USO CLINICO DE UNA NUEVA PROGESTERONA ORAL* 6,17, ALFA-DIMETIL, 6, DEHIDROPROGESTERONA**

*Fernando del Corral****

*Antonio Artuz****

*Carlos Alberto Salcedo****

La progesterona es producida y excretada por la corteza suprarrenal, el ovario y la placenta. Son muchos los productos conocidos con acción progestacional que vienen siendo relegados de la práctica médica por los inconvenientes en su administración y sus efectos colaterales, particularmente relacionados con androgenización. Recientemente se han aislado esteroides sintéticos con potente acción progestacional y activos por vía oral, como han sido la Medroxiprogesterona (Provera R, Farlutal R) o Acetoxiprogesterona (Clormadinona). Igualmente han aparecido publicaciones sobre un nuevo progestágeno sintético (1, 2, 3), con demostrada acción progestacional y exento a su vez de reacciones colaterales adversas. Este producto sintético, activo por vía oral, es la 6,17, alfa-dimetil, 6, dehidroprogesterona. Su estructura es muy similar a la de la progesterona, de la cual difiere solamente por la adición

de un grupo metilo en las posiciones 6 y 17, con pérdida de un átomo de hidrógeno en la posición 6, expresado por una doble unión. (Fig. N° 1).

6 - 17 α - DIMETIL 6 - DEHIDRO PROGESTERONA

FIGURA N° 1

Con el objeto de valorar su acción clínica se han estudiado varios grupos de pacientes, utilizando progesterona sola o en combinación con un estrógeno conocido (Ayerogen o Premarín). Los parámetros utilizados en este estudio fueron los siguientes:

Hemostasia y manejo de la hemorragia uterina funcional.

Inducción de la menstruación en pacientes con amenorrea primaria

* Este trabajo fué realizado gracias a la colaboración de los Laboratorios Ayerst ICI., Laboratorios Asociados S. de R. L. México.

** AY-62022 Ayerst ICI., Laboratorios Asociados S. de R. L. México.

*** Hospital Universitario "Evaristo García". Cali. Depto. de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad del Valle. Cali, Colombia, S. A.

y secundaria.

Inducción de pseudoembarazo.

Cambios prostaglandínicos en endometrios primarios con estrógenos.

Efecto termogénico.

Efectos secundarios, particularmente adrogénicos.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron un total de 127 pacientes, cuyas edades oscilaron entre los 14 y 35 años, las cuales fueron rigurosamente observadas en cuanto a efectos secundarios se refiere, e interrogadas cuidadosamente sobre posibles efectos colaterales de la droga. Las pacientes estudiadas se clasificaron en tres grandes grupos a saber:

Grupo Nº 1: Terapia cíclica secuencial con dosis de estrógenos conjugados equinos (Ayerogen R) de 3.75 mg. día; durante 20 días, a partir del 5º día del ciclo y AY-62022, 5 mgrs. diarios, a partir del día 16 del ciclo, durante 10 días. En este grupo se incluyeron pacientes con hemorragia uterina funcional, amenorrea primaria y secundaria, dismenorrea y algunas en terapia de sustitución, tales como: síndrome de castración, disgenesia gonadal o síndrome de Sheehan.

Grupo Nº 2: Pacientes a las cuales se les administró progesterona (AY-62022) a razón de 5 o 10 mgrs. diarios, durante 5 o 10 días respectivamente, para inducir menstruación en aquellas pacientes con sospecha de embarazo, amenorrea primaria y secundaria y oligomenorrea.

Grupo Nº 3: Pacientes a quienes se les indujo a un estado de pseudoembarazo, mediante la administración de estrógenos conjugados equinos, 2.5 mgrs. diarios y de 10 mgrs. diarios de AY-62022 en forma continua.

RESULTADOS

Primer Grupo:

Terapia Secuencial

En este grupo se estudiaron 53 pacientes, de las cuales completaron 3 o más ciclos de terapia 28, con un total de 144 ciclos administrados. Las pacientes en esta terapia se agruparon en la siguiente forma:

Pacientes con hemorragia uterina funcional: 23.

Pacientes con amenorrea: 15.

Pacientes en períodos infrecuentes (oligomenorreas): 6.

Pacientes con dismenorreas: 5.

Pacientes en terapia contraceptiva: 2.

Pacientes con Síndrome de Sheehan: 2.

En dichas pacientes se valoraron, el patrón de sangría, mediante los siguientes datos: iniciación del sangrado después de la finalización de la terapia, duración del mismo y cantidad expresada en el promedio de paños por día (ppd). Los resultados pueden observarse en la Tabla Nº 1. Vale la pena anotar que la mayoría de las pacientes sangraron entre el 4º y 5º día de finalizada la terapia, con un sangrado que osciló entre 3 y 5 días de duración y con una cantidad aproximada de 3 a 4 ppd. Catorce pacientes sangraron 7 o más días después de finalizada la terapia. No se presentaron casos de hipermenorrea que requirieran algún otro tipo de tratamiento. En 7 pacientes, la primera sangría, una vez finalizados 3 o más ciclos de tratamiento, demoró más de un mes en tres, más de 2 meses en una y más de 4 meses en tres pacientes. Estas últimas sangraron después de una prueba de progesterona con AY-62022, durante 10 días

(5 mgrs./día). Estos hallazgos son similares a los obtenidos en algunas pacientes sometidas a tratamiento con pseudoembarazo a base de clor-
madinona (5). Una explicación a este fenómeno podría ser un retardo en la ovulación del primer ciclo post-tratamiento, algo similar a un pseudopuerperio.

Se tomaron biopsias de endometrio, durante las primeras 12 horas de sangrado, que fueron leídas por el mismo grupo de investigadores, y las que fueron clasificadas de acuerdo a los postulados de Hamblen (4), en los siguientes grupos:

Proliferativo temprano (P.T.): día 3 al 7 del ciclo.

Proliferativo avanzado (P.A.): día 8 al 14 del ciclo.

Secretor temprano (S.T.): día 15 al 23 del ciclo.

Secretor avanzado (S.A.): día 24 al 28 del ciclo.

Día 1: Endometrio menstrual.

Algunos endometrios no pudieron ser incluidos en esta clasificación, por tratarse de cantidad insuficiente (C. I.), o porque al tomar la biopsia, se encontró una cavidad lisa, de la que no se pudo obtener material alguno para lectura.

En 3 casos que han sido incluidos en la Tabla Nº 1 como "otros endometrios" la respuesta endometrial a la progesterona administrada en forma secuencial, fue muy peculiar en relación a la transformación acelerada del estroma en forma decidual o pseudodecidual con glándulas muy

TERAPIA SECUENCIAL

NUMERO DE PACIENTES 53

CICLOS ADMINISTRADOS 121

PACIENTES CON MAS DE 3 CICLOS 28

TOTAL DE CICLOS 144

CICLOS COMPLETOS CON BIOPSIA 40

CICLOS COMPLETOS SIN BIOPSIA 81

PATRON DE SANGRIA	- 1	1.	2	3	4	5	6	7.	+ 7
INICIACION SANGRIA POST-TERAPIA (DIAS)	16	5	6	3	27	30	8	11	14
DURACION SANGRIA (DIAS)	1	2	10	31	37	22	9	3	6
CANTIDAD SANGRIA (PAÑOS POR DIA)	1	7	16	39	40	6	6	2	4

BIOPSIA ENDOMETRIAL	Nº	PT	PA	ST	SA	D-1	C 1	C L	OTROS
BASAL O POR CURETAJE	28			7	7	11			3
DURANTE LA TERAPIA (1er Dia Sangria)	40		1	6	9	17	1	3	3
POST-TRATAMIENTO	7			1	1	3	1	1	1
TOTAL	75								

TABLA Nº 1

FIGURA N° 2 - Hematoxilina Eosina 135 X. Obsérvese, epitelio superficial aplanado, glándulas marcadamente inactivas. Edema intersticial vacuolado y abundante citoplasma celular.

FIGURA N° 3 - Hematoxilina Eosina 135 X. Epitelio superficial pseudoestratificado. Glándulas moderadamente inactivas, con mitosis detenidas. Edema intersticial difuso.

escasas de pequeño calibre y de una sola capa de células cuboides, figura N° 2. Este hallazgo lo hemos observado anteriormente con otras progeste-
ronas (5) administradas en forma continua en terapia de pseudoembarazo. Esta respuesta endometrial igual a otras reportadas, puede ser explicada por una selectividad de la progesterona en cuanto a su acción más que todo sobre el estroma, el cual indiferentemente a la dosis o a la duración de la terapia se comporta acelerando los procesos deciduales o produciendo un edema generalizado. El efecto sobre las glándulas en ocasiones recuerda aquellas del endometrio premenopáusico, que podemos llamar "glándulas estáticas o en reposo"; hallazgo que sería atribuido a un efecto antiestrogénico de esta progesterona. En forma análoga, se produce un notorio adelgazamiento endometrial tan marcado que dificulta en ciertas ocasiones la obtención por los procedimientos corrientes de material endometrial para legado biopsia, encontrándose una cavidad endometrial lisa. Hallazgos similares se han encontrado después de algunas semanas de terapia continua en pseudoembarazo con otros esteroides. Los

endometrios obtenidos son de tipo secretor con reacción pseudodecidual caracterizada por marcada hiperplasia del estroma e hipoplasia glandular pronunciada (Fig. N° 3), la cual podría explicar una demora en la iniciación del sangrado. Este fenómeno denominado "menstruación oculta" es similar al ocurrido con el uso prolongado de los noresteroides administrados en terapia cíclica no secuencial. Estos hallazgos de efectos antiestrogénicos de la progesterona harían que esta droga fuera muy aconsejable en los casos de hemorragias procedentes de endometrios hiperplásicos.

De acuerdo con estas premisas, se tomaron en este primer grupo un total de 75 biopsias, de las cuales 28 fueron basales, es decir tomadas en la menstruación previa a la iniciación de la terapia, 40 fueron tomadas al finalizar los diferentes ciclos de tratamiento y 7 en el ciclo siguiente a la terminación del mismo. (Tabla N° 1).

En cuanto a efectos colaterales (Cuadro N° 1), los más frecuentes fueron cefalea y hemorragia de rom-

CUADRO Nº 1

pimiento, cada uno con una incidencia aproximada del 16%. La temperatura basal registrada en la mayoría de las pacientes en tratamiento, mostró elevación a partir de la iniciación de la terapia progestacional, efecto éste, que no fué muy sobresaliente en algunas pacientes.

Segundo Grupo: Inducción del Sangrado con Progesterona

Ha sido nuestra conducta (5), y la de otros (1, 6, 7, 8), en amenorrea, investigar siempre su causa y no tratarla solo como un síntoma. Con tal objeto, como primer paso en su diagnóstico, realizamos una evaluación de los niveles endógenos de estrógenos, mediante la administración de un progestágeno, una vez descartada la causa uterina de amenorrea. En aquellos casos con sangría de respuesta a la progesterona se continuó durante varios ciclos con esta sola, o con la combinación de Estrógenos más Progesterona en terapia secuencial. Muchas de estas pacientes res-

ponden con sangrías normales subsecuentes, particularmente en aquellos casos en los que la causa de amenorrea es nutricional o bien por algún disturbio emocional. Cuando la paciente no sangra con una dosis adecuada de un Progestágeno, administramos Estrógenos más Progesterona en terapia secuencial, repitiéndola por lo menos durante 3 ciclos consecutivos; terminados estos, un buen número de pacientes presentan sangrías precedidas de ovulación, por restauración del eje hipotálamo - hipófisis - ovario, probablemente por un mecanismo de rebote. Si la paciente no reanuda sus menstruaciones espontáneamente después del tratamiento, procedemos a realizar un estudio endocrino más completo de la probable causa de amenorrea.

En este grupo se trataron 67 pacientes con amenorrea, a quienes se les administró una dosis de 5 a 10 mgrs. de AY-62022 durante 10 o 5 días respectivamente, con el objeto de inducir sangrado endometrial. En este grupo de pacientes se observaron: el patrón de sangría (inicio, duración, cantidad), efectos sobre el endometrio primado y no primado con estrógenos, efecto termogénico y reacciones colaterales. Se administraron un total de 67 ciclos, de los cuales tuvieron una respuesta positiva 47 pacientes (sangrado subsecuente a la progesterona) y 10 no respondieron (Tabla Nº 2). Estas últimas que no sangraron, correspondieron, a 8 casos con amenorrea hipofisaria, con gonadotropinas negativas, una con enfermedad de Ackerman que no se había sospechado y una debido a un embarazo confirmado más tarde con pruebas biológicas. Diez pacientes a quienes se les administró progesterona, no regresaron a control y fueron tabuladas como ciclos incompletos. Se tomaron un to-

tal de 24 biopsias de endometrio, de las cuales 10 fueron previas a la administración de la progesterona y 13 tomadas durante las primeras 12 horas del sangrado siguiente. En estas últimas, vale la pena anotar que en 4 pacientes se obtuvo un endometrio de tipo atrófico, tres de las cuales presentaban atrofia endometrial pre-

via y en la restante a quien no se le tomó biopsia pretratamiento, la colocación de Shorr demostró un hipoes-trogenismo marcado; las restantes biopsias correspondieron a endometrios secretores así: 2 secretores tempranos, 2 secretores avanzados y 5 día uno. (Ver Tabla N° 2).

PRUEBA DE PROGESTERONA

N° DE PACIENTES 67

PRUEBAS POSITIVAS 47

CICLOS ADMINISTRADOS 67

PRUEBAS NEGATIVAS 10

CICLOS INCOMPLETOS 10

PATRON DE SANGRIA	0	1	2	3	4	5	6	7	+7
INICIACION SANGRIA POST-TERAPIA (DIAS)	2	1	3	3	12	5	4	4	13
DURACION SANGRIA (DIAS)		2	3	20	10	6	1	2	3
CANTIDAD DE SANGRIA (PAÑOS POR DIA)	1	1	7	21	13	1	1	1	1

BIOPSIA ENDOMETRIAL	N°	ST	SA	DIA1	ATROFIA
BIOPSIA BASAL O CURETAJE	10	3	3	1	3
BIOPSIA POST-TRATAMIENTO	13	2	2	5	4
TOTAL	24	5	6	6	7

TABLA N° 2

En cuanto al patrón de sangría, vale la pena destacar que la mayor parte de las pacientes, sangraron entre el 3° y 6° día de finalizado el tratamiento. No obstante, en 13 de los 67 ciclos, hubo una demora en la iniciación del sangrado entre 7 y 14 días y dos sangraron a los 23 y 24 días respectivamente. La duración de la sangría fué en término medio de 2 a 5 días. Solamente 3 presentaron sangrías mayores de 7 días, las cuales

no requirieron terapia complementaria. La cantidad del sangrado fué entre los 2 y 4 años por día. (ppd.).

Se observaron cambios termogénicos durante la administración de la droga, que fueron inconstantes y no guardaron relación con la dosis administrada ni con el número de días. Hallazgos similares fueron observados por Carter y cols. (1).

Los efectos colaterales en este grupo fueron escasos, reduciéndose a un aumento en la sensibilidad de los senos en cinco pacientes, náuseas en una y cólicos uterinos fuertes durante el sangrado en dos.

Tercer Grupo: Pseudoembarazo

Quizás uno de los cambios sustanciales en el manejo hormonal de algunos trastornos ginecológicos, ha sido la inducción de un estado de pseudoembarazo. Por él entendemos la prolongación y ampliación de la fase prostestacional del ciclo menstrual, inducida farmacológicamente, mediante la administración continua y generalmente en dosis crecientes de Estrógenos y Progesterona que en ciertos aspectos mimifica el embarazo. Conocidos los efectos benéficos de este último, sobre ciertas afecciones ginecológicas, tales como: la endometriosis, displasia mamaria, útero hipoplásico, dismenorrea y acné severos, etc. se han tratado de buscar beneficios similares mediante el estado del pseudoembarazo. Por otra parte, la administración continua de un progestageno, asociado a una dosis conocida de un estrógeno, es una buena medida de la potencia del primero, si se puede mantener un estado de integridad endometrial, el cual se manifiesta generalmente por ausencia de hemorragias de rompimiento. Igualmente, el uso prolongado de progestógenos, determinará los posibles efectos benéficos o adversos que una determinada hormona pueda producir.

En el presente grupo se incluyeron siete pacientes, las cuales recibieron una dosis basal de estrógenos de 2.5 mgrs. diarios de sulfato de estrona, simultáneamente con 10 mgrs. diarios de progesterona (AY-62022). La duración de la terapia osciló entre 18

y 33 semanas, con un total de 173 semanas administradas. La mayor parte de las pacientes fueron rigurosamente observadas en cuanto a cambios somáticos generales, incluyendo control de peso, modificaciones en los genitales, reblandecimiento del cuello, tamaño del útero y ovarios, modificaciones en piel y faneras, cambios anabólicos, retención de líquidos, así como también alteraciones en la excreción urinaria de gonadotropinas (medidas por el método de concentración de Bradbury (9) y el bioensayo de Klinefelter, (10), de 17-hidroxycorticoides (método modificado de Reddy, 11, 12) y la determinación de 17-oxosteroides (13, 14).

En diferentes períodos del pseudoembarazo se tomaron biopsias de endometrio, para observar sus cambios estructurales durante el tratamiento y compararlas con cambios similares obtenidos con otros progestógenos conocidos.

Las indicaciones para el pseudoembarazo fueron: dos pacientes con hipoplasia de los senos, una con hemorragia uterina funcional, una con dismenorrea severa, una con displasia mamaria, una con enfermedad de Ackerman y una con endometriosis. (Ver Tabla Nº 3). Durante la terapia, no se encontraron modificaciones significativas en cuanto a peso, aumento del tamaño de los senos, crecimiento del útero, pigmentación, retención de fluidos, etc. Se apreció en la mayor parte de ellas, una disminución en el tamaño de los ovarios, en relación directa a la longitud de la terapia. La excreción urinaria de gonadotropinas, fue negativa durante el tratamiento. No se encontraron modificaciones apreciables en la excreción urinaria de 17-hidroxycorticoides, ni de 17-oxosteroides, antes y durante el tratamiento; tampoco se encontraron efectos colaterales que

TABLA N° 3
PSEUDOEMBARAZO

Pacientes	Diagnóstico	Dosis	Duración	E. Colaterales	Laboratorio
A. M. L.	Hemorragia funcional resistente a tratamiento	Ayerogen 2.5 m/d. AY-62022 10/m/d.	26 semanas	Ninguno	Gonadotropinas : negativas
L. C.	Endometriosis	Ayerogen 2.5 m/d. AY-62022 10/md.	33 semanas	Rompimiento a las 24 semanas	Gonadotropinas negativas a las 12 semanas. 17 ketos: 4.1 mgs. 17 OH: 1.4 mgs.
M. L. B.	E. Asherman	Ayerogen 2.5 m/d. AY-62022 10/md.	19 semanas	Náusea, vómito, cefalea	17 ketos: 6.2 basales 17 OH: 1.1 basales 17 ketos: 5.2 control 17 OH: 2.2 control
M. O.	Dismenorrea	Ayerogen 2.5 m/d. AY-62022 10/md.	26 semanas	Rompimiento a las 22 semanas dolor	
A. R. M.	Mastitis quística crónica	Ayerogen 2.5 m/d. AY-62022 10/md.	27 semanas	Dolor	17 OHCS: 4.4 (14 sem.) 17 ketos: 2.1 (14 sem.) Gonadotropinas: Negativas (20 y 27 sem.)
L. C.	Hipoplasia mamaria	Ayerogen 2.5 m/d. AY-62022 10/md.	18 semanas	Náuseas, vómito	17 ketos: 8 basales 17 OHCS: 2.7 " 17 ketos: 6.2 (5 sem.) 17 OHCS: 0.5 (5 sem.) 17 ketos: 5.2 (12 sem.) 17 OHCS: 15 (12 sem.)
F. C.	Hipoplasia mamaria	Ayerogen 3.75 m/d. AY-62022 10/md.	24 semanas	Ninguno	17 ketos: 6 (basales) 17 OHCS: 2 (basales) 17 ketos: 6.2 (14 sem.) 17 OHCS: 0.5 (14 sem.)

hicieran la terapia indeseable o que hubieran obligado a suspenderla. Solamente una paciente a las 20 semanas de pseudoembarazo, expulsó un molde o casquete decidual, acompañado de fuertes cólicos abdominales y de ligera hemorragia. (Fig. N° 4). Suspendida la terapia, las pacientes

sangraron en forma escasa, en un período comprendido entre 6 y 13 días más tarde; solo una paciente sangró 9 semanas más tarde.

Las biopsias endometriales tomadas durante el tratamiento, mostraron un endometrio con cambios en

FIGURA Nº 4 - Hematoxilina Eosina 340 X.
Reacción pseudodecidual franca del estroma, ausencia de glándulas endometriales.

FIGURA Nº 5 - M66-1469 Hematoxilina Eosina 135 X.
Epitelio superficial cuboidal, glándulas inactivas, reducidas de calibre. Reacción pseudodecidual del estroma.

el estroma propios de intenso estímulo progestacional, llamando la atención la escasez de vasos espirales, apareciendo en ciertas preparaciones solo un esbozo de ellos. Como en los casos observados por nosotros con clormadinona (5), la reacción pseudodecidual se encontró variable, no guardando relación con el tiempo de duración de la terapia, debido a que en ocasiones, la decidualización es intensa y compacta y en otras es apenas visible con predominio del edema. 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. Ocasionalmente se observaron glándulas de tipo proliferativo, recordando aquellas del endometrio premenopáusico. Dato sobresaliente y constante fue 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. (Fig. Nº 5).

COMENTARIOS

La mayor parte si no todos los trastornos ginecológicos pueden ser manejados adecuadamente mediante el uso de una terapia secuencial adecuada. Hamblen y colab. (16, 16, 17, 18, 19, 20), observaron que la administración cíclica de estrógenos conjugados equinos del día 5 al 24 del ciclo, más la administración de un potente progestágeno oral (6, alfa-metil - 17 - alfa-acetoxiprogesterona) administrados del 16º al 24º 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. El advenimiento de los noresteroides utilizados en forma cíclica durante 20 días en combinación con los estrógenos, ha demostrado su benevolencia en el manejo de la hemorragia uterina funcional y particularmente como ovulostático. No obstante su uso ha despertado una controversia referente a los efectos colaterales por ellos producidos, particularmente aquellos relacionados con virilización. La introducción de los progestines sintéticos en el tratamiento del sangrado uterino funcional y en otras entidades gi-

necológicas (amenorrea, dismenorrea, contracepción, etc.), han sido de mejor aceptación debido a sus pobres propiedades anabólicas, ausencia de efectos virilizantes y escasa retención de líquidos en el organismo. Entre ellos se han destacado tres progestágenos sintéticos que se pueden denominar prácticamente "puros" en cuanto a su efecto progestacional se refiere, siendo estos, la medroxiprogesterona, la acetoxiprogesterona y actualmente la dehidroprogesterona (AY-62022) que ha demostrado ser un buen progestágeno sintético oral. (1, 2, 3, 21).

En la terapia cíclica de los casos aquí presentados, observamos que la iniciación del sangrado post-terapia fue más o menos constante; no obstante algunas pacientes (siete) demoraron 7 o más días en iniciar su sangrado.

Debido a este mismo efecto así como también a la inhibición hipofisaria expresada por supresión de las gonadotropinas urinarias, podríamos explicar a su vez los casos en los cuales la iniciación del sangrado después de terminados tres o más ciclos de terapia, demoró más de un mes; estos hallazgos no los observamos con el manejo de otras progesteronas sintéticas. (5).

En los casos en que se realizó una prueba de progesterona obtuvimos mejores resultados con la administración de 5 mgrs. por 10 días que con dosis dobles durante períodos más cortos; la duración del sangrado en este grupo de pacientes fue de dos a cinco días. Vale la pena anotar que fue más abundante en comparación con la que estamos acostumbrados a observar después de la administración cíclica y prolongada de noresteroides. En aquellas pacientes a quienes se les indujo a un estado de pseu-

doembarazo, nos llamó la atención el escaso o nulo efecto anabólico, representado en muy escaso aumento de peso, ningún aumento de tamaño apreciable en los senos y útero. El apetito no sufrió modificaciones, así como tampoco las proteínas plasmáticas; igualmente no observamos retención de líquidos.

La supresión de gonadotropinas urinarias fue constante en todas las pacientes, lo cual podría explicar la reducción en el tamaño de los ovarios. No hubo cambios en la producción y excreción de esteroides por parte de la suprarrenal. Los efectos secundarios en terapia secuencial están expresados en el Cuadro N° 1 de los cuales los más prominentes fueron hemorragia de rompimiento y cefalea (16% cada una). Es importante destacar que prácticamente ninguno de ellos se presenta en terapia continua (pseudoembarazo), deduciendo probablemente que la mayor parte de estos efectos fueron debidos más a los estrógenos que a la misma progesterona, debido a que la dosis del primero en pseudoembarazo, fue menor que en la terapia cíclica. Ninguna de las pacientes tratadas presentó cloasma, pigmentaciones, ni signos de virilización.

SUMARIO

1) Se presentan las experiencias clínicas con una nueva progesterona oral (6, 17-alfa-dimetil, 6, dehidroprogesterona) en el manejo de diferentes entidades tales como hemorragia uterina funcional, inducción de la menstruación en pacientes con amenorrea, como prueba de efectividad progestacional para demorar la aparición de la menstruación, pseudoembarazo, efectos sobre endometrio, efectos termogénicos y efectos secundarios particularmente androgénicos.

2) El estudio abarcó un total de 127 pacientes de las cuales 53 pacientes fueron manejadas con terapia secuencial con 144 ciclos administrados, 67 pacientes con amenorrea recibieron prueba de progesterona para un total de 67 ciclos y 7 pacientes fueron colocadas en pseudoembarazo cuya duración osciló entre 18 y 33 semanas con un total de 173 semanas de tratamiento.

3) Esta progesterona demostró ser efectiva como reguladora del ciclo menstrual con aceptable respuesta endometrial en endometrios primados con estrógenos. Con dosis de 10 mgrs. se indujeron menstruaciones en todos los casos de pacientes con amenorrea normoestrogénica. Se logró mantener un estado de pseudoembarazo en dosis de 10 mgrs. de la progesterona adicionados de 2.5 mgrs. de un estrógeno conjugado conocido.

4) Su efecto termogénico no fué predecible. No se observaron manifestaciones androgénicas y parece que esta droga tiene propiedades antiestrogénicas, particularmente para el control hormonal de la hiperplasia endometrial. No hubo modificaciones aparentes de supresión sobre la función adrenal, a pesar de ser un buen inhibidor gonadotrópico hipofisiario en combinación con estrógenos.

5) Los efectos colaterales observados fueron mínimos.

BIBLIOGRAFIA

- 1 CARTER, W. F.; FAUCHER, G. L. and GREEMBLATT, R. B.: *Am. J. Obst. & Gynec.* 89:635 July 1964.
- 2 DEGUENGLI, R., and GAUDRY, R.: *J. Am. Chem. Soc.*, 83:4668; 1961.
- 3 DEGHENGLI, R.; REVERSZ, C. and GAUDRY, R.: *J. Med. Chem.*, 6:301, 1963.
- 4 HAMBLIN, E. C. Comunicación personal (Salcedo, C. A.). Duke University, Medical Center, Durham, N. C., U.S.A. Junio 1963.
- 5 DEL CORRAL, F.; ARTUZ, A.; SALCEDO, C. A.; BRAZO, J. V.; and ANGEL G.: *Uso clínico de un nuevo progestógeno oral: "Chlormadinone". Rev. Col. de Obst. & Ginec.* XIV, Nº 6, Noviembre Diciembre 1963.
- 6 HAMBLIN, E. C.; CUYLER, W. K.; PATTEE, C. J. and AXELSON, G.: *J. Clin. Endocrinol.* 1:211; 1941.
- 7 ISRAEL, L.: Comunicación personal (Del Corral, F.). University of Pennsylvania. Graduate School of Medicine, Philadelphia, March 1958.
- 8 JONES, G. E. and TELINDE, R. W.: *Am. J. Obst. & Gyn.* 47:854, 1949.
- 9 BRADBURY, J. T.; BROWN, E. S. and BROWN, N. E.: *Proc. Soc. Exper. Biol. Am.* 71:228; 1949.
- 10 KLINEFELTER, H. F. Jr.; ALBRIGHT, F. and CRISWOLD, G. C.: *J. Clin. Endocrinol.* 3: 529; 1943.
- 11 REDDY, W. J.: Modification of the Reddy-Jenkins-Thorn method for the stimation of 17-hydroxycorticoids in urine. *Metabolism.* 3:489, 1954.
- 12 REDDY, W. J.; JENKINS, D. and THORN, G. W.: Estimation of 17-hydroxycorticoids in urine. *Metabolism.* 1:511; 1952.
- 13 DREKER et al.: *J. Clin. End.* 12:55; 1952.
- 14 HOLTORFF and KOXH, J.: *Biol. Chem.* 135:377; 1940.
- 15 HAMBLIN, E. C.: *Endocrinology* 15:184; 1931.
- 16 HAMBLIN, E. C. and THOMAS, W. L.: *South M. J.*, 29:269; 1936.
- 17 HAMBLIN, E. C.; POWEL, N. B.; CUYLER, W. K.; and PATTEE, C. J.: *Endocrinology* 26:201; 1940.
- 18 HAMBLIN, E. C.: Comunicación personal (Del Corral, F.). Duke University, Medical Center. Durham, N. C., March 1959.
- 19 HAMBLIN, E. C. and cols.: *Brook Lodge Symposium. Progesterone.* Brook Lodge Press. Augusta, Mich., 1961.
- 20 HAMBLIN, E. C.; CUYLER, W. K.; PATTEE, C. J. and AXELSON, G.: *J. Clin. Endocrinol.* 1:211; 1941.
- 21 MICKAL, A.; JEANSOMME, W. O.; DOGNEAUD, W. P.: Trabajo presentado en el LXXXV Congreso Anual de la Sociedad Médica del estado de Louisiana, U.S.A. Mayo 5, 1965.