TERAPIA SECUENCIAL

Dr. Alberto Duarte Contreras M.D.*
Dr. Ramiro Zúñiga Gamboa M.D.**
Dr. Gonzalo Uribe Botero M.D.***

I — DESCRIPCION

Entendemos por Terapia Secuencial a la administración por vía oral, de un estrógeno durante la primera mitad del ciclo, y luego de un estrógeno más un progestógeno durante la segunda mitad.

Con este tratamiento hacemos un ciclo que tiende más al fisiológico ya que imitamos el orden hormonal natural, a diferencia de todos aquellos métodos que administran la combinación estrógeno-progestógeno durante las dos fases del ciclo.

La terapia secuencial ha sido propuesta bajo dos aspectos:

1º administrando estrógenos del día 5 al día 14 del ciclo, y luego estrógeno progestógeno del día 15 al día 24;

2º dando estrógenos del día 5 al día 19 y luego estrógeno progestógeno del día 20 al día 24. (1), (2).

Presentamos en este trabajo igual número de casos con cada uno de estos dos métodos.

Como estrógeno usamos el 3 metil éter del 17 alfa etinil estradiol o Mestranol.

Como progestógeno empleamos el 6 cloro 6 dehidro 17 alfa acetoxy progesterona o Acetato de Clormadinona.

El mestranol tiene una potente actividad estrogénica y es capaz por sí mismo de inhibir la ovulación si se administra a la dosis de 80 microgramos diarios a partir del día quinto del ciclo, a más tardar. (3), (4), (5).

El acetato de clormadinona ejerce sobre el endometrio una acción muy semejante a la de la progesterona. (6), (7), (8).

II — CONSIDERACIONES GENERALES

El concepto general de interrelación glandular nos enseñaba que la hipófisis era el eje o el centro de donde se gobierna la mayoría de las glándulas de secreción interna; éstas, a su vez, efectuarían un control so-

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

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

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

bre la secreción hipofisiaria siguiendo la ley de la oferta y la demanda que la bioquímica electrónica denomina feed back y que puede ser positiva o negativa. (9)

Se ha dicho que los estrógenos a dosis bajas al alcanzar el hipotálamo y la hipófisis son capaces de estimular la liberación de gonadotropinas, y que la progesterona, por el contrario, provoca la inhibición. (10)

Los estrógenos a dosis proliferativas serían capaces de inhibir por cierto tiempo la secreción gonadotrófica y la ovulación; pero después de un período, que siempre es limitado, vendría un escape ovulatorio. (1), (2), (4), (5).

El mestranol a la dosis de 80 microgramos diarios inhibe la ovulación. No pretendemos dilucidar el problema del mecanismo y punto en que actúa la droga, pues al paso que algunos investigadores apoyan el concepto enunciado de la inhibición hipofisiaria, otros la niegan, como Gutiérrez Nájar y colaboradores (11) quienes han planteado la posibilidad de inhibición ovular a nivel del ovario, basados en los estudios de la doctora Rosemberg con Pergonal. (12), (13). Estos autores al administrar Pergonal a pacientes que recibían mestranol observaron que no se producía ovulación. (14), (30), (31).

Por otra parte están los estudios de Roy y Greenblat (32) y los de Charles, Barr y Brown (15) quienes nos presentan el Clomifene como un preparado estrogénico capaz de desencadenar la ovulación en pacientes con diferentes tipos de patología ginecológica anovulatoria.

Son muchas las investigaciones efectuadas con el fin de clarificar el tan debatido problema funcional hipotálamo-hipófisis-ovario, y de acuerdo con cada una de ellas se han tratado de canalizar las conductas terapéuticas en la patología endocrina ginecológica.

Queremos nosotros ensayar el tratamiento secuencial convencidos de que sigue más de cerca el orden hormonal natural sobre el endometrio.

Las mezclas hormonales o las hormonas puras usadas actualmente, ya sea con fines anovulatorios o terapéuticos, pueden producir, como todos sabemos, modificaciones de seudo embarazo fuera de otras manifestaciones colaterales que nos hacen pensar seriamente en el problema dejándonos la duda de su inocuidad y creándonos la inquietud de poder utilizar un compuesto que siga más de cerca la función natural del ovario.

En este caso, el tratamiento secuencial, por su estrógeno impediría la maduración de los folículos primordiales provocando un ciclo anovulatorio e induciendo el endometrio hacia su desarrollo proliferativo.

El progestógeno agregado durante los cinco o diez últimos días del tratamiento convertiría el endometrio en secretor sin llegar a la fase decidual ni producir síntomas de seudoembarazo.

Los estudios de Goldzieher y colaboradores (1) nos revelan que tanto la histología endometrial como la citología vaginal al final de la administración de la terapia secuencial nos colocan aproximadamente en un día 19 de un ciclo normal con la diferencia de que es más intenso el edema del estroma endometrial y de que la citología vaginal demuestra cambios más rápidos e intensos con esta administración hormonal.

Como lo mencionamos anteriormente, con el afán de encontrar el producto cuyo mecanismo de acción

sea más parecido al orden natural que sigue el ovario, nos dimos a la tarea de estudiar un cierto número de pacientes normales para observar los cambios producidos por la terapia secuencial y al mismo tiempo comprobar su eficacia en entidades nosológicas frecuentes en la práctica diaria.

Recordemos antes de mencionar nuestras experiencias que no solo 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 hostil para la nidación y se nos ocurre que las modificaciones físico químicas del moco impedirían también el paso de los espermatozoides. (16) Estas experiencias serían válidas cuando se administran progestógenos solos para inhibir la fertilidad.

III — APRECIACIONES CLINICAS. ESTUDIOS DE LABORATORIO. MANIFESTACIONES HISTOLOGICAS

Hemos estudiado 162 pacientes con un total de 826 ciclos.

CICLOS

La duración del ciclo ha sido:

de 28 días	562 ciclos	68 %
entre 26 y 30 días	760 ciclos	92 %
entre 30 y 32 días	45 ciclos	5.5 %
de más de 44 días	1 ciclo	0.12%

La duración de los ciclos no se modificó en general por la administración de la droga en una misma paciente después de varios ciclos.

Duración de la menstruación

La duración media de la menstruación durante el tratamiento ha sido de 4 días en el 97% de los ciclos, quedando un 3% para menstruaciones de corta duración o para aquellas que se prolongaron por más tiempo teniendo un máximo de seis días.

Cantidad de la hemorragia

La cantidad de la hemorragia en general es muy similar a la de los ciclos anteriores en pacientes normales, notándose sin embargo, tendencia a presentar pequeños coágulos en el 5% de las menstruaciones de aquellas pacientes que recibieron el progestógeno únicamente durante los últimos cinco días. En cambio cuando el progestógeno se administró durante los últimos 10 días, la hemorragia era normal y en muy escasos ciclos tendía a disminuir.

Hemorragia transhormonal

En menos de un 2% de los ciclos se presentó la hemorragia transhormonal habiendo aparecido durante el primero o segundo ciclo de la administración de la droga y siempre en casos en que las pacientes tomaron juiciosamente las tabletas.

Hemorragia hormonopriva

En general la hemorragia hormonopriva o por supresión aparece entre los dos y cinco días después de la administración de la última dosis y es de características muy similares a la menstruación normal.

Curva de peso

Durante la administración de la droga pudimos observar que 155 pacientes no modificaron su peso notándose apenas fluctuaciones de más o menos un kilo. Cinco pacientes dis-

minuyeron más de dos y medio kilos en los dos primeros ciclos, notándose mayor propensión a las bajas de peso en aquellas pacientes que durante mucho tiempo habían empleado los anovulatorios disponibles. Dos pacientes aumentaron más de dos y medio kilos durante los dos primeros meses de tratamiento para metrorragias funcionales. Posiblemente su aumento se debió a la recuperación del estado general.

Función hepática y renal

No encontramos anormalidades en aquellas pacientes en quienes practicamos pruebas de funcionamiento hepático o de suficiencia renal.

Función suprarrenal

El funcionamiento suprarrenal lo estudiamos con dosificaciones pre y post tratamiento secuencial a partir del tercer ciclo, de 17 cetoesteroides y 17 hidroxiesteroides. Las cifras encontradas no tuvieron fluctuaciones superiores a dos miligramos en más o en menos.

Coagulación

Algunos autores han mencionado el retardo en el tiempo de producción de tromboplastina o baja del nivel del fibrinógeno plasmático. (17) Nosotros hemos efectuado pruebas de coagulación, de retracción de coágulo, tiempo de protrombina, y las hemos encontrado siempre dentro de los límites normales.

Colpocitología e histología

Controlamos la mayoría de las pacientes antes de la administración de la droga con citología seriada durante todo un ciclo, o con citología y biopsia, o con biopsia solamente cuando fue imposible tomar la citología. Una vez confirmado el diagnóstico por los métodos anteriores administramos la droga controlando algunos ciclos de terapia secuencial con citología seriada, o con citología y biopsia seriada, o con biopsia seriada solamente. En esta forma logramos controlar 226 ciclos con citología, 55 ciclos con citología y biopsia y 12 ciclos con biopsia solamente.

Del día 5 al día 14 del ciclo, tiempo en que administramos solamente estrógeno (mestranol), obtuvimos **a la citología vaginal** frotis normoestrogénicos o discretamente hiperestrogénicos, como veremos en las siguientes placas. (Fig. 1).

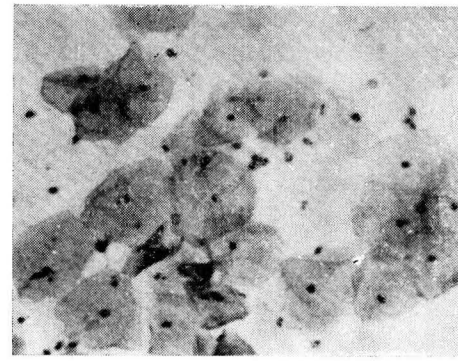


FIGURA Nº 1 — M. 2220 43 X

Día 10 del ciclo. Frotis moderadamente hiperestrogénico para un día 10.

Histológicamente el aspecto endometrial durante la primera fase del ciclo corresponde a un estado estrogénico normal en las biopsias tomadas el día 5 del ciclo. (Fig. 2).

El estudio de **frotis vaginales** en los días iniciales de un ciclo, cuando se había administrado la terapia secuencial en ciclos anteriores y aún en el primer ciclo libre después del tratamiento, nos mostró un franco influjo estrogénico que permaneció constante durante toda la fase proliferativa.

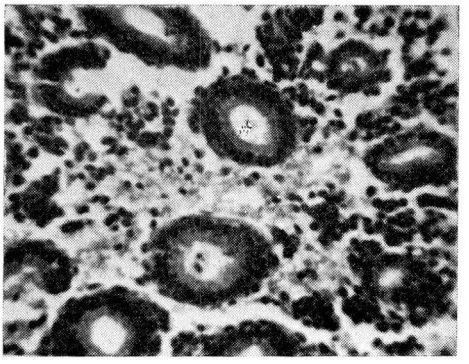


FIGURA Nº 2 — M. 3553 10 X.

Día 5 del ciclo. Glándulas de tipo folicular con epitelio cilíndrico parejo, núcleos basales. Estroma con ligero edema y congestión.

Histológicamente también persiste un aumento del influjo estrogénico en algunas biopsias tomadas el día quinto del ciclo cuando se había recibido terapia secuencial en ciclos anteriores. Este mismo aumento del influjo estrogénico lo encontramos en algunas biopsias tomadas en los primeros días del ciclo después de haberse instalado el tratamiento.

Histológicamente se aprecia que con suma rapidez, bajo el influjo del estrógeno (mestranol), se encuentra un aumento de celularidad estromal, con mayor número de mitosis, acompañado de edema y congestión; por otra parte las glándulas se hacen cada vez más numerosas, su epitelio cilíndrico es alto, en ocasiones de varias hileras de células; también se nota dilatación del lúmen glandular hasta llegar al aspecto microquístico en algunos de los casos. (Fig. 3)

Cuando seguíamos **administrando estrógenos** (mestranol) **hasta el día 19,** las modificaciones citológicas encontradas después del día 15 tenían características muy similares a las que habíamos observado en días anteriores.

Desde el punto de vista histológico esta fase intermedia también se puso de manifiesto del día 15 al día 16 en algunas de las pacientes, pero con mayor frecuencia estuvo retardada su aparición, o no se presentó en otras, ya que persistió durante todo el ciclo el aspecto estrogénico glandular.

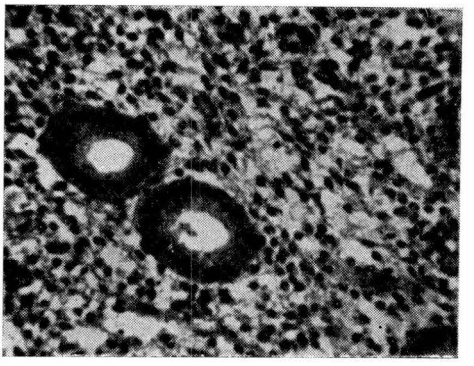


FIGURA Nº 3 — M. 3505 H. E. 10 X.

Día 8 del ciclo. Se aprecia buena actividad folicular, estroma muy activo con edema.

Del día 20 en adelante fecha en que empezábamos a suministrar estrógeno progestógeno (mestranol-clormadinona) encontrábamos en la **citología vaginal** modificaciones propias de una fase progestacional inicial. Pero fueron muy frecuentes los diagnósticos de ciclo anovulatorio con este tipo de terapia, siendo en ocasiones muy manifiesto el influjo estrogénico durante todo el ciclo. Sin embargo, encontramos también fases progestacionales colpocitológicas casi indiferenciables de un frotis normal, en algunos casos aislados. (Fig. 4).

Desde el punto de vista **histológico,** durante el período cronológico correspondiente a la fase secretora, las glándulas son numerosas, hiperplásicas, de morfología prominente flexuo-

sa, tapizadas por un epitelio alto, de núcleos de situación media, con abundantes vacuolas sub y supranucleares, con abundante contenido glicogénico que se vierte en la luz glandular. (Fig. 7). El estroma es edematoso y sus células son grandes. Se aprecia una rigidez glandular puesta de manifiesto por la no aparición del clásico aspecto en sierra en ninguno de los casos estudiados durante los 28 días del ciclo.

FIGURA Nº 4 — M. 390

Día 28 del ciclo. Hay gran influjo progestacional.

El aspecto glandular conserva cierta similitud con el período secretorio inicial pero con francas características de hiperplasia, cambio que hemos denominado "fase intermedia hiperplásica". (Fig. 6).

En la figura 5 podemos observar la imagen histológica de un endometrio en fase secretora normal, con su clásico epitelio en sierra.

En algunas pacientes no apareció la fase secretora, persistiendo el aspecto estrogénico hiperplásico, dando lugar a la existencia de ciclos anovulatorios histológicamente. (Fig. 8).

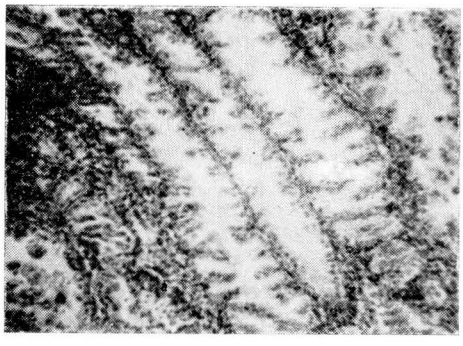


FIGURA Nº 5 — M. 932 H. E. 10 X.

Día 24 de un ciclo normal. Endometrio en estado secretorio avanzado. Obsérvese el epitelio en sierra.

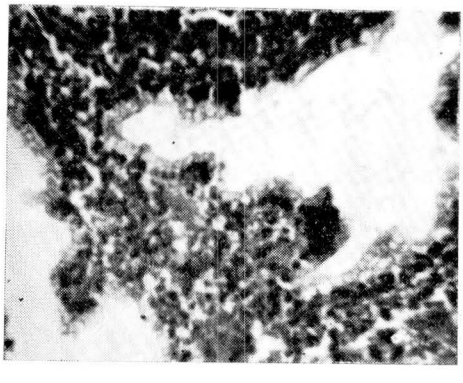


FIGURA Nº 6 — M. 3579 H. E. 43 X

Día 28. Se observan glándulas luteínicas dilatadas, estroma muy activo, congestivo.

En ningún caso observamos el estado premenstrual endometrial y por consiguiente juzgamos que la fase menstrual se presentó como consecuencia de la supresión hormonal.

Cuando empezamos a suministrar a nuestras pacientes el **estrógeno progestógeno combinados** (mestranol-clormadinona) **desde el día 15 en adelante,** encontramos en los **frotis**

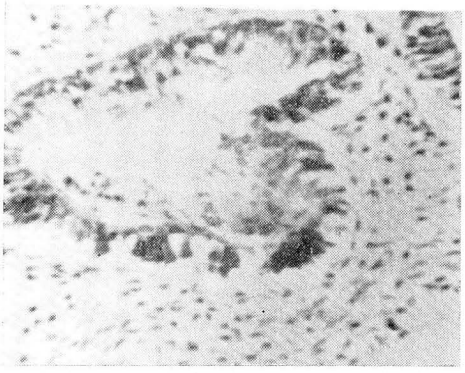


FIGURA Nº 7 — M. 3510 H. E. 43 X

Día 20; Obsérvese la glándula luteinizada con mucha secreción de glucógeno especialmente hacia la basal, pero también con secreción en la lúmen glandular. Edema estromal.

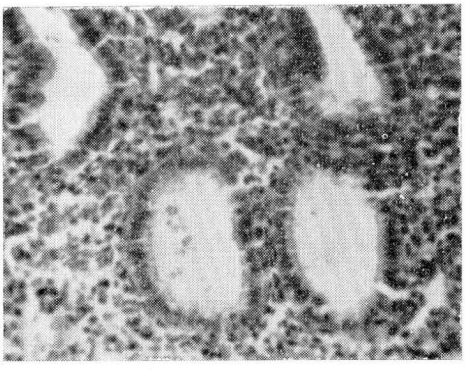


FIGURA Nº 8 — M. 3417 H. E. 10 X

Día 26. Abundantes glándulas, epitelio cilíndrico parejo, sin secreción; estroma muy activo, congestivo; ciclo anovulatorio.

vaginales tomados del día 15 al día 20 un estado estrogénico persistente y discretas modificaciones progestacionales que no correspondían al día del ciclo. (Fig. 9).

Del día 21 al día 24 con esta modalidad de terapia secuencial encontramos un cambio neto que nos mostraba la acción del progestógeno pero que en su mayoría no era comparable con citología de más de un día 19 a 22 del ciclo normal: eran citologías que hemos llamado "de tipo progestacional inicial".

Después de la supresión de la droga encontrábamos fases progestacionales un poco más avanzadas que daban casi la imagen progestacional de un día 24 a 26 de un ciclo normal. En algunas ocasiones, no obstante, los extendidos no eran tan progestacionales, siendo apenas comparables a un día 20 a 22. (Fig. 10).

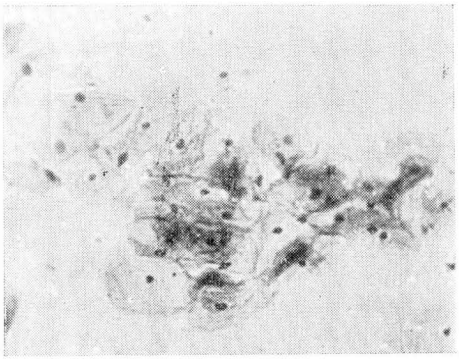


FIGURA Nº 9 — M. 509

Día 20. Este frotis muestra aún un influjo estrogénico muy marcado para este día del ciclo.

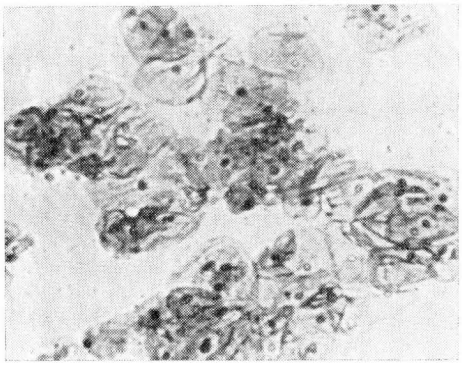


FIGURA Nº 10 — M. 276

Día 30. Es un frotis progestacional deficiente para un día 30.

Histológicamente la fase folicular se prolongaba en algunos casos durante todo el tiempo del ciclo, apareciendo en algunos un franco estado hiperestrogénico, con dilatación glandular quística. La vacuolización celular fue poco notoria y no observamos el "estado intermedio hiperplásico". (Fig. 11).

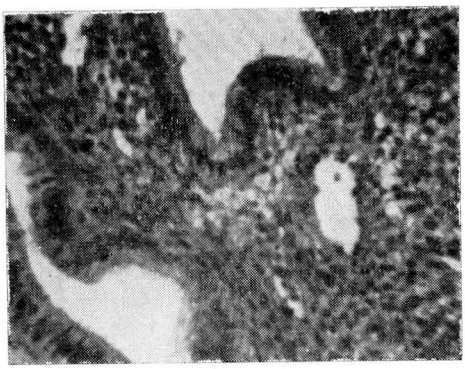


FIGURA Nº 11 — M. 3590 H. E. 43 X

Día 15. Se observa dilatación glandular, epitelio alto de varias hileras de núcleos, estroma hiperplásico, muy activo, poco edema (hiperestrogenismo).

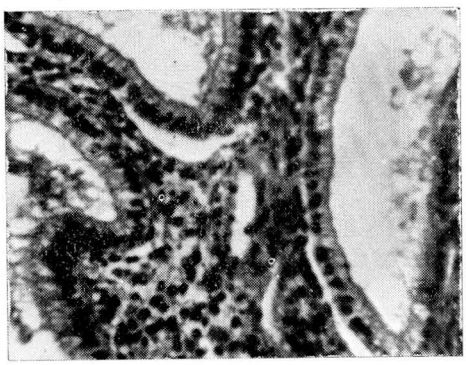


FIGURA Nº 12 — M. 3623 H. E. 43 X

Día 25. Se observa hiperplasia glandular, vacuolas supranucleares, secreción y dilatación quística.

En los casos en que se presentó el estado secretorio las glándulas se acercaban un poco más a la normalidad, siendo más tortuosas y más plásticas que cuando empezamos a dar el estrógeno del día 20 en adelante, pero siempre se notó un retraso en relación con el día del ciclo. En algunas pacientes se observó hiperplasia estromal. (Fig. 12).

IV — EXPERIENCIAS CLINICAS

Dismenorrea

Noventa pacientes motivo de este estudio acusaban dismenorrea y treinta de ellas la presentaban como único síntoma motivo de consulta.

En 52 pacientes (47,7%) obtuvimos un alivio completo durante la administración de la droga. En 10 pacientes (11,1%) el resultado fué incierto ya que hicieros unos ciclos con dolor y otros sin dolor. En dos pacientes (2,2%) se agravaron los síntomas de la dismenorrea; las dos tenían problemas sicológicos muy graves; 26 pacientes (3,9%) no mejoraron.

Procuramos excluir de este estudio las causas orgánicas de la dismenorrea.

No nos sorprende el éxito obtenido con esta terapia en la dismenorrea. No podemos negar ni afirmar su efecto terapéutico ya que estamos convencidos del alto porcentaje de dismenorreas sicógenas y nos resta preguntarnos: qué resultado hubiéramos obtenido con el uso de placebos?

Metrorragia disfuncional

Nuestro esquema de tratamiento, una vez comprobado el diagnóstico de metrorragia disfuncional con estudio histológico y urocitograma, o con

este último solamente cuando la biopsia era imposible, lo enfocamos de acuerdo a los conceptos clásicos antiguos. (18)

Tratamos 29 pacientes. El período de hemostasia cuando la hemorragia era profusa, lo iniciábamos en general con dosis altas de mestranol (80 microgramos cada 6 horas) hasta cohibir el sangrado. Si éste no disminuía a los 2 días o no desaparecía a los 5, aumentábamos la dosis en un comprimido diario (80 microgramos cada 5 horas) hasta lograr la hemostasia. A veces utilizábamos también los estrógenos por vía parenteral, usando en los casos graves la vía venosa.

Cuando la paciente dejaba de sangrar entrábamos en el segundo período o de desarrollo del ciclo continuando la administración de terapia secuencial.

Si aparecía hemorragia antes de 10 días, duplicábamos la dosis de mestranol (80 microgramos cada 12 horas). Pero si la aparición de esta hemorragia se presentaba no antes sino después de los diez días, dejábamos que la paciente sangrara durante dos o tres días, siempre y cuando la pérdida sanguínea no fuese excesiva, para iniciar nuevamente la terapia.

Si la hemorragia era excesiva y las circunstancias lo permitían, utilizábamos entonces el raspado, conducta que tuvimos que adoptar en dos de las 29 pacientes sometidas a este plan de tratamiento.

En cuatro pacientes en quienes empleamos el raspado como método hemostático inicial sin microlegrado previo y a quienes administramos la terapia secuencial de inmediato, obtuvimos éxito completo sin que hayamos tenido recidivas hasta el momento.

Administramos luego la terapia secuencial durante tres ciclos más, con miras a regularizarlos; suprimimos luego la droga y tomamos una nueva biopsia durante las primeras doce a dieciocho horas de la primera menstruación libre. Con esta biopsia dilucidamos si ha habido recuperación funcional o si solamente se ha producido una regulación cíclica sin ovulación.

Este control funcional no lo pudimos efectuar sino en dos pacientes por incumplimiento o por dificultad para la biopsia; pero en ambas encontramos recuperación fisiológica.

Hipomenorrea

En lo referente a hipomenorrea es muy importante concretar el diagnóstico preciso. Tenemos la idea de que la hipomenorrea pura va precedida de un ciclo bifásico normal, y por lo tanto el único tratamiento sería el de tranquilizar a la paciente ya que la gónada funciona adecuadamente. No ocurre lo mismo cuando la hipomenorrea se asocia en particular con la oligomenorrea, lo que nos indica que puede haber una insuficiencia ovárica quedando por investigar si es funcional o es orgánica.

Tuvimos tres casos de hipomenorrea pura, en los cuales la biopsia al final del ciclo anterior a la iniciación del tratamiento nos mostró una fase progestacional aceptable. En estas tres pacientes el sangrado se normalizó con la terapia secuencial.

Los 21 casos restantes estaban asociados a oligomenorrea y fueron tratados con terapia secuencial.

En los casos de hipomenorrea pura hicimos el tratamiento secuencial para vencer obstáculos de orden sicológico, y en la asociada a oligomeno-

rrea lo hicimos para normalizar los ciclos.

De las 21 pacientes tratadas por hipomenorrea asociada hicimos tres ciclos en doce de ellas para luego suprimir la droga; ocho mejoraron aparentemente y las otras cuatro relataron discreta disminución del sangrado con cada nuevo ciclo libre.

Las nueve restantes están aún en tratamiento y han normalizado sus ciclos tres de ellas; dos han continuado con el mismo problema y aún dicen que ha aumentado; las cuatro restantes están haciendo ciclos irregulares, unas veces normales y otras escasos.

Los hallazgos histológicos y colpocitológicos previos al tratamiento nos mostraron hipoestrogenismo moderado o franco, pero en ninguno de los casos encontramos lesiones orgánicas causales de la alteración de los ciclos.

No pretendemos curar sino dar tiempo para que la mejor nutrición, el tratamiento del hipo o hipertiroidismo, la prevención de la obesidad, el tratamiento de enfermedades de orden general que puedan influir sobre la función endocrina, nos mejoren la paciente y podamos obtener así resultados positivos.

Pero sobre todo buscamos procurarle a la paciente un equilibrio emocional y ambiental; y auncuando no logremos esclarecer la causa, procuramos corregir al menos el síntoma problema.

Amenorrea

Siguiendo el plan antiguo en el estudio de la amenorrea al alcance del especialista nuestro (19), (20), (21) (28) nosotros hemos efectuado los siguientes exámenes:

a) citología vaginal o urocitograma seriados.

b) biopsia de endometrio cuando fue posible.

c) dosificación de 17 cetoesteroides y 17 hidroxiesteroides en los casos con sospecha de componente suprarrenal agregado causante de amenorrea.

d) estudio de moco cervical.

e) curva térmica (22).

f) programa escalonado terapéutico diagnóstico de la amenorrea.

Después de haber efectuado el estudio anterior, administramos gonadotrofina a 5 pacientes no con el fin de hacer ciclos sino para apreciar la respuesta colpocitológica a su administración y hacer la diferenciación entre factor hipofisario y factor ovario.

Posteriormente sometimos a todas nuestras pacientes (7 en total) a terapia secuencial: una no respondió, y el estudio histológico del endometrio permitió el diagnóstico de endometrio refractario, aunque no pudimos esclarecer su causa.

En esta paciente quisimos utilizar el Pergonal o el Citrato de Clomifene, pero nos fue imposible su adquisición. (14) (15)

En las seis pacientes restantes hemos obtenido ciclos en nada diferenciables al ciclo normal. Estamos animados con el efecto favorable logrado con la terapia secuencial en estos casos y esperamos que al menos algunas de estas pacientes sigan presentando periódicamente su menstruación o su seudomenstruación después de un período largo de terapia.

El tratamiento con gonadotrofinas se debe reservar únicamente para aquellos casos en los cuales fracasan los ciclos artificiales pero en cambio hay una buena respuesta ovárica a las gonadotrofinas, mas solo se deben utilizar cuando se busque directamente el embarazo.

Oligomenorrea

En los casos de oligomenorrea, antes de administrar hormonas de manera sintomática hemos tratado de excluir todas las causas que no dependen directamente del ovario o de la hipófisis, pues estamos convencidos de que su etiología más frecuente obedece a causas nutricionales, ambientales, parasitarias, o de orden general que en cualquier forma disminuyen en el organismo su capacidad funcional.

Una vez que tenemos la certeza de que el estado general es satisfactorio o en pacientes normales desde el punto de vista clínico tanto somático como síquico, iniciamos la terapia hormonal, en este caso la secuencial. No dudamos en condenar la administración de hormonas en pacientes de menos de 18 años pues creemos que son más los perjuicios que los beneficios de la terapia hormonal en la juventud. (23)

De las 19 pacientes tratadas para oligomenorrea con terapia secuencial durante un lapso de 3 a 5 ciclos, ocho han seguido con menstruaciones normales después del tratamiento; cinco menstruaron regularmente durante los dos primeros ciclos libres para volver a iniciar sus episodios de oligomenorrea, aunque los intervalos entre las menstruaciones fueron mucho más cortos. Las seis pacientes restantes respondieron muy bien al tratamiento durante la administración de la droga pero desde el primero o segundo ciclo libre volvieron a iniciar sus episodios oligomenorreicos anteriores.

Hipermenorrea

Hemos administrado la terapia secuencial a 23 pacientes con hipermenorrea. Ocho de ellas, catalogadas como hipoestrogénicas, respondieron satisfactoriamente a la medicación. En seis no se observó cambio apreciable y en nueve empeoraron los síntomas. Estamos convencidos de que el fracaso en esta anormalidad menstrual se debe a un aumento de la congestión pelviana producida por los estrógenos ya que cualquier contingencia de orden inflamatorio o tumoral que cause hiperhemia y congestión a nivel de la pelvis es capaz de provocar hipermenorrea.

Por lo tanto, es muy importante buscar cuidadosamente la patología congestiva de la pelvis que sin duda alguna es la causa de la gran mayoría de las hipermenorreas, y no pretender curar con hormonas que solamente nos van a servir como simple ayuda, si se quiere, sintomática.

Ciclos anovulatorios

En referencia a ciclos anovulatorios, cuando su única sintomatología son las metrorragias, los hemos englobado dentro del capítulo de las metrorragias disfuncionales y hemos empleado su mismo esquema de tratamiento.

El mismo criterio hemos seguido cuando se trataba de oligo o de hipomenorrea como su manifestación clínica.

Unicamente consideramos en este aparte, ciclos anovulatorios, a las pacientes que nos consultaron por esterilidad y cuyas hemorragias desde el punto de vista clínico eran indiferenciables de una menstruación. En su diagnóstico empleamos exclusiva-

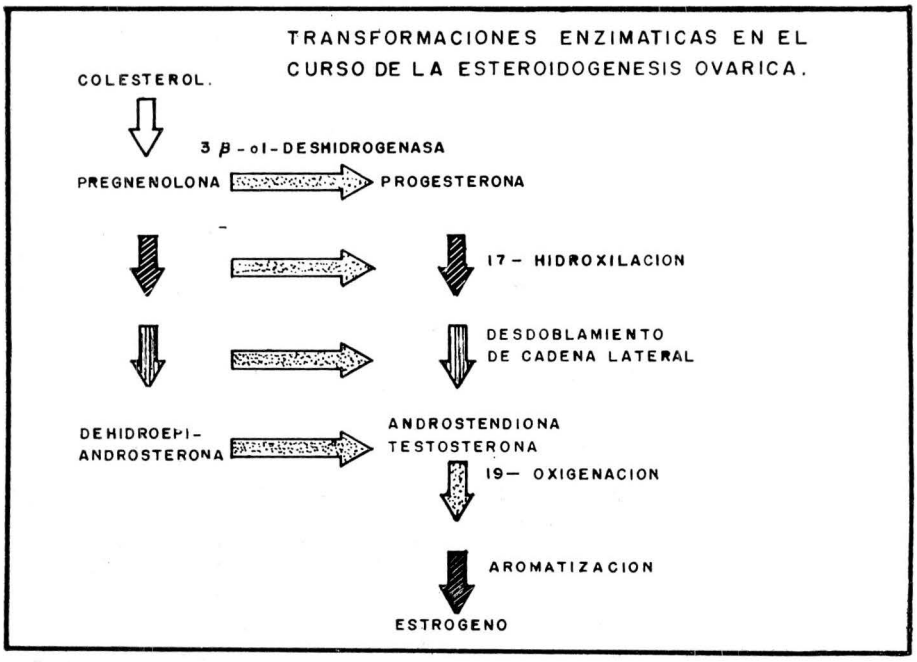
mente la citología seriada, la prueba de cristalización de moco y de temperatura basal.

Hicimos el tratamiento con terapia secuencial durante tres a cinco ciclos y luego practicamos el control posterior por los mismos métodos citados anteriormente. Cuando éstos indicaban normalización del ciclo, tomábamos biopsias confirmatorias en el primer día de la menstruación inmediata. De esta manera estudiamos catorce casos y logramos la normalización de los ciclos y embarazo en tres casos; las otras once pacientes continúan en tratamiento; cinco por primera vez y seis por segunda vez ya que volvieron a mostrar ciclos anovulatorios al controlar el primer tratamiento. Nos queda la duda de si en estos casos existe una poliquistosis ovárica en cualquiera de sus formas, aún no suficientemente estudiadas.

No nos cansamos en insistir, al hablar de ciclos anovulatorios, como anteriormente lo hiciéramos en las otras entidades estudiadas, que no pretendemos curar con la terapia secuencial, sino que ésta nos sirve de ayuda mientras mejoramos las condiciones generales de la paciente y primordialmente su estado emocional.

Climaterio

De acuerdo a los conceptos actuales de que los progestógenos y los andrógenos en su metabolismo final van a determinar una acción estrogénica parcial, nos hemos formado el concepto de que el beneficio de los progestógenos y los andrógenos en la menopausia se deben en parte al papel estrogénico final. (24) (25).



En efecto, en el ovario, de manera similar a lo que ocurre en la glándula suprarrenal, los esteroides sexuales inician su síntesis probablemente con el colesterol, aunque parece ser un material de partida poco adecuado y lo transforma en delta 5 pregnenolona. Si el doble enlace en el C5 de la pregnenolona no es atacado, se produce la 17 hidroxilación y luego el sistema de desmolazas separa la cadena lateral para producir el conocido esteroide dehidroepiandrosterona. Por otra parte, si actúa la 3 beta ol deshidrogenasa, los compuestos en delta 5 se transforman por acción enzimática en sus equivalentes delta 4 de la serie de la progesterona. (29)

Las células del cuerpo lúteo son notables por el hecho de que sus enzimas capaces de llevar estos cambios químicos hasta la progesterona, son altamente activos pero carecen de otros tipos de factores enzimáticos que sean capaces de transformar la progesterona en otros compuestos como por ejemplo el estrógeno.

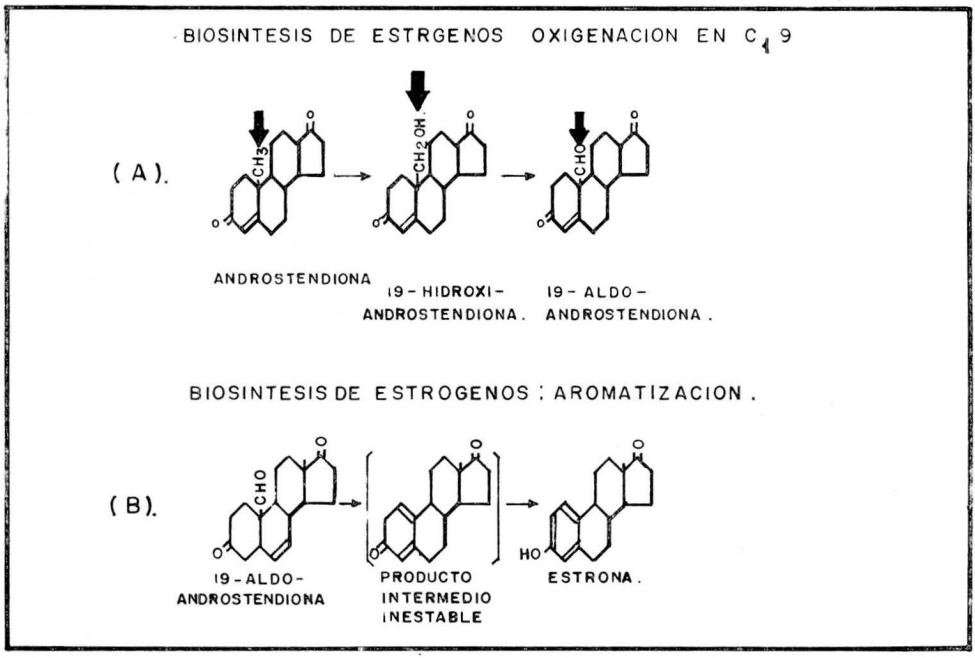
Otras células del ovario, sobre todo las que revisten el folículo, no solamente llegan a producir la progesterona sino que van a transformarla tan rápidamente que virtualmente no se escapa de las células. Por estos procesos enzimáticos se destruye la molécula de progesterona por ruptura de su cadena lateral y se producen compuestos fácilmente reconocibles bajo el nombre genérico de 17 cetoesteroides que con fines prácticos y por metabolizarse igual a la androstenediona y a la testosterona se van a tomar como si fueran solamente este último elemento.

Por ser este punto demasiado importante, de acuerdo con las concepciones de Goldzieher (9) consideremos un momento el hecho de que el folículo ovárico, una estructura cuyo fin es la producción de hormonas femeninas, está ahora produciendo testosterona, es decir, la hormona masculina, y en cantidades importantes. Vemos cómo la síntesis de la molécula de estrógeno producida en el folículo ovárico debe pasar por la etapa inicial de ser una hormona masculina.

El primer paso de la conversión a estrógeno de la testosterona o de otra hormona masculina similar, es un ataque de enzimas oxidantes que cambian el grupo metilo 19, primero en un grupo alcohol y después en un grupo aldehido, y que por acción de subsiguientes mecanismos enzimáticos se va a aromatizar produciéndose la estrona. Por lo tanto, los folículos poseen una serie de enzimas que actúan desdoblando las cadenas laterales, oxidando y aromatizando para llevar a estrógeno tanto la progesterona como los elementos androgénicos de ella derivados.

Hemos utilizado los estrógenos con cautela en nuestros casos, y siempre los hemos administrado a aquellas pacientes cuya citología era francamente hipotrófica.

Queremos mencionar que en nuestros doce casos hemos tenido cuatro con manifestaciones artríticas que habían sido rebeldes a los tratamientos usuales y aún a los corticoides a dosis altas y prolongadas. El resultado con la terapia secuencial ayudada de analgésicos corrientes, fue para nosotros una sorpresa. Creemos que cuando se hayan descartado las posibilidades de neoplasia, los estrógenos van a ser relativamente inocuos comparándolos con los inciertos resultados de la terapéutica con corticoides que por lo menos va a aumentar la osteoporosis.



La remisión de todos los síntomas del climaterio es sorprendente y la clave terapéutica está en ir suprimiendo la medicación de manera paulatina ayudada con buenas dosis de sicoterapia, indispensable en estos casos. (26) (27).

Con fines puramente experimentales, en tres casos en que los síntomas eran demasiado ruidosos, previa preparación sicológica de la paciente, no vacilamos en aplicar la terapia secuencial aunque la amenorrea fisiológica era de más de un año, e hicimos sangrar las pacientes por cuatro ciclos consecutivos para luego entrar a administrar dosis decrecientes de estrógenos de manera continua. (Figs. 13, 14 y 15).

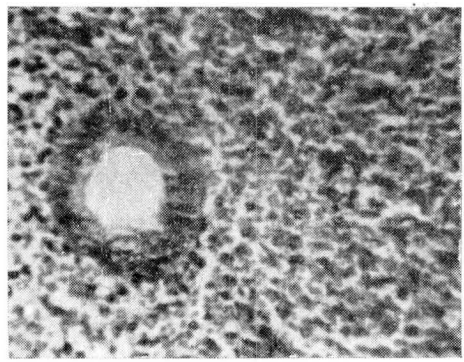


FIGURA Nº 13 — M. 3291 H. E. 10 X

Paciente de 50 años, tres años de menopausia a quien se administró terapia secuencial para su síndrome post-menopáusico. Sangró y se tomó esta biopsia al 7º día de este ciclo artificial. Se observa actividad folicular; no es una glándula atrófica. Es un estroma activo con mitosis, con edema y congestión que corresponde a una postmenstruación normal.

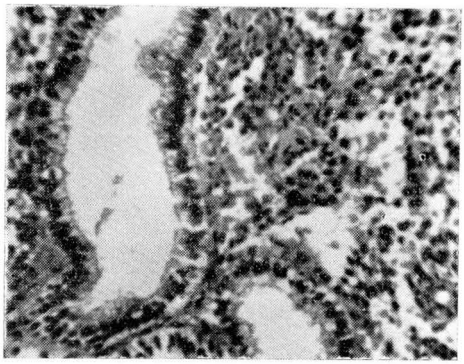


FIGURA Nº 14 — M. 3291 H. E. 43 X

Biopsia de la misma paciente el día 16 del tercer ciclo artificial. Observamos dilatación glandular, epitelio con vacuolas subnucleares, mitosis. Estroma congestivo. Se observa influjo progestacional del ciclo anterior.

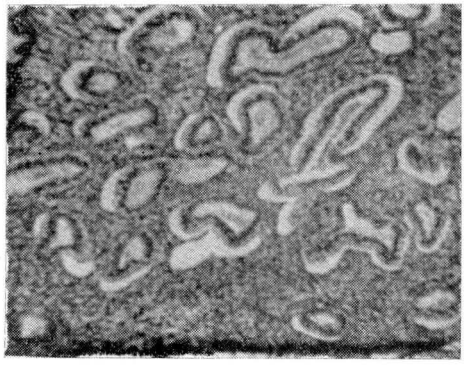


FIGURA Nº 15 — M. 3524 H. E. 10 X

Biopsia de la misma paciente el día 28 del cuarto ciclo artificial. Se observa endometrio hiperplásico, vacuolas subnucleares y algunas supranucleares y algo de secreción. (Fase intermedia hiperplásica). Es pura acción hormonal de la droga.

Aunque nosotros hemos empleado dosis altas de estrógenos (80 microgramos diarios de mestranol) creemos que lo ideal es la administración de dosis mínimas útiles que progresivamente se deben ir suprimiendo.

Llamamos la atención sobre el gran cuidado con el manejo de la terapia estrogénica investigando cuidadosamente cualquier causa orgánica de hemorragia. (33)

V — EFECTOS INDESEABLES

Los efectos indeseables que hemos observado en nuestras pacientes han sido relativamente escasos, a punto tal que solamente seis (3,9%) han tenido que abandonar la terapia: tres por vómito rebelde y tres por aumento exagerado del líbido.

En el siguiente cuadro presentamos un informe detallado.

Náuseas	6
Mastalgia	6
Hipersecreción de moco cervical	6
Vómito rebelde	3
Hemorragia transhormonal	3
Aumento exagerado del líbido	3
Jaqueca catamenial	3
Cefálea	2
Calambres	2

VI — CONCLUSIONES

Creemos que la terapia secuencial, aunque no llena las aspiraciones de la hormonoterapia ideal, es más fisiológica que la terapia con estrógenos progestógenos combinados, durante todo el ciclo, usados en la actualidad.

En todas nuestras pacientes la terapia secuencial se comportó como anovulatoria en el ciento por ciento de los casos; auncuando algunos autores reportan ovulación y embarazo durante su administración.

Queremos llamar la atención sobre las observaciones de Goldzieher y colaboradores (1) sobre lo que ellos denominan superfecundación ya que

en las pacientes tratadas con fines anovulatorios y que abandonaron el tratamiento por cualquier motivo han sido fecundadas a más tardar en el sexto ciclo después de suspendida la droga casi en el ciento por ciento de los casos.

VII — RESUMEN

Hemos estudiado una nueva forma terapéutica de estrógenos progestógenos y sus efectos sobre la citología y sobre el endometrio, y sobre el estado general de 162 pacientes en un total de 826 ciclos, como también su eficacia terapéutica y sus reacciones indeseables.

AGRADECIMIENTO

Queremos agradecer al Dr. José Manuel Palau C., Médico Residente del Departamento de Obstetricia y Ginecología del Hospital San Juan de Dios de Cúcuta por su valiosa y desinteresada colaboración.

A los Laboratorios SINTEX de México y LILLY de Indianápolis por habernos suministrado absolutamente todo el material terapéutico empleado en este trabajo además de una valiosa bibliografía.

BIBLIOGRAFIA

1 GOLDZIEHER J. W., BECERRA C., GUAL C., LIVINGSTON N. B., MAQUEO M., MOSES L. E. y TIETZE C.: New oral contraceptive, Sequential Estrogen and Progestin. Amer. J. Obstet. Gynec. 90; 404, 1964.

2 GOLDZIEHER J. W., LIVINGSTON N. B., MOSES L. A., MASS J. B., MARTINEZ MANAUTOU J. and RUDEL H.: The use of Sequential Estrogen and Progestin to inhibit fertility. Trabajo presentado en la X reunión anual de la Sociedad de Fertilidad de la Costa del Pacífico. Scottsdale, Arizona, octubre 4-7, 1962.

3 GOLDZIEHER J. W. Neyer drugs in oral contraception. Med. Clin. N. Amer. 48: 529, 1964.

4 GOLDZIEHER J. W., MARTINEZ MANAUTOU J., LIVINGSTON N. B., MOSES L. E. and RICE WRAY E.: The use of sequential Estrogen and Progestin to inhibit fertility, Western J. Surg., 71:187, 1963.

5 GOLDZIEHER J. W., LIVINGSTON N. B., MARTINEZ MANAUTOU J. and MOSES L. E.: The use of sequential Estrogen and Progestin to inhibit fertility. Trabajo presentado en el Singapore Conference of the International Planned Parenthood, febrero 10-16, 1963.

6 DUARTE CONTRERAS ALBERTO y ZUÑIGA GAMBOA RAMIRO. Progestógenos. Rev. Co.l Obst. y Gin. 14: 569, 1963.

7 MARTINEZ MANAUTOU J. y MAQUEO M.: Actividad progestacional y endometrial de los 6-halo y 6-metil derivados de la 17 alfa acetoxy progesterona. Trabajo presentado en la primera reunión anual de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. San Miguel de Allende, México, diciembre 10 de 1960.

8 MASS J. M.: Withdrawal and Breakthrough bleeding patterns attendant upon the use of certain acetoxy progesterones, Western J. Surg., 71: 224, 1963.

9 GOLDZIEHER J. W.: Producción hormonal del ovario humano. Memorias del IV Congreso Mexicano de Gin. y Obst. México. Tomo I: 229, 1963.

10 MERGER ROBERT: Manual de Obstetricia. Elementos de hormonología del ciclo menstrual. Ed. Toray. Massons S. A. Barcelona. 62, 1964.

11 GUTIERREZ NAJAR A., CORTES GALLEGOS V. y MARTINEZ MANAUTOU J.: Estudio morfológico y funcional del ovario con el uso de anovulatorios y pergonal. Memorias de la V Reunión anual de I Soc. Mex. Nutrición y Endocr. 57, 1964.

12 ROSEMBERG E. and ENGEL I.: The influence of steroids on urinary gonadotropin excretion in a postmenopausal woman. J. Clin. Endocrinol, 20: 1576, 1960.

13 GARDNER M. RILEY: Endocrinología del Climaterio. Clínicas Obstétricas y Ginecológicas. 432, 1964.

14 ROSEMBERG E.: Conferencia dictada en la V reunión anual de la Soc. Mexicana de Nutrición y Endocr. Ixtapan de la sal. Diciembre 5-7, 1964.

15 CHARLES D., BARR W., BROWN J. B., BELL E. T., FOTHERBY K. and LORAINE J. A.: Clomiphene in the treatment of oligomenorrhea and amenorrea. Am. J. Obst. Gyn. 1: 913, 1963.

16 ZAÑARTU JUAN: Effect of synthetic oral gestogens on cervical mucus and sperm penetration, Intern. J. Fert. 1: 225, 1963.

17 BREHN H.:. Circulation, blood coagulation, and clinical observations during hormonal suppresion of ovulation. International J. Fertility, 1: 45, 1963.

18 HAMBLEN E. C.: Endocrinología de la mujer. Hemorragia uterina anormal. Ed. Médico quirúrgica. Buenos Aires; 480, 1950.

19 GUERRERO CARLOS D.: Amenorrea. Rev. Col. Obst. Gin. 3:342, 1962.

20 LOPEZ ESCOBAR GUILLERMO y VILLARREAL MEJIA JORGE: La Amenorrea. Rev. Col. Obst. Gin. 3: 360, 1962.

21 BOTELLA LLUSIA J.: Endocrinología de la mujer. Hipoestrogenismo. Ed. Científico Médica. Barcelona: 465, 1956.

22 GELLER S.: La curva térmica en ginecología. Diagnóstico nemotérmico de las metrorragias. Ed. Toray Massons, Barcelona. 93, 1965.

23 McARTHUR J. W.: En Progresos de Ginecología de Meigs y Sturgil. Trastornos menstruales de la adolescencia. Ed. Científico Médica. Barcelona. 173, 1958.

24 DAVIS M. E.: Estrogenoterapia sustitutiva a largo plazo después de la menopausia. Clínicas Obstétricas y Ginecológicas: 558, 1964.

25 GOLDZIEHER J. W.: Ovarian disfuntion. Clinical Obstetrics and Gynecology: 1160, 1964.

26 PERAL MANUEL J., JURGEN PLTZ E.: Tratamiento de la paciente climatérica. Clínicas Obstétricas y Ginecológicas. 476, 1964.

27 McCANDLESS FREDERICH D.: Problemas emocionales en el climaterio. Clínicas Obst. y Ginecológicas: 489, 1964.

28 WARREN M. JACOBS y ROBERT R. FRANKIN.: Amenorrea. Un intento de simplificación diagnóstica. Memorias del IV Congreso Mex. de Obst. y Ginec. México. Tomo I: 397, 1963.

29 GOLBERG B., SEEGAR JONES G. E. and TURNER DAVID A.: Steroid 3 beta-ol dehydrogenase activity in human endocrine tissues. Am. J. Obst. Gyn. 3: 349, 1963.

30 ROSEMBERG E., NAHER R. E., STERN A. and DEMANY M.: J. Clin. Endocrin and Metab. 24: 105, 1964.

31 ROSEMBERG E.: Conferencia dictada en la V reunión anual de la Soc. Mex. de Nutrición y Endocrinología. Ixtapan de la Sa.l Diciembre 5, 1964.

32 A. ROY S., GREENBLATT R. B., MAHESH V. B. and JUNGCK E. C.: Clomiphene citrate: further observations on its use in induction of ovulation in human and its mode of action. Fertil and Steril. 14:575, 1963.

33 NOVAK EDMUN R.: Hemorragia postmenopáusica. Clínicas Obstétricas y Ginecológicas. 464, 1964.