenales**. Cromatografía de las hormonas androgénicas (Tesis de Grado). Biblioteca Médica, Universidad de Antioquia, 1961.
5. KINCL F. A.: **Endokrin**, 40: 257, 1961.
6. RINGOND H. J. and col.: **J. Am. Chem. Soc.**, 81: 3485, 1959.
7. LABHART ALEXIS: **Investigación endocrinológica**. Clínica de las secreciones internas. Cap. XVIII: 1001-1008, Ed. Científico Médico, Barcelona, 1959.
8. ALLEN W. M. and CORNER G. W.: Physiology of corpus luteum. III. Normal growth and implantation of embryos after very early ablation of the ovaries, under the influence of extracts of the corpus luteum. **Am. J. Physiol**, 88: 340-346, March 1929.
9. DORFMANN R. J.: Director de Laboratorios Worcester Foundation for Experimental Biology and Med. Shrewsbury, Mass. Comunicación y Synthex S. A. México y remitida a nosotros.
10. PLOTZ E. J.: Investigaciones con gestógenos marcados **Actualidades terapéuticas**, 6: 212-222, sept. 1961.
11. PLOTZ E. J. y DOVIS M. E.: **Proc. Soc. Biol. Med.**, 95: 92, 1957.
12. DOVIS M. E. y PLOTZ E. J.: Hormones in human reproduction. II Further investigation of steroid metabolism in human pregnancy. **Amer. J. Obstetr. Gynec.** 72: 740, 1956 y 76: 1958.
13. SHIPLEY E. G.: Directora de The Endocrine Laboratories, Madison, Wis. Comunicación a Synthex S. A. México y remitida a nosotros.
14. MCGINTY D. F. and Djerassi G.: **Am. New York Acad. Sciences**, 71: 500, 1958.
15. MADJEREK Z. et Al.: **Act. End.**, 35: 8-19, 1960.
16. SAUNDERS F. J. and DRILL V. A.: **Am. N. Y. Acad. Sci.**, 71: 516, 1958.
17. SJORSTEDT S.: **Acta Endocr.** 12: 260, 1963.
18. RIPMAN H.: **Lancet.**, 6711: 744, 1952.
19. GREEMBLATT ROBERT y col.: Tratamiento de los trastornos menstruales con Lutorial. **Memorias del Simposium sobre la 6 cloro, 6 dehidro, 17 alfa acetoxiprogesterona en México**, 1962.
20. MARTINEZ MANAUTOU J.: Comunicación personal a Synthex S. A., México.
21. KHERKOF A. M.: **La morfogénesis del tracto urogenital bajo el influjo del propionato de testosterona**. Tesis. Leinden, 1952.
22. GREEMBLATT R.: Nuevos gestógenos desde el punto experimental y clínico. Conferencia en mesa redonda en el III Congrso Mundial de Obstetricia y Ginecología. Viena. Tomo III de **Actas Oficiales del Congreso**, 1961.
23. CHAGOYA L., MIRKO B., SANTOS E., RIVERA A.: 6 cloro, 6 dehidro 17 alfa acetoxi progesterona. Its possible action as one aldosterone antagonis. **J. of Clin. Endocr. and metab.** 21: 1364-1375, 1961.
24. Datos suministrados por Laboratorio Upjohn, fabricantes de Provera.
25. PEETERS F., VAN ROY M. y OEYEN H.: Resultados clínicos de la inhibición de la ovulación por medio de progestógenos. **Medizinasche Klinik**, Tomo LVI. 39: 1679-1681, septiembre 1961.

26. MEARS ELEONOR: **Estudio comparativo entre los contraceptivos orales disponibles en Inglaterra.** Conferencia pronunciada en Montevideo en la segunda quincena de agosto, 1962.
27. JUNKMANN: Coloquios científicos sobre el efecto central de los gestógenos. **Actualidades terapéuticas**, 6: 229-237, 1961.
28. SUCHOWSKY: Efecto central de los gestógenos. **Actualidades terapéuticas**, 6: 233, septiembre 1961.
29. VASQUEZ EFRAIN, ALVAREZ BRAVO ALFONSO: Acción progestacional de tres nuevos derivados sintéticos. Sección matutina del Simposio sobre progestógenos, sábado, diciembre 10, México. **Memorias**, 1961.
30. TYLER E.: Litoral en el tratamiento de la infertilidad por insuficiencia lútea. Simposio sobre Litoral, México. **Memorias**, febrero 1962.
31. EICHMER EDUARD: Clinical uses of 17 alfa hidroxí 6 alfa methyl progesterone acetato in gynecologic and obstetric practice. **A. M. J. of Obst. and Gyn.**, Vol. 86, 2: 171-176, mayo 15, 1963.
32. WILSON L. and KUZROK R.: Uterine contractility in functional dysmenorrhea. **Endocrinology**, Vol. 27: 23, 1940.
33. RUBIO BORIS: La 6 cloro 6 dehidro 17 alfa acetoxi progesterona en el tratamiento de la fase lútea deficiente. **Estudios sobre esterilidad**, México, Vol. XIV, 1, 1963.
34. VASQUEZ E.: Acción progestacional de un nuevo derivado de la 17 acetoxi progesterona en presencia de dosis variada de estrógenos. **Rev. Mexicana de Gin. y Obst.**, 17: 225, 1962.
35. SALABER JUAN B.: Nuevos avances en el conocimiento de las sustancias progestacionales. **La Prensa Médica Argentina**, Vol. 48, 2: 121-124, 1961.
36. CASTELLUCIO LAURA de: El síndrome de tensión premenstrual y su tratamiento por el acetato de anhídrido hidroxí nor progesterona. **La Semana Médica**, Tomo 117, 48: 1867-1869, 1960.
37. DAURIA PASCUAL P.: Tratamiento hormonal de las hemorragias funcionales. **El Día Médico**, año 35, 17: 297-302, abril 1963.
38. CACERES PONCE HERNAN J.: Tratamiento de la hemorragia uterina disfuncional con el 6 cloro 6 dehidro 17 alfa acetoxi progesterona. **Medicina**, México, Tomo 43, 912: 3-7, marzo 25, 1963.
39. FOIS A. y BRUNO R. O.: Los Noresteroides en el tratamiento de la amenaza de aborto y del aborto habitual. **Obst y Gin. Latinoamericana**, 138: 1, 1961.
40. PASI L. M.: Tratamiento hormonal de la amenaza de aborto. **Orientación médica**, 528: 596, octubre 1962.
41. JASSIN ADOLFO y col.: Empleo de la progesterona endovenosa en la amenaza de aborto. **Orientación médica**, 524: 539, 1962.
42. BOVERI JOSE LUIS y col.: El 17 capronato 17 hidroxiprogesteronona en el tratamiento de la amenaza de aborto y del aborto habitual. **Obst y Gin. Latinoamericana**, Vol. XX,
43. LENCIONI L. J.: **El Colpocitograma**. Ed. Panamericana, Buenos Aires, pág. 143, 1962. II-12, 1962.
44. GOLDZICHER JOSEPH W. and col.: The treatment of recurrent abortion: a critical review. **A. J. of Obst. and Gyn.**, Vol. 75, 6: 1202-1214, Jun. 1958.
45. TRESANCHEZ TRIAS J. M.: El Alilestrenol en el tratamiento del aborto habitual y de la amenaza de aborto. **Progresos de Obst. y Gin.**, Edit. Praxis S. A., Barcelona, 5: fasc. D. 1962.
46. KAUFMANN C. y col.: **Dtsch. Med. Wschr.**, 84: 347, 1959.
47. ZONDEK B. y col.: **Fertility and Sterility**, 6: 523, 1955.
48. NESBITT R. and col.: Valor pronóstico de la citología vaginal en el embarazo. **Obst. and Gyn.**, 17: 2-8, 1961.

49. PINDEL J. PAUL: **Acquisitions recentes en Cytologie vaginale hormonale.** Masson et Comp. Editeur, p. 56-75, 1957.
50. GORDILLO FERNANDEZ JOSE: El diagnóstico del embarazo con Lutoral con estrógenos. XI reunión Nal. de Obst. y Gin., México. **Memorias**, 613-619, 1963.
51. SOBERON A. J.: Efecto termogénico de un nuevo gestante progestacional. X Reunión Mexicana de Gin. y obst. Mérida, Yucatán. **Memorias**, 1961.
52. GREEMBLATT R.: Compuestos progestacionales on Obstetricia y Ginecología. **Memorias del III Congreso Latinoamericano de Obs. y Gin.**, México, Tomo II: 79-85, 1958.
53. PASCUALINI RODOLFO: Endocrinología. Quinta Ed. El Ateneo. **Progesterona**: 104-108, 1959.
54. CARDONA FERNANDO: **Conferencia inédita sobre progestógenos dictada en el Simposio sobre Hormonas efectuado en Cúcuta**, abril 1963.
55. Datos extractados de las investigaciones hechas por los laboratorios productores.
56. CARDONA ARANGO FERNANDO: Citología Vaginal. **Rev. Col. Obst. y Gin.**, Vol. XI, 2: 288-292, 1960.
57. VATEVILLE P. M.: **Memorias del III Congreso Latinoamericano de Obstetricia y Ginecología**, México, 1958.
58. AMAYA LEON y col.: Endometriosis. **Rev. Col. Obst. y Gin.**, Vol. XI, 3: 351-358, 1960.
59. CARDONA PEDRO NEL: Endometriosis. **Rev. Col. Obst. y Gin.**, Vol. V: 133, 1954.
60. CARDONA PEDRO NEL, DIAZ CORREA RENE: Nuevos aportes sobre endometriosis. **Memorias II Convención Col. Obst. y Gin.**: 243, 1955.
61. LOPEZ NAVA ALFREDO: Aspectos modernos en el tratamiento de la endometriosis. XI Reunión Mexicana de Obst. y Gin. **Memorias**: 64-82, 1963.
62. MEIGS J. U.: Endometriosis. Etiologic role of marriage age and parity conservative treatment. **Abst. and Gyn.** 2: 41, 1953.
63. KISTNER R. W.: The use of newer Progestins in the treatment of endometriosis. **A. J. Obst. and Gyn.**, 264: 278, 1958.
64. BARIN M. and WEISNER B. P.: The thermogenic effects of Progesterone. **Lancet**, Vol. XI: 671, 1945.
65. ANDREWS M. C., ANDREWS W. C. and Strauss A. P.: Effects of Progestins induced Pseudopregnacy on Endometriosis. **A. J. Obst. and Gyn.**, 78: 776, 1959.
66. GREEMBLATT R. and ROSE FRED D.: **La prueba para posponer la menstruación y su aplicación en la inducción del pseudoembarazo.** Comunicación recibida por intermedio de Synthex S. A. México.
67. LOBKERZ THOMAS B. and FOBES CLARK D.: Tratamiento de la endometriosis con nuevos compuestos progestágenos. **A. M. Obst. and Gyn.**, 81: 1, enero 1961.
68. DUJEVICH ADOLFO y SRULIJES SALOMON: Trastornos menstruales en la endometriosis. **Memorias del III Congreso Latinoamericano de obstetricia y Ginecología, México**, Tomo II: 314-315, 1958.
69. RUBIO LETVIN BORIS: Hemorragia funcional. Estudio clínico terapéutico de 241 casos. **Memorias del III Congreso Latinoamericano de Obst. y Gin.**, Tomo II: 287-290, 1958.
70. SANS PEDRO A. y TAGLIBNE ARMANDO A.: Enfoques terapéuticos de la metrorragia disfuncional juvenil. **Memorias del III Congreso Latinoamericano de Obst. y Gin.**, México, Tomo II: 291-293, 1958.
71. ARENAS NORMANDO y FOIS ANTONIO: Contribución al tratamiento de la metrorragias disfuncionales. **Memorias del III Congreso Latinoamericano de Obstetricia y Ginecología**, México, Tomo II: 294-297, 1958.
72. MURRAY E. G. y FOIS ANTONIO: Clasificación y diagnóstico de las alteraciones progestacionales. **Memorias del III Congreso Latinoamericano de Obstetricia y Ginecología**, México, Tomo II: 298-302, 1958.

73. BONGIOVANI y WILKINS: Comunicación recibida por intermedio de Synthex S. A. de México.
74. NOVAK EDMUND R., NOVAKS: **Gynecologic and Obst. Pathology with Clinical and Endocrine relations. Mioma. Hyaline degeneration.** Fifth Edition. W. B. Saunders Comp. Phil. London: 214-215, 1962.
75. LOSADA ERNESTO y col.: Investigación sobre el posible efecto antigonaotrópico de la 6 cloro 6 dehidro 17 alfa hidroxiprogesterona. **Memorias XI Reunión Mexicana Obstetricia y Ginecología:** 552-558, 1963.
76. JUNKMANN KARL.: Progresos en el campo de los gestágenos. **La Prensa Médica, 119:** 1380-1391, octubre 1961.
77. MORRIS P. WEARING: The use of Noretindrone with Mestranol in fertility control. **The Canadian Med. Ass. J.,** Vol. 89, 6: 239-241, agosto 10, 1963.
78. DE SOLDATI LEON y SUAREZ NAVAS ARTURO: Acción de la progesterona a altas dosis sobre la hipertensión arterial primaria y secundaria. **La Semana Médica,** Tomo 120, 22: 847-851, 26 abril 1962.
79. MARTINEZ MANAUTOU JORGE y col.: Función hipofisiaria e imagen histológica del endometrio observada con el uso de esteroides antiovlutorios. XI Reunión México de Abstetricia y Ginecología. **Memorias:** 451-471, 1963.
80. LIPCHUTZ A. et Iglesias R.: Multiples tumeurs uterines et extragenitales provoquées par le Benzoate d'oestradiol. **Soc. de Biol. 129:** 519-524, 1938.
81. LIPCHUTZ A., MURILLO R. and VARGAS L., Jr.: Antihermogenic action of Progesterone. **Lancet,** 2: 420-421, agosto 19, 1939.
82. GONZALEZ GUTIERREZ J. T.: Miomectomía Médica. **X Reunión Mexicana de Ginecología y Obstetricia.** Comunicación obtenida por intermedio de Synthex S. M., Mérida, Yucatán, octubre 24-28, 1961.
83. BROWN E. B.: Endocrine Aliergy. **Current Therapy:** 395-396, 1963.
84. BROWN E. B.: Endogenous aliergy. **Current Therapy:** 397, 1963.
85. WITZEL H.: Introducción a la química de los esteroides. **Actualidades terapéuticas 3:** 88-104, 1959.
86. JUNKMANN K.: **Arch. Exper. Pth. Pharmac:** 223-224, 1954.
87. HAYANO M., SABA N., DORFMANN R. I. y HECHTER O.: **Precent Progr. Hormone Res. XII:** 79, 1956.
88. DUARTE CONTRERAS ALBERTO, ZUÑIGA GAMBOA RAMIRO y URIBE BOTERO GONZALO. **Nuestras experiencias con Lutoral.** Comunicación a Synthex S. A. de México, abril 8 1963.
89. ALVAREZ BRAVO ALFONSO y VASQUEZ BENITEZ EFRAIN: Recientes avances en terapéutica con progestógenos en Ginecología. XI Reunión Mexicana de Obstetricia y Ginecología. **Memorias,** 246-252, 1963.
90. ALVAREZ BRAVO ALFONSO: Glándula mamaria y endocrinopatías. **Ginec. y Obst. de México,** 96: 53-67, 1962.
91. SEGALOFF A. and col.: Progesterone Therapy of human uterine leiomyomas. **J. Clin. Endocrinol,** 9: 1273-1291, 1949.
92. DORFMANN RALPH I. y KINCL FRED A.: Actividad biológica del Lutoral y esteroides afines. Simposio sobre Lutoral, México. **Memorias:** 15-21, 1962.
93. DOMINGUEZ HERNAN, SIMOWITZ FRED y GREEMBLATT R.: Tratamiento de los trastornos menstruales con 6 cloro 6 dehidro 17 alfa acetoxi progesterona. Simposio sobre Lutoral, México. **Memorias:** 38-50, 1962.
94. ALVAREZ BRAVO ALFONSO: Nuevos campos de aplicación terapéutica de los progestógenos. Simposio sobre Lutoral, México. **Memorias:** 51-59, 1962.

95. MARTINEZ MANAUTOU J.: Resultados obtenidos en México y Estados Unidos con el empleo del Lutorial. Simposio sobre Lutorial.
96. CASTELAZO AYALA LUIS: Problemas que plantea la investigación de la 6 cloro 6 dihidro 17 alfa acetoxiprogesterona en la amenaza de aborto. Simposio sobre Lutorial, México. **Memorias:** 121-126, 1952.
97. CLARK R. L., GANIS F. M. and BRADFORD W. L.: A study of the possible relationship of progesterone to colic. **Pediatrics** 31: 65-71, 1963.
98. FORTIER L.: La Menopause. **L. Unión Médical du Canada** 92: 1018-1022, sept. 1963.
99. SMITH ROBERT: Control de Respiración. **Anestesia para niños**. Ed. Morvi, Co. New York: 48, 1959.
100. ZUNIGA GAMBOA RAMIRO: **Dosificación de los 17 cetoesteroides. cromatografía de las hormonas androgénicas**. Tesis de grado. Biblioteca de la Universidad de Antioquia: 27-34, 1961.
101. CARDONA FERNANDO: **Diagnóstico precoz de la amenaza de aborto por medio de la citología**.
102. PUNDEL J. P.: **Gestation et cytologie vaginale**. Masson et Cia. Editeur, 1951.
103. DIZFALUZY E.: Chemical determination of Oestrogens in the Urine. **Acta Endocr.** k6h. 24, Suppl. 31: 11, 1957.