

**Tratamiento de
diversos trastornos
menstruales con la
6-cloro-6-dehidro
17 alfa acetoxi-
progesterona***

BORIS RUBIO L.**

ENTRE LOS NUMEROSOS compuestos con actividad progestacional que han sido sintetizados, destacan en forma notable los derivados halogenados y los metilados de la 17 alfa acetoxi-progesterona. En estudios recientes¹, se ha demostrado en animales de experimentación que los derivados halogenados son más potentes que los metilados y en humanos por otra parte,^{2,3,4,5,6} se ha demostrado claramente que entre los halogenados, la 6 cloro 6 dehidro 17 alfa acetoxi-progesterona, es el compuesto que tiene la mayor actividad progestacional, administrado por la vía oral. Su dosificación más efectiva, ha sido establecida en 2 mls. diarios, es decir, es cinco veces más activa que la noretisterona.

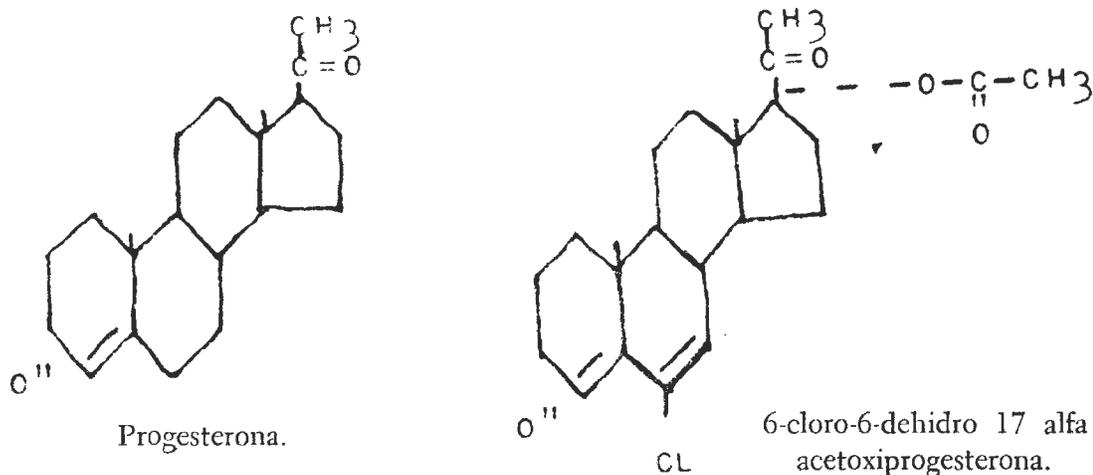
Tiene como características principales, las siguientes: no ser estrógeno ni andrógeno; carecer de actividad glucocorticoide y mineralocorticoide y no inhibir la hipófisis. Es un compuesto muy similar estructuralmente, a la progesterona, (figura 1) de la que sólo difiere en el grupo acetoxi en posición alfa, en el carbono 17, que le otorga la actividad por la vía oral, misma que se incrementa por el átomo de cloro en la posición 6, y en la doble ligadura en la posición 6-7 que eleva en diez veces, su potencia original.

* Los compuestos utilizados en este estudio, fueron proporcionados por los Laboratorios Syntex, S. A.

** Servicio de Ginecología, Hospital Central de la Cruz Roja. México, D. F.

Trabajo presentado en la XI Reunión Nacional de Ginecología y Obstetricia. Guadalajara, Jal. 10 al 14 de julio de 1962.

FIGURA 1



MATERIAL Y MÉTODOS

La presente comunicación se refiere a un total de 170 casos, divididos en 4 grupos: Cuadro I.

El primer grupo consiste de 62 pacientes, en las que el diagnóstico previamente establecido fue, amenorrea secundaria de 2 o más meses, ciclos anovulatorios, oligomenorrea, hipermenorrea y polimenorrea. Se estudiaron en este grupo, un total de 167 ciclos.

El progestacional se empleó a la dosis de 2 mlgs. diarios por 14 días, a partir del 12º día del ciclo. Como este compuesto carece de efecto estrógeno, se hace necesario agregar alguna substancia estrógena en pacientes con hipoestrogenismo o para complementar los estrógenos endógenos, cuando estos se estiman insuficientes. El producto utilizado fue el 3 metil éter del etinil estradiol, a una dosis variable de 40 ó 60 gammas, según se estimó necesario por los estudios de citología vaginal y moco cervical previos al tratamiento. Su administración fue por 25 días, a partir del 1er. día del ciclo natural, artificialmente inducido o fijado arbitrariamente cuando se trataba de algunas pacientes con amenorrea secundaria.

El control consistió en citología vaginal y moco cervical seriados, cada semana; biopsia de endometrio hacia el 25º día del ciclo y gráfica de temperatura basal. Se observó la aparición o no, de sangrado transhormonal; la fecha, duración y caracteres del sangrado por deprivación y la presencia de signos y síntomas de intolerancia.

CUADRO 1

		No. casos	No. ciclos
Primer Grupo	Amenorrea secundaria	22	69
	Ciclos anovulatorios	17	51
	Oligomenorrea	4	8
	Hipermenorrea	9	19
	Polimenorrea	10	20
		62	167
Segundo Grupo:	Hemorragia funcional	45	
Tercer Grupo:	Diagnóstico diferencial de amenorrea (casos controles: 11)	35	
Cuarto Grupo:	Dismenorrea esencial	28	72
		170	239

El segundo grupo consiste de 45 pacientes en las que se estableció el diagnóstico de hemorragia uterina funcional. Se les administró 2 mlgs. del progestacional, junto con 80 gammas del estrógeno, cada 6 horas, hasta obtener la cesación del sangrado. A partir de entonces se continuó la administración en forma diaria, de la misma dosis, por 20 días.

Se hizo el control con biopsia de endometrio antes de iniciar el tratamiento y al término de la administración. Se observaron el tiempo y número de dosis requeridas para el control del sangrado; la aparición o no de sangrado transhormonal; la fecha de aparición, duración y caracteres del sangrado por deprivación y la presencia de signos y síntomas de intolerancia.

El tercer grupo consiste de 35 pacientes que presentaban amenorrea de 2 o más meses o retraso en la aparición de la menstruación de por lo menos 2 semanas. Once de estas pacientes presentaban síntomas y signos evidentes de embarazo, no mayor de 3 meses y fueron consideradas como controles.

A todas se administró el progestacional a la dosis de 2 mlgs. junto con 80 gammas del estrógeno, diarios por 2 días.

El control consistió únicamente, en la aparición o no, de sangrado por privación, su fecha, duración y caracteres.

El cuarto grupo consiste de 28 pacientes en las que se estableció el diagnóstico de dismenorrea esencial. El progestacional fue administrado a la dosis de 2 mlgs. junto con 80 gammas del estrógeno, en forma diaria por 20 días, a partir del 5º día del ciclo. El control consistió en citología vaginal y moco cervical, seriados cada semana; biopsia de endometrio hacia el 25º día del ciclo y gráfica de temperatura basal. Se observaron, la aparición o no de sangrado transhormonal, la fecha, duración y caracteres del sangrado por privación y la presencia de signos y síntomas de intolerancia.

RESULTADOS

Primer grupo. Pacientes con trastornos menstruales diversos. Cuadro 2. La citología vaginal mostró regresión casi completa o completa. En todos los casos se obtuvo abolición de la cristalización del moco cervical.

En el endometrio, al cabo del primer ciclo de tratamiento los resultados apreciados en las glándulas difieren de los del estroma: tanto la proliferación como la secreción glandulares, son discretas, mientras que el estroma muestra franco edema y una reacción pseudo-decidual que se estima de buena a óptima, con gran prominencia y desarrollo de los vasos. Al cabo del segundo ciclo, la calidad de la respuesta en las glándulas, tanto en su aspecto de proliferación como de secreción, mejora notablemente y se estima equivalente a la de un ciclo normal. El estroma manifiesta más claramente aún, edema franco y notable reacción pseudodecidual. El endometrio en general es idéntico al observado en ciclos normales.

Se estimó mejor respuesta endometrial en aquellos casos en los que el estrógeno se proporcionó a la dosis de 40 gammas.

La temperatura basal no se modificó con la administración del compuesto; las gráficas fueron indistintamente monofásicas, bifásicas atípicas o típicas.

No se observó en ningún caso, sangrado transhormonal, siendo el sangrado por privación a los 3 ó 4 días en promedio, con duración de 3 a 4 días y de características similares a las normales.

CUADRO 2

Primer Grupo: TRANSTORNOS MENSTRUALES DIVERSOS

Progestacional 2 mlgs. diarios por 14 días*

Estrógeno: 40 ó 60 gammas diarias por 25 días**

RESULTADOS

(al cabo de 2 ciclos de tratamiento)

	Citología vaginal		Moco cervical abolición	Proliferación glandular	Secrec. gland.	endometrio	
	++	+++				Edema	Reacción p. decid.
Amenorrea sec.	++	+++	Abolición	++	++	+++	+++
Ciclos anovul.	++	+++	Abolición	++	++	+++	+++
Oligomenorrea.	++	+++	Abolición	++	++	+++	+++
Hipermenorrea.	++	+++	Abolición	++	++	+++	+++
Polimenorrea.	++	+++	Abolición	++	++	+++	+++

Temperatura basal: monofásica, bifásica atípica ó típica. Sangrado por privación: 3—4 días; duración 3—4; normal.

Símbolos: citología vaginal:

++ regresión casi completa
+++ regresión completa

Endometrio

++ respuesta buena
+++ respuesta óptima

* 6 cloro 6 dehidro 17 alfa acetoxi progesterona

** 3 metil éter del etinil estradiol.

En 16 pacientes, se observaron aunque en forma moderada, algunos signos y síntomas de intolerancia: mastalgia e ingurgitación mamaria, náuseas, vómitos ocasionales, cefalea y mareo. Todos ellos aparecieron durante la administración del estrógeno y desaparecieron hacia la segunda mitad del primer ciclo. (Microfotografías 1 y 2).

Segundo grupo. Pacientes con hemorragia uterina funcional. Cuadro 3. El control del sangrado se obtuvo con 2 dosis en 1 caso; con 3, en 2 casos; con 4, en 8 casos; con 5, en 12 casos; en 18 casos con 5 dosis en 2 casos con 7 y en 2 casos con 8 dosis. Es decir, el mayor número que fue de 38 casos, se controló en 24 a 36 horas. 3 casos fueron controlados en 12 a 18 horas y 4 casos en 42 a 48 horas.

CUADRO 3

Segundo Grupo: HEMORRAGIA UTERINA FUNCIONAL

Progestacional: 2 mg.*
 Estrógeno: 80 gammas, juntos cada 6 horas hasta control; después, diarios por 20 días**.

RESULTADOS

Control en:

12 hs. (2 tomas)	1 caso
18 hs. (3 tomas)	2 casos
24 hs. (4 tomas)	8 „
30 hs. (5 tomas)	12 „
36 hs. (6 tomas)	18 „
42 hs. (7 tomas)	2 „
48 hs. (8 tomas)	2 „

Proliferativo hiperplásico:	29
Proliferativo normal:	12
Atrófico:	4

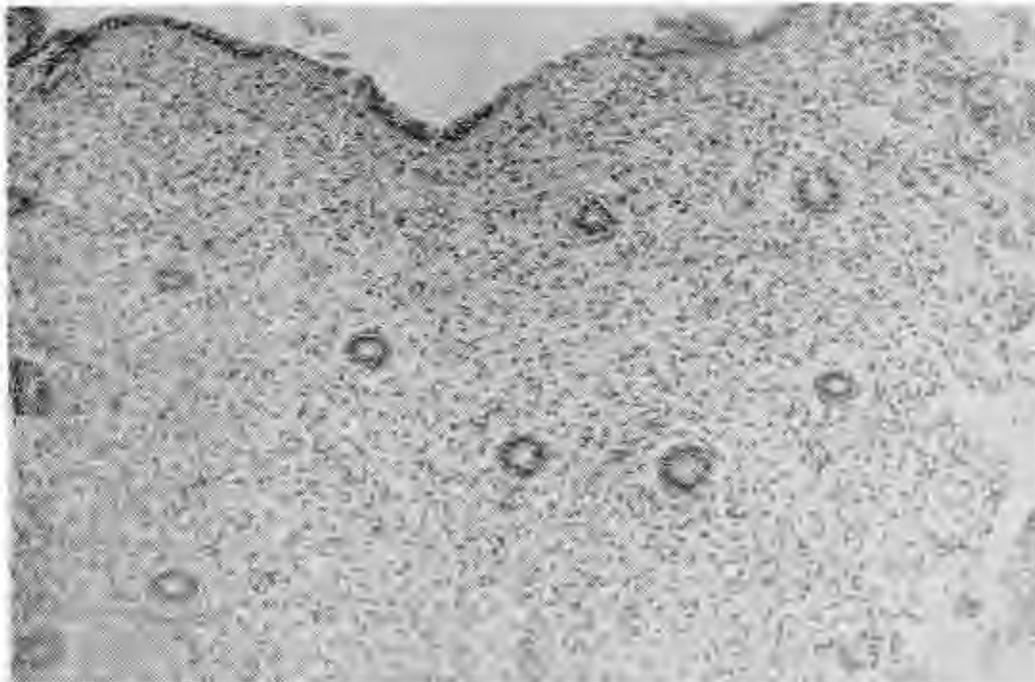
Endometrio después:

Proliferación glandular	Secreción glandular	Edema	Reacción por decidua
+	0	+++	+++

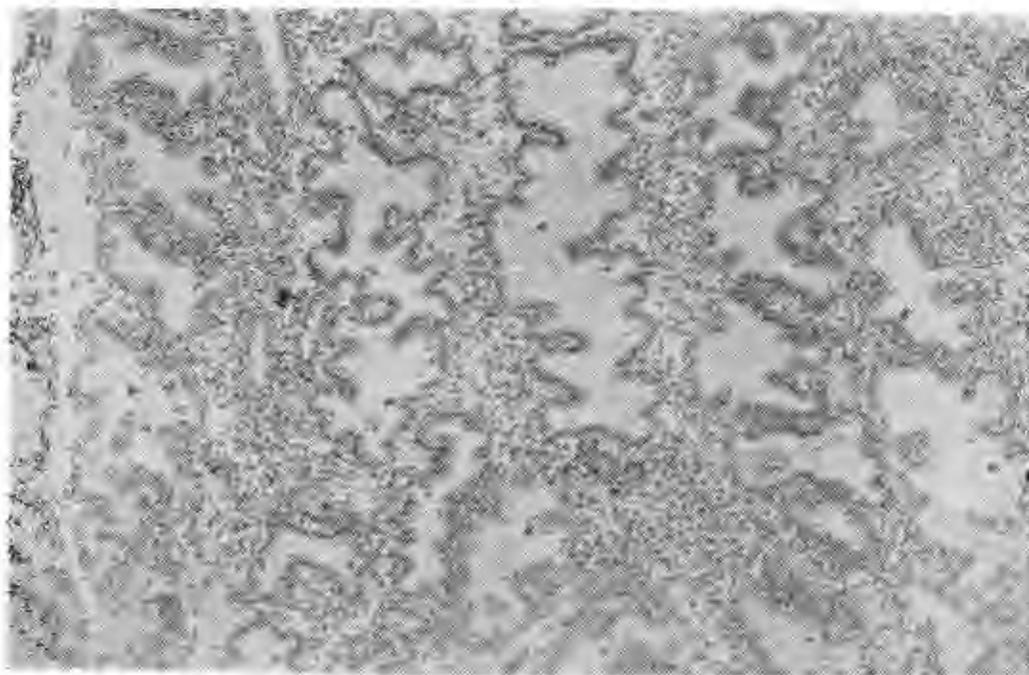
Sangrado por privación: 4—5 días; duración 5—6; normal.

* 6 cloro 6 dehidro 17 alfa acetoxi progesterona.

** 3 metil éter del etinil estradiol.



Micro N^o 1. Endometrio hipotrófico, en una paciente con Amenorrea Secundaria, de 8 meses de duración.



Micro N^o 2. El mismo caso de Amenorrea Secundaria: Endometrio premenstrual normal después de dos ciclos de tratamiento.

El endometrio previo al tratamiento fue proliferativo hiperplásico en 29 casos; proliferativo normal en 12 y atrófico en 4 casos.

Al término del tratamiento, se encontró franca hipotrofia glandular, con una respuesta en el estroma notable por su edema y reacción pseudodecidual. En 4 casos, la respuesta del estroma fue francamente deciduoide, (microfotografías 3 y 4).

No se observó sangrado transhormonal y el sangrado por privación ocurrió entre los 4 a 5 días de terminada la medicación, su duración promedio fue de 5 a 6 días y sus características similares a las normales.

Tercer grupo. Diagnóstico diferencial de amenorrea. Cuadro 4. Se obtuvo sangrado entre los 3 y los 7 días de suspendida la medicación en 16 de las 35 pacientes. Como se hizo notar antes, se incluyeron 11 casos controles, con embarazo no mayor de 3 meses. En 8 casos más, que no sangraron, se comprobó embarazo de 3 a 4 semanas después. La aparición de sangrado ocurrió solamente en pacientes no gestantes y la falta de él, sugirió embarazo, que después fue comprobado en las 8 pacientes, en las que clínicamente no fue posible determinarlo con anterioridad a la medicación.

Cuarto grupo. Pacientes con dismenorrea esencial. Cuadro 5.

CUADRO 4

Tercer Grupo: DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE AMENORREA

Progestacional:	2 mg.*
Estrógeno:	80 gammas, juntos, por 2 días**.

RESULTADOS

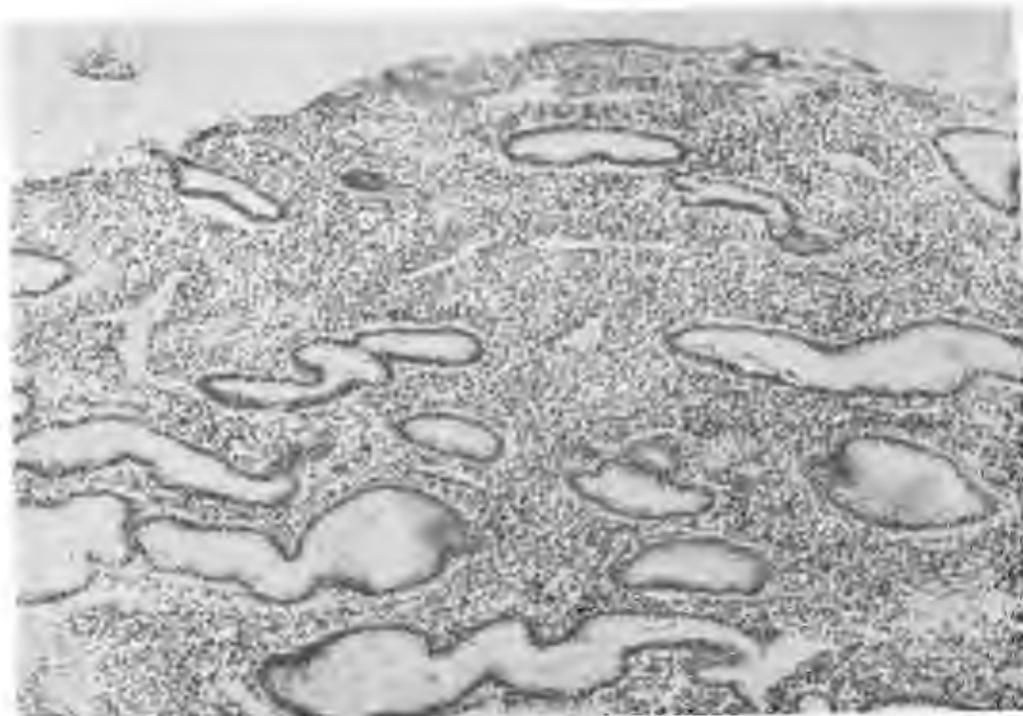
Número de casos:	Sangraron:	No sangraron
35	16	19

a los 4—7 días, por 4—5.

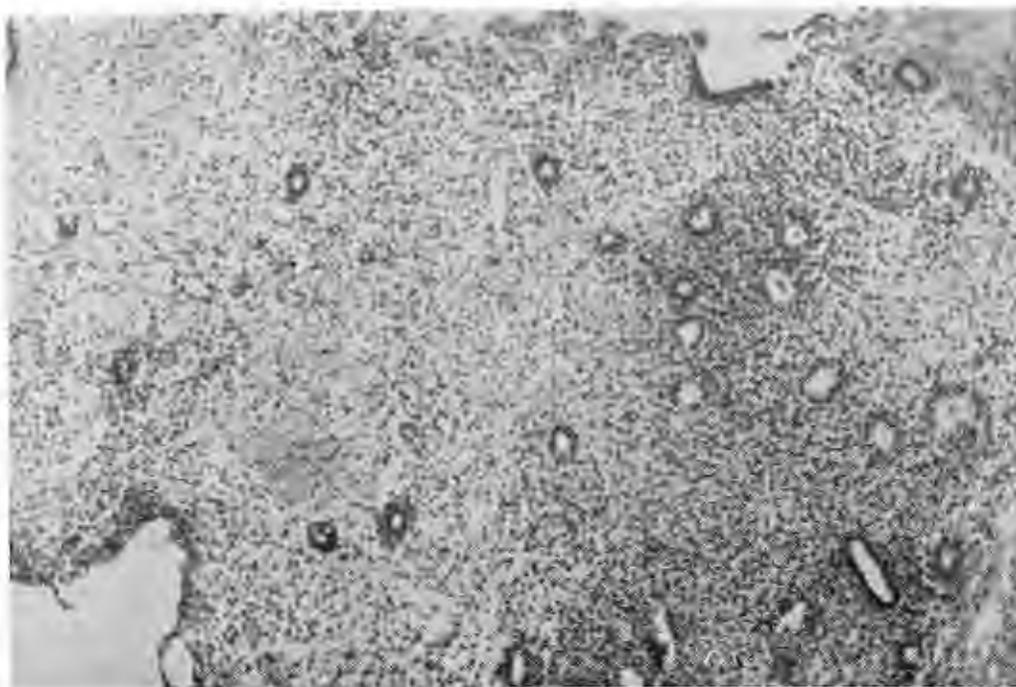
De las que no sangraron, 11 pacientes controles, que presentaban embarazo. 8 más que no sangraron, fueron confirmadas embarazadas semanas después de administrada la medicación.

* 6 cloro 6 dehidro 17 alfa acetoxi progesterona.

** 3 metil éter del etinil estradiol.



Micro No. 3. Endometrio de una paciente con hemorragia funcional que muestra glándulas en fase proliferativa avanzada y estroma compacto.



Micro N° 4. El mismo caso de hemorragia funcional después del tratamiento. El endometrio muestra glándulas hipotróficas y estroma edematoso, con áreas de pseudodecidua.

CUADRO 5

Cuatro Grupos: DISMENORREA ESENCIAL

Progestacional: 2 mg.*
 Estrógeno: 80 gammas, juntos, diarios por 20 días, a partir del 5o. día del ciclo**.

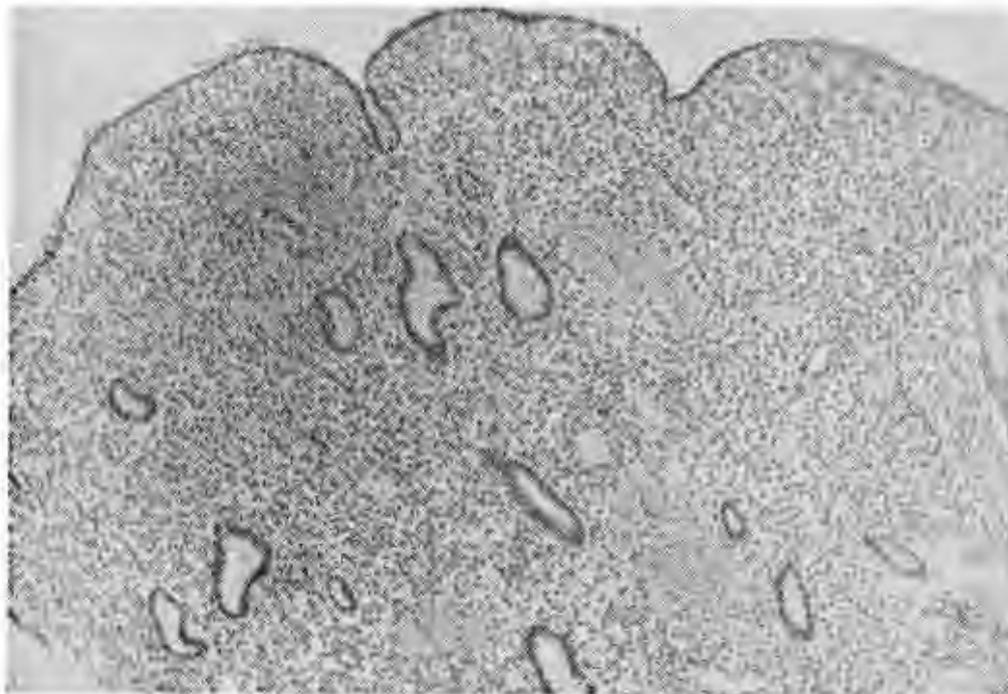
RESULTADOS

Citología vaginal	Moco cervical	Proliferación glandular	Secres. gland.	Endometrio Edema	Reacción pseudodec.
++	Abolición	+	0	+++	
Temperatura basal: monofásica.					

Sangrado por privación: 4—5 días; duración 3—4; normal.

* 6 cloro 6 dehidro 17 alfa acetoxiprogesterona

** 3 metil éter del etinil estradiol.



Micro N° 5. Endometrio de una paciente con Dismenorrea esencial, después de tratada. Glándulas hipotróficas. Edema del estroma y cambios pseudodeciduals.

La citología vaginal mostró regresión de moderada a buena. La cristalización del moco cervical fue abolida en todos los casos. En el endometrio, las glándulas mostraron hipotrofia en etapa proliferativa temprana, con cambios pseudodeciduals y edema en el estroma, mejor desarrollados en unas áreas que en otras. Las gráficas de temperatura fueron monofásicas. No se presentó sangrado transhormonal y la aparición del sangrado por deprivación ocurrió hacia los 4 a 5 días, con duración de 3 a 4 y de características normales. La mejoría clínica en estas pacientes fue notable durante la administración de la medicación. (Microfotografía 5).

CONCLUSIONES

1. La administración del compuesto en estudio, a un grupo de pacientes con diversos trastornos menstruales, permitió demostrar por los resultados obtenidos, tener gran actividad progestacional. La respuesta en el endometrio, al cabo de dos ciclos, es enteramente similar a la de un ciclo normal. Cuando se emplearon dosis de estrógeno más bajas, la calidad de la respuesta se estima mejor. No se observó efecto termogénico ni sangrado transhormonal. El sangrado por deprivación es de características similares a las normales.

2. El mismo compuesto asociado al estrógeno, permitió a las dosis y forma de administración señaladas, el control del sangrado en hemorragia uterina funcional, en el curso de 24 a 36 horas, en el mayor número de casos. La administración continua por 20 días, una vez obtenido el control, impidió la aparición de sangrado transhormonal. El sangrado por deprivación ocurrió en fechas y con características normales. El endometrio muestra al cabo del tratamiento completo, hipotrofia glandular y franca reacción pseudodecidual en el estroma.

3. Su empleo asociado al estrógeno, en la forma señalada, es útil en el diagnóstico diferencial de amenorrea.

4. En pacientes con dismenorrea esencial, corrige el cuadro clínico, durante el tiempo de su administración. El endometrio muestra hipotrofia glandular y reacción pseudodecidual del estroma. No produce a las dosis y forma de administración señaladas, sangrado transhormonal, siendo el sangrado por deprivación de características normales.

5. No produce aparentemente signos ni síntomas de intolerancia, pues los señalados, ocurrieron francamente durante la administración

del estrógeno y mejoraron notablemente durante la época de administración del compuesto en estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kincl, F. A.: *Endokrinologie* 40: 257, 1961.
2. Rubio, L. B.: *Internat. J. of Fertil.* 6: 375, 1961.
3. Rubio, L. B.: *La Prensa Médica Mexicana.* 27: 47, 1962.
4. Rubio, L. B.: *Ginecología y Obstetricia de México.* 17: 307, 1962.
5. Rubio, L. B.: Próximo a publicarse en *Fertility & Sterility.*
6. Vázquez, E.: *Ginecología y Obstetricia de México.* 17: 225, 1962.