

“USO Y ABUSO DE LOS PROGESTAGENOS SINTETICOS”

Dr. OSCAR BLANCHARD (*)

Los llamados progestógenos o progestábenos o gestágenos artificiales o sintéticos (caproato 17α hidroxiprogesterona, acetato 6 metil 17α hidroxiprogesterona) y las nortestosteronas provocan en los mamíferos una reacción progestacional y otros, favorecerían la nidación y la gestación. Estos gestágenos, evidentemente, son de los últimos adelantos de la endocrinología a punto tal que su estudio no es aún una cuestión acabada y en permanente revisión. Se ha comprobado que su acción no es idéntica —empíricamente— aunque mucho más activa que la progesterona o progestina; ésta no tiene efectos androgénicos y actúa sólo por vía parenteral. En verdad no tenemos un conocimiento cabal acerca de los nor-esteroides sintéticos; son esteroides con una estructura química ciclopentano fenartreno. Pero si a uno de estos compuestos se le suprime un radical que contenga un átomo de carbono, se convierte en un nor-esteroide y si el radical corresponde a la posición 19, entonces se le conoce como 19 nor-esteroide esterificados (fenil propionato y enantato de etinil 19-progesterona) o no esterificados (etenil-19-nortestosterona, acetato de etinil metil 19-nortestosterona). En propiedad no son hormonas sino sustancias con una o más acciones hormonales —en algunos derivados más aumentadas o disminuídas— y efectos variables sobre los órganos efectores aunque Peeters, Oeyen y Van Ray han llegado a aceptar que: “inhibición ovulatoria y progestágenos son prácticamente sinónimos”. En la actualidad han aparecido, además, nuevas drogas como el propionato y valerianato de nartestosterona; el 17-alil-desoxi y el 7 propil-desoxi 19 nortestosterona apuntada a lograr mayores efectos con menores costos y vías de administración más fáciles —como es la oral— y un ideal difícil: no producir efectos secundarios desagradables. La acción de estos progestógenos es, en cierta forma, similar a la progesterona o progestacional propiamente dicho aunque no son equivalentes; así sobre el endometria es bien diferente—, varía según el momento del ciclo— y diríamos también que sobre el epitelio vaginal; en cuanto al moco cervical no es constante. Es curioso que en algunas pacientes con extendidos vaginales francamente acidófilos, o cariopicnóticos francos, no hemos ob-

(*) Buenos Aires - Argentina.

servado una típica modificación después de la administración de estos productos, a pesar de su acción andragénica y efecto antiestrágénico. En cuanto a la curva de temperatura basal su influencia es más o menos neta; empero últimamente se discute que ese efecto termogénico sea característico (bien neto con la dydrogesterona) como su eficacia en la protección de la preñez. Han tenido gran difusión para inhibir la ovulación y como terapéutica anticoncepcional asociado al etinil estrenol o estradiol a través de los trabajos de Maxwell, Roland y Ober, Goldfarb, Eichner, Livingston, Sobrero, Gould, etc. de los Estados Unidos y principalmente Edwis Rice-Wray y colaboradores; Pincus y Pentleton, en Puerto Rico; García y colaboradores en Haití y por Tylor y Olson de Los Angeles; Mears, Swyer, Jackson y Lonn en Inglaterra; Lauweryns y Ferin, Schockaert y Moulinasse en Bélgica; Ostergaard en Dinamarca; Brehm, Breuer y Kaiser en Alemania; Palmer en Francia, etc. Recientemente Kaiser ensaya lo que se llama "método bifásico" es decir administra durante 15 días una medicación estrogénica (no menos de 0,06 mgrs. de etinilestradiol) y lo prolonga luego por 5 días más pero asociado a un gestágeno sintético. La ventaja está que los cambios en el endometrio serían los que corresponden al 17º día del ciclo, sin caer en la tendencia a la regresión glandular y al pronunciado edemo del estroma. También se ensayó 10 días de medicación estrogénica seguida de 10 días de la asociación estrógenos- progestágenos. El procedimiento parecería ser más fisiológico e incluso más barato. El mecanismo de la acción contraceptiva es en cierta forma, múltiple (Walker y colaboradores) pues actúa sobre: 1º el endometrio, por los cambios que se operan en la nidación, 2º aumento de la viscosidad de la secreción cervical e impenetrable a los espermatozoides, 3º inhibición de la ovulación, y 4º inhibición del lóbulo anterior de la hipófisis. Ramón García y Pincus, aclaran que no se sabe si esto último es independiente o si ejerce una acción directa sobre el ovario.

Concretando, a los gestógenos sintéticos y a los derivados noresteroides se le atribuyen —solos o asociados a los estrógenos— las siguientes indicaciones: 1º amenaza de aborto a repetición cuando hay signos de insuficiencia progestacional; 2º parto prematuro; 3º infertilidad por aborto precoz; 4º dismenorrea o algomenorrea; 5º tensión y hemorragias premenstruales; 6º endometrosis aunque los resultados no son constantes; 7º metrorragias, polimenorreas, oligomenorreas, hipomenorreas, hipermenorreas funcionales; 8º amenorreas secundarias; 9º control de la concepción; 10º tratamiento del cáncer de endometrio avanzado; 11º poliquistosis u ovariopatía escleroquística, con hirsutismo a pesar que Roland no es partidario por la alteración hormonal que podría producirse; 12º efecto antiestrogénico o hipófiso-inhibidor; 13º efecto "boomerang" o "rebote" en los ciclos monofásicos; 15º regresión de las miohiperplasias difusas y en algunos miomas que parecería provocar fenó-

menos degenerativos. Al decir de Roland serían una contraindicación, pues estimula su crecimiento; en nuestra experiencia no hemos podido comprobar este hecho en ninguna de las pacientes miomatosas que se le administró este derivado; 16° oncé juyenil; 17° displasias mamorias (mastitis quísticas crónicas, etc.); 18° galactorreas; 19° supresión de las matodinas o mastalgias premenstruales, no así la lactancia que no se afecta, especialmente con dosis bajas; 20° "test" del embarazo, merced al llamado "efecto progesterona" cuando la paciente tiene un nivel adecuado de estrógenos asociado a estos.

El uso parenteral de los progestógenos puros o sintéticos del tipo de la progesterona, del caproato 17- α -hidroxi-progesterona o del acetato ó metil-17- α -hidroxi--progesterona u oral de la retroprogesterona ha demostrado tener un efecto más constante y controlable; en cambio los estudios respecto a la medroxyprogesterona y los noresteroides, más aún asociados con estrógenos sintéticos, se encuentran todavía en una etapa empírica y es imposible afirmar qué influencia ejerce su empleo prolongado e indiscriminado sobre los ovarios —hemorragias fecales y en las ratas y animales no se observa formación del cuerpo lúteo— o que no encierran algún riesgo más o menos inmediato o lejano. Es así que se piensa que bloquea los factores de hibernación hipotalámico y ese bloqueo a largo plazo no sabemos si ejercerá otros efectos nocivos —según la edad de la paciente— como hirsutismo, baritonamiento de la voz, piel grasosa, cefaleas, depresiones, acné y caída del cabello, amenorreas iatrogénicas, etc. También se ha comentado que con estos derivados se han producido casos de trombosis en pacientes con antecedentes de esta afección y tromboflebitis según publicación de Mears, Gowon; otros lo niegan aunque se ha mencionado, una embolia fatal en una mujer que tomaba anticoncepcionales. Tampoco existe una documentación fehaciente que demuestre la sospecha que altera el mecanismo de la coagulación. Kaiser observó molestias hemorroidales y varicosas por la vasoactividad de estas drogas. Wilkins llamó la atención sobre la virilización de los fetos femeninos cuando se administraron ciertos progestógenos durante el primer período del embarazo, que, por nuestra parte, no hemos comprobado si se lo utilizó por períodos breves y siguiendo el control colpocitológico. Por último existen efectos colaterales como son fatiga, náuseas, vómitos en el 14% de las pacientes) urticaria, cefaleas, prurito, pesadez en las mamas, además malestar en el abdomen inferior y en los miembros, aumento de peso, metrorragias intermenstruales, que claro está, desaparecen al suspender los progestágenos y a veces después de dos o tres ciclos que se administraron. Vinculada a esta cuestión, es decir, a la suspensión del tratamiento seguido de metrorragias si bien pueden no tener mayor influencia sobre el estado general no dejan de preocupar a la paciente. En estos casos sucede lo contrario que con el empleo prolongado, las pseudo menstruaciones se hacen escasas. La

probable disminución de la libido es discutible, pues en algunas pacientes parecería intensificarla.

Las dosis varían entre 10 a 15 mgrs. diarios durante 7 a 20 días que casi siempre —dada el efecto buscado— se administran en las días intermedios del ciclo menstrual. Si sólo se busca una acción sobre el útero —prescindiendo del ciclo— claro está que sólo se hace una administración periódica, alternando con descansos a fin de evitar hirsutismo, virilización, etc. En el carcinoma del endometrio recurrente o muy avanzado Kelly y Kennedy emplean el 17-coproato- α -hidroxiprogesterona a razón de 750 a 1500 mgrs. semanales por vía intramuscular. Tanto, uno como otro autor, tienen casi el mismo porcentual de mejoría objetiva, alrededor del 30%, como una mejoría notable sobre las metástasis pelvianas y pulmones. Ultimamente Vargas y Henriksen ensayaron el mismo gestágeno sintético en pacientes con carcinoma cervical, ovárico y sarcoma del cuerpo uterino, que llegó en algunos casos a dosis mayores (1250 a 2500 mgrs. hasta tres veces por semana). No hubo variaciones en el tumor pero en cambio, mejoró el estado general, disminuyó el dolor y se cohibieron las hemorragias.

Algunos piensan que los tratamientos monohormonales hoy se encuentran en desuso. Personalmente, creemos, que es cierto o medias. Como contraceptivo y en las poliquistosis ováricas se asocia el acetato de nortestosterona con etinil estradiol; en las metrorragias el caproato de 17- α -hidroxiprogesterona con valerionato de estradiol.

La administración de dosis progresivas produce, al cabo de 10 a 60 semanas, un estado que de llamado "pseudo embarazo terapéutico" pues el endometrio muestra un estroma edematosa y pseudodecidual. El uso prolongado lleva a una especie de reposo del endometrio y en pacientes con endometrosis se supone que puede provocar reacciones en esos tejidos. Al suspender la medicación se produce una hemorragia "por privación" y a veces, lamentablemente, metrorragias.

La progesterona como los derivadas del 17- α -hidroxiprogesterona y retroprogesterona —como decíamos— tienen efectos más o menos constantes sobre el epitelio vaginal; moco cervical, hipotálamo e hipófisis aunque sin mayor efecto sobre los suprarrenales. En cambio los nor-esteroides son de acción variable. Así en el endometrio la secreción es muy precoz con marcado edema progresivo del estroma, vacuolización con menor grado de desarrollo glándular, aumento de la vascularización y al final, una reacción pseudo decidual con artrofia pronunciado del endometrio. Algunos lo resumen diciendo, que son progesteronas con escasa acción secretora pero que inhiben las gonodotrofinas y mientras la progesterona actúa sobre las glándulas, los progestágenos lo hacen sobre el estroma. En las amenazas de aborto —insistimos— deben emplearse bajo control colposcópico es decir en casos de extendidos hi-

perestrogénicos francos y suprimirlos una vez obtenido el cambio regresivo. Bastan un o dos períodos de 10 a 15 días de tratamiento para lograrlo. Si debe prolongarse la medicación se combina con la progesterona inyectable o la retroprogesterona que carecen de efecto virilizante. Así —personalmente— no hemos observado ningún efecto sobre el feto femenino como también utilizando el acetato de anhidro hidroxí-nor-progesterona y a razón de 10 a 20 mgrs. diarios es decir no utilizar dosis altas. Si, según comprobara Lunenfeld, se administra pragestógenos con gonadotrafinas exógenas la respuesta ovárica es menor.

Se deduce, de lo expuesto, la importancia que tiene conocer el ciclo menstrual —antes de iniciar un tratamiento con los gestágenos sintéticos y noresteroides como con cualquier otra hormona— y una vigilancia en cuanto al mismo pues es lógico suponer que una paciente con deficiencias ováricas (hipoovarismo, ciclo monofásico) o hipofisiarias sufran luego trastornos más o menos serios en su metabolismo, endocrinopatías o en su función generativa. Es útil suspender la medicación para que se produzcan algunos ciclos espontáneos después de un empleo prolongado que lleva al endometrio a un estado casi completo de reposo. Así por ejemplo creemos que en púberes o adolescentes se debe actuar con cuidado con las noresteroides oún solos y más oún agregados a estrógenos ya que hemos observado amenorreas o metrorragias iatrogénicas, difíciles de solucionar. Aceptamos que ejercen una acción directa sobre el endometrio y sus vasos. En la endometrosis —no es fácil diagnosticarla, a veces, clínicamente— se debe proceder con cautela pues si bien hay quien asegura que el tumor endometrosico se reduce considerablemente (Palmer, etc.) por nuestra parte, hemos observado metrorragias persistentes a raíz de tratamientos prolongadas con estas drogas, quizá por una acción vascular. En cambio nos ha sucedido que en endometrosis intrauterina el efecto parece ser más favorable al disminuir el volumen uterino y las dismenorreas. Todavía los andrógenos bajo control colpocitológico pueden ser eficaces y asociándolos, hemos tenido resultados satisfactorios. Como lo hicimos hace ya unos años con las hormonas naturales cada paciente hace su propia curva de eliminación hormonal o dicho con otras palabras **tiene su propio comportamiento o reacción a cada hormona**. Con estos preparados sintéticos que tienen una mayor actividad —de a 2 a 12 veces superior que la progesterona— el control a través de los extendidos vaginales y la vigilancia clínica somática deben ser, por supuesto, más cuidadosos.

Ocurre hoy lo que sucedió ayer, cuando aparecieron en el comercio productos hormonales; en su comienzo las indicaciones fueron múltiples hasta que se fueron conociendo los inconvenientes de su empleo y así del abuso se llegó a su correcta indicación. Por algunos de los conceptos ya apuntados insistimos que se debe ser parco durante la adolescencia donde el control ci-

tológico vaginal, el urocitograma, y otras determinaciones (ginecografía, metabolismo de base, etc.) permitirán orientar la terapéutica en una forma más racional, sin caer en el empirismo actual con la asociación de estrógenos-progestágenos que tienen una acción sobre el endometrio, diencéfalo; y cuya reversibilidad —en estas pacientes— puede ser dudosa como hemos tenido oportunidad de observar. Sucede también que pacientes —a veces por cuenta propia— ante el temor de una gravidez se administran estos productos por largo tiempo cuando precisamente tienen un ciclo monofásico o anovulatorio, con los accidentes de imaginar (amenorreas, polimenorreas, etc.). En mujeres de edad media debe tomar cuidado con el uso prolongado, es decir prescindiendo de descansos, a fin de observar el efecto alcanzado y si se producen ciclos espontáneos.

Por último reproduciremos la opinión de Su Santidad Papa Juan XXIII, recientemente fallecido, quién se expresó en cuanto al control medicamentoso a través de la inhibición de la ovulación con los siguientes conceptos que reprodujera el "International Journal of Fertility": "La teología católica expresa claramente que no puede considerarse aceptable ningún método elaborado por los humanos con objeto de interferir con el coito en su función divina de hacer factible la reproducción humana.

Una vez realizado el acto deberá permitirse la evolución normal del mismo. Empero si la medicación es necesariamente administrada a una paciente con objeto de normalizar sus ciclos o para curarle algún padecimiento como por ej. la endometriosis, a sabiendas que ello causará una esterilidad secundaria temporal durante el tiempo que se le administra la medicación, ello si es aceptable mientras el objeto de su administración no sea el de usarlo como contraceptivo". Y sucede, que esto también pareciera que es motivo de comentarios que apuntan sino a una revisión, diríamos a una interpretación más amplia de sus verdaderos alcances.