REGULACION DE LA FERTILIDAD CON TERAPIA PROGESTACIONAL SIN OVULOSTASIS*

*Dr. Alberto Duarte Contreras***

*Dr. Ramiro Zúñiga Gamboa****

*Dr. Gonzalo Uribe Botero*****

INTRODUCCION

Cuando en 1962 empezamos a estudiar los diferentes progestógenos de uso oral, con miras a lograr una terapéutica más fisiológica en los diferentes problemas ginecológicos, encontramos que el Acetato de Clormadinona no poseía efecto anovulatorio administrado a la dosis hasta de 2 miligramos diarios (1).

Pudimos demostrar la ausencia de acción ovulostática de la Clormadinona usándola a dosis inclusive superiores a los 2 miligramos diarios por el hallazgo de cuerpos lúteos, y, en algunos pocos casos, de óvulos en ovarios de pacientes sometidas a la acción del progestógeno durante varios ciclos, a más de pruebas fehacientes de clínica y de laboratorio.

La prueba irrefutable de ovulación, cual es el embarazo, la presentaron en aquel entonces cinco de las pacientes que tomaban juiciosamente la droga.

Pero nos llamaba poderosamente la atención el observar que a pesar de la no inhibición comprobada de ovulación en pacientes tratadas con Clormadinona para alteraciones de diversa índole, aún a dosis muy ba-

jas, no se producía el embarazo (a excepción de los cinco casos anotados), siendo ellas en su mayoría mujeres de reconocida fertilidad.

Recordemos, como lo mencionáramos en nuestro trabajo de TERAPIA SECUENCIAL, presentado al VI Congreso Colombiano de Obstetricia y Ginecología reunido en Cartagena en diciembre de 1965 que: "no sólo la hipófisis y el ovario son los únicos que intervienen en la supresión de la fertilidad, y que no se han estudiado suficientemente las modificaciones endometriales y del moco cervical respecto a la nidación del óvulo o a la penetración de los espermatozoides cuando se administran progestógenos. Nos parece que la atrofia glandular y el edema endometrial harían la mucosa uterina definitivamente

* Trabajo presentado al VII Congreso de Obstetricia y Ginecología reunido en Cúcuta. Diciembre 1967.

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

*** Médico Adjunto del Departamento de Obstetricia y Ginecología y Jefe del Laboratorio Cito-hormonal del Hospital San Juan de Dios de Cúcuta.

**** Médico Jefe del Departamento de Patología y Laboratorios del Hospital San Juan de Dios de Cúcuta.

hostil para la nidación y se nos ocurre que las modificaciones físico químicas del moco impedirían también el paso de los espermatozoides. Estas experiencias serían válidas cuando se administran progestógenos solos para inhibir la fertilidad" (2).

Esta inquietud científica nuestra de aquel entonces no ha sufrido modificaciones, y al contrario, es el motivo de la mayoría de los recientes estudios sobre acción de los progestógenos orales usados como anovulatorios como tuvo oportunidad de confirmarlo uno de nosotros al oír y discutir los trabajos presentados al V Congreso Latino Americano en Chile (3), (4), (5).

Nosotros, por diversas indicaciones, o con miras investigativas en la mayoría de los casos, hemos venido usando la Clormadinona a dosis decrecientes, basados en la potencia del progestógeno, encontrando que en la casi totalidad de nuestras pacientes se inhibe la fertilidad con dosis tan bajas como 500 microgramos diarios.

Siguiendo nuestra inquietud, nos dimos a estudiar el por qué se inhibía la fertilidad en ausencia de factor ovulostático con los progestógenos derivados de la progesterona excluyendo los 19 Nor esteroides. Y al respecto, de acuerdo a nuestras posibilidades, iniciamos el estudio de las modificaciones endometriales y endocervicales con pruebas histológicas a más de modificaciones físicas de moco cervical.

Recientemente conocimos los estudios de Martínez Manautou y colaboradores, quienes con pruebas más completas llegaron, en general, a nuestras mismas conclusiones (6).

MATERIAL Y METODOS

El presente estudio lo realizamos en 237 pacientes, en su gran mayoría de clientela privada con edades inferiores a 30 años y con un mínimo de cuatro embarazos previos.

Utilizamos la Clormadinona en un total de 2.278 ciclos: a la dosis de 1 miligramo diario en 20 casos con 160 ciclos; y a la dosis de 500 microgramos en 217 casos con 2.118 ciclos.

Iniciamos la administración de la droga el día quinto del ciclo y la suministramos durante 23 días.

A todas nuestras pacientes les elaboramos su historia clínica con examen ginecológico completo y estudio citológico vaginal con miras a excluir procesos malignos o atípicos atribuibles a otras causas, y utilizamos esta medicación en presencia de ciclos anteriores perfectamente normales.

En ciclos escogidos al azar en una misma paciente hicimos examen del moco cervical entre los días 9 y 18 para estudiar sus caracteres físicos, el fenómeno de cristalización, pruebas de atracción espermática y pruebas de penetración: estudio que realizamos también en ocho pacientes embarazadas que no habían recibido Clormadinona.

A seis pacientes a quienes practicamos laparotomía por diversas causas, les hicimos biopsia de ovario.

En algunos ciclos hicimos citología funcional seriada, en otros biopsia de endometrio y de endocervix con el fin de estudiar no solamente las modificaciones histológicas, sino también la secreción de glucógeno.

La curva de temperatura basal la estudiamos en las pacientes de mayor nivel intelectual.

El cuadro hemático, los exámenes de orina, la glicemia, la azohemia y la prueba de la sulfofenoltaleína, las practicamos en algunas de nuestras pacientes.

RESULTADOS

Nuestras pacientes recibieron la Clormadinona por ciclos consecutivos ininterrumpidos en períodos que fueron de los 6 a los 15 ciclos, no habiendo sido posible administrarla por tiempo más prolongado debido a falta de droga.

Cuatro de las veinte pacientes que recibían 1 miligramo de Clormadinona, quedaron embarazadas, o sea el 20% en relación con el número de mujeres tratadas y el 2.2% en relación con el número de ciclos estudiados. No pudimos precisar cuántos embarazos se debieron a la omisión de la droga, aun cuando las pacientes enfáticamente negaban la supresión.

En estas cuatro embarazadas los estudios de moco y de citología fueron muy similares en la iniciación de su gestación a los de las pacientes no embarazadas que recibían 1 miligramo de Clormadinona, aun cuando comparativamente la citología mostraba en aquellas un influjo progestacional mayor al de pacientes embarazadas no sometidas a la acción del Acetato de Clormadinona.

Tuvimos oportunidad de controlar ciclos libres en estas mismas pacientes cuando manifestaron el deseo de abandonar el tratamiento, notando que las modificaciones colpocitológicas y de moco cervical persistían durante el primero y en algunas durante el segundo ciclo libre, siendo también frecuente el retraso menstrual al suspender la droga.

De las 217 pacientes que recibieron 500 microgramos de Clormadino-

na, 16 de ellas (7.3% de los casos y 0.7% de los ciclos) quedaron en embarazo, sin discriminar posible supresión de la droga.

A pesar de la duda inicial de embarazo en estos casos, continuamos la terapia hasta cuando pudimos comprobar la gestación por métodos de laboratorio.

No presentamos en detalle el resultado de las biopsias de endometrio ni de endocervix, ya que las modificaciones atribuibles al progestógeno en estos sitios fueron muy similares a las estudiadas con lujo de detalles en nuestros trabajos anteriores (1), (2).

Por pura curiosidad comparativa estudiamos el test de Sims-Huhner a más de los caracteres físicos del moco cervical en ocho embarazadas que no habían recibido Clormadinona y obtuvimos resultados casi idénticos al de nuestras pacientes sometidas a esta clase de administración progestacional.

Uno de los mayores problemas afrontados durante este tipo de terapia fue el sangrado transhormonal que se nos presentó indiferentemente en el 27% de los casos durante el primer ciclo para ir disminuyendo paulatinamente en ciclos subsiguientes siendo de un 10% en las que llegaron hasta los 15 ciclos.

Como medida terapéutica a este problema, cuando el sangrado fue apreciable, duplicamos o triplicamos la dosis del progestógeno; cuando al tercer día no apreciábamos mejoría, suprimimos la droga para reiniciarla cinco días más tarde.

En 25 casos del total tuvimos que abandonar este tipo de tratamiento y utilizamos entonces Mestranol Clormadinona que inhibía la fecundación sin el problema hemorrágico.

El sangrado menstrual fue muy similar en el tiempo de aparición al observado en las pacientes antes de la administración de la droga, habiendo notado, sin embargo, disminución en la cantidad con tendencia a prolongarse por un tiempo mayor del habitual, con aumento de la viscosidad y con aparición de pérdidas muy oscuras.

Pusimos especial cuidado en la curva de peso sin que observáramos modificaciones apreciables en las señoras tratadas.

La curva de temperatura basal, en la mayoría de los casos, fue compatible con ovulación.

El cloasma, la cefalea, la ingurgitación y el dolor mamarios, el estado nauseoso y la congestión pélvica, fueron hallazgos muy ocasionales.

Estudiamos el moco cervical en 327 ciclos tomados al azar, siendo muy ostensible el aumento de la viscosidad y la disminución de la filancia, con pérdida de la cristalización (la que fue de + a +++ en el 6%). Observamos también aumento de la celularidad y negativización del test de Sims-Huhner en el 75% de los casos, el que fue apenas regular en el 20% y bueno en los casos restantes (5%).

Los exámenes paraclínicos no sufrieron modificaciones en los casos estudiados.

En 17 pacientes en quienes pudimos efectuar la prueba de la atracción espermática, ésta fue nula.

En cinco pacientes en quienes estudiamos la progresión espermática, ésta fue negativa.

Al examen de biopsias de ovario de seis pacientes, encontramos fo-

lículos o cuerpos lúteos en regresión en cuatro de ellas.

CONCLUSIONES

No nos hemos podido explicar el por qué tuvimos un mayor número de embarazos en pacientes que recibían 1 miligramo de Clormadinona, al de aquellas que tomaban 500 microgramos; posiblemente se debió a omisión de la terapia por el temor a la hemorragia transhormonal.

Creemos que las modificaciones de endometrio y de endocervix bien de tipo histológico o histoquímico son factores esenciales en la inhibición de la nidación y de la penetración espermática. Pero nos parece más aceptable que sean los cambios físicos o físico químicos del moco cervical los responsables de la negativización del test de Sims-Huhner ya que aun cuando no podemos presentar valores estadísticos, hemos encontrado una gran similitud con el comportamiento del moco cervical de las pacientes que recibieron este tipo de terapia progestacional y el tapón mucoso de pacientes embarazadas en quienes estudiamos los caracteres físicos y la receptividad espermática.

Tenemos una inquietud que no podemos por ahora investigar nosotros: estos cambios histoquímicos de endocervix y de moco cervical, serán capaces de producir alteraciones de potencial eléctrico, causantes de la negativización de la atracción y por ende de la penetración espermática?

Con los resultados obtenidos, dada la ausencia relativa de efectos colaterales, excepto la hemorragia transhormonal de muy alto porcentaje, nos parece que la Clormadinona a dosis bajas es una terapia de gran porvenir en la regulación de la fertilidad.

RESUMEN

Estudiamos 237 pacientes con un total de 2.278 ciclos a quienes administramos Acetato de Clormadinona: a la dosis de 1 miligramo en 20 de ellas, y a la dosis de 500 microgramos en 217. Obtuvimos una inhibición de la fertilidad en el 2.2% de los ciclos al administrar 1 miligramo, y en el 0.7% de los ciclos al dar 500 microgramos.

Dejamos una inquietud para estudiar en centros especializados de investigación.

BIBLIOGRAFIA

- (1) DUARTE CONTRERAS A., ZUÑIGA GAMBOA R. Progestógenos. Rev. Col. Obst. y Gin. 14:569, 1963.
- (2) DUARTE CONTRERAS A., ZUÑIGA GAMBOA R., URIBE BOTERO G. Terapia Se-

cuencial. Rev. Col. Obst. y Gin. 17:255, 1966.

- (3) ALVAREZ BRAVO A., CASTELAZO AYALA L., MACGREGOR C., y col. Anovulación Yatrogénica. Memorias del V Congreso Latino Americano de Obstetricia y Ginecología. Tomo I, pág. 125, 1966.
- (4) ALVAREZ H., SICA BLANCO Y., y cols. Anovulación Yatrogénica. Memorias del V Congreso Latino Americano de Obst. y Gin. Tomo I, pág. 163, 1966.
- (5) ZAÑARTU J., ONETTO E. Anovulación Yatrogénica. Memorias del V Congreso Latino Americano de Obst. y Gin. Tomo I, pág. 283, 1966.
- (6) MARTINEZ MANAUTOU J., JINER VELASQUEZ J., y cols. Administración continua de 500 microgramos de Acetato de Clormadinona. Método de la regulación de la fertilidad sin inhibición de la ovulación. Trabajo presentado a la 8ª Conferencia Internacional del I.P.P.F. Santiago, Chile, abril 9-15, 1967.