

USO CLINICO DE UN NUEVO PROGESTOGENO ORAL: CHLORMADINONE*

Doctores Fernando Del Corral **, Antonio Artuz **, Carlos A. Salcedo **, José Vicente Erazo **
Gilberto Angel ***

Recientemente han aparecido publicaciones referentes a un nuevo progestógeno sintético para uso oral (Chlormadinone) el cual ha sido estudiado por Domínguez y Cols. (1), con resultados promisorios en hemorragia uterina funcional, en inducción de hemorragia de retiro en amenorrea y en el aplazamiento de la menstruación. Maqueo y Cols. (2), hicieron nuevos aportes mediante un estudio comparativo de la acción de Chlormadinone con Norethindrone y Norethynodrel particularmente sobre el endometrio.

Esta progesterona parece ser la sustancia más potente hasta el momento disponible por su acción sobre el endometrio (3). La Chlormadinone (6 cloro-6 dihidro-17-alfa acetoxiprogesterona) es un progestógeno más potente que la 6 alfa metil-17 alfa acetoxiprogesterona (4). Nosotros hemos usado la Chlormadinone en la mujer y hecho la evaluación clínica de la droga, en

hemorragia uterina funcional, amenorrea secundaria, pseudo-embarazo y sobre un grupo misceláneo de pacientes. Para el manejo de las alteraciones funcionales del eje hipotálamo-hipófisis-ovario-endometrio, se han usado esteroides ováricos en diferentes proporciones y combinaciones. Hamblen desde 1931 (5) demostró el valor de los estrógenos como hemostáticos en hemorragia uterina funcional, y más tarde el valor de la progesterona en los trastornos funcionales (6, 7, 8, 9). Nosotros hemos usado la combinación estrógeno progesterona en la mayor parte de las pacientes con disturbios funcionales.

Este estudio comprende el uso de un estrógeno sintético, etinil estradiol 3-metil-éter. (Mestranol) que llamaremos M y una progesterona sintética, 6 cloro-6 dihidro - 17 alfa acetoxiprogesterona (Chlormadinone) que llamaremos C, usados en terapia cíclica en veintisiete pacientes con hemorragia uterina fun-

* Chlormadinone (Eli Lilly and Co.). Parte de este estudio ha sido llevado a cabo mediante ayuda económica suministrada por The Lilly Research Laboratories, Indianapolis Ind. U.S.A.

** Del Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

*** Auxiliar de Cátedra de Histología, Departamento de Morfología, Universidad del Valle, Cali.

cional, de las cuales veintitrés fueron manejadas con M + C durante 85 ciclos y cuatro con sólo C en 10 ciclos. En forma análoga se estudiaron los efectos de la combinación M + C o C sola en diez pacientes con amenorrea secundaria de por lo menos seis meses de duración, durante 69 ciclos. Otra etapa de este trabajo comprende el estudio de la acción de M + C en terapia continua (pseudoembarazo), durante 179 semanas de tratamiento en diversas afecciones, principalmente en endometriosis, así como también los efectos de estos esteroides en un grupo misceláneo de pacientes.

Material y métodos

Se estudiaron cincuenta y siete pacientes, cuyas edades oscilaron entre los 16 y los 35 años. Todas fueron observadas rigurosamente en cuanto a efectos secundarios se refiere e interrogadas cuidadosamente sobre los posibles efectos colaterales de las drogas. Las pacientes estudiadas se clasificaron en 4 grandes grupos así:

I. Hemorragia funcional, veintisiete pacientes, divididas en 3 subgrupos de acuerdo a lo recomendado por Hamblen (9):

Subgrupo 1: Pacientes con ciclos frecuentes con hemorragia profusa y/o prolongada (10 casos).

Subgrupo 2: Pacientes con ciclos relativamente regulares con hemorragia profusa y/o prolongada (10 casos).

Subgrupo 3: Pacientes con ciclos infrecuentes y hemorragia escasa (7 casos).

II. Amenorrea secundaria, 10 casos.

III. Pseudoembarazo, 10 casos.

IV. Grupo misceláneo, 10 casos.

Los esteroides usados fueron: estrógenos sintéticos (M) en dosis que fluctuaron de 60 a 240 mcgrs, administrados diariamente por vía oral durante 20 días a partir del día 5º del ciclo y progesterona sintética, (C) en una dosis diaria única de 2 a 6 mgrs a partir del día 16 del ciclo y durante 10 días.

Los subgrupos 1 y 2 y tres pacientes del subgrupo 3, recibieron terapia cíclica M + C (tabla 1) y cuatro pacientes del subgrupo 3, recibieron C sola en la 2ª mitad del ciclo (tabla 2). Estas pacientes fueron controladas, en su mayoría, con biopsias de endometrio tomadas antes de iniciar terapia, durante el tratamiento y/o en las sangrías del "Salvage Test". Las biopsias fueron tomadas antes de las primeras 12 horas de iniciada la sangría, algunas se tomaron al 3er. día para observar cambios de regresión endometrial.

En algunas pacientes se tomaron gráficas de temperatura basal, durante los meses de terapia para observar cambios termogénicos.

Las pacientes con amenorrea secundaria (grupo II) fueron tratadas inicialmente con C en la 2ª mitad del ciclo con dosis de 2.5 mgrs. Algunas de las que sangraron, continuaron recibiendo progesterona en la 2ª mitad y el resto recibió terapia cíclica M + C, empleando dosis que oscilaron entre 30 a 180 mcgrs., día de M, durante los primeros 20 días y de 1 a 5 mgrs día

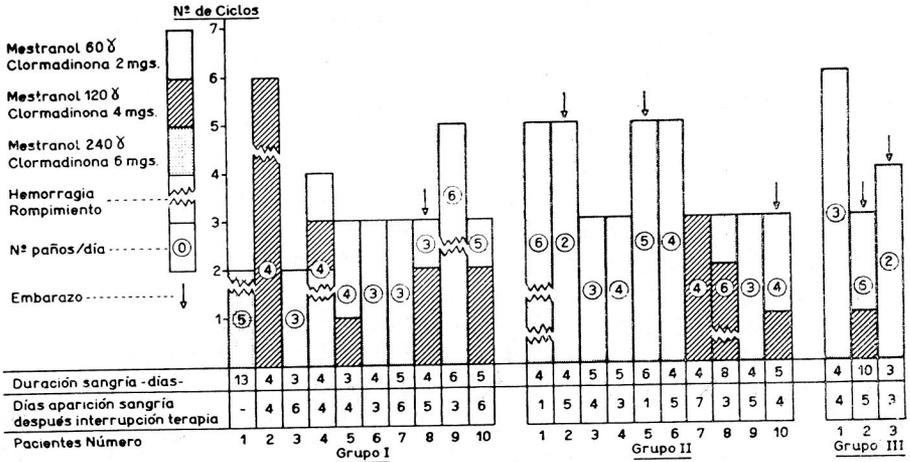


Tabla 1. Pacientes con hemorragia uterina funcional tratadas con diferentes fórmulas de Mestranol, Clormadinone en terapia cíclica.

de C, a partir del día 16 por 10 días consecutivos (tabla 2 y 3). La mayoría tuvo biopsia endometrial antes y durante el tratamiento.

Las diez pacientes del (grupo III) (pseudoe embarazo) comprenden: dos casos de displasia mamaria, cuatro de endometriosis, dos de hipoplasia uterina, uno de dismenorrea secundaria y acné severo, y uno con hemorragia funcional resistente a todo tipo de terapia. Iniciaron tratamiento el 5º día del ciclo con una dosis de 60 mcgrs de M y 2 mgrs de C, la cual se aumentó progresivamente cada 2 semanas, hasta alcanzar una dosis que sin permitir rompimiento, osciló entre 180 a 240 mcgrs de M y 6 a 8 mgrs de C. En estas pacientes se realizaron algunas observaciones antes y durante el tratamiento, sobre química sanguínea, mecanismos hemostáticos, captación de I-131, y eliminación urinaria de gona-

dotropinas, 17-hidroxi-corticosteroides y 17-cetosteroides.

Las diez pacientes del (grupo IV) (misceláneo) comprenden: cuatro casos de aborto habitual, un caso con síndrome de Stein Leventhal, y cinco pacientes con ciclos bifásicos normales. Las cuatro pacientes con aborto habitual fueron tratadas así: Una recibió durante todo el embarazo dosis de 240 mcgrs de M y 8 mgrs de C y otra únicamente durante los 6 primeros meses una dosis diaria de 60 mcgrs de M y 2 mgrs de C. Las dos abortadoras habituales restantes recibieron: una, 5 ciclos de 60 mcgrs de M, por 20 días y 2 mgrs de C, por 10 días a partir del día 16 del ciclo, y la otra recibió antes del embarazo 5 mgrs de C, en la 2ª mitad del ciclo por 3 veces consecutivas y luego ha continuado recibiendo diariamente durante el embarazo una dosis de 120 mcgrs de M y 4 mgrs de

C hasta la fecha, en que presenta un embarazo de 30 semanas. El caso de síndrome de Stein Leventhal con previo tratamiento quirúrgico, presentó insuficiencia secretora y fue sometido a 3 ciclos de refuerzo en la 2ª mitad con 5 mgrs de C. Las cinco restantes fueron pacientes con ciclos regulares de 28 días y sangría normal, las cuales sirvieron de control para determinar modificaciones urinarias de 17 cetosteroides y 17-hidroxi-corticosteroides. Las orinas para control se colectaron durante 24 horas el día 22 del ciclo. Todas ellas recibieron en el ciclo siguiente 15 mgrs diarios de C del día 16 al 24 del ciclo, colectándose orinas de 24 horas el día 22 para observar modificaciones.

RESULTADOS Y COMENTARIOS

Hemorragia uterina funcional

Comprende un grupo de veintisiete pacientes, veintitrés de las cuales fueron tratadas con terapia cíclica (tabla 1) y cuatro pacientes con Chlormadinone solamente (tabla 2). Las 23 pacientes con terapia cíclica M + C recibieron un total de 85 ciclos y las cuatro con C sola en la segunda mitad un total de 10 ciclos. Los resultados se valoraron de acuerdo a la mejoría clínica del cuadro y a la curación histológica, valorada esta última por la biopsia de endometrio o por la presencia de embarazo.

De las que recibieron M + C se consideraron clínicamente curadas veintiuna e histológicamente quince. Se pre-

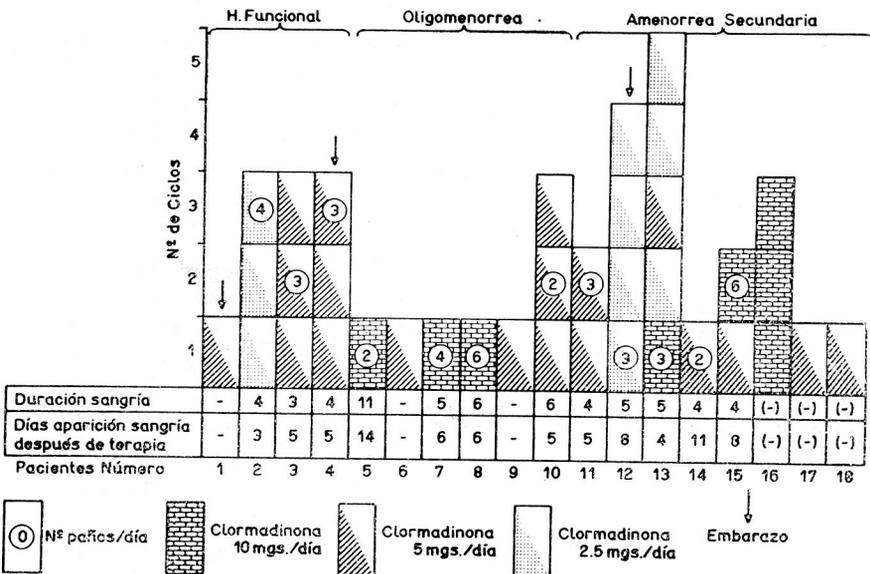


Tabla 2. Pacientes tratadas con diferentes dosis de Chlormadinone en la segunda mitad del ciclo.

sentaron 6 embarazos, uno en el subgrupo 1, tres en el subgrupo 2 y dos en el subgrupo 3; cuatro de ellos se realizaron en el mes siguiente a la suspensión de la terapia y dos 3 meses más tarde (tabla 1).

De las pacientes con M + C que no mejoraron clínicamente encontramos, la paciente número 1 del subgrupo 1, la cual presentó hemorragia de rompimiento que no cedió al aumento progresivo de la droga hasta con una dosis de 240 mcgrs de M y 6 mgrs de C y la paciente número 9 que presentó hemorragia de rompimiento, que cedió al aumento progresivo de la droga, pero su sangría proveniente de endometrio secretor, continuó siendo tan intensa en los meses siguientes, que tuvo que ser sometida a pseudoembarazo.

De las cuatro pacientes que recibieron C sola en la segunda mitad, dos no sangraron con dosis de 2 mgr día por presentar embarazo. La número 1 al cabo de un ciclo de terapia y la número 4 después de 3 ciclos (tabla 2). En este grupo todas se consideraron clínica e histológicamente curadas.

El tiempo promedio de aparición de la sangría una vez terminada la terapia fue de 4 días, con una duración de 5 días y una intensidad de 4 paños por día. Se presentaron sangrías de rompimiento en 7 ciclos (8.6%) de las cuales 3 no cedieron al aumento progresivo de la droga. Las cuatro pacientes tratadas con Chlormadinone sola recibieron 10 ciclos con dosis de 2 a 5 mgrs durante 10 días a partir del día 16 del ciclo. Las biopsias de endometrio tomadas al 3er. día de la sangría reve-

laron endometrio postmenstrual en reconstrucción, índice de buena desca-mación. Todas sangraron satisfactoriamente con excepción de las dos que presentaron embarazo.

Restablecimiento de la función ovulatoria

Hamblen y colaboradores (14) observaron que la administración cíclica de estrógenos más progesterona por vía intramuscular, producía el restablecimiento de los ciclos ovulatorios en el 45.5% de las mujeres que presentaban sangría de tipo monofásico. Recientemente (9) demostró que la combinación de estos estrógenos conjugados equinos administrados del 5 al 24 día del ciclo más la administración de un potente progestógeno oral (6-Alfa-Metil-17-Alfa-Acetoxi progesterona) administrado del 16 al 24 día del ciclo, producía el restablecimiento de los ciclos ovulatorios en el 89% de los casos en el ciclo siguiente a la suspensión de la terapia.

Nosotros hemos seguido trece pacientes del grupo de hemorragia funcional con falla ovulatoria demostrado por temperatura basal y biopsia de endometrio, las cuales fueron observadas en el restablecimiento de la función ovulatoria, mediante biopsia de endometrio o embarazo en los ciclos subsecuentes después de terminada la terapia. En este grupo, once restablecieron la función ovulatoria (84%). Se presentaron un total de 8 embarazos, 6 de los cuales en pacientes tratadas con M + C en terapia cíclica y 2 en las tratadas con C solamente. De las tratadas con M

+ C, cuatro presentaron embarazo durante el "Salvage Test" y dos, 3 ciclos más tarde, una vez finalizada la terapia (tabla 1). Del grupo tratado con C solamente la paciente número 1 presentó embarazo al terminar un ciclo y la paciente número 4 presentó embarazo durante el "Salvage Test" después de 3 ciclos de descamación con 5 mgrs de Chlormadinone (tabla 2).

Dos pacientes no presentaron ovulación en los ciclos subsecuentes, una vez terminada la terapia, ambas habían recibido 3 ciclos de M + C en terapia cíclica. Una de ellas presentó un cuadro inicial de hiperplasia endometrial que no se modificó por el tratamiento, sin embargo las sangrías posteriores fueron normales. La otra presentó durante el tratamiento un endometrio secretor temprano y una vez terminado éste, continuó presentando endometrio proliferativo.

Sangría inducida con Chlormadinone en segunda mitad del ciclo

Dieciocho pacientes fueron manejadas con C en la segunda mitad del ciclo, en dosis que variaron de 2,5 a 10 mgrs. durante 10 días (tabla 2). Este grupo incluye cuatro pacientes con hemorragia funcional, seis con oligomenorrea y ocho con amenorrea secundaria, que fueron sometidas a uno o más ciclos de descamación, antes de iniciar terapia cíclica M + C. Las que presentaron niveles satisfactorios de estrógenos endógenos continuaron recibiendo únicamente C. Las pacientes con hemorragia funcional sangraron satisfactoriamente exceptuando las dos que

presentaron embarazo. En el grupo de las oligomenorreas fallaron a sangrar dos pacientes que recibieron un ciclo con 5 mgrs de C en la segunda mitad; la número 6 quien fuera sometida posteriormente a dos ciclos de M + C con sangrías subsecuentes y espontáneas de un endometrio secretor menstrual y la número 9, paciente con insuficiencia estrogénica, por resección del 90% de los ovarios por teratoma bilateral, la cual sangró más tarde con adición de estrógenos.

En amenorrea tres no sangraron: la número 16 con amenorrea hipogonadotrópica de 96 meses de evolución, la cual había fallado a terapia gonadotrópica, sangró luego durante tres ciclos con terapia cíclica M + C, finalizada la cual no presentó sangría espontánea, rechazando su hospitalización para estudios posteriores. La número 17 con amenorrea eugonadotrópica de 84 meses de evolución, no sangró con la administración de 5 mgrs de C por día, durante 10 días; sin embargo sangró durante cinco ciclos con terapia cíclica M + C, transformando su endometrio atrófico en secretor menstrual; no sangró en "Salvage Test" y actualmente se encuentra en terapia gonadotrópica. La número 18 con amenorrea por atrofia de endometrio de origen traumático, recibió 2.5 mgrs de C diarios por 10 días sin presentar sangría; posteriormente no sangró con terapia cíclica.

En las pacientes con amenorrea se presentó un embarazo en la paciente número 2, después de 4 ciclos de 2.5 mgrs de C en la segunda mitad. Se trata de una paciente con hiperplasia

suprarrenal congénita tratada con corticoides, la cual presentó hipoplasia secretoria del endometrio.

Amenorrea secundaria

Ha sido nuestra norma y la de muchos otros (10, 11 y 14) en amenorrea secundaria investigar siempre su causa y no tratarla como un síntoma. No obstante, en su manejo, siempre realizamos como primer paso la evaluación de los niveles estrogénicos endógenos mediante la administración de Progesterona, una vez descartada la causa uterina de amenorrea. Si la paciente sangra, debe continuar varios ciclos con progesterona o con la combinación de estrógenos más progesterona, en terapia cíclica. Muchas de estas pacientes reanudan sus ciclos normales una vez terminada la terapia. En muchos de estos casos la causa de la amenorrea se ha debido a disturbios nutricionales o emocionales. Cuando la paciente no sangra con una dosis adecuada de un progestógeno, administramos siempre los estrógenos durante 20 días junto con progesterona en la segunda mitad del ciclo, repitiendo esto por lo menos en tres ocasiones consecutivas. Terminados los tres ciclos, un buen número de pacientes presentan sangrías sub-secuentes de tipo ovulatorio, lo cual obedece a la restauración del eje hipotálamo-hipófisis-ovario-útero muy posiblemente por un mecanismo de rebote. Si la paciente no reanuda sus menstruaciones en forma espontánea, una vez terminada la terapia, se procede a realizar un estudio exhaustivo de su posible causa de amenorrea.

Con estas normas hemos estudiado en la presente comunicación diez casos de amenorrea secundaria, de por lo menos seis meses de evolución (tabla 3). De éstas, cuatro fueron clasificadas como amenorrea eugonadotrópica, una como hipogonadotrópica (gonadotropinas realizadas por el método de concentración de Bradbury (12) y bioensayo de Klinefelter (13) y el resto correspondió a hiperplasia suprarrenal e hipoplasia secretora un caso, un caso de insuficiencia ovárica, un caso a síndrome de Sheehan, un caso de síndrome de castración y un caso a enfermedad de Asherman.

De las pacientes que recibieron C, como única terapia, no sangraron tres (tabla 2), las cuales fueron ya comentadas en el grupo de sangría inducida con C en la segunda mitad.

Las diez pacientes de la tabla 3, todas sangraron exceptuando la paciente número 10, que presentaba una enfermedad de Asherman con amenorrea de veintiocho meses, la cual fue sometida a ocho ciclos de M + C con dosis de 180 mcgrms de M y 6 mgrs de C, sin ningún resultado. Este grupo de pacientes sangró aproximadamente cinco días después de finalizada la terapia con un promedio de cuatro días de duración.

Se tomaron nueve biopsias de endometrio antes del tratamiento, de las cuales dos mostraban endometrio proliferativo, seis endometrio atrófico y una endometrio secretor día 22. La paciente número 2 que inicialmente presentara un endometrio proliferativo y secretor día 22, presentó endometrio secretor menstrual al cabo de cuatro meses de

tratamiento con 2 mgrs de C administrados en la segunda mitad. No sangró en el "Salvage Test" por presentar embarazo. De las seis pacientes con endometrio atrófico al iniciar tratamiento, cuatro presentaron más tarde endometrio secretor en diferentes etapas de secreción, una no tuvo control posterior, y la otra fue la enfermedad de Asherman a la cual ya se hizo referencia (tabla 3).

En este grupo vale la pena mencionar la paciente número 9, por ser un caso ilustrativo el cual nos da un índice de la potencia de estos esteroides.

M. R. de M.

Paciente de 30 años, quien consultó por amenorrea de siete meses de evolución, acompañada de envejecimiento prematuro, palpitaciones, fogajes, se-

quedad de la piel y pérdida de la libido, síntomas éstos producidos como consecuencia de una ooforectomía bilateral por teratoma. Al examen ginecológico se encontró una vagina lisa y un frotis vaginal atrófico; el útero se encontró de tamaño normal. La biopsia de endometrio reveló escaso material en el cual se observa estroma y una que otra glándula endometrial completamente atrófica (figura 1). La paciente fue sometida a terapia cíclica M + C por quince ciclos, presentando sangría de retiro en cada uno de ellos. Inicialmente las dosis fueron de 60 mcgrs de M y 2 mgrs. de C durante dos ciclos. Finalizado el segundo ciclo la biopsia reveló un endometrio secretor menstrual (fig. 1); luego recibió una dosis de 30 mcgms de M y 1 mgr de C con sangría respectiva. Las biopsias tomadas duran-

Pacientes Número	Diagnóstico	Duración Amenorrea -Meses-	Nº de Ciclos	Dosis		Sangría		Tipo de Endometrio	
				M	C	A	B	Antes del Tratamiento	Durante el Tratamiento
1	Eugonadotrópica	9	•5	60	2	6	5	Atrófico	1-Secretor día 18 2-Secretor día 20
2	Hiperplasia suprarrenal tratada Hipoplasia secretora	13	4	-	2	7	5	1-Proliferativo 2-Secretor día 22	Secretor menstrual (*)
3	Eugonadotrópica	9	5	-	5	4	5	Proliferativo	
4	Insuficiencia ovárica	24	4	60	2	7	4	Atrófico	Secretor día 28
5	Eugonadotrópica Cambio de clima	6	5	60	2	6	4		
6	Hipegonadotrópica	96	6	60	2	6	4	Atrófico	
7	Eugonadotrópica	84	5	60	2	6	3	Atrófico	1-Secretor día 20 2-Secretor menstrual
8	Síndrome de Sheehan	48	12	30	1	3	4		
9	Síndrome de Castración	7	15	30	1	3	4	Atrófico	1-Secretor menstrual 2-Secretor menstrual
10	Síndrome de Asherman	28	8	180	6	-	-	Atrófico	Atrófico

M: Mastranol ̄

C: Clormadinona mgs.

(*) Embarazo

A: Días iniciación sangría después de finalizada la terapia (promedio)

B: Duración sangría en días (promedio)

Tabla 3. Pacientes con amenorrea secundaria tratadas con Mestranol-Chlormadinone en terapia cíclica o con Chlormadinone sola en la segunda mitad del ciclo.

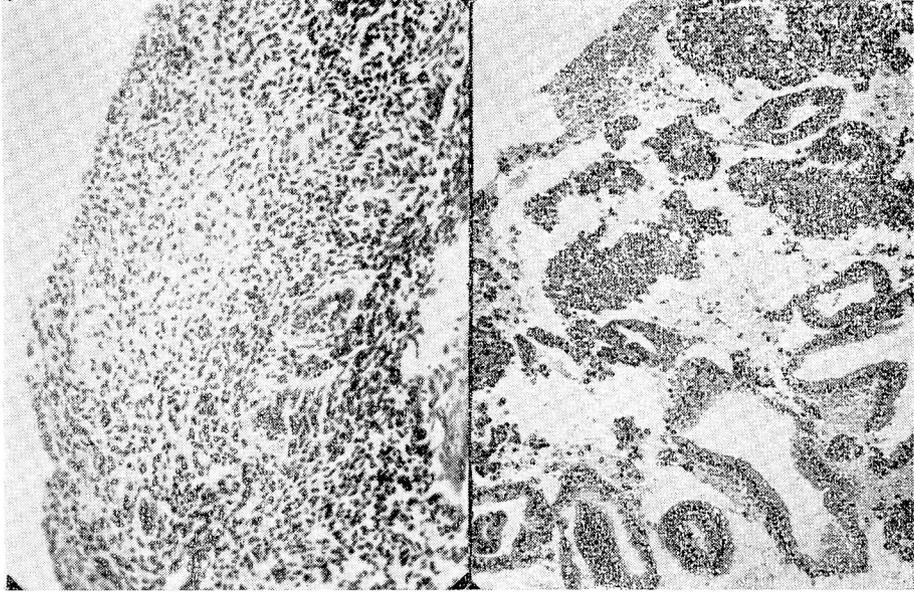


Figura 1. 100 X Col. H & E.

La mitad izquierda muestra un endometrio atrófico obtenido de una paciente castrada y en la mitad derecha un endometrio secretor menstrual obtenido de la misma paciente a las seis horas de sangría, al finalizar el segundo ciclo de terapia empleando una dosis de 60 mcgrs. de Mestranol por 20 días y 2 mcgrs. de Chlormadinone por día en la segunda mitad del ciclo por 10 días.

te el cuarto y quinceavo ciclo revelaron ambas un endometrio secretor menstrual. La sintomatología mejoró y actualmente se encuentra en terapia con estrógenos de depósito.

Biopsia endometrial

Comprende las biopsias de endometrio tomadas durante el tratamiento en pacientes con hemorragia uterina funcional y amenorrea secundaria. Aquellas tomadas durante pseudo-embarazo serán comentadas más adelante.

La biopsia de endometrio fue tomada durante las primeras 12 horas de sangría al finalizar un ciclo de terapia M

+ C. Algunas se tomaron al 3er día de sangría para evaluar cambios regresivos del endometrio durante la misma. Las dosis administradas variaron entre 30 a 240 mcgrs diarios de M durante 20 días, y 2 a 6 mcgrs diarios de C durante diez días, a partir del día 16 del ciclo.

Vale la pena mencionar que en la mayor parte de las pacientes la dosis promedio fue de 60 mcgrs de M y 2 mcgrs de C. Las biopsias fueron leídas por uno de nosotros (F. Del C.) y asociados.

Se tomaron veintisiete biopsias durante las primeras 12 horas de sangría, vein-

ticinco de las cuales fueron agrupadas en las siguientes categorías: (tabla 4).

- Endometrio proliferativo hasta el día 16 un caso.
- Endometrio secretor temprano, días 16 a 19, tres casos.
- Endometrio secretor intermedio, días 19 a 25, seis casos.
- Endometrio secretor avanzado, días 25 a 28, cinco casos.
- Endometrio secretor menstrual once casos.

Las dos biopsias restantes, no incluidas en la tabla corresponden: la primera, a una decidua típica obtenida en la sangría del segundo ciclo con dosis de 120 mcgrs de M durante veinte días de 4 mgrs de C en la segunda mitad; y la segunda a un endometrio con glándulas en reposo y edema del estroma

de una paciente que recibió durante veinte días 60 mcgrs de M + 2 mgrs de C.

Los datos más sobresalientes del endometrio fueron, una ligera discordancia en cuanto al estado secretor glandular con el estroma, en favor de este último, el cual se encontró con edema y reacción pseudo-decidual más avanzada. No hubo diferencias sustanciales entre las diversas dosis empleadas y la respuesta endometrial.

La regresión del endometrio, fue observada de acuerdo a los criterios de Hamblen (9). En general se observó una regresión satisfactoria en las biopsias tomadas al 3er. día de la sangría; o sea, que el endometrio se encontró bien fragmentado, en su mayoría de aspecto proliferativo, conteniendo o no pequeñas áreas de tipo secretor temprano.

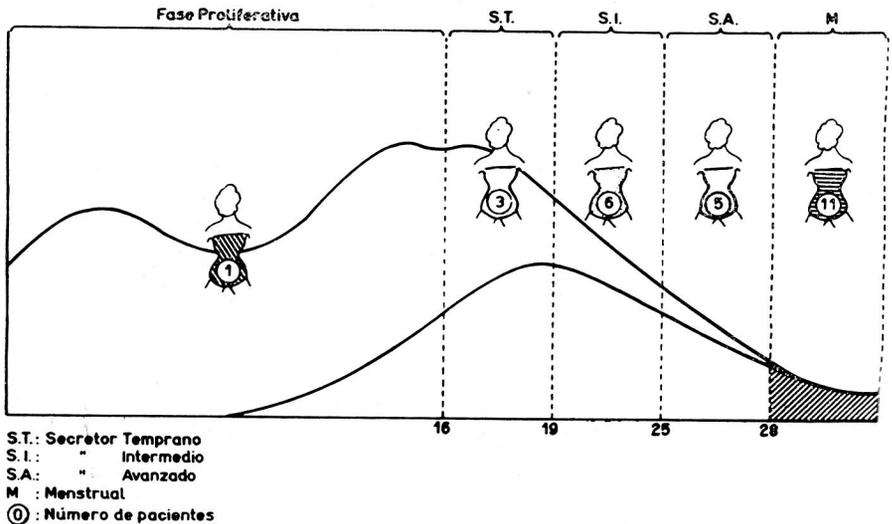


Tabla 4. Biopsias de endometrio tomadas durante las primeras 12 horas de sangría en pacientes con hemorragia uterina funcional y amenorrea secundaria tratadas con Mestranol-Chlormadinone en terapia ciclica.

Cambios termogénicos.

No todas las pacientes tuvieron gráficas de temperatura basal y en algunas las tomas fueron incorrectas, por lo consiguiente no fueron tabuladas. En general se observaron aumentos de la temperatura consistentes con la duración de la terapia, pero en otras se observaron variaciones poco consistentes, tales como las observadas por Hamblen (9) durante la administración de Provera.

Pseudoembarazo

Llámase pseudoembarazo a la prolongación y amplificación de la fase gestacional del ciclo menstrual normal, inducida farmacológicamente, la cual mimifica un embarazo. Conociendo los beneficios que el embarazo normal trae consigo sobre ciertas afecciones ginecológicas tales como la endometriosis, displasia mamaria, dismenorrea, etc., se han tratado de buscar estos mismos beneficios mediante el pseudoembarazo inducido por esteroides en estas y en otras afecciones. Como no es nuestro propósito en este escrito extendernos sobre las indicaciones y posibilidades del pseudoembarazo, nos limitaremos a comentar los casos manejados por esteroides sintéticos M más C combinados y administrados en dosis progresivas en un grupo de diez pacientes.

Se agruparon diez casos que consideramos podrían beneficiarse por este sistema de terapia, los cuales fueron clasificados como sigue: Displasia mamaria dos, endometriosis cuatro, hipoplasia uterina dos, dismenorrea y acné severo uno y hemorragia uterina fun-

cional resistente a todo tipo de terapia uno.

Todos iniciaron tratamiento el quinto día del ciclo, con una dosis diaria de 60 mcgrs de M y 2 mgrs de C, la cual se aumentó progresivamente hasta alcanzar una dosis óptima que no permitiera rompimiento, que osciló entre 180 a 240 mcgrs de M y 4 a 10 mgrs de C por día.

Estas pacientes se pueden resumir como sigue:

Caso número 1

J. M. Paciente de 26 años, quien consultó por presentar "quistes en los senos" y acné severo. Su enfermedad se inició hace un año por mastodinia. La biopsia de seno reveló enfermedad fibroquística. Fue sometida a pseudoembarazo, en el cual lleva 20 semanas, con dosis de mantenimiento de 120 mcgrs de M y 4 mgrs de C, ha aumentado 6 libras de peso, no se han presentado alteraciones en la química sanguínea (Hb, Ht, Proteinemia, Relación AG) así como tampoco alteraciones en la eliminación urinaria de 17-Cetosteroides, ni en la captación de I-131; las gonadotropinas urinarias se encontraron negativas durante el tratamiento. Ha mejorado totalmente la sintomatología del dolor en el seno, pero las masas no han disminuído de tamaño; el acné desapareció completamente.

Caso número 2

A. L. Paciente virgen de 23 años que consultó por dolor desde hace un año y presencia de masas en el cuadrante supero-externo de los senos. La biop-

sia de seno reveló enfermedad fibroquística. Fue sometida a pseudoembarazo durante 14 semanas, al cabo de las cuales se suspendió para contraer matrimonio. Durante la terapia aumentó 6 libras de peso, presentó cefaleas y mareos que no implicaron la suspensión de la terapia. La mastodinia desapareció por completo sin reducirse el tamaño de las masas. Terminada la terapia presentó una sangría profusa 8 días más tarde, para lo cual fue sometida a terapia cíclica M + C por 3 meses; no tuvo sangría en el "Salvage Test" y actualmente se encuentra en embarazo de 32 semanas de evolución.

Las gonadotropinas urinarias durante el pseudoembarazo fueron negativas, la biopsia de endometrio a las 14 semanas reveló un endometrio en reposo con edema del estroma, figura 2.

Caso número 3

L. C. de P. Paciente de 34 años quien consultó por dismenorrea primaria y enterorragias durante la menstruación de 14 meses de evolución. La biopsia del recto mostró endometriosis. Fue sometida a pseudo-embarazo durante 26 semanas con dosis de mantenimiento de 180 mcgrs de M y 6 mcgrs de C. A la

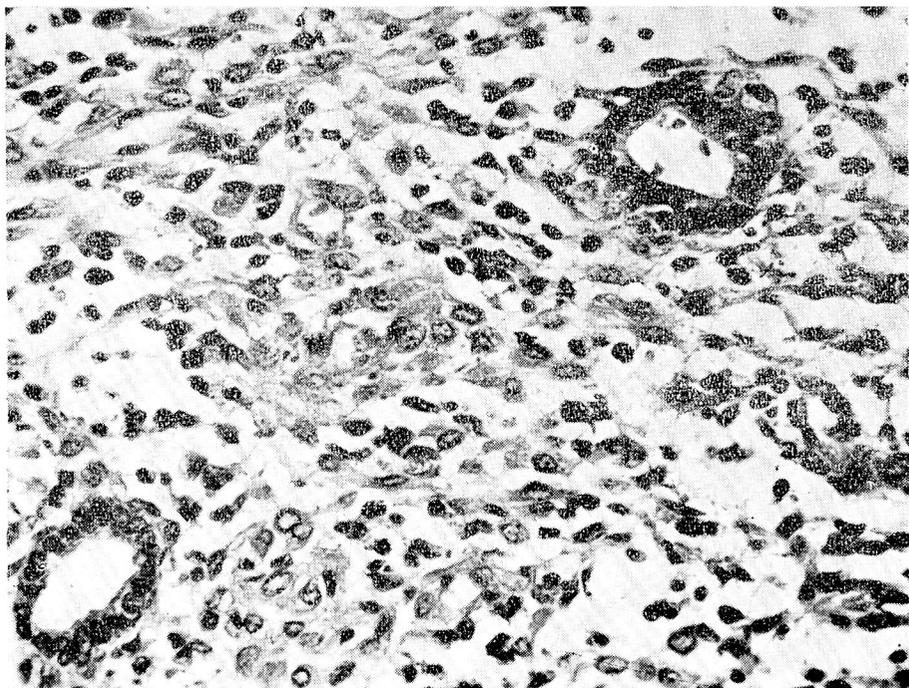


Figura 2. 300 X Col. H & E.

Endometrio obtenido de una paciente con 14 semanas de pseudoembarazo. Se observan dos glándulas en reposo en medio de un estroma edematoso.

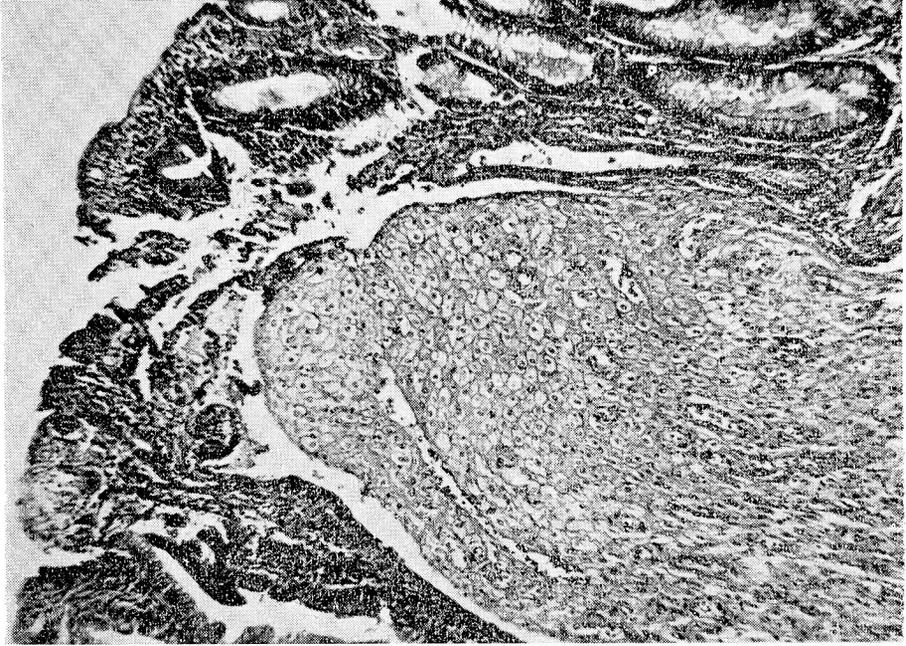


Figura 3. 200 X Col. H. & E.

Mucosa rectal con foco endometriósico con franca reacción decidual, décima primera semana de pseudoembarazo.

décima primera semana fue sometida a resección de la masa del recto sigmoide y anastomosis término-terminal. La figura 3 muestra el foco endometriósico llevado a reacción decidual bajo el efecto del pseudoembarazo.

Durante la terapia presentó aumento discreto de peso y aumento de tamaño del útero equivalente a 9 semanas de embarazo. Los 17-Cetosteroides y los 17-Hidroxi-corticosteroides no se modificaron; las gonadotropinas urinarias se encontraron ausentes durante el tratamiento. La biopsia de endometrio a las 26 semanas reveló una decidua atípica. Discontinuado el pseudoembarazo presentó una sangría de retiro poco in-

tensa a los 27 días. La sintomatología cedió completamente.

Caso número 4

L. M. G. Paciente de 35 años, quien consultó por dolor hipogástrico y en fosa ilíaca izquierda, de un año de evolución. La culdoscopia reveló endometriosis ovárica bilateral. Fue sometida a pseudoembarazo durante 12 semanas con dosis de mantenimiento de 240 mcgrs de M y 8 mcgrs de C. Su sintomatología mejoró completamente; presentó aumento discreto de peso y apareció cloasma similar al del embarazo. No se presentaron alteraciones en la química sanguínea (glicemia, proteíne-

mia) así como tampoco modificaciones en la captación de I-131, 17-Hidroxicorticosteroides y 17-Cetosteroides durante la terapia. La biopsia de endometrio a las 12 semanas mostró un endometrio con glándulas en reposo y edema generalizado del estroma, figura 4. Finalizada la terapia tuvo su primera sangría 46 días más tarde con reaparición de los síntomas.

Caso número 5

A. P. G. Paciente de 26 años quien consultó por presentar dismenorrea secundaria de 3 años de evolución. Una laparotomía exploradora reveló endo-

metriosis pélvica y del recto sigmoide. Se sometió a pseudoembarazo durante 39 semanas con dosis de mantenimiento de 240 mcgrs de M y 10 mgrs de C, al cabo de los cuales se practicó histerectomía total, ooforectomía izquierda, resección del nervio presacro y liberación del sigmoide. La biopsia de endometrio tomada a las 22 y a las 36 semanas respectivamente mostró glándulas en reposo y reacción decidual; la figura 5 ilustra la biopsia tomada a las 36 semanas. Durante la terapia no se presentaron modificaciones en el cuadro hemático, proteinemia, mecanismos hemostáticos, 17-Cetosteroides y 17-Hidroxicorticosteroides. Las gonadotro-

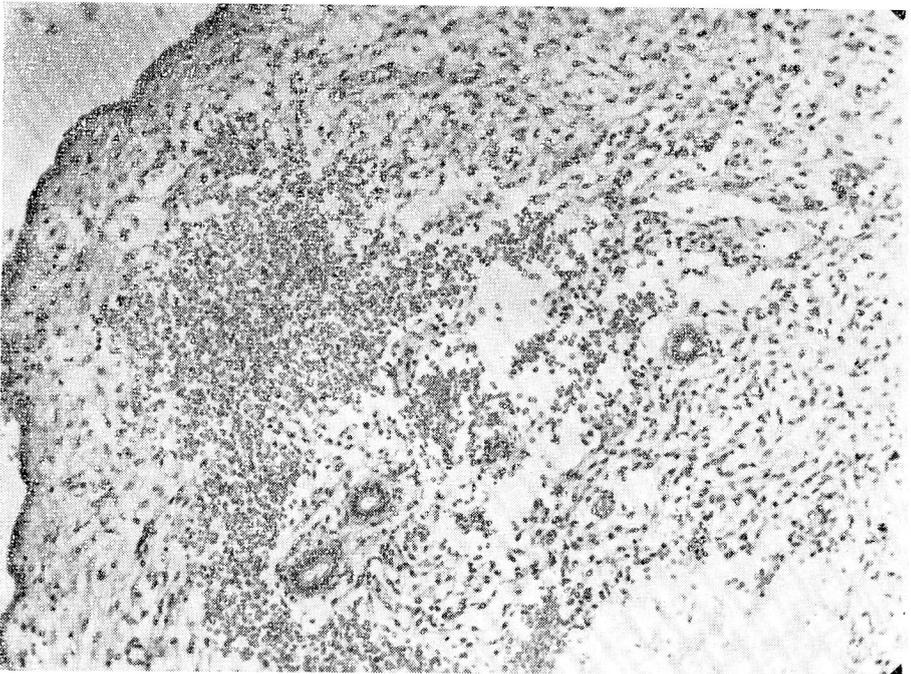


Figura 4. 200 X Col. H. * E.

Endometrio obtenido de una paciente con 12 semanas de pseudoembarazo. Se observan glándulas en reposo, edema generalizado del estroma y un foco de hemorragia reciente.

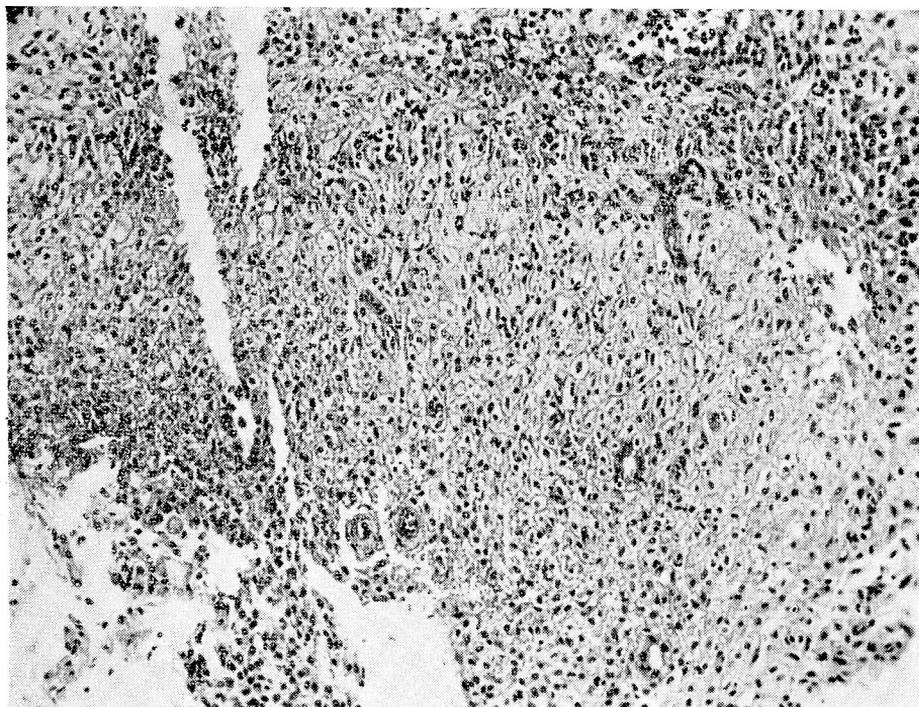


Figura 5. 200 X Col. H. & E.

Endometrio obtenido de una paciente con 36 semanas de pseudoembarazo. Se observan escasas glándulas en reposo y un estroma con reacción decidual.

pinas urinarias fueron negativas durante el tratamiento.

Caso número 6

A. M. P. Paciente de 30 años quien consultó por dismenorrea secundaria de 6 meses de evolución. La laparotomía reveló, endometrioma del ovario izquierdo y endometriosis de fondo de saco de Douglas. Se practicó ooforectomía izquierda y resección de focos endometriósicos. Fue sometida a pseudo-embarazo; pero a la sexta semana presentó hemorragia de rompimiento con dosis de 180 mcgrs de M y 6 mcgrs de C,

que no cedió al aumento de 240 mcgrs de M y 8 mcgrs de C, obligando a suspender la terapia. La biopsia de endometrio durante esta sangría mostró endoembarazo, con dosis de sostén de acción pseudodecidual. Nueve días más tarde se reinició la terapia y actualmente se encuentra en nueve semanas de pseudoembarazo con glándulas en reposo y re-240 mcgrs de M y 8 mcgrs de C.

Caso número 7

L. de E. Paciente de 30 años quien consultó por hemorragia funcional de 2 años de evolución, resistente a todo

tipo de terapia. Esta paciente agrupada anteriormente como la número 9 del grupo 1 de hemorragia funcional, fue sometida a pseudoembarazo en el cual se encuentra actualmente al cabo de 12 semanas sin presentar ninguna molestia, recibiendo 180 mcgrs de M y 6 mgrs de C. La biopsia de endometrio tomada a la décima semana muestra un endometrio con glándulas en reposo y reacción decidual marcada.

Caso número 8

A. L. P. Paciente de 28 años quien consultó por dismenorrea primaria y acné severo. En la actualidad lleva 17

semanas de tratamiento con dosis de sostén de 240 mcgrs de M y 8 mgrs de C, con remisión completa de sus síntomas y desaparición del acné.

Caso número 9

C. de E. Paciente de 19 años quien consultó por aborto habitual, con 4 abortos a repetición ocurridos a las 12 semanas. El examen y la histerosalpingografía revelaron útero hipoplásico. Se sometió a pseudoembarazo durante 13 semanas con dosis de mantenimiento de 240 mcgrs de M y 8 mgrs de C. El útero aumentó de tamaño hasta alcanzar el correspondiente a 6 semanas

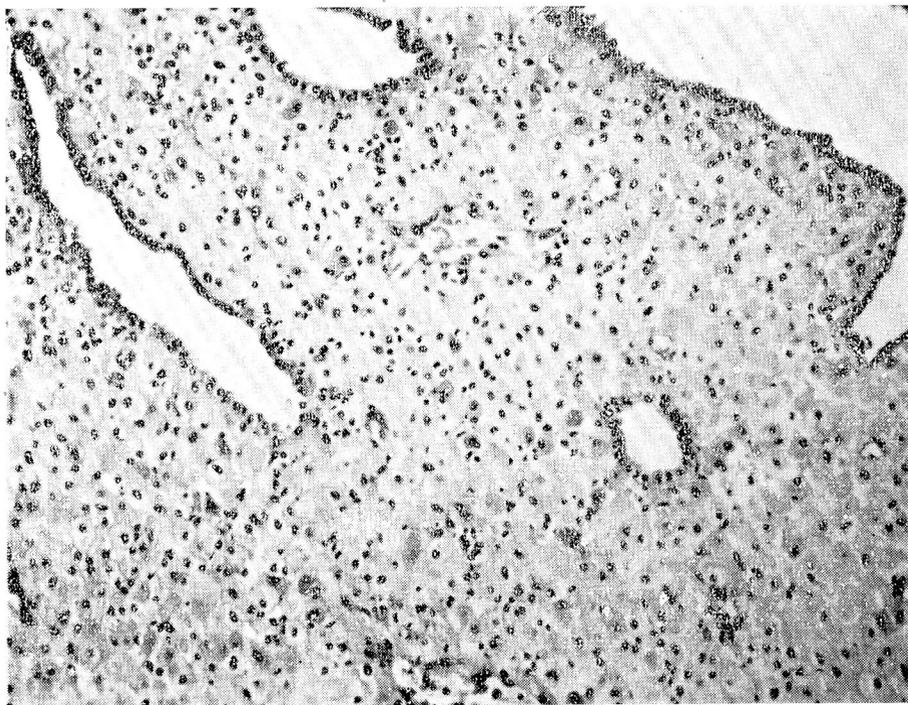


Figura 6. 300 X Col. H. & E.

Endometrio obtenido de una paciente con 13 semanas de pseudoembarazo. Se observa glándulas en reposo y estroma con reacción decidual franca.

de embarazo. No se presentaron modificaciones en los 17-Cetosteroides ni 17-Hidroxi-corticosteroides; las gonadotropinas urinarias durante el tratamiento fueron negativas. Presentó aumento de tamaño de los senos y aumentó 7 libras de peso. La biopsia de endometrio tomada a la décima tercera semana mostró glándulas en reposo y reacción decidual, figura 6. Suspendida la terapia, la paciente presentó una sangría escasa 5 días más tarde.

Caso número 10

N. G. de B. Paciente de 34 años quien consultó por 4 abortos a repetición, todos ocurridos a la décima cuarta semana de embarazo. Al examen se encontró como único hallazgo un útero hipoplásico. Fue sometida a pseudoembarazo, en el cual lleva 13 semanas con una dosis de sostén de 180 mcgrs de M y 6 mgrs de C. El útero ha aumentado de tamaño aunque no en forma significativa. En la biopsia de endometrio tomada a la quinta semana no se identifican glándulas endometriales observándose solo estroma con reacción pseudodecidual.

Biopsia de endometrio en pseudoembarazo

Se tomaron un total de 18 biopsias en las diferentes etapas de evolución con pseudo-embarazo. La más temprana se obtuvo a las 3 semanas de terapia y la más avanzada a las 39 semanas. En todas se identifica un endometrio con cambios en el estroma, propios de intenso estímulo progestacional, llamando la atención la escasez de vasos

espirales, apareciendo en ciertas preparaciones solo un esbozo de ellos. La reacción pseudodecidual es variable y no guarda relación con el tiempo de evolución de la terapia, debido a que en ocasiones esta reacción es intensa y compacta y en otras apenas es visible con predominio del edema. Esta reacción no es constante, en intensidad y parece estar condicionada más a la receptividad individual del endometrio que a la misma dosis o duración del estímulo hormonal. Las glándulas en general aparecen tubulares, reducidas en número y calibre mostrando una composición especial representada por una sola capa de células con núcleos cúbicos en cuya luz no se observa ninguna actividad secretora. Se pueden considerar como glándulas in state of dormancy o "estáticas". Ocasionalmente se observan glándulas de tipo proliferativo, recordando las glándulas del endometrio pre-menopausico.

El único dato constante con relación al tiempo de evolución del pseudoembarazo sobre el endometrio es la disminución paulatina del espesor de las capas basal y funcional, las cuales se van adelgazando a medida que progresa la duración de la terapia.

Grupo misceláneo

Este grupo comprende diez pacientes: cuatro casos de aborto habitual, un síndrome de Stein Leventhal y cinco pacientes con ciclos bifásicos normales.

Las pacientes con aborto habitual que recibieron tratamiento durante el embarazo fueron dos: una grávida 19 para 2, que recibió dosis progresivas de

M + C durante todo el embarazo, hasta alcanzar una dosis de 240 mcgs de M + 8 mgrs de C, la cual tuvo un parto normal a término con feto femenino, en buenas condiciones sin signos de virilización. Otra grávida 5 para 2, la cual presentó una amenaza de aborto a las seis semanas, recibió durante seis meses una dosis diaria de 60 mcgrs de M y 2 mgrs de C. Tuvo parto normal a término con feto masculino en buenas condiciones.

Las dos pacientes restantes con aborto habitual fueron: una grávida 4 para 0, cuya biopsia endometrial en varias ocasiones mostró un endometrio muy delgado con hipoplasia, para lo cual fue sometida a cinco ciclos de 60 mcgrs de M por 20 días más 2 mgrs de C en la segunda mitad del ciclo. No sangró en el "Salvage Test" y actualmente se encuentra con un embarazo de 30 semanas. La otra, una grávida 9 para 0, con abortos tempranos entre la décima y décima tercera semanas, presentó en varias ocasiones un endometrio secretor temprano. Recibió 5 mgrs de C en segunda mitad del ciclo por tres meses consecutivos. No sangró en el "Salvage Test" y actualmente presenta un embarazo de 31 semanas, recibiendo una dosis diaria de 120 mcgrs de M más 4 mgrs de C.

La paciente con Stein Leventhal, presentó después de la resección cuneiforme de ovarios, endometriosis secretoras tempranas, fue sometida a C en la segunda mitad del ciclo por tres ocasiones, no tuvo sangría en el "Salvage Test" por embarazo y tuvo un aborto de 9 semanas sin estar recibiendo terapia.

Las cinco pacientes restantes sirvieron de control para determinar modificaciones urinarias de los 17-cetosteroides y 17-hidroxi-corticosteroides. Dichas pacientes no mostraron modificación alguna en la eliminación de estos esteroides.

Efectos colaterales

Se estudiaron los efectos colaterales de la terapia con M + C en terapia cíclica y continua, así como también con Chlormadinone solamente, obteniéndose los siguientes resultados: náuseas 10.5%, vómitos 7%, anorexia 1.7%, dolor hipogástrico (cólico menstrual) 19.2%. Estos efectos colaterales disminuyeron cuando la droga se administró con alguna sustancia alcalina (leche) e inmediatamente antes de las comidas. En ningún caso estas molestias fueron suficientemente severas para suspender la medicación.

RESUMEN

Este estudio comprende el uso de un estrógeno sintético, Etilnil estradiol 3-metil éter (Mestranol) y una progesterona sintética la 6 Cloro-6 dihidro 17-Alfa acetoxi-progesterona (Chlormadinone) administrados a cincuenta y siete pacientes, veintisiete de las cuales fueron tratadas por hemorragia uterina funcional durante 95 ciclos; diez pacientes con amenorrea secundaria durante 69 ciclos, diez con indicación pseudoembarazo durante un total de 179 semanas y diez pacientes de un grupo misceláneo.

Las pacientes se trataron con diferentes fórmulas de tratamiento, emplean-

do estrógenos más progesterona o progesterona sola. Los resultados obtenidos con este nuevo progestógeno oral fueron satisfactorios en cuanto a su respuesta clínica y a sus efectos sobre el endometrio se refiere. Se hicieron observaciones en cuanto a su efecto sobre temperatura basal, química sanguínea, captación de I-131, 17 Cetosteroides,

17 hidroxí-corticosteroides y gonadotropinas durante la administración de los esteroides.

En general estos esteroides fueron bien tolerados y llenaron los requisitos deseados en el manejo de pacientes con alteraciones ginecológicas. Los efectos secundarios fueron mínimos y no se presentaron signos de androgenización.

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

1. DOMINGUEZ H., SIMOWITZ F., GRE4MBLATT R. D.: *Am. J. Obst. & Gyn.* 84:148, 1962.
2. MAQUEO M., PEREZ-VEGA E., GOZDZIEHER J. W., MARTINEZ-MANAUTAU J., RUDDEL H.: *Am. J. Obst. & Gyn.* 85:427, 1963.
3. MARTINEZ-MANAUTOU J., MAQUEO M., GILBERT R. A. and GOZDZIEHER J. W.: *Fertil an dSteril* 13:169, 1962.
4. DORFMAN R. I., KINCL F. A.: Cit. por Domínguez H. *Am. J. Obst. & Gyn.* 84:1478, 1962.
5. HOMBLEN E. C.: *Endocrinology* 15:184, 1931.
6. HAMBLEN E. C. and THOMAS W. L.: *South M. J.*, 29:269, 1936.
7. HAMBLEN E. C., POWELL N. B., CUYLER W. K. and PATTEE C. J.: *Endocrinology* 26:201, 1940.
8. HAMBLEN E. C.: Comunicación personal (F. del C.) Duke University, Medical Center, Durham, N. C., March 1959.
9. HAMBLEN E. C. and Cols.: Brook Lodge Symposium. *Progesterone*. Brook Lodge Press. Augusta, Mich, 1961.
10. HAMBLEN E. C., CUYLER W. K., PATTEE C. J. and AXELSON G. J.: *Clin. Endocrinol.* 1:211, 1941.
11. ISRAEL L.: Comunicación personal (F. del C.) University of Pennsylvania, Graduate School of Medicine, Philadelphia, March 1958.
12. BRADBURY J. T., BROWN E. S., BROWN W. E.: *Proc. Soc. Exper. Biol. Am.* 71: 228, 1949.
13. KLINEFELTER H. F., Jr. ALBRIGHT F. and CRISWOLD G. C.: *J. Clin. Endocrinol.* 3: 529, 1943.
14. JONES G. E., and TELINDE R. W.: *Am. J. Obst. & Gyn.* 47:854, 1949.