

ASPECTOS CLINICOS, HISTOLOGIA ENDOMETRIAL Y COLPOCITOLOGIA CON LA TERAPIA SECUENCIAL

Drs.: A. LUDMIR (*), P. AGUILAR (**), G. BENAVIDES (***), P. SHOJI (***), J. ALVARES (***)

INTRODUCCION

HA sido propósito de este estudio, el observar en nuestro medio las manifestaciones clínicas, la respuesta endometrial y la colpocitología, con el uso de la llamada "Terapia Secuencial", o sea la sucesión de un estrógeno sintético y la de un progestágeno. (°).

Idealmente, cualquiera fuere la aplicación de esteroides ováricos en el terreno ginecológico, debería ser sobre la base de lograr una acción lo más cercana a los límites fisiológicos, particularmente si el tratamiento es de relativa duración.

Diferentes fórmulas y dosificaciones han sido estudiadas para los efectos de llegar a resultados satisfactorios. Goldzieher en 1963 presenta un reporte preliminar (7) (10) sobre Terapia Secuencial, utilizando un potente esteroide: El Mestranol y un progestágeno sintético, el acetato de Clormadinona. Una de las particularidades del Mestranol sería la de inhibir la hormona FSH, sin "escape hipofisiario", y la de inhibir la hormona LH, impidiendo la ovulación y eventual formación del cuerpo lúteo.

El acetato de Clormadinona es en la actualidad y a igualdad de peso probablemente el progestágeno más potente, sin poseer actividad estrogénica. Múltiples reportes demuestran que la Terapia Secuencial no condiciona reacción decidual a nivel de endometrio, como tampoco produce retención de agua, sodio o síntomas molestos semejantes al de un embarazo.

(*) Médico Jefe Dpto. Obst. y Ginec. H.M.I.S.B.

(**) Médico Jefe Dpto. Anatomía Patológica H.M.I.S.B.

(***) Médicos Residentes H.M.I.S.B.

(°) Seqüens, Eli Lilly Co.

En diversos trabajos se demuestra la bondad de este tratamiento en la dismenorrèa, la hemorragia uterina disfuncional, y como contraceptivo eficaz (3, 4, 5, 15).

Nosotros hemos querido efectuar un estudio preliminar de la acción del combinado con el objeto de:

- a) Comparar sus efectos en nuestra población, con lo que estadísticas foráneas establecen.
- b) Servir como base a futuras investigaciones en entidades o motivos señalados en párrafos anteriores.

MATERIAL Y METODOS

A) **Material humano:** Sobre un total de 109 pacientes, se hizo el estudio de 260 ciclos; 42 pacientes fueron de la clientela privada (62 ciclos) y 67 pacientes (198 ciclos) correspondieron a pacientes de nuestro departamento en el H.M.I.S.B.

Los casos fueron escogidos al azar, siendo fértiles el 100% de los casos. Del total, las que se estudiaron en el H.M.I.S.B. fueron púérperas de 2 o más meses post-partum y se les dio tratamiento por 3 ciclos; las de la clientela particular fueron casos de mujeres que específicamente consultaron por métodos contraceptivos, administrándose la droga a 12 de ellas, por más de 3 ciclos, a las 55 restantes entre 2 y 3 ciclos.

B) **De los datos:** Fueron recogidos de acuerdo a normas establecidas en formatos especiales que nos fueron enviados por el Laboratorio (FD - 1573), requisito exigido por la Food and Drug Administration de los EE. UU.

En todos los casos se evaluaron:

1) Los síntomas y signos durante el tratamiento, agrupándolos arbitrariamente en:

- a) Síntomas generales.
- b) Síntomas gastrointestinales.
- c) Signos cutáneos.
- d) Síntomas ginecológicos y síntomas sobre el aparato locomotor.

Los datos fueron registrados como intensidad leve, moderada y severa.

Se consideró como **leve** aquel síntoma que no condicionaba mayor molestia a la paciente; **moderada** se denominó a aquellos síntomas que producían algún pequeño malestar; y **severa**, si los síntomas eran continuos y muy intensos.

2) En todos los casos fue registrada la temperatura basal, según cánones convencionales.

3) En todos los casos hospitalarios se efectuó un Papanicolaou y biopsia de endometrio el día 25 ó 26 (si caía en domingo) del ciclo (día de culminado el tratamiento).

C) **Del Fármaco:**

1) **Mestranol** (3 metil éter del etinil-estradiol) 80 mcg. diarios, desde el 5to. día del ciclo y por 5 días, seguidos por una mezcla de

2) **Acetato de Clormadinoma** (6 cloro-17-acetoxiprogesterona) tabletas de 2 mg. combinados con mestranol, diariamente y por 5 días (1, 2, 6, 8).

RESULTADOS Y DISCUSION

Los síntomas y signos anotados en los siguientes cuadros son los considerados como moderados, o sea que condicionaban algún malestar a la paciente. No hemos tenido en este estudio ninguna manifestación de carácter severo.

Como la respuesta fue semejante tanto en las pacientes privadas cuanto en las hospitalarias, hemos reunido los resultados en cuadros únicos.

CUADRO Nº 1

SINTOMAS Y SIGNOS DURANTE EL TRATAMIENTO

| Síntomas generales | Nº Casos | % |
|-----------------------|----------|------|
| Cefalea | 4 | 1.54 |
| Nerviosidad ó tensión | 4 | 1.54 |
| Mareos | 1 | 0.38 |
| Ansiedad | 1 | 0.38 |

Observamos que la cefalea y el nerviosismo han sido los síntomas generales más frecuentes y en una proporción si no menor por lo menos igual a la de estadísticas foráneas (9, 17). No se registraron casos de edema premenstrual o de depresión psíquica.

Debemos dejar constancia, que la incidencia en síntomas o signos de un país o lugar a otro, podrían variar por una serie de motivos dependientes del tipo de paciente, condición socio-económica, cultura, costumbres, etc. Sin embargo, nuestros casos de uno y otro ambiente han tenido reacciones bastante semejantes, habiéndose hecho la comparación sobre las mismas bases de interrogatorio y evaluación. Deberíamos esperar que los síntomas fueran más intensos en los casos particulares por tener posiblemente un grado de inteligencia y cultura superiores, pero ello no fue así, probablemente porque los casos de consultorio tuvieron como motivación el ferviente deseo de evitar nueva concepción.

CUADRO N° 2

S. GASTROINTESTINALES

| | N° Casos | % |
|---------------------------------------|----------|------|
| Náuseas | 3 | 1.15 |
| Plenitud Abdominal (Pre-menstrual) | — | — |
| Dolor Abdominal (No Menstrual) | — | — |
| Molestias gástricas | — | — |
| Vómitos | — | — |
| Plenitud Abdominal (Otros) | — | — |

Las molestias gastrointestinales, específicamente las náuseas, son los síntomas que más frecuentemente se describen con el uso de fármacos que tienen un componente estrogénico.

Usualmente las molestias son mayores en el primer ciclo de ingesta del producto. Es aconsejable que las tabletas sean ingeridas al acostarse.

En un estudio comparativo efectuado sincrónicamente en San Antonio (Texas) Ciudad de México y Columbus (Ohio), reportan una incidencia de náuseas y vómitos de 3%, 13% y 18%, respectivamente (en el primer ciclo de administrada la droga), con un promedio de 3% en los 3 lugares.

Es interesante anotar que ninguno de nuestros casos presentó vómitos que nuestra porcentualidad de síntomas gastrointestinales ha sido ínfima, y que no hubo un solo caso de plenitud o dolor abdominal (pre o intermenstrual).

CUADRO N 3
SIGNOS CUTANEOS

| | Nº Casos | % |
|-----------------------|----------|------|
| Acné | 9 | 3.46 |
| Cloasma | 3 | 1.15 |
| Otras manifestaciones | 6 | 2.30 |

Los 9 casos de acné fueron muy leves y 5 ya los presentaban desde antes de la ingestión del fármaco. En lo que se refiere al cloasma, las cifras de un estudio a otro son muy disímiles, en nuestros 3 casos también fueron manifestaciones muy leves y probablemente atribuibles a las tabletas.

CUADRO Nº 4
S. GINECOLOGICOS

| | Nº Casos | % |
|---------------------------------------|----------|-------|
| Flujo vaginal | 99 | 38.07 |
| Hipomenorrea | 13 | 5.00 |
| Dolor en los senos (Pre-menstrual) | 10 | 3.85 |
| Hipermenorreo (Sangrado excesivo) | 2 | 0.77 |
| Amenorrea | 1 | 0.38 |

En este cuadro se observa una alta incidencia de flujo vaginal, la reacción podría atribuirse probablemente a la acción estrogénica sobre las glándulas cervicales; sin embargo, dejamos constancia que en ningún caso el "descenso" podía catalogarse como moderado y en la mayoría de los casos ya estaba presente antes del inicio del tratamiento (86%).

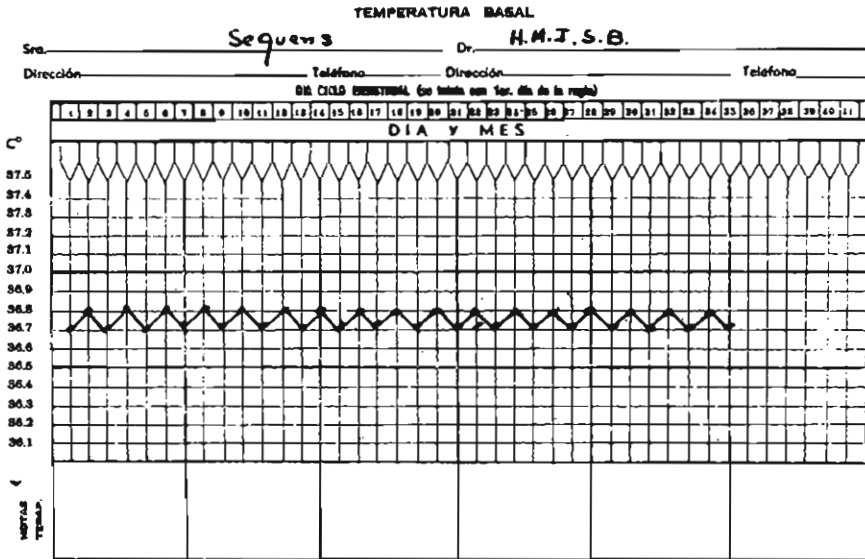
Es interesante consignar que no hemos observado ni un solo caso de hemorragia intermenstrual u hormonal que otros refieren en un 7% en el primer ciclo, 5% en el segundo y 3% en más de 12 ciclos (9); probablemente, porque en nuestros casos no hubo omisión en la ingesta de tabletas, o porque en los casos estudiados sólo fueron administradas las tabletas por un máximo de 3 ciclos.

Duración de los ciclos.— Cantidad de molimen:

La duración de los ciclos fue entre 26 y 30 días; la duración de la menstruación no varió en relación con lo que sucedía antes del tratamiento.

En un 5% observamos disminución de la cantidad de pérdida sanguínea, lo que también está de acuerdo con otras evaluaciones (7).

No hubo un solo caso de gestación durante el curso de administración del fármaco.



TEMPERATURA BASAL

| | Total |
|-------------------------------------|---------|
| Ciclo Monofásico | 99.62 % |
| Ciclo Descartado proceso infeccioso | 0.38 % |

Se aprecia en todos los casos una curva de temperatura monofásica, y ello demuestra que el ciclo es anovulatorio. En un sólo caso la curva fue diferente y se descartó por haber de por medio un cuadro gripal. Está demostrado que los estrógenos en administración continuada inhiben la secreción de la hormona FSH; el Mestranol inhibe dicha hormona durante períodos prolongados y sin escape hipofisiario (6, 7), posibilidad esta última que ha sido reportada se presenta con el uso de otros tipos de estrógenos (dietil estilbestrol, sulfato de estrona, etc.).

CUADRO N° 6

BIOPSIA ENDOMETRIO

| | |
|---------------------------------|---------|
| Endometrio Secretorio inicial | 93.75 % |
| Endometrio Proliferativo tardío | 6.25 % |

Observamos en un 93.75% un endometrio secretorio inicial (Figs. I-II-III), con moderada tortuosidad glandular y vascularización en el apex celular, con los núcleos hacia la base celular. En 6.25% el endometrio fue de tipo proliferativo tardío (Figs. IV-V); no se ha apreciado la reacción pseudodecidual descrita con el tratamiento con los compuestos progestacionales de administración continuada (12, 13, 14).

Maqueo y otros en biopsias obtenidas el día 25 ó 26 observaron un endometrio progestacional en 97% de casos, correspondiendo el tercio de casos al día 18 ó 19 de un ciclo normal; y los dos tercios restantes al día 16 ó 17. Por lo regular, hay mayor edema de estroma que con el uso de otros fármacos.

De acuerdo a las estadísticas, el uso prolongado del tratamiento secuencial no condiciona cambio en la arquitectura histológica del endometrio (16).

PAPANICOLAU

Tipo II 100.00 %

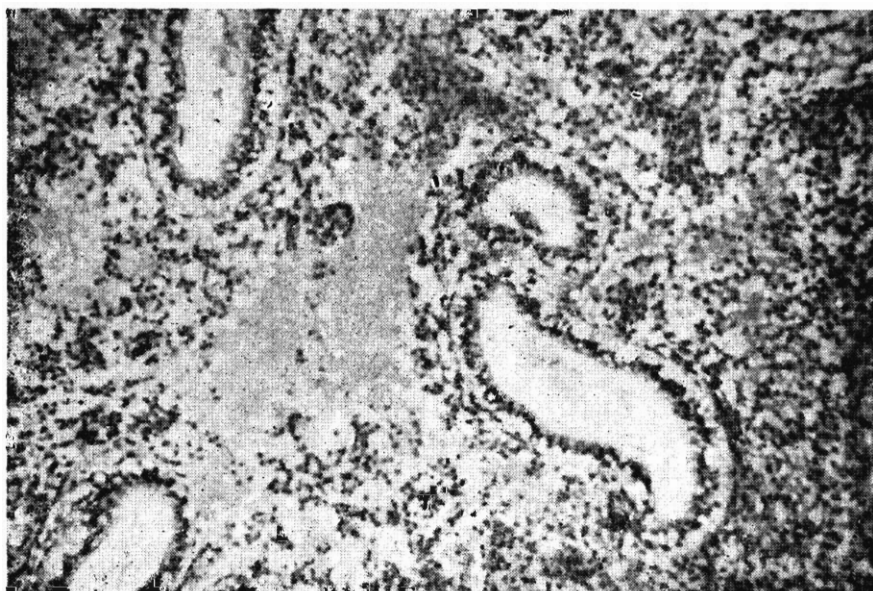


FIG. I Endometrio compatibles con día 18 del ciclo menstrual

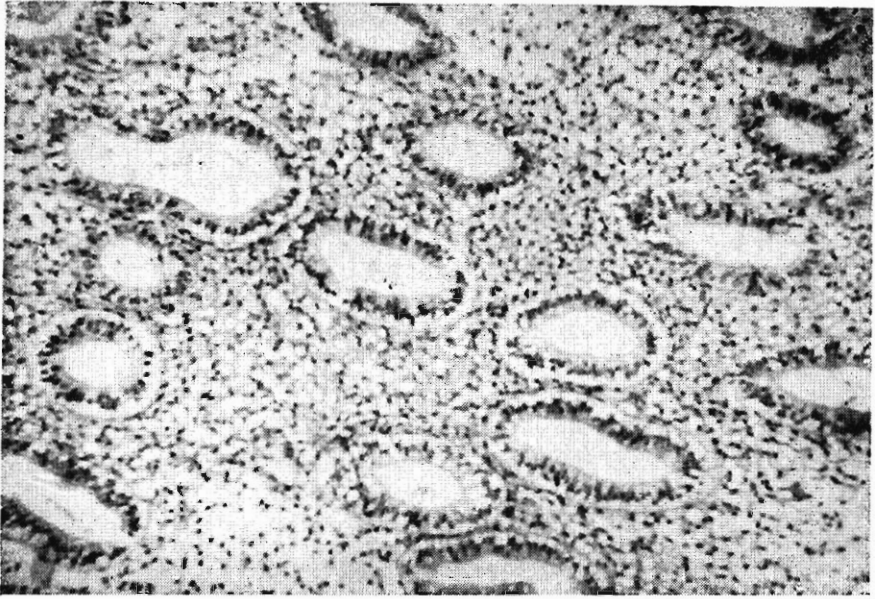


FIG. II Endometrio compatibles con dia 20 del ciclo

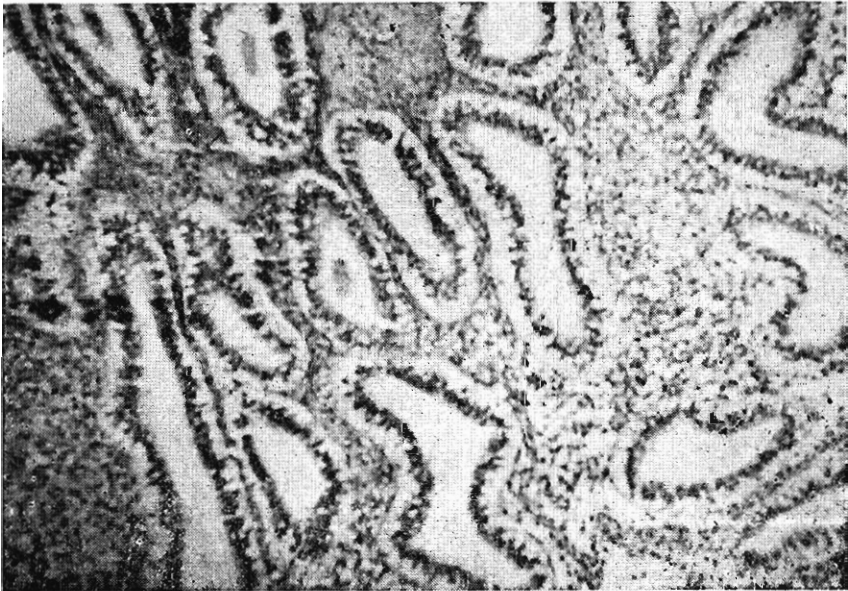


FIG. III Endometrio compatibles con dia 16 del ciclo menstrual.

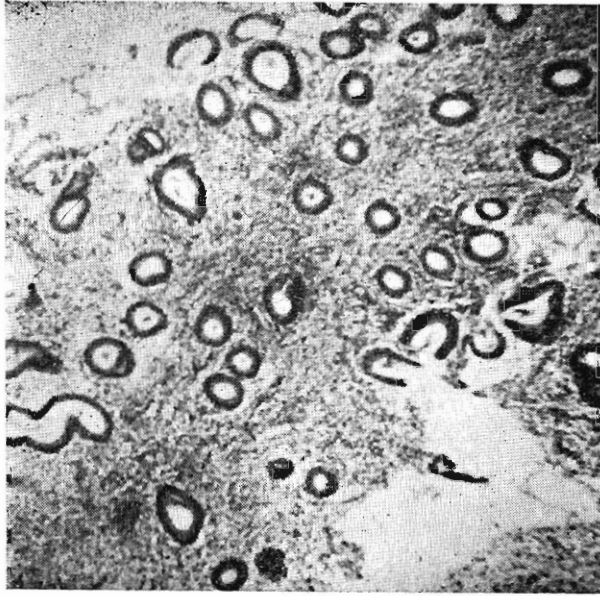


FIG. IV Endmetrio proliferativo tardio (menor aumento).

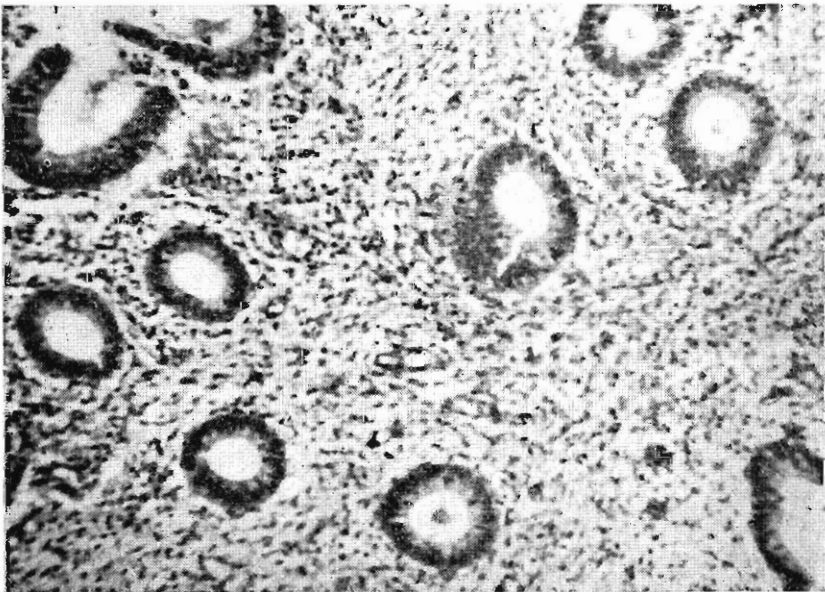


FIG. V Endometrio Proliferativo tardio (mayor aumento).

COLPOCITOLOGIA CARACTERISTICA

CUADRO VII

| | | |
|------------------|---------------------------------|---------|
| "Lámina Limpia : | (10 - 14 días ciclo) | 36.11 % |
| | Predominio célula superficiales | |
| | Indice Eosinofílico (I.E.) | 50-60 % |
| | Indice Cariopicnótico (I.F.) | 35-40 % |
| "Lámina Sucia": | (16 - 24 días ciclo) | 63.89 % |
| | Tendencia plegamiento bordes | |
| | formación de placas. | |
| | Indice Eosinofílico (I.E.) | 10-15 % |
| | Indice Cariopicnótico (I.P.) | 6-10 % |

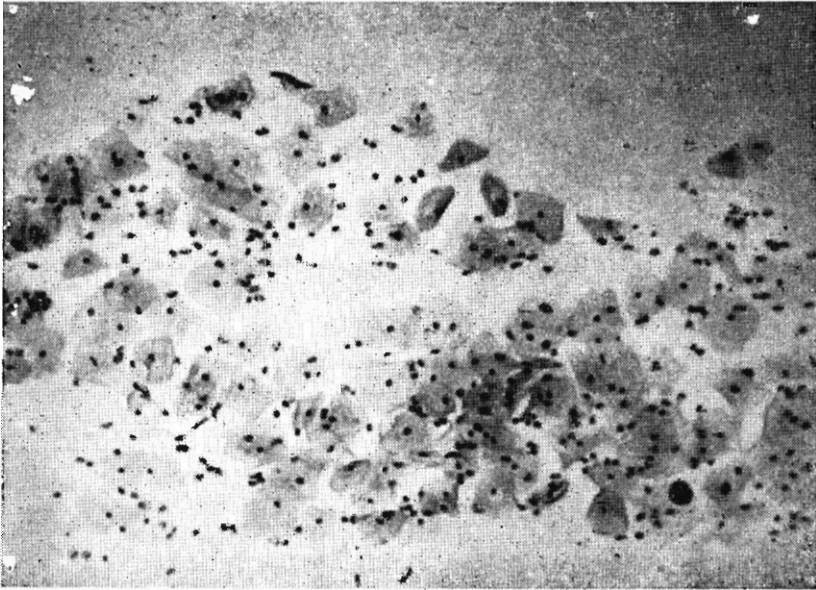


FIG. VI. Colpocitología compatible con día 10 del ciclo.

Si bien se establece que el epitelio vaginal es más sensible a los estímulos hormonales que el endometrio, observamos que tomada la muestra al día siguiente de terminada la administración del producto, el 63.89% presentada una lámina "Sucia" con I.E. e I.P. bajos VIII-IX y en 36.11% se encontró una lámina "Limpia" (Figs. VI-VII).

En estadísticas foráneas se encuentra un 75% de cambios regresivos en la fórmula colpocitológica del día 25 del ciclo.

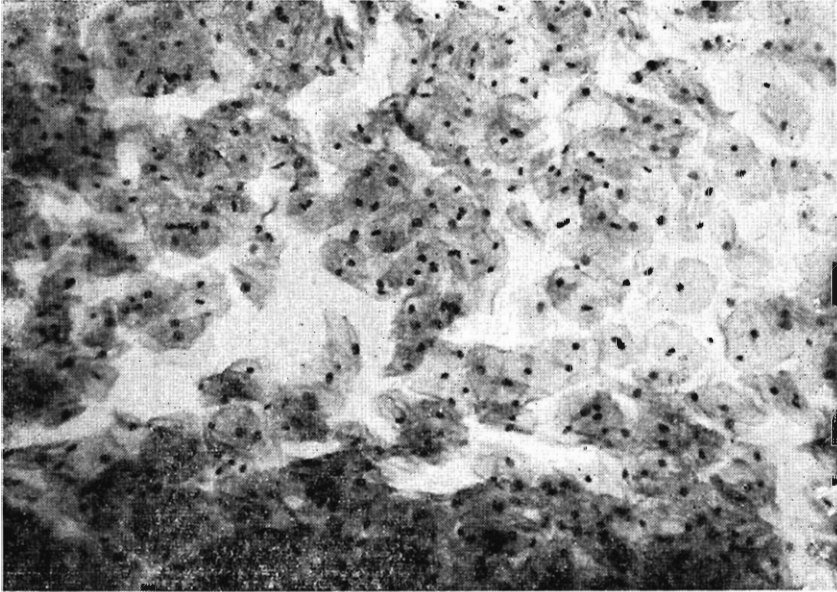


FIG. VII Colpocitología compatible con día 14 del ciclo

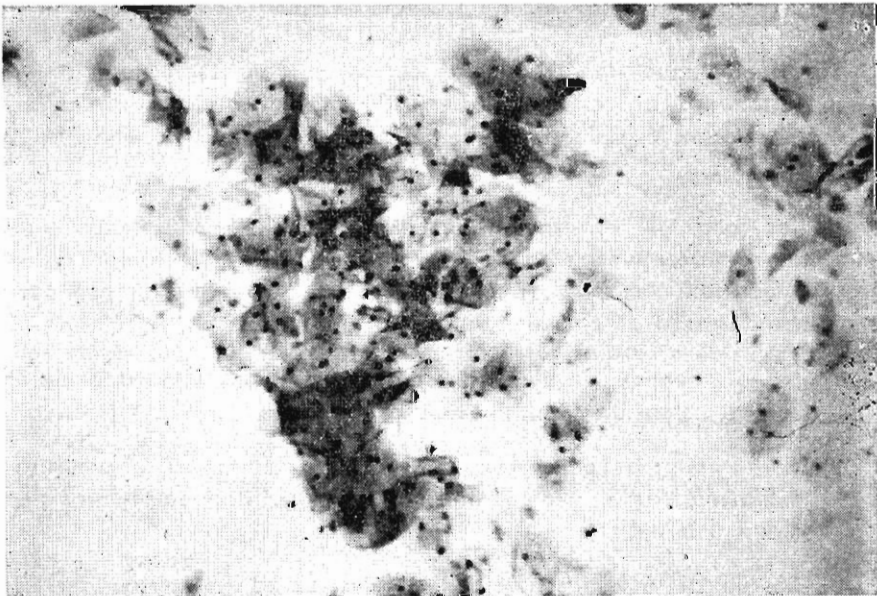


FIG. VIII Colpocitología compatible con día 16 del ciclo.

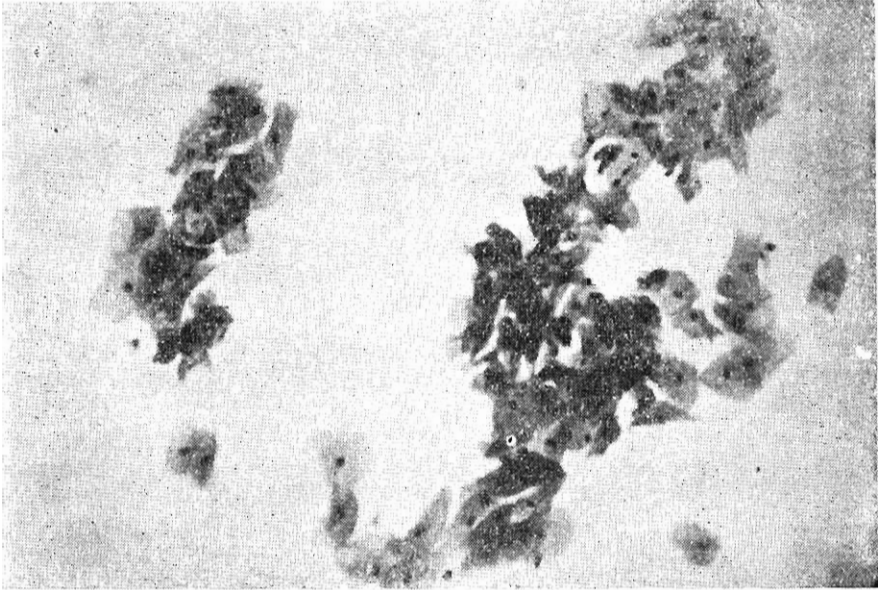


FIG. IX Colpocitología compatible con día 20 al 22 día del ciclo.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Se ha efectuado una evaluación clínica, estudio colpocitológico y observación histológica del endometrio en 109 pacientes, a los cuales se les administró Mestranol & Chlormadinone en los días convencionalmente sugeridas.

De los casos, 42 correspondieron a la clientela privada, que consultó por métodos contraceptivos (62 ciclos); 67 casos (198 ciclos) fueron pacientes de nuestro departamento en el H.M.I.S.B. y con 2 o más meses, post-partum. Se administró fármaco al paciente durante 2 ó 3 ciclos.

- 1) No observamos en nuestro estudio diferencias clínicas o de laboratorio ostensibles entre los casos privados y los del Hospital.
- 2) Como síntomas generales, en un 1.54% de casos se presentó cefalea moderada, y en la misma porcentualidad detectamos nerviosidad o tensión.
- 3) Las únicas molestias gastrointestinales fueron las náuseas en 1.15% de casos.

- 4) La duración de los ciclos fue de 26 a 30 días, no variando el número de días de menstruación en forma ostensible.
En un 5% observamos hipomenorrea.
- 5) La temperatura basal fue monofásica en un 100%.
- 6) Efectuada la biopsia al día siguiente de la última tableta, el endometrio mostró tratarse de un tipo secretorio inicial en 93.75% de casos; y proliferativo tardío en 6.25% de casos.
- 7) La colpocitología, obtenida el último día o al día siguiente del tratamiento, fue compatible en 63.89% de casos con los hallazgos de un día 16 a 24 de un ciclo normal.
En 36.11% fue compatible con los días 10 al 14 de un ciclo normal.

Se podría concluir con los resultados de esta evaluación preliminar y con la tónica seguida en el estudio, que el producto usado condiciona mínimas molestias al administrarse en el tiempo convencional a pacientes de nuestro medio; que mimetiza con bastante cercanía, ciclos menstruales normales y que por su actividad anovulatoria es un producto idóneo desde el punto de vista de acción contraceptiva.

S U M M A R Y

Clinical and histological evaluation was made in 109 patients under a mestranol-chlormadinone combination for 2-3 cycles. 42 were private patients (62 cycles) and 67 were hospital patients (198 cycles).

There were no clinical or other differences between the two groups. 1.5% of the patients presented headache and nervous tension and 1.15% had nausea as the only gastrointestinal complaint.

Cycle duration was 26-30 days with no alteration in the length of menstruation although 5% of the cases had hypomenorrhea. B.B.T. curves were 100% monophasic.

The endometrial biopsies taken the day following suspension of the tablets were 93.75% of inicial secretory type and 6.25% of late proliferative type.

Colpocytology from last day of medication or the day following suspension was compatible with days 16-24 of the normal cycle in 63.89% of the cases and with days 10-14 in 36.11% of them.

Nota: Agradecemos la colaboración de la Casa "Lilly Research Laboratories" y la gentileza de los Dres. Purón y Vega, por habernos ayudado en la interpretación de algunas láminas.

From these preliminary evaluation we conclude that the combination used in sequentual fashion, provokes minimal alterations, mimics closely normal cycles and acts as a very effective contraceptive.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—BALIN HOWARD, WAN LIVIA S.: Chlormadinone, A Potent Synthetic Oral Progestin Evaluation of 1002 Cycles, *International Journal of Fertility* Apr. June, 1965, Vol. 10 N° 2 pp. 127-136.
- 2.—BRENNAN DAVID M. KRAAY, R.J.: Chlormadinone Acetate A New Highly Active Gestation-Supporting Agent, Lilly Research Laboratories, Eli And Co. Indianapolis, Indiana, U.S.A.
- 3.—BRENNAN DAVID M., KRAAY, R.J.: Chlormadinone Acetate, A New Higly Active Gestation-Supporting Agent, *Acta Endocr.* 44 : 367, 1963.
- 4.—BOSCHANN HANNS-WERNER: Observations on the Role of Progestational Agents in Human Gynecologic Disorders and Pregnancy Complications, *Annals of the New York Academy of Sciences* Vol. 71, Article 5, Pages 727, July 30. 1958.
- 5.—DEL CORRAL FERNANDO, et al.: Uso Clinico de un Nuevo Progestogeno Oral: Chlormadinone, *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecologia*, Vol. XIV N° 6 Noviembre-Diciembre 1963.
- 6.—GOLDZIEHER JOSEPH W., et al.: New Oral Contraceptive, *American Journal of Obstetrics And Gynecology*, St. Louis, Vol. 90 N° 3 Pages 404-411, October 1, 1964.
- 7.—GOLDZIEHER JOSEPH W., et al.: The Use of Sequential Estrogen And Progestin To Inhibit Fertility, (Read Before, The Tenth Annual Meeting Pacific Coast Fertility Society, Arizona, Oct. 4, 1962).
- 8.—GOLDZIEHER JOSEPH W., et al.: Abstract New Oral Contraceptive, *The Medical Journal of Australia*, Vol. 1 : 991-992, June 26, 1965.
- 9.—GOLDZIEHER JOSEPH W., MAAS M., Clinical Evaluation of a Sequential Oral Contraceptive, (Presented at the Sixth Pan American Congress of Endocrinology, Oct. 10-15, 1965, Mexico City).
- 10.—GOLDZIEHER JOSEPH W., Newer Drugs In Oral Contraception, *The Medical Clinics Of North America*. March 1964 Vol. 48, N° 2 Nation-wide Number, Published by W.B. Saunders Co.
- 11.—KRAAY, R.J. and BRENNAN.: Evaluation of Chlormadinone Acetate and Other Progestogens for Foetal Masculinization in Rats, *Acta Endocr.* 43 : 412, 1962.
- 12.—MARTINEZ-MANAUTOU, J. MAQUEO, M., GILBERT, R.A. GOLDZIEHER J.W. Human Endometrial Activity of Several New Derivatives of 17-Acetoxyprogesterone, *Fertil. Steril* 13 : 169, 1962.
- 13.—MAQUEO MANUEL, et al.: Endometrial Histology And Vaginal Cytology During Oral Contraception with Sequential, *American Journal of Obstetrics And Gynecology*. St. Lous, Vol. 90, N° 3, Pages 395-400, Oct. 1. 1964.
- 14.—OCLANDER GREGORIO: Ciclos Anovulatorios Medinte el tratamiento Secuencial, Lilly Research Laboratories, Indianapolis, Indiana 46.206, U.S.A.
- 15.—RICE-WRAY EDRIS, et al.: Comparison Of The Long-Term Endometrial Effects Of Synthetic Progestins Used In Fertility Control *American Journal Of Obstetrics And Gynecology*, St. Louis, Vol. 87, N° 4 Pages 429-433, Oct. 15, 1963.
- 16.—SHEARMAN RODNEY P.: The Mechanism of Action Of Oral Contraceptives And Their Side Effects in Clinical Practice, *Medical Journal of Australia* 1 : 68. 1965.