

DETERMINACION DE LA ACCION PROGESTACIONAL DE UN ESTEROIDE SINTETICO

Dr. CARLOS CARRILLO MONTANI (*)
Dr. RODOLFO GONZALEZ ENDERS (**)
Dr. MANUEL GONZALEZ DEL RIEGO (***)
Dr. SIXTO RECAVARREN (****)

Se estudia los efectos farmacológicos del compuesto RH 2267, fármaco de capacidad progestacional, sobre los órganos finales del aparato genital femenino. El efecto progestacional se encontró a las dosis de 250-500-750 y 1000 mcgrs. A dosis mayores, induce la hemorragia por supresión.

INTRODUCCION

En el presente trabajo se ha estudiado los efectos farmacológicos sobre órganos finales del aparato genital femenino del compuesto RH 2267, que ha sido sintetizado como derivado estrogénico y que de acuerdo a la literatura debe tener capacidad progestacional.

MATERIAL Y METODOS

Para el estudio de este preparado hemos utilizado 3 métodos o ensayos clínicos como: Prueba de Kauffman, hemorragia por supresión y aplazamiento de la menstruación.

Prueba de la transformación secretora del endometrio

Consiste en que un endometrio preparado con estrógenos sea transformado a endometrio tipo secretor de caracteres semejantes a los de un patrón fisiológico normal por acción de la droga en estudio (RH 2267) y la aparición de una menstruación de caracteres compatibles con la normalidad.

(*) Médico Jefe del Departamento de Obstetricia - Ginecología del Hospital General Base "Cayetano Heredia".
(**) Médico Asistente del Departamento de Obstetricia - Ginecología del Hospital General Base "Cayetano Heredia".
(***) Médico Jefe Servicio del Departamento de Obstetricia - Ginecología del Hospital General Base "Cayetano Heredia".
(****) Médico Jefe del Departamento de Patología del Hospital General Base "Cayetano Heredia".

Se utilizó un grupo de 20 pacientes con amenorrea secundaria con una duración mayor de 6 meses como límite mínimo y no mayor de 2 años como máximo, esto con la finalidad de evitar la interferencia de una producción potencial endógena de estrógeno y separados en 4 grupos de 5 pacientes cada uno, para probar la dosis creciente de progestágeno.

Frente a esta amenorrea se descartaba la posibilidad de embarazo con una prueba inmunológica (Pregnosticon), examen clínico y ocasionalmente con control de temperatura basal 30 días antes del inicio de la prueba.

El esquema de tratamiento utilizado en la prueba de transformación secretora del endometrio es el siguiente:

En todos los casos se procedió del mismo modo administrando las dosis de estrógenos para preparar el endometrio que fue de 60 mcgrs. de etinil estradiol diarios, durante 20 días; a partir del día 11 hasta el 20 día se agregaba una tableta de las dosis respectivas del preparado RH 2267 a comparar, que fueron de 250, 500, 750 y 1000 mcgrs.

La transformación secretora se ha estudiado con los siguientes parámetros:

- 1.— Temperatura basal.
- 2.— Moco cervical: Filancia y Cristalización.
- 3.— Colpocitología.
- 4.— Biopsia de endometrio.

Prueba de la hemorragia por supresión

Consiste en que el endometrio, preparado con estrógenos endógenos, sea transformado en secretor de caracteres semejantes al patrón fisiológico normal por acción de la droga en estudio, y a la producción de una menstruación de caracteres normales.

Se utilizó 10 pacientes con oligomenorrea anovulatoria (menstruaciones con intervalos de 45 días o más), con ausencia de gestación y con endometrio en fase proliferativa. Estas pacientes estuvieron divididas en 2 grupos de 5 pacientes cada uno para las diferentes dosis usadas.

Las dosis de RH 2267 fueron de 1500 mcgrs. y 2000 mcgrs. por 5 días cada 24 horas.

Los parámetros que se utilizaron en el presente estudio fueron:

- 1.— Temperatura basal.
- 2.— Moco cervical: Filancia y Cristalización.
- 3.— Colpocitología.
- 4.— Biopsia de endometrio.

Prueba del retardo de la menstruación

Esta prueba consiste en que en pacientes con ciclos bifásicos ovulatorios, demostrado por medio de temperatura basal, biopsia de endometrio, colpocitología, moco cervical, tomados en el 8º día y 26º día del ciclo, se produzca un retardo de la menstruación al administrar la droga en estudio a partir del día 20º del siguiente ciclo por un total de 20 días a las dosis de 1500 y 2,000 mcgrs.

Se observará los efectos secundarios de la droga y la aparición de la menstruación al suspender la medicación. Antes de iniciar la medicación y 3 días después de suspenderla se tomó controles de los parámetros enunciados posteriormente.

Se utilizó 10 pacientes con ciclos bifásicos ovulatorios, dividiéndolas en dos grupos de 5 pacientes cada una para las dosis a estudiar.

Los parámetros que se utilizó en el presente estudio fueron los siguientes:

- 1.— Temperatura basal.
- 2.— Moco cervical:
 - a) Filancia.
 - b) Cristalización.
- 3.— Colpocitología.
- 4.— Biopsia de endometrio.

COMENTARIO

Prueba de la transformación secretora

Mediante la prueba de transformación secretora, al comparar los diferentes parámetros estudiados, apreciamos que las dosis de 250, 750 y 1000 mcgrs. del preparado RH 2267 tienen un efecto progestacional, ya que producen cam-

bios tales como la elevación de la temperatura basal, aumento de la viscosidad, del moco cervical, induce variaciones colpocitológicas de: disminución de los porcentajes de células superficiales, de los índices eosinofílico y picnótico y aumento de las células intermedias, con presencia de elementos celulares que semejan un extendido sucio "messy".

Los porcentajes de la colpocitología en esta prueba fueron de: 30.9% para el índice eosinofílico con 250 mcgrs., de 69% para el índice picnótico con la misma dosis. Con 500 mcgrs., el índice eosinofílico como promedio fue de 18.8%, el índice picnótico de 42.8%; para la dosis de 750 mcgrs. el índice eosinofílico fue 27.2% y el índice picnótico de 61.3%, y por último para la dosis de 1000 mcgrs. fue de 7.11% el índice eosinofílico y de 17.2% para el índice picnótico.

Estos cambios progesteronales se manifiestan sobre el endometrio haciendo virar de un endometrio proliferativo a endometrio con diversos grados de secreción glandular, según las dosis estudiadas; además se complementa con la aparición de sangrado menstrual.

Es interesante anotar que su efecto sobre el moco cervical aparece y se mantiene intensamente desde las dosis de 250 mcgrs. De la comparación de los diferentes parámetros con las diferentes dosis, si bien no permiten una evaluación estadística, debemos hacer notar que a las dosis de 1000 mcgrs. todos los parámetros corren en forma paralela, dando las mejores imágenes histológicas del endometrio secretor, y la menstruación adquiere las características de normalidad en cuanto a la aparición, cantidad y duración de ella. En todas las pacientes estudiadas se notó que había algunos efectos desagradables al ingerir el estrógeno, no así con la ingesta del RH 2267.

Prueba de la hemorragia por supresión

Mediante esta prueba vemos que, administrada esta sustancia por corto tiempo, es capaz de producir un efecto progesteronal constante con ambas dosis, como puede ser observada con el estudio de los parámetros de temperatura basal, moco cervical, colpocitología y biopsia de endometrio, siendo los porcentajes de: 16.2% para el índice eosinofílico con 1500 mcgrs. y 8.6% para 2000 mcgrs. y el índice picnótico de 35.4% y 39% para ambas dosis.

Con ambas dosis las características de la menstruación son semejantes, apareciendo la hemorragia por privación constantemente al tercer día o después de ser suspendida la medicación, debiendo anotar que en un caso de los que recibieron las dosis de 200 mcgrs. la aparición de la menstruación se

difirió hasta el octavo día. Con estos datos nos parece que a pesar de que con las dosis de 1500 mcgrs. por 5 días en algunos casos no se llega a la transformación del endometrio, desde el punto de vista clínico, la aparición del sangrado menstrual es constante y las características son muy semejantes a la normalidad.

Nuevamente notamos en este grupo los cambios marcados del moco cervical, semejantes a los descritos en el primer test. Debemos agregar que tampoco hemos notado efectos secundarios durante la administración de esta droga a las dosis estudiadas en 5 días.

Prueba del retardo de la menstruación

Con esta prueba se puede observar que ambas dosis son capaces de retardar la menstruación mientras se administra la droga en estudio, y ésta aparece como promedio a los 6.5 y 8 días después de terminar la ingesta de la droga, teniendo la menstruación caracteres compatibles a la normalidad en dichas pacientes.

Los cambios en el moco fueron similares a los observados en las pruebas anteriores, así como del colpocitograma, cuyos porcentajes fueron similares a los observados en la prueba anterior.

En las biopsias se observó que 3 pacientes presentaron endometrio secretor final a las dosis de 1500 mcgrs. y un secretor intermedio y por último una tuvo endometrio secretor inactivo.

En las dosis de 2000 mcgrs. 4 pacientes tuvieron endometrio pre-menstrual y un endometrio inactivo.

No se notó efectos secundarios durante la administración de la droga por 20 días.

CONCLUSIONES

- 1.— El preparado RH 2267 es un compuesto sintético con efecto progestacional a las dosis de 250, 500, 750 y 1000 mcgrs.
- 2.— El RH 2267 a las dosis de 100 mcgrs. diarios por 10 días es la dosis que produce la mejor transformación secretora del endometrio y la menstruación de caracteres más cercanos a la normalidad, en cuanto a duración y cantidad.
- 3.— El RH 2267 a las dosis de 1500 y 2000 mcgrs. es capaz de inducir hemorragia por supresión en todos los casos.

- 4.— El RH 2267 a las dosis de 1500 mcgrs. a pesar de no inducir un cambio secretor constante en el endometrio, provoca menstruación de aparición y caracteres muy cercanos a la normalidad.
- 5.— En la prueba del retardo de la menstruación, el RH 2267 a las dosis de 1500 y 2000 mcgrs. diarios, es capaz de posponer la menstruación por más de 20 días en todos los casos estudiados y la menstruación aparece entre 6 y 8 días después de suspender la droga y ésta es de caracteres clínicos normales.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— MULLER P. y PHILIPPE E.: Informe concerniente a la acción progestágena del RH 2267. Maternidad. Estrasburgo.
- 2.— GITSCH E.: Estudio y valoración de la acción gestágena del preparado RH 2267.
- 3.— INFORME QUIMICA HOECHST DE MEXICO, S.A. Sobre Farmacología y acción gestágena del preparado RH 2267.