CONCEPTOS ACTUALES SOBRE EL MANEJO DEL ABORTO[1]

I

INTRODUCCION

Dr. Efraín Vázquez[2]

Entre los temas de interés permanente en el campo de la Gineco-Obstetricia, el referente al aborto es de los que atañen por igual al especialista y al médico general, así como a otros profesionales y técnicos en muy diversas disciplinas tales como la sociología la demografía, la epidemiología y la jurisprudencia. A pesar de los esfuerzos de autoridades médicas y sanitarias, de la propaganda de los departamentos de salud pública, etc. la frecuencia del aborto provocado sigue siendo muy alta en todo el mundo, ya sea en forma abierta en los países donde es legalmente permitido (se reportan cifras del 16.3 por mil habitantes en Hungría, 8.7 por mil en Bulgaria, 6.5 en Checoslovaquia, menos de 5 en Polonia y Yugoeslavia[1] y una proporción del 4.8 a 7.44 abortos por cada niño nacido vivo en Rumania,[2]) como clandestinamente en aquellos en los que está sancionado con penas legales (en los que se estima en cifras del 20% en los Estados Unidos y hasta el 60% de todos los embarazos en algunos países de América Latina,[3] dependiendo la variación de condiciones culturales y socioeconómicas). Por otro lado, una proporción aproximada del 10% de los embarazos se pierden espontáneamente en el primer trimestre por diversos factores, algunos de ellos susceptibles de corrección por medios quirúrgicos u hormonales.

En conjunto, la morbilidad y mortalidad maternas derivadas del aborto son dos de los grandes capítulos de la patología gineco-obstétrica. Por este motivo, la Sección de Ginecología y Obtetricia de la Academia se ha abocado a plantear algunos de los aspectos más sobre-

[1] Trabajo de sección presentado en la sesión ordinaria del 17 de julio de 1968.

[2] Académico numerario. Hospital Español de México.

salientes del tema tratando de enfocar, por una parte, el cuadro patético de la frecuencia del aborto y de sus complicaciones con la posibilidad, por otro lado, de hacer un diagnóstico y manejo clínico adecuado del aborto espontáneo, complementado con estudios de laboratorio que permiten juzgar acerca de la etiología y plantear razonablemente un plan terapéutico. Se abordarán las medidas conducentes a hacer la profilaxis de las complicaciones y, por último, se quiere dejar asentado el avance reciente de los métodos de tratamiento por medio de hormonas u hormonoides muy activos que permiten continuar adelante un embarazo que de otra forma se perdería irremisiblemente. No se tocarán por ahora aspectos tan trascendentales como el genético o el psiquiátrico ni los recientes métodos quirúrgicos como el vaciamiento por succión que parece disminuir la frecuencia de complicaciones, ni muchas otras facetas que eventualmente serán abordadas en otra ocasión.

REFERENCIAS

1. Tietze, C.: *Demographic significance of legal abortion in Eastern Europe. Demography. 1:* 119, 1964.
2. Mehlan, R.: *Legal abortion in Romania.* J. Sex. Res. *1:* 31, 1965.
3. Kummer, J. M. y Learvy, Z.: *Therapeutic abortion law confusion.* J.A.M.A. *195:* 96, 1966.

II

DIAGNOSTICO Y ORIENTACION CLINICA PARA EL MANEJO DEL ABORTO.[1]

DR. ALCÍBIADES MARVÁN[2]

A NUESTRO juicio son elementos fundamentales del problema los siguientes:

1. Confirmar la existencia de embarazo intrauterino.
2. Conocer su estado evolutivo.
3. Valorar los signos esenciales del aborto; relacionando especialmente la hemorragia y el dolor, con las modificaciones que han tenido lugar en el cuello uterino.

Reunidos y subordinados estos elementos, estamos habitualmente en condiciones de suponer con fundamento, si el contenido intrauterino es normal o patológico y el estado de evolución en que se encuentra el cuadro nosológico que nos ocupa.

Se complementa el problema diag-

[1] Trabajo de sección presentado en la sesión ordinaria del 17 de julio de 1968.
[2] Académico numerario. Hospital Francés de México.

nóstico tratando de descubrir cualquier causa eficiente o contingente que pueda contribuir o ser directamente responsable de su producción: aborto provocado, patología que afecte seriamente el estado general de la paciente y ginecopatías que directa o indirectamente puedan ser capaces de interrumpir el embarazo antes que el producto sea viable.

Siguen siendo la amenorrea, las modificaciones de tamaño y forma del útero, y sus cambios de consistencia, signos y síntomas que clínicamente confirman la existencia de embarazo intrauterino. Algunas de sus características especiales podríamos señalar como interesantes cuando se trata de hacer diagnóstico de aborto; así por ejemplo, la amenorrea, a nuestro juicio el más importante y demostrativo signo de embarazo, se enmascara frecuentemente en la "amenaza de aborto" o cuando existe cualquier causa que pueda hacer sangrar el cuello. Pierde así mismo mucho de su valor diagnóstico en mujeres con antecedentes de infertilidad o estériles, las cuales señalan, al ser interrogadas, el haber estado varias veces embarazadas, habiendo durado su embarazo solo unos días o semanas, y que se encuentran sinceramente convencidas de que sus supuestas gestaciones se interrumpieron espontáneamente sin haber tenido nunca la confirmación histopatológica de la existencia de embarazo. Pierde también totalmente su valor en pacientes cuyo estado cívico o social les impide legalmente considerarse embarazadas, o cuando por las mismas razones tratan de ocultar su estado o el de la práctica de maniobras criminales encaminadas a suprimir el embarazo.

Para diagnosticar la edad probable de la gestación y considerarla normal o patológica siguen siendo las modificaciones de forma y tamaño del útero las que nos proporcionan datos de mayor significación clínica. Antes de la decimoquinta semana estas modificaciones se aprecian mejor practicando la palpación bimanual del útero en forma diagonal, es decir, colocando los dedos vaginales en sentido diametralmente opuesto al cuerno uterino que palpa la mano abdominal, no así para apreciar los cambios de consistencia, los cuales se observan mejor practicando la exploración en sentido sagital.

Confirmando el embarazo intrauterino y hecho diagnóstico diferencial con embarazo molar y la existencia de patología cervical, es indispensable cerciorarnos de que la gestación continúa en estado evolutivo, es decir, descartar la posibilidad de óbito; dado que esto orienta definitivamente para fundar un pronóstico y dirige nuestra conducta hacia una actitud expectante en la que, a más del reposo se recurrirá a una terapéutica médica o quirúrgicamente para lograr a la mayor brevedad posible el vaciamiento uterino.

Aúnque, hasta la décima octava semana del embarazo es la relación de la amenorrea con el crecimiento uterino el elemento principal para señalar si éste sigue su curso o no, la observación del sangrado nos proporciona datos también de gran utilidad y su aspecto e intensidad pueden con fundamento

orientar nuestra conducta para el manejo de la amenaza de aborto y del aborto en curso. Así, una escasa cantidad de sangre, progesivamente decreciente y de color achocolatado indica, en general, que sólo hubo un momento de sangrado interuteroovular y que la sangre que se sigue observando es sólo la ya almacenada en vagina. Por el contrario, la continuidad o progresividad de una pérdida sanguínea roja, o con presencia de coágulos, anuncian un desprendimiento placentario amplio o progresivo, obligan a la hospitalización inmediata de la enferma y hacen temer en cualquier momento la aparición de una hemorragia grave, sobre todo si estos hechos se presentan entre la decimoquinta y vigésima semana de embarazo.

También, en lo que a la hemorragia se refiere, muy especialmente en la que nos hace pensar en el cuadro designado clásicamente como de "amenaza de aborto", nos parece útil señalar que contrariamente a los prejuicios que prevalecieron en el pasado en cuanto a la abstención de ciertas exploraciones ginecológicas, en la actualidad deben agotarse todos los medios de exploración física del aparato genital, incluyendo la visualización del cuello por medio de espejo o colposcopio. Dado que el hecho de no hacer una distinción clara entre un sangrado intrauterino y uno exocervical, a más de haber ocasionado ya muchos errores trascendentales, han desvirtuado el valor estadístico de muchos tratamientos médicos empleados para evitar el aborto.

Conforme avanza el embarazo el síntoma va en general tomando preponderancia en relación con el cuadro hemorrágico y de simple molestia puede llegar a convertirse en dolores semejantes a los de trabajo de parto, periódicos y progresivos en intensidad y frecuencia, lo cual por sí mismo es en clínica patognomónico de aborto inminente o en evolución. Sin embargo, considero útil el aclarar que con mucha frecuencia el dolor dista mucho de estar de acuerdo con la dinámica uterina en el proceso del aborto y no es excepcional, encontrarlo "como dolor único" que desaparece cuando el huevo se ha desprendido y puede o no reaparecer con muy distinta intensidad cuando el contenido uterino pasa a convertirse en contenido vaginal.

Las modificaciones que sufre el cuello durante todo este proceso, pueden considerarse definitivas como signo de "aborto en curso" o "consumado" cuando se encuentra borrado y dehiscente o francamente dilatado permitiendo la palpación del contenido intrauterino.

Cuando solo parte del huevo es expulsado, se habla de "aborto incompleto" y cuando en apariencia ha salido el embrión, las membranas y las formaciones coriales, se habla de "aborto consumado"' o "completo"; éste último concepto a mi juicio debe tomarse siempre con gran escepticismo, pues son muchos los casos en los que nos consta, haber creido que el producto de la concepción ha sido íntegramente expulsado y en los que, al practicar la exploración o el legrado intrauterino nos sorprende la existencia de restos ovulares que había pasado inadvertida y que por su calidad o cuantía es de su-

ponerse que de haber permanecido "in útero" podrían haber sido causa de accidente grave o de patología ginecológica.

Por último existen procedimientos de gabinete, como la utilización del ultrasonido, la electrocardiografía fetal y la fonocardiografía, que empiezan a introducirse en la práctica clínica para conocer el estado del producto antes de que clínicamente pueda percibirse la actividad cardíaca a valorar otros signos vitales. Estos medios auguran un buen futuro para la clínica del aborto, partiendo de la base de que solo tienen un valor efectivo cuando son positivos pero que no pueden ser punto de partida como orientación de conducta cuando son negativos.

Los estudios citológicos y hormonales, tanto para tratar de averiguar la posible causa del aborto, como para servir de base de orientación pronóstica y de conducta terapéutica, han sido ya desde hace algunos años aceptados y difundidos cada vez más en nuestro medio, unas veces como necesarios y otros como útiles; a ellos en particular se refiere el siguiente capítulo de este trabajo.

III

LOS ESTUDIOS HORMONALES COMO AUXILIARES EN EL MANEJO DEL ABORTO[1]

DR. EFRAÍN VÁZQUEZ,[2] Q.F.B. PAULINA VÁZQUEZ[3] Y DRA. VICTORIA BURCIAGA[3]

DESDE un punto de vista general, puede considerarse que el organismo femenino tiene dos clases de glándulas endócrinas: las permanentes que controlan la homeostasis en general, y dos glándulas efímeras que no son indispensables para el organismo en conjunto y cuya única finalidad es favorecer o mantener la gestación, que son el cuerpo amarillo y la placenta. Ambas glándulas producen hormonas que mantienen el equilibrio necesario para la nutrición del producto y a su vez influyen en el estado general de la madre en forma más o menos importante. La gonadotropina coriónica es específica del trofoblasto, en tanto que otras de esas hormonas, particularmente los estrógenos y muy en especial el estriol, parecen provenir de precursores formados por el propio feto y transformados por la placenta; la progesterona es for-

[1] Trabajo de sección presentado en la sesión ordinaria del 17 de julio de 1968.
[2] Académico numerario.
[3] Hospital Español de México.

mada en grandes cantidades por este órgano. De ello deriva que las dosificaciones de las hormonas producidas durante el embarazo sean frecuentemente un elemento indispensable para juzgar del estado funcional de la unidad feto-materna y para derivar aplicaciones diagnósticas, terapéuticas y pronósticas cuando ese estado se encuentra alterado, como en la amenaza de aborto.

del equilibrio recíproco entre ambos grupos de esteroides. Brevemente revisaremos las posibilidades y ventajas que nos representan estos diversos métodos en el control de la enferma con amenaza de aborto.

a) *Gonadotropina coriónica*

Esta hormona, con actividad luteinizante y en menor proporción luteoesti-

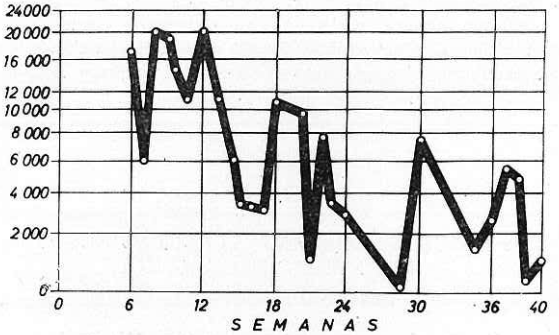

FIG. 1. Eliminación urinaria de gonadotropina coriónica en el embarazo normal, en unidades hiperémicas rata por 24 horas. (Una unidad hiperémica corresponde a 1.5 unidades internacionales).

En el momento actual disponemos de la posibilidad de determinar en la orina y a veces en la sangre materna las siguientes hormonas: gonadotropina coriónica, progesterona y su metabolito principal el pregnandiol, estrógenos totales y sus fracciones, como más importantes en el manejo del aborto. Podemos también utilizar como parámetro de la actividad hormonal la citología de descamación vaginal o la de sedimento urinario, ya que estos epitelios son efectores muy sensibles de los estrógenos y la progesterona y, más particularmente, mulante, es producida en el citotrofoblasto y puede considerarse como característica del embarazo si se excluyen los raros casos de coriocarcinoma no ligados a este estado. Aparece en la circulación materna y en la orina desde la 6a. semana de amenorrea y excepcionalmente antes; aumenta rápidamente su cantidad para alcanzar un máximo alrededor de la 12a. semana para luego disminuir proporcionalmente y mantenerse a niveles menores con oscilaciones hasta el término, como puede verse en la figura 1, trazada en nuestro

laboratorio por el método de la reacción hiperhémica de Zondek[1] y que nos sirve de base para juzgar los casos individuales.

Al observar esa gráfica se tiene que concluir, en primer lugar, que para valorar el significado clínico de una determinación dada es indispensable tomar en cuenta la edad del embarazo que se está estudiando, en vista de la diversa eliminación de la hormona por la orina a lo largo de la gestación. Un hecho más, de gran importancia también y no señalado en la gráfica, es que las variaciones alrededor del promedio son muy amplias en cada una de las determinaciones, pudiendo ser de la magnitud de dos desviaciones estándar y caer aún dentro de lo normal. Cuando la cifra es anormalmente baja debe considerarse que la actividad del trofoblasto es muy deficiente y es un signo de mal pronóstico para la amenaza de aborto. Cuando es anormalmente alta, se considera que corresponde a patología corial del tipo de la mola hidatiforme o el coriocarcinoma.

Clásicamente las determinaciones de la gonadotropina coriónica se han hecho por métodos biológicos, pero recientemente van tomando carta de naturalidad los inmunológicos basados en la inhibición de aglutinación de eritrocitos o partículas de polivinilo cubiertas con gonadotropina, o bien en precipitaciones en placa o tubo;[2, 3, 4, 5] sin embargo, no se ha podido establecer una equivalencia precisa entre actividad biológica y capacidad antigénica, por lo que aún siguen vigentes los métodos biológicos.

Por tratarse de una hormona proteica que, además, probablemente se asocia con bastante firmeza a las proteínas plasmáticas, la depuración renal de la gonadotropina coriónica es lenta y puede aparecer en la orina en cantidades importantes hasta una semana después de que el útero se ha vaciado o de que se ha producido la muerte embrionaria. En estas condiciones, hemos visto casos de huevo muerto y retenido en los que la gonadotropina coriónica está aparentemente normal y disminuye sólo tardíamente.

Una determinación aislada de gonadotropina coriónica tiene, por lo anteriormente dicho, un valor muy restringido, y sólo puede valorarse convenientemente si en forma repetida se encuentra anormalmente baja o excesivamente alta.

b) *Pregnandiol*

Este compuesto es el metabolito mejor conocido de la progesterona, pero sólo representa el 20% aproximadamente de la producción total de esta última en el organismo materno. Desde los trabajos de Venning que permitieron establecer las primeras curvas de eliminación de pregnandiol, se han hecho innumerables modificaciones a las técnicas para mejorar su precisión y su especificidad. En el momento actual contamos con dos de ellas que son las más confiables, a saber: la de Klopper y Michie y su modificación introducida por Goldzieher y Nakamura[6] y adaptada a la ciudad de México por Gual y Rojo.[7]

En nuestro laboratorio hemos encon-

trado que en la fase lútea del ciclo mentrual, por medio de la técnica de Klopper y Michie, la eliminación de pregnandiol es de 2 a 4 mg. por 24 horas. A las 6 semanas de embarazo se eleva más allá de 5 mg. por 24 horas y progresivamente va en aumento hasta alcanzar cifras de 25 mg. y a veces hasta 30 mg. La curva general de eliminación trazada por otros autores a lo largo de la gestación y parcialmente comprobada por nosotros, muestra una mayor regularidad que la de gonadotropina coriónica. Tratándose de un esteroide, la depuración renal es relativamente rápida y los niveles de pregnandiol caen por abajo de lo normal con mayor rapidez que los de gonadotropina coriónica.

La producción de progesterona es a nivel del cuerpo amarillo del ovario y del sinciciotrofoblasto de la placenta, principalmente, y en proporción muy discutida aún en la suprarrenal materna y en la fetal. Para el caso que tratamos, de la amenaza de aborto, la contribución fetal puede considerarse como nula, ya que se trata de épocas muy tempranas del embarazo. Su eliminación urinaria es un indicio bastante fiel del estado funcional del cuerpo amarillo en las primeras semanas y de la placenta a partir de la 10a. y 12a. Cuando pasada la 8a. semana de gestación encontramos cifras de pregnandiol por abajo de 5 mg., en nuestra experiencia el pronóstico ha sido generalmente pobre, con unas cuantas excepciones en que se ha logrado mejorar la situación con tratamiento.

c) *Estrógenos*

La dosificación de estrógenos urinarios y sobre todo el estriol, ha enriquecido las posibilidades de conocer el estado funcional de la unidad feto-placentaria. Es actualmente aceptado como cierto que la placenta produce estriol a partir de precursores fetales, lo más probable del sulfato de dehidroepiandrosterona. Desde 1955 en que se publicó la técnica de Brown para dosificar estradiol, estrona y estriol, y más aún con las simplificaciones orientadas a la determinación del estriol sólo, como la de Finkelstein o la de Ittrich, se ha conocido la curva de eliminación de estas substancias por la orina a lo largo del embarazo. Nosotros, tomando en cuenta que además del estriol y los otros dos estrógenos "clásicos" se han encontrado en la orina los derivados oxigenados en el carbono 16 y los 3-metoxi, cuyo significado fisiológico no es conocido aún, seguimos empleando con buen resultado la técnica biológica de Hartmann-Littrell, modificada por Arzac y González Flores y adaptada por nosotros de manera de determinar actividad estrogénica total y expresarla en su equivalente en actividad biológica de estriol.[8]

Utilizando este método, hemos podido seguir la curva de eliminación de estrógenos en el embarazo normal, cuyo trazo es similar y cuyos niveles son comparables a los reportados con las técnicas químicas antes mencionadas (Fig. 2).

En este sentido no tenemos suficiente experiencia en la amenaza de aborto, pero los datos de la literatura señan que la dosificación de estriol, cuando da cifras bajas, es uno de los indicios más tempranos de muerte, ya que al interrumpirse la circulación fetopla-

centaria la producción del esteroide desciende rápidamente y siendo rápida su depuración renal desaparece pronto de la circulación y, por lo tanto, de la orina.

de ser más sensible a los cambios hormonales y de permitir reconocer, p.e.j. células del trofoblasto cuya identificación indica la presencia de un aborto inevitable, con lo que pueden obviarse

FIG. 2. Eliminación urinaria de estrógenos totales expresados como actividad biológica de estriol en el embarazo normal.

d) *Citología de descamación vaginal o urinaria*

El frotis de descamación vaginal o el de sedimento urinario forman un valioso elemento de juicio para apreciar el estado hormonal del embarazo. Hay que advertir que este método es poco apropiado para establecer el diagnóstico de embarazo incipiente, pero una vez conocida la existencia de éste, sí permite su valoración y, sobre todo, su vigilancia por lo fácil de su realización y el costo relativamente bajo, pero requiere una muy delicada interpretación por parte del citólogo para dar un buen rendimiento.

La citología vaginal tiene la ventaja

tratamientos inútiles, encamamientos innecesarios y gastos superfluos. Sin embargo, dado que en la amenaza de aborto el frotis frecuentemente está contaminado con cantidades de sangre que hacen imposible su interpretación, y está también sujeto a variaciones derivadas de infecciones e infestaciones vaginales tan frecuentes, se tiene a veces ventaja en el frotis del sedimento urinario. Este, además, no requiere el traslado de la paciente al laboratorio ni del técnico a la cabecera de la enferma, sino que la muestra puede ser enviada con facilidad y se ahorra tiempo y costo. Para una discusión amplia de las ventajas y características de los frotis urinarios en el embarazo normal y patológi-

co, y una revisión de la literatura previa, remitimos a los trabajos de Alvarez Bravo, González Ramos y otros que en nuestro medio se ocuparon del tema hace años.[9 a 11]

Aquí señalaremos solamente que la citología vaginal en este aspecto ha sido ampliamente empleada por de Watteville, Nyklicek, Pundel, Wied otros, y se ha hecho hincapié en el conteo de las proporciones porcentuales de eosinofilia y basofilia, así como en las de cariopicnosis. Se ha señalado que un índice de eosinofilia de más del 5% después de la 8a. semana es de mal pronóstico, sobre todo si aumenta al administrar estrógenos. Aunque estos datos son de obtención fácil en el frotis vaginal o del sedimento urinario y dan la impresión de precisión, queremos dejar bien señalado que no bastan para juzgar del estado hormonal de la paciente, sino que deben agregarse los datos relativos a morfología celular del conjunto, grado de agrupación de las células entre sí, abarquillamiento de los bordes, transparencia de los protoplasmas y datos colaterales como los derivados de procesos inflamatorios, de los que no están ni con mucho exentas las vías urinarias y que pueden alterar el resultado final de la descamación. Ayuda a la interpretación correcta del frotis el conocimiento de la fecha del embarazo en que está desarrollando la amenaza de aborto y es fundamental saber si la paciente está recibiendo tratamiento hormonal, ya que éste puede dar una imagen de buena actividad independiente del estado anatomofuncional del embarazo mismo. La citología del sedimento urinario permite reconocer la deficiencia de progesterona, la deficiencia de estrógenos y la mixta, y cuando es bien interpretada es uno de los índices más fieles en el control de la amenaza de aborto.

CONCLUSIÓN

Un corolario muy importante derivado de esta breve exposición de métodos es que debe haber una estrecha colaboración e intercambio de información entre el clínico que trata a la paciente y el laboratorista que realiza los procedimientos de determinación hormonal, ya que la interpretación de los resultados por parte de ambos es más adecuada en beneficio de las pacientes cuando hay esa colaboración. Obvio es insistir en que la terminología y criterios de interpretación deben ser bien conocidos y compartidos por ambos para que haya unidad en el juicio y uniformidad en la manera de abordar los problemas comunes. La información más adecuada se obtiene cuando se combinan dos o más de los métodos descritos y, sobre todo, cuando se realizan en forma repetida. Para el diagnóstico, pronóstico y vigilancia de la amenaza de aborto el laboratorio de endocrinología ofrece al clínico las dosificaciones de gonadotropina coriónica, pregnandiol, estrógenos y la citología de descamación vaginal o del sedimento urinario. La determinación de gonadotropina coriónica es la más específica, la de estrógenos la más sensible, la citología la más económica y susceptible de repetición seriada más accesible, y la dosificación de pregnandiol ocupa un sitio intermedio entre to-

das estas características. Se señalan brevemente los datos normales de cada uno de estos métodos y se relacionan los resultados anormales con el diagnóstico y pronóstico de la amenaza de aborto. La combinación de varios de los métodos, su realización seriada y el intercambio mutuo de información entre el clínico y el laboratorista son factores que contribuyen a un óptimo aprovechamiento de los recursos del laboratorio de hormonas para el manejo de la paciente.

REFERENCIAS

1. Gutiérrez, R.: *Determinación de cifras normales de gonadotropina coriónica en unidades hiperémicas rata durante el embarazo normal. Método Hiperémico de Zondek.* Tesis Recepcional, Facultad Nacional de Medicina, U..N.A.M., México, 1964.
2. Wide, L. y Gemzell, C. A.: *An immunological pregnancy test.* Acta Endocr. (Kbh) *35:* 261, 1960.
3. Wide, L.: *An immunological method for the assay of human chorionic gonadotrophin.* Acta Endocr. (Kbh) Supplementum 70 (vol. 41). 1962.
4. Vázquez, E., Ramírez, A. y Vázquez, P.: *Estudio preliminar sobre el valor de dos métodos inmunológicos para la determinación de gonadotropina coriónica.* Ginec. Obstet. Méx. *20:* 197, 1965.
5. Durazo-Quiroz, F.: *Nuevos métodos de valoración de las hormonas proteicas.* GAC. MÉD. Méx., *98:* 650, 1968.
6. Goldzieher, J. W. y Nakamura, Y.: *A clinical method for the determination of urinary pregnanediol and pregnanetriol.* Acta Endocr. (Kbh) *41:* 371, 1962.
7. Rojo, B.: *Determinación del pregnandiol urinario. Valores obtenidos durante el ciclo ovárico normal y en el embarazo.* Tesis Recepcional. Escuela de Ciencias Químicas de la Universidad Motolinía. México, 1963.
8. Ahedo, M. A.: *Estudios sobre la excreción de estriol durante la gestación.* Tesis Recepcional. Escuela de Ciencias Químicas de la Universidad Iberoamericana. México, 1962.
9. Alvarez-Bravo, A., González-Ramos, M., Dosal de la Vega, M. y Ray, J.: *El urocitograma en la amenaza de aborto.* Est. Esteril. *8:* 115, 1957.
10. Alvarez-Bravo, A.: *La citología del sedimento urinario en ginecología y obstetricia.* Rev. Obstet. Ginec. Caracas *17:* 524, 1957.
11. González-Ramos, M.: *Urinary cytology during pregnancy.* Acta Cytol. *3:* 298, 1959.

IV

RESULTADOS OBTENIDOS EN EL TRATAMIENTO DEL ABORTO CON NUEVOS ESTEROIDES PROGESTACIONALES[1]

DRES. ALFONSO ALVAREZ-BRAVO[2, 3] EFRAÍN VÁZQUEZ[2, 3] Y MARIO GONZÁLEZ-RAMOS[2]

LAS METAS a que llega la ciencia son cada día mayores; el dominio de la enfermedad por la cirugía es cada vez mas efectivo; el progreso de la ginecología y la obstetricia es contínuo e incluye muy diversos objetivos antes no imaginados. sin embargo, el problema del aborto espontáneo no ha sido aún

[1] Trabajo de sección presentado en la sesión ordinaria del 17 de julio de 1968.
[2] Académico numerario.
[3] Hospital Español de México.

resuelto, ni en cuanto a su profilaxis ni en cuanto a la reducción del número de embarazos perdidos.

Aunque es difícil calcular el número de abortos que ocurren en el mundo, puede estimarse indirectamente. Nosotros hemos reportado en un trabajo anterior[2] una cifra probable de 24.000.000 anuales, incluyendo abortos espontáneos e inducidos.

La inútil pérdida de salud y vidas humanas originada por el aborto, da a este problema particular importancia. De ahí la necesidad de una intensa y profunda investigación de sus causas y de los medios terapéuticos que puedan corregirlas.

Hasta ahora sabemos que estas causas son muy diversas: genéticas, germinales, endócrinas, mecánicas, traumáticas, infecciosas, nutricionales, inmunológicas, etc. En el momento presente hay elementos evidentes que permiten aceptar que en muchos casos de aborto espontáneo hay anormalidades endócrinas, aunque es difícil determinar si estas alteraciones son fenómenos primarios capaces por sí mismos de perturbar el embarazo, o procesos secundarios a otras alteraciones patológicas que, en realidad, constituyen el agente etiológico responsable. Cuando las deficiencias endócrinas son factores primarios es de esperarse que el tratamiento hormonal adecuado favorezca la recuperación del balance endócrino y tenga un efecto benéfico para el mantenimiento del embarazo. Hay en la literatura, sin embargo, gran controversia acerca de la utilidad real de esta terapéutica.

Uno de los recuros más lógicos y más empleados para este fin es la homonoterapia substitucional con progesterona. La moderna adquisición de progestágenos de síntesis, activos por vía oral y de elevada potencia, que tantos y tan interesantes campos ha abierto a la terapéutica gineco-endócrina, ha llevado a emplearlos como substitutos de la progesterona en muchas de sus indicaciones y entre otras, en el tratamiento del aborto. El propósito de este trabajo es investigar el efecto de la medroxiprogesterona (MAP) (acetato de 6-alfa-metil, 17-alfa-hidroxi progesterona) en la amenaza de aborto y en el aborto de repetición.

Este compuesto, sintetizado por Modelli y Patelli, ha demostrado, de acuerdo con las investigaciones de Sala, Camerino y Cavallero,[22] y de Sala, Baldratti y Arcari,[21] ser un esteroide sintético con evidente actividad progestacional por vía oral. Comparado con la progesterona administrativa por vía subcutánea según el método de Clauberg, es 10.5 veces más activo cuando se inyecta por la misma vía, y 8.3 veces más activo que aquélla cuando se administra por vía oral. Su potencia relativa es 144.9 veces mayor que la de la 17-alfa-etinil-testosterona, 5.7 veces mayor que la de la 17-alfa-metil-9 nor-testosterona, y 3.7 veces mayor que la de la 17-alfa-etinil-19 nor-testosterona, administradas por vía oral.

Según la prueba de Lutwak-Mann[14] que investiga la actividad luteínica de acuerdo con el contenido de anhidrasa carbónica en el endometrio del conejo, la medroxiprogesterona ha demostrado aumentar esta enzima en proporción

acorde con el índice de proliferación de Clauberg analizado en el párrafo anterior.

Según Sala y cols.[21] y Pincus[18] la medroxiprogesterona inhibe la ovulación. Este compuesto está desprovisto de acción estrogénica, anabólica, androgénica y corticoide. En cambio, tiene un efecto antiestrogénico semejante al de la progesterona.

La toxicidad del compuesto, tanto aguda como crónica, es muy baja.

De acuerdo con la investigación clínica realizada por Goisis y Cavalli[8] el MAP ha sido perfectamente tolerado, no aumenta la excreción urinaria de 17-cetosteroides, ni se elimina en forma de pregnandiol.

Su efecto progestacional en la mujer es evidente ya que inhibe el fenómeno de arborización del moco cervical, produce el fenómeno de inhibición estrogénica apreciable a la colpocitología cuando se administra después de terapia con estrógenos, y determina la transformación secretora del endometrio previamente preparado con estrógenos. El MAP tiene acción termogénica semejante a la de la progesterona.

Tronconi[25] no encontró alteraciones fetales en 112 casos en que se administró la droga a las madres durante el embarazo, en dosis hasta de 60 mg. diarios. Los catabolitos hormonales urinarios de la gestación no se modifican durante la administración de la droga. Estos dos últimos hechos explican el que diversos autores nunca hayan apreciado fenómenos de virilización en los recién nacidos de madres tratadas durante el embarazo con este progestágeno.

MATERIAL Y MÉTODO

Se hizo esta investigación en 35 casos de amenaza de aborto y 20 casos de aborto habitual.

En los casos de amenaza de aborto se hizo estudio clínico y, cuando fue necesario, de laboratorio, para confirmar el embarazo y la amenaza de aborto. Se descartaron para este estudio los casos con factores no endócrinos evidentes, como fibromiomas del útero, incompetencia cervical, etc. Se descartaron igualmente los casos con síntomas, signos o datos de laboratorio evidentes de hipotiroidismo, debido a que, en nuestra experiencia y en la de otros autores (Jayle y cols.),[11] la insuficiencia tiroidea en sí misma, es una causa eficiente de aborto. En los casos de amenaza de aborto con 12 o más semanas de embarazo se apreció el estado del feto investigando la existencia de fenómenos circulatorios por medio de ondas ultrasónicas según el principio de Doppler; se descartaron los casos que no dieron signos positivos de vida fetal.

En todas las pacientes, en cuanto se hizo el diagnóstico de amenaza de aborto, se determinó la excreción urinaria de gonadotropina coriónica por el método de Morris y Hon y de pregnandiol por el método de Bongiovani modificado, y se evaluó la actividad esteroide por medio del urocitograma, el cual, de acuerdo con estudios reportados en un trabajo previo,[1] proporciona datos útiles para el efecto (método de Alvarez-Bravo y González-Ramos).

Se estudiaron 3 grupos de pacientes de acuerdo con la dosis de medroxi-

progesterona empleada. Cinco pacientes recibieron diariamente, por vía oral, 5 mg. del compuesto hasta 15 a 30 días después de que se consideró estabilizado el embarazo; 15 pacientes recibieron 10 mg. diarios de la droga y 15 pacientes tomaron 20 mg. diarios hasta 8 a 15 días después de desaparecer los síntomas de amenaza. Cuando hubo recaídas, se reanudó el tratamiento.

Veintinueve pacientes se vigilaron hasta la terminación del embarazo; seis durante 8 a 17 semanas después de haber cesado todo síntoma de amenaza de aborto. Cuando se consideró necesario se controló la evolución del caso con nuevas determinaciones de gonadotropina coriónica y pregnandiol urinarios y por medio del urocitograma. En todo caso de duda acerca de la vitalidad del feto y con objeto de no prolongar una terapéutica inútil, se investigó vida fetal con ondas utrasónicas según el principio de Doppler, siempre que el embarazo tuviera más de 10 semanas de edad. Se registraron los datos clínicos (sangrado, dolor, crecimiento del útero), los datos del laboratorio y gabinete, investigación de vida fetal y terapéutica empleada, en hojas especialmente diseñadas para el efecto. Mientras hubo dolor o hemorragia, se mantuvo a las pacientes en reposo en cama y después, en reposo relativo. Se prohibieron las relaciones sexuales y los esfuerzos hasta dos meses después de haberse controlado la amenaza. No se administró ningún tipo de tratamiento adicional.

Para el estudio de los casos de aborto repetido se aceptaron pacientes con antecedentes de tres o más abortos consecutivos. Con objeto de determinar la causa probable de los abortos, todas las pacientes fueron estudiadas antes de un nuevo embarazo por medio de estudio clínico, histerosalpingografía, biopsia de endometrio premenstrual, metabolismo basal, yodo protéico sanguíneo, espermatobioscopía por el método de Rodríguez Villa, curvas de temperatura basal y determinación de HFE y de pregnandiol en la orina, cuando se consideró necesario. Se incluyeron en el estudio solamente los casos que demostraron tener deficiencia luteínica como único factor responsable de los abortos; se descartaron los casos en que el estudio hecho demostró la presencia de otros factores asociados. Al ocurrir un nuevo embarazo (comprobado clínicamente y con reacción de Galli Mainini), se colectó orina de 8 horas para estudio hormonal idéntico al descrito previamente para los casos de amenaza de aborto, y se administró medroxiprogesterona a la dosis diaria de 5 mg. por vía oral a cuatro pacientes, de 10 mg. a seis pacientes y de 20 mg. a 10 pacientes. Las pacientes recibieron el compuesto hasta 6 semanas después de la edad del embarazo en que ocurrieron sus abortos previos. Las pacientes fueron vigiladas clínicamente y por medio de estudios hormonales y de gabinete siguiendo los mismos métodos y criterios descritos en líneas anteriores para los casos de amenaza de aborto.

Se prohibieron las relaciones sexuales, la vida muy activa y los esfuerzos mayores. No se administró ningún tipo de tratamiento adicional. En las pacientes que hicieron amenaza de aborto

durante el tratamiento, se ordenó reposo en cama y se dobló la dosis de MAP cuando ésta era de 5 ó 10 mg. diarios. No se aumentó la dosis del compuesto en las que estaban recibiendo 20 mg. diarios.

RESULTADOS

A. CASOS DE AMENAZA DE ABORTO

En los 35 casos estudiados se presentó la amenaza de aborto entre la 7a. y la 17a. semanas del embarazo. En la exposición de los resultados de este grupo, se analizará primero el resultado obtenido en cuanto a la continuación del embarazo —objeto principal de este trabajo— y después la correlación entre los diversos datos clínicos y de laboratorio recogidos durante el estudio y el destino final del embarazo.

1. *Resultado obtenido en cuanto a la continuación del embarazo.*

Como puede verse en la tabla 1, de las 35 pacientes con amenaza de aborto sometidas a medicación con MAP, 12 abortaron y 23 continuaron normalmente el embarazo.

El porciento de abortos para todo el grupo de 35 casos fue de 34.3%. Para los diversos subgrupos fue de 60% cuando se administraron 5 mg. diarios, 33.3% para la dosis de 10 mg. y 26.6% para la de 20 mg. diarios. No obstante que consideramos incorrecto hablar de porcientos cuando se analizan cifras inferiores a 100, lo hacemos en este trabajo para darle objetividad comparativa.

En la tabla 1 puede verse también que las pacientes que abortaron lo hicieron entre 2 y 30 días después de iniciarse la amenaza; cuatro de ellas a los 2 días, dos a los 3 días; una a los 5 días; una a los 8 días; una a los 14 días; una a los 15 días; una a los 19 días y una a los 30 días.

Por otra parte, debemos señalar que tres pacientes en quienes se había controlado la amenaza de aborto, tuvieron una recaída a las 2, 2½ y 4 semanas después, respectivamente, la primera estando aún tomando 10 mg. diarios de MAP, las otras dos a los 4 y 15 días

TABLA 1

RESULTADO EN CUANTO A LA CONTINUACION DEL EMBARAZO
(35 casos de amenaza de aborto)

Resultado	*Total de pacientes*		*Dosis de MAP*						*Edad del embarazo al iniciarse la amenaza (semanas)*	*Días transcurridos entre la amenaza y el aborto*
			5 mg.		*10 mg.*		*20 mg.*			
	No.	*%*	*No.*	*%*	*No.*	*%*	*No.*	*%*		
Abortaron	12	34.3	3	60	5	33.3	4	26.6	7 a 16	2 a 30
No abortaron	23*	65.6	2	40	10	66.6	11	73.3	7 a 17	

* De las 23 pacientes que no abortaron, 6 están actualmente entre las 18 a 27 semanas después de la amenaza y 17 llegaron hasta las 36 a 40 semanas del embarazo y dieron a luz niños vivos.

después de suspendida la droga. En las 2 primeras se dobló la dosis diaria de MAP y en la última se reanudó la medicación de 20 mg. diarios que había recibido en el primer tratamiento. La primera y la tercera continuaron normalmente sus embarazos; la segunda abortó a los 30 días de iniciada la primera amenaza.

2. *Correlación entre la intensidad de los síntomas y la ocurrencia del aborto.* La intensidad del sangrado varió de una cruz (+: sangre roja o de color herumbroso, discontinua) en 27 casos, a dos cruces (++: sangre roja continua) en 8 casos.

La intensidad del dolor fue de 0 (ausencia) en 12 casos; de + (dolor sacrolumbar o de hipogastrio, suave, suave, discontinuo) en 20 casos; y de ++ (dolor de tipo cólico uterino franco) en 3 casos.

Como puede verse en la tabla 2 no hubo correspondencia entre la intensidad inicial de los síntomas y la ocurrencia de aborto, salvo en 3 casos que tuvieron hemorragia ++ y dolor ++ que abortaron en las siguientes 48 horas.

3. *Correlación entre las datos del laboratorio endócrino y la ocurrencia de aborto.* Las determinaciones hormonales hechas en la orina de las primeras horas que siguieron a la amenaza de aborto no dieron valores de correlación precisa con la ocurrencia o no de aborto.

Como puede apreciarse en la tabla 3 la mayor congruencia se apreció con los datos del urocitograma. Es de hacerse notar que las 4 pacientes que mostraron urocitogramas con insuficiencia mixta, abortaron.

B. CASOS DE ABORTO HABITUAL

Las 20 pacientes tratadas habían sido previamente estudiados en la forma indicada en líneas atrás, se había hecho el diagnóstico de insuficiencia lútea y se habían eliminado otros posibles factores de aborto repetido. El análisis de resultados que se presenta en la tabla 4, se refiere a un nuevo embarazo de estas pacientes, durante el cual fueron sometidas a tratamiento con medroxiprogesterona a las dosis de 5, 10 y 20 mg. diarios, en cuanto se comprobó dicho embarazo.

TABLA 2

CORRELACION ENTRE LA INTENSIDAD DE LOS SINTOMAS Y LA OCURRENCIA DE ABORTO
(35 casos de amenaza de aborto)

Síntomas		*No. de pacientes que abortaron*	*No. de pacientes que no abortaron*
Hemorragia:	+	9	18
	++	3	5
Dolor:	0	4	8
	+	5	15
	++	3	0

TABLA 3

CORRELACION ENTRE LOS DATOS DE LABORATORIO ENDOCRINO Y LA OCURRENCIA DE ABORTO
(35 casos de amenaza de aborto)

	Gonadotropina coriónica		*Pregnandiol urinario*		*Urocitograma*		
	Normal	*Bajo*	*Normal*	*Bajo*	*Normal*	*Insufic. Progest.*	*Insufic. mixta*
Abortaron	7	5	5	7	3	5	4
No abortaron	20	3	13	10	14	9	0

TABLA 4

RESULTADO EN CUANTO A LA OCURRENCIA DE ABORTO
(20 casos de aborto repetido)

Resultado	*Total de pacientes*		*Dosis de MAP*						*Tuvieron amenaza de aborto*	*Edad del embarazo al abortar (semanas)*
			5 mg.		*10 mg.*		*20 mg.*			
	No.	*%*	*No.*	*%*	*No.*	*%*	*No.*	*%*		
Abortaron	4	20	1	25	1	16.6	2	20	4	8 a 9
No abortaron	16*	80	3	75	5	83.3	8	80	3	

* De las 16 pacientes que no abortaron, 5 están actualmente entre las 20 a 28 semanas del embarazo y 11 llegaron hasta las 35 a 40 semanas del embarazo y dieron a luz niños vivos.

La incidencia de aborto para todo el grupo fue de 20%; para el subgrupo tratado con 5 mg. fue de 25%, para el que recibió 10 mg. fue de 16.6% y para el tratado con 20 mg. fue de 20%.

Siete de las 20 pacientes hicieron amenaza de aborto a pesar del tratamiento y 4 de ellas abortaron entre la 8a. y la 9a. semanas del embarazo, a los 2, 6, 7 y 11 días de iniciada la amenaza.

De las 7 pacientes que hicieron amenaza de aborto, 3 estaban recibiendo 5 mg. diarios de MAP, 2 tomaban 10 mg. diarios y 2 recibían 20 mg. diarios. Abortaron una del primer subgrupo, una del segundo y dos del tercero. En las 5 primeras se dobló la dosis de MAP al presentarse la amenaza; en cambio, en las que estaban recibiendo 20 mg. diarios se mantuvo la dosis sin cambio.

2. *Correlación entre el estudio endocrino y la ocurrencia de aborto.* Los estudios hormonales hechos durante el nuevo embarazo, antes de iniciar la medicación con medroxiprogesterona, confirmaron el diagnóstico de insuficiencia progesterónica en 11 casos.

Como puede verse en la tabla 5, no se apreció ninguna correlación entre los valores de la gonadotropina coriónica excretada en la orina y la ocurrencia de aborto.

En los 7 casos en que hubo amenaza de aborto a pesar del tratamiento, los estudios hormonales hechos en la orina de las primeras horas que siguieron a

TABLA 5

DATOS DE LABORATORIO ENDOCRINO AL INICIAR EL TRATAMIENTO EN UN NUEVO EMBARAZO
(20 casos de aborto repetido)

	Gonadotropina coriónica		*Pregnandiol urinario*		*Urocitograma*		
	Normal	*Baja*	*Normal*	*Bajo*	*Normal*	*Insufic. Progest.*	*Insufic. mixta*
Abortaron	4	0	1	3	1	3	0
No abortaron	15	1	7	9	8	7	1

TABLA 6

DATOS DE LABORATORIO ENDOCRINO AL INICIARSE LA AMENAZA DE ABORTO

	Gonadotropina coriónica		*Pregnandiol urinario*		*Urocitograma*		
	Normal	*Baja*	*Normal*	*Bajo*	*Normal*	*Insufic. Progest.*	*Insufic. mixta*
Abortaron	2	2	0	4	0	3	1
No abortaron	3	0	0	3	0	3	0

(7 casos de aborto repetido que hicieron amenaza de aborto en el nuevo embarazo)

la amenaza, demostraron insuficiencia progesterónica en los 7 casos (pregnandiol urinario bajo y urocitograma con insuficiencia lútea o mixta). De ellos abortaron 4, dos de los cuales tenían gonadotropinas bajas.

Finalmente, es interesante señalar que de los 39 niños nacidos vivos de esta serie, 18 fueron de sexo masculino y 21 de sexo femenino. Ninguno de estos niños mostró clínicamente signos de virilización.

COMENTARIO

Amenaza de aborto

Es ampliamente reconocida la dificultad de evaluar los resultados de la hormonoterapia en los casos de aborto debido a que este proceso tiene múltiples variables etiológicas frecuentemente no precisables. Desde luego es difícil determinar si las alteraciones endocrinas del embarazo son la causa primaria del aborto o son simplemente fenómenos secundarios a otros factores. Es también a veces imposible precisar el estado del feto al iniciarse la amenaza. Después de la 12a. semana del embarazo es posible conocer ese estado, como lo hicimos nosotros en este estudio, investigando la vitalidad del huevo por medio de ondas ultrasónicas según el principio de Doppler. Sin embargo, con frecuencia se presenta la amenaza de aborto en época más temprana.

A pesar de estas dificultades, es interesante, sin duda, investigar clínicamente compuestos con intensa actividad

progestacional que estén exentos de inconvenientes para la madre y para el producto, como es, en nuestro caso, la medroxiprogesterona. En efecto, no obstante los problemas antes señalados, es posible juzgar del efecto de un compuesto hormonal en los casos de aborto, determinando si es capaz o no de reducir la proporción de embarazos perdidos propio de la amenaza de aborto sin tratamiento. Esta proporción es de 29% según Goldzieher y Benigno.[9] Semejante es la cifra de 28% reportada por Colvin y col.[5] para pacientes tratados con reposo y sedantes. Por el contrario, Castelazo Ayala[4] reporta 41.2% en 102 pacientes tratadas con reposo y sedantes como grupo testigo de una investigación sobre el efecto de diversos esteroides sobre la amenaza de aborto. En ese mismo trabajo Castelazo Ayala hace una revisión de la literatura y señala que en las series reportadas por Rutherford, Robinson y Shettles, Guterman y Tulsky, Hertig y Livingstone, Parish y Crowder y col., la pérdida fetal por aborto varió del 53 al 78% en pacientes tratadas sólo con reposo y sedantes. Probablemente las diferencias se deban a diferencias de criterio para juzgar lo que es la amenaza de aborto o al tiempo que han sido seguidas las pacientes después de controlada dicha amenaza. Es indudable que si se considera amenaza de aborto cualquier sangrado, por discreto que sea, y se siguen las pacientes por corto tiempo después de que aparentemente se ha controlado la amenaza, el índice de pérdida fetal será bajo; en el caso contrario será seguramente, más alto.

Con objeto de emplear un mismo criterio como base de comparación, consideramos útil revisar 840 expedientes consecutivos, no seleccionados, de enfermas tratadas por nosotros mismos, de 1938 a 1949, exclusivamente con reposo y sedantes. La incidencia de aborto en estas pacientes fue de 40.7%.

De los 35 casos de amenaza de aborto tratados con medroxiprogesterona, a que se refiere este trabajo, abortaron 12, o sea el 34.3% y la proporción relativa de abortos en cada subgrupo, de acuerdo con la dosis de MAP administrada, fue decreciente: de 60% para la dosis de 5 mg. diarios, de 33.3% para la de 10 mg. diarios y de 26.6% para la de 20 mg. diarios. Esta última cifra, en particular, es francamente significativa si se le compara con la de 40.7% a que hicimos referencia en el párrafo anterior, e inclusive inferior a las citadas por Goldzieher y Benigno[9] y por Colvin y col.[28] que son las más bajas reportadas en la literatura. Este hecho parece indicar que el compuesto fue efectivo en cierta proporción de los casos y capaz de establecer el balance endocrino perdido e impedir la expulsión del huevo en aquellos en que el trastorno endocrino fue realmente la causa primaria de la amenaza de aborto.

En otros casos era imposible haber esperado un resultado favorable. En efecto, de los 12 casos que abortaron cuando menos en 6 el estado del huevo era muy deficiente cuando se inició el tratamiento, ya que tenían pregnandiol urinario bajo y deficiencia esteroide severa juzgada por el urocitograma

(dos con insuficiencia luteínica + + y 4 con insuficiencia mixta). Además el aborto se produjo dentro de las 72 horas siguientes a la iniciación de los síntomas de amenaza y el estudio anatomopatológico de los huevos abortados demostró lesiones severas con reabsorción del feto en 5 de esos casos.

Parece, pues, que la serie de casos de amenaza de aborto estudiada por nosotros parece confirmar la impresión de otros autores en el sentido de que el tratamiento con MAP ofrece mejores resultados que los que serían de esperarse sin tratamiento. No obstante ello, debemos señalar que nuestros buenos resultados fueron inferiores a los reportados por dichos autores (Blanda,[11] Soares y Bociks,[24] Rodrigues Do Lago[20] y Tronconi,[25] quienes empleando dosis diarias de 5 a 60 mg. de MAP observaron incidencias de aborto de 11%, 20%, 15% y 23% respectivamente. No obstante ello, nuestra experiencia es de resultados positivos, no así, por ejemplo, la reportada por Moller y Fuchs[16] empleando 6-metil, 17-acetoxiprogesterona. La inhabilidad de la progesterona para mantener el embarazo podría explicarse, entre otras cosas, por las altas dosis del esteroide que serían necesarias. En efecto, según Fuchs[7] la placenta humana produce más de 100 mg. de progesterona cada 24 horas, y según Moller y col.[15] para obtener una concentración sanguínea de progesterona similar a la que va directamente de la placenta al útero se requerirían de 1350 a 1800 mg. de progesterona i.m. diariamente. Sin embargo, hay que aclarar que esas cifras se refieren a la substitución funcional total de la placenta y que, en clínica, no se trata de substituir por completo la función esteroidogénica de la placenta, sino de corregir una deficiencia progesterónica parcial. Por otra parte, es conveniente recordar que la dosis útil de MAP en nuestros casos fue de 20 mg. diarios por vía oral, la cual equivale aproximadamente a 165 mg. de progesterona intramuscular.

Aborto habitual

La terapéutica con medroxiprogesterona en nuestra serie de 20 casos de aborto habitual demostró ser efectiva ya que se obtuvieron 80% de éxitos en pacientes que habían abortado previamente 3 y 4 veces consecutivas. Si recordamos que las pacientes seleccionadas demostraron, en un estudio exhaustivo previo al embarazo tratado, tener insuficiencia luteínica como único factor responsable, y que 12 de ellas tenían cifras bajas de pregnandiol urinario y cuadros de insuficiencia progesterónica o mixta al urocitograma en el nuevo embarazo y antes de que hubiera síntomas de amenaza de aborto, debemos admitir que este progestágeno demostró capacidad para suplir la deficiencia lútea evidentemente demostrada en dichos casos.

Es interesante señalar que en nuestros casos no pareció necesaria la dosis diaria de 20 mg. de MAP, pues la dosis de 10 mg. resultó evidentemente efectiva. En cambio la dosis de 5 mg. parece insuficiente pues aunque sólo hubo 20% de abortos, 3 de las 4 enfermas hicieron amenaza de aborto y si bien 2

de ellas continuaron normalmente su embarazo, la dosis de la MAP que recibieron al presentarse la amenaza, se aumentó a 10 mg. diarios.

Nuestros resultados están de acuerdo con lo expresado por Eastman[6] en el sentido de que la medicación hormonal parece dar mejores resultados que los esperados sin tratamiento. En cambio, no son similares a los reportados por Goldzieher,[10] Klopper y Macnaughton[13] y Shearman y Garrett[23] quienes no observaron mejcría significativa. Probablemente la diferencia de resultados se explique en que nuestras casos fueron previamente estudiados y se incluyeron en esta serie solamente los que demostraren tener insuficiencia progestacional sin otros factores asociados.

Al margen de los resultados finales en cuanto a la continuación del embarazo en estas 55 pacientes tratadas con AMP, consideramos que esta serie de casos permite hacer comentarios interesantes en cuanto a la correlación de los síntomas de amenaza con la ocurrencia de aborto, así como a propósito del valor pronóstico de los estudios hormonales en estos casos.

La correlación entre los síntomas de amenaza de aborto y el resultado final en cuanto a la continuación del embarazo no permite establecer una relación constante en los 35 casos estudiados. Hubo pacientes con sangrado + que abortaron en 48 a 72 horas y otras con sangrado + + que continuaron el embarazo. Lo mismo podemos decir a propósito del dolor, pues hubo tanto enfermas que abortaron sin dolor, como otras que continuaron el embarazo habiendo manifestado dolores. Sin embargo, cuando coincidieron sangrado + + y dolor + + el aborto se produjo en corto tiempo. No parece pues, que haya correlación entre las sintomatología y el estado del huevo en pacientes que son sometidas inmediatamente a tratamiento con progestágenos, quizá porque éstos la enmascaran. La sintomatología es más bien expresión del grado de desprendimiento del huevo.

En cuanto al valor pronóstico del estudio endócrino del embarazo durante la amenaza de aborto, es indudable que las investigaciones hormonales, sobre todo, seriadas, proveen a veces información valiosa sobre el estado del huevo. Sin embargo, no siempre hay correspondencia entre los datos que proporciona este estudio y la sintomatología o el resultado final. Como ha señalado bien Fuchs,[7] las alteraciones en la producción de hormonas placentarias, juzgadas por la excreción de ellas mismas o de sus metabolitos o por su efecto sobre el epitelio vesical o vaginal, pueden encontrarse antes de que se presenten síntomas (como ocurrió en 12 de nuestros casos de aborto habitual) o al principio de la amenaza (como se apreció en 17 casos de nuestro grupo de amenaza de aborto), pero en ocasiones no se hacen aparentes antes de que el aborto sea inevitable.

En cuanto al pronóstico de la ocurrencia de aborto, y por las razones apuntadas en el párrafo anterior, tampoco hay una correlación general obligada, al menos en pacientes sometidas a tratamiento hormonal. Sin embargo, es evidente que indican alteraciones de la función endócrina del corion que deben ser tomadas en cuenta por el clínico.

Las determinaciones de la excreción urinaria de gonadotropina coriónica y pregnandiol pueden dar poca o ninguna información cuando son normales o ligeramente disminuídas porque el corion puede continuar secretándolas largo tiempo después de la muerte fetal. En cambio, cuando son francamente deficientes son de valor diagnóstico y pronóstico casi definitivo, pues según han demostrado Jones y Delfs[12] indican un desarrollo deficiente del conceptus que no puede ser corregido.

La citología vaginal y la urinaria, como han demostrado Alvarez Bravo y col.,[1] Pundel y Meensel,[19] Osmond-Clarke y Murray[17] y otros, son un buen espejo del estado del huevo. En esta serie y en estudios previamente reportados por nosotros, el urocitograma tiene un valor pronóstico indudable. En particular, el cuadro de "insuficiencia mixta" es indicador de una grave alteración del huevo.

CONCLUSIONES

1. Se analizan los resultados obtenidos con medroxiprogesterona (MAP) (acetato de 6-alfa-metil, 17-alfa-hidroxiprogesterona) en 35 casos de amenaza de aborto y 20 casos de aborto habitual.

2. En los casos de amenaza de aborto continuó normalmente el embarazo en el 40% de los casos tratados con 5 mg. diarios de MAP por vía oral, en el 66.6% de los tratados con 10 mg. diarios y en el 73.3% de los que recibieron 20 mg. diarios. Se concluye que esta última dosis es probablemente la recomendable.

3. En los casos de aborto repetido, con antecedente de 3 y 4 abortos consecutivos antes del embarazo tratado, llegó el embarazo hasta las 37 a 40 semanas en el 75% de los casos tratados con 5 mg. diarios de MAP por vía oral, en el 83.3% de los tratados con 10 mg. diarios, y en el 80% de los tratados con 20 mg. diarios. Por las razones aducidas en el texto se concluye que la dosis recomendable es la de 10 mg. diarios.

4. Se considera que la medroxiprogesterona empleada mostró tener efecto protector del embarazo en los casos de amenaza de aborto, si se comparan los resultados obtenidos en cuanto a la continuación del embarazo con los que son de esperarse cuando se recurre sólo al reposo y sedantes (59.3% según los autores y 22 a 58.8% según otros autores citados en el texto). La capacidad de substitución progestacional del compuesto empleado pareció también ser evidente en los casos de aborto habitual en que se demostró insuficiencia lútea sin otros factores asociados.

5. En los casos tratados no se observó correlación entre los síntomas de amenaza de aborto y el resultado final en cuanto a la continuación del embarazo.

6. Se hacen consideraciones sobre el valor pronóstico de las determinaciones de la excreción de hormonas coriales y de los datos del urocitograma.

7. En ninguno de los 21 niños nacidos en esta serie de casos, en que sus madres fueron tratadas con dosis de 5 a 20 mg. de MAP durante 3 a 15 semanas, se observaron signos de virilización.

Los autores agradecen a Farmitalia. S. A., el haber proporcionado el progestágeno empleado y haber subsidiado esta investigación.

REFERENCIAS

1. Alvarez-Bravo, A., González Ramos, M. y Dosal de la Vega, M. y Ray, J.: *El urocitograma en la amenaza de aborto.* Est. sobre Esterilidad, *8:* 122, 1957.
2. Alvarez-Bravo, A.: *The medical problems of abortion. Proceedings of the V World Congress of Gynecology and Obstetrics.* Sydney, Australia, September, 1967.
3. Blanda, F.: *Esperienze cliniche con il 6-alfa-metil, 17-alfa-idrossiprogesterone-acetato, nella terapia della minaccia d'aborto.* Riv. d'Ostet. e Ginec. Pratica, *43:* 1, 1961.
4. Castelazo Ayala, L.: *Valor comparativo del dietilestilbestrol y la progesterona a dosis altas en el tratamiento de la amenaza de aborto.* Ginec. Obstet. Mex., *8:* 167, 1953.
5. Colvin, E. D., Bartholomew, R. A., Grimes, W. H. y Fish, J. S.: *Salvage possibilities in the treatment of abortion.* Am. J. Obstet. & Gynec., *59:* 1208, 1950.
6. Eaastman, N. E.: *Habitual abortion.* En: *Progress in Gynecology.* Ed. por Meigs y Sturgis. New York, Grune & Stratton, 1946.
7. Fuchs, F.: *Causes of spontaneous abortions: endocrine deficiencies. Proceedings of the V World Congress of Gynecology and Obstetrics.* Sydney, Australia, September, 1967.
8. Goisis, M. y Cavalli, P.: *Ricerche clinico-sperimentali di un nuovo progestativo: il 6-alfa-metil, 17-alfa idrossiprogesterone acetato.* Minerva Gin., *11:* 431, 1960.
9. Goldzieher, J. y Benigno, B. B.: *The treatment of threatened and recurrent abortion: A critical review.* Am. J. Obstet. & Gynec., *75:* 1202, 1958.
10. Goldzieher, J.: *Double-blind trial of a progestin in habitual abortion.* J. Am. Med. Ass., *188:* 651, 1964.
11. Jayle, M. F., Scholler, R., Veyrin-Forrer, F. y Mege, F.: *Clinical importance of oestrogen and pregnandiol estimations in pathological pregnancies.* European Rev. of Endocrinol, *1:* 87, 1964.
12. Jones, G. y Delfs, E.: *Endocrine patterns in term pregnancy following abortion.* J. Am. Med. Ass., *146:* 1212, 1951.
13. Klopper, A. y MacNaughton, M.: *Hormones in recurrent abortion.* J. Obstet. & Gynaec. Brit. Comm., *72:* 1022, 1965.
14. Lutwak-Mann, C. y Adams, C. E.: *Carbonic anhydrase in the female reproductive tract.* J. Endocrinol. *15:* 43, 1957.
15. Moller, K. J. A., Wagner, G. y Fuchs, F.: *Inability of progestagens to delay abortion induced with hypertonic saline.* Am. J. Obstet. & Gynec., *90:* 694, 1964.
16. Moller, K. J. A. y Fuchs, F.: *Double-blind controlled trial of 6-methyl, 17-acetoxyprogesterone in threatened abortion.* J. Obstet. & Gynaec. Brit. Comm., *72:* 1042, 1965.
17. Osmond-Clarke, F. y Murray, M.: *Vaginal citology and recurrent abortions.* Brit. Med. J., *2:* 1172, 1963.
18. Pincus, G.: Editorial: *An oral contraceptive.* Lancet, *1:* 844, 1958.
19. Pundel, J. P. y Van Meensel, F.: *Gestation et cytologie vaginale.* París, Masson et Cie, 1951.
20. Rodrigues do Lago, G.: *O uso dos progestínicos na prática clínica.* Anais Brasileiros de Ginec., *55:* 6, 1963.
21. Sala, G., Baldratti, G. y Arcari, G.: *Acttivita biologiche di un nuovo steroide ad azione progestativa.* Atti Soc. Lombarda Sci. Med. Biol., *2:* 13, 1958.
22. Sala, G., Camerino, B. y Cavallero, C.: *Progestational activity of 6-alfa-methyl, 17-alfa-hydroxiprogesterone acetate.* Acta Endocrinol., *29:* 508, 1958.
23. Shearman, R. y Garrett, W.: *Double-blind study of effect of 17-hydroxyprogesterone caproate on abortion rate.* Brit. Med. J., *1:* 292, 1966.
24. Soares Filho, A. y Bociks, J.: *Progestatini e altri composti nel trattamento dell'aborto.* Minerva Gin., *15:* 836, 1963.
25. Tronconi, G.: *Osservazioni a distanza dei prodotti de donne trattati con progestative durante la gestazione.* Minerva Gin., *15:* 135, 1963.