

DIEZ AÑOS DE INVESTIGACION CON ESTEROIDES REGULADORES DE LA FERTILIDAD¹

DR. JORGE MARTÍNEZ-MANAUTOU²

EN EL AÑO DE 1958 se formó en México un grupo de entusiastas investigadores con el interés común de lograr un conocimiento más profundo en el campo de la reproducción humana.

Al presentar este trabajo de ingreso a la Academia Nacional de Medicina, expondré un resumen de los logros obtenidos hasta la fecha, en los que se incluyen contribuciones ya conocidas, algunos trabajos no publicados y los actuales proyectos de investigación en desarrollo con el uso de esteroides reguladores de la fertilidad.

Desde su iniciación, los estudios encaminados a obtener un compuesto capaz de inhibir la ovulación para regular la fertilidad en la especie humana, se dirigieron en forma casi exclusiva a los progestágenos, y si al mismo tiempo se usaron cantidades variables de estrógenos, fue con el fin de evitar las hemorragias transhormonales frecuentes con el uso de progestágenos solos o porque éstos contenían algunos microgramos de

estrógenos adquiridos por contaminación en el proceso de síntesis.

En vista de la insuficiente y discrepante información existente sobre el valor antiovulatorio de los estrógenos, decidimos en 1958 iniciar un estudio para aclarar algunas de las múltiples dudas al respecto.¹

Los compuestos en investigación se administraron del 5º al 24º día del ciclo. En todos los casos se recogió la orina de 24 horas para determinar la excreción del pregnandiól urinario el 20º día del ciclo de tratamiento y se tomó biopsia endometrial el 25º del ciclo.

Los estrógenos estudiados en un total de 128 casos fueron los siguientes: 3-metil éter del etinil estradiól, etinil estradiól, estradiól, estriól, premarin y estilbestrol.

De los resultados obtenidos se concluyó que la actividad antiovulatoria de los estrógenos sintéticos, principalmente del etinil estradiól y su 3-metil éter, es mayor que la de los compuestos llamados "naturales" (Tabla 1). Los fármacos sintéticos fueron también más constantes en lo que respecta a su relación entre actividad estrogénica y actividad antiovulatoria (Tabla 2).

¹ Trabajo de ingreso a la Academia Nacional de Medicina, presentado en la sesión ordinaria del 13 de noviembre de 1968.

² Académico numerario. Departamento de Investigación Científica, Instituto Mexicano del Seguro Social.

TABLA 1
ACTIVIDAD ANTIOVULATORIA DE VARIOS ESTROGENOS

Compuesto	Dosis	Casos	Ciclos	Ciclos ovulatorios
Etinil estradiol	20 mcg	10	20	2
Etinil estradiol	50 mcg	20	44	1*
3 metil éter del etinil estradiol	20 mcg	10	20	2
3 metil éter del etinil estradiol	80 mcg	18	60	1
Estradiol	1 mg	4	11	5
Estradiol	2 mg	10	18	7
Estradiol	5 mg	10	24	3
Estradiol	5 mg	5	7	6
Premarin	1.25 mg	10	18	12
Premarin	3.75 mg	15	17	1
Estilbestrol	5 mg	6	12	1
TOTAL:		118	251	41

* En una paciente se observó endometrio secretor en el 12° ciclo.

TABLA 2
COMPARACION ENTRE ACTIVIDADES ESTROGENICA
Y ANTIOVULATORIA

Compuesto	Dosis	Actividad estrogénica	Actividad Antiovulatoria
Etinil estradiol	20 mcg	++	++
Etinil estradiol	50 mcg	++++	+++
3 metil éter del etinil estradiol	20 mcg	++	++
3 metil éter del etinil estradiol	80 mcg	++++	+++
Estradiol	1 mg	+	+
Estradiol	2 mg	+++++	+
Estradiol	5 mg	++++	++
Estrilol	5 mg	++	O
Premarin	1.25 mg	+++	O—+
Premarin	3.75 mg	++++	+++
Estilbestrol	5 mg	++++	+++

El resultado de esta investigación fue el nacimiento de la terapia conocida en todo el mundo como secuencial y en la que se usa el etinil estradiol o el 3-metil éter del etinil estradiol como inhibidor de la ovulación.²

El paso lógico a seguir en nuestros estudios fue el de precisar la capacidad de un progestágeno libre de adición o contaminación estrogénica para regular la fertilidad en humanos. Lo primero

fue seleccionar el compuesto. En la primera etapa estudiamos una serie de fármacos derivados de la 17 α -acetoxiprogesterona resultantes de la introducción de dobles ligaduras en las posiciones 1 ó 6 (Δ^1 y Δ^6) y la adición de grupos metilo o cloro en posición alfa en el carbono número 6. Varios de estos compuestos particularmente el Δ^6 -6 cloro, 17 α -acetoxiprogesterona presentan un elevado orden de eficacia a juzgar por

la respuesta del endometrio humano.³⁻⁵

La actividad endometrial de estos compuestos estudiada en un total de 104 ciclos menstruales en mujeres menopáusicas previamente tratadas con estrógenos, estuvo de acuerdo con la observada en la prueba de McPhail (Tabla 3).

El compuesto más potente fue el acetato de clormadinona (Δ^6 -6 cloro, 17 α -acetoxiprogesterona), el cual produjo un endometrio similar al de otras acetoxiprogesteronas previamente estudiadas, y caracterizado por un desarrollo proporcionado de las glándulas endometriales, la secreción glandular y el estroma. De acuerdo con el efecto en el endometrio humano, este compuesto

presentó una actividad de 2 a 5 veces mayor que el del más potente de los progestágenos orales conocidos. Este fue el fármaco que seleccionamos para los estudios que realizamos hasta la fecha.

Se han expuesto varias teorías para explicar el aumento en la actividad progestacional al sustituirse la posición alfa en el carbono número 6. David y colaboradores⁶ sugieren que el grupo 6 α bloquea la actividad de 6 β hidroxilación del hígado que pueda ser parte del proceso de inactivación hepática. Barnes y colaboradores,⁷ piensan que la mayor actividad de los compuestos sustituidos en 6 puede depender de cambios en la absorción intestinal del progestágeno y quizá del metabolismo in-

TABLA 3

ACTIVIDAD ENDOMETRIAL DEL ACETATO DE CLORMADINONA

Caso Nº	Régimen terapéutico		Endometrio			
	Estrógeno (Mg \times días)	Progestágeno (Mg \times días)	Tortuosidad	Secreción	Edema del estroma	Cambios pseudode- ciduals
1	3ME 0.12 \times 25	0.5 \times 14	±	±	O	±
2	3ME 0.12 \times 25	0.5 \times 14	±	±	O	±
3	3ME 0.12 \times 25	1 \times 10	+ +		+	+ + +
4	3ME 0.12 \times 25	1 \times 10	+ + +	+ + +	+	+
5	3ME 0.12 \times 25	1 \times 14	+ +	+ + + +	+	+
6	3ME 0.12 \times 25	1 \times 14	+	+	+ +	+ + + +
7	3ME 0.12 \times 25	1 \times 14	+ +	+ +	+ + + +	+ +
8	3ME 0.12 \times 2	1 \times 14	±	+	+ + + +	+ + + +
9	PREM. 3.75 \times 20	1 \times 10	±	±	+	+
10	PREM. 3.75 \times 20	1 \times 10	+	+	+ +	+ +
11	PREM. 3.75 \times 20	1 \times 10	+	±	+	+ +
12	PREM. 3.75 \times 20	1 \times 10	+	+	+	+
13	PREM. 3.75 \times 20	1 \times 10	+	+ +	+	+ +
14	3ME 0.12 \times 25	2 \times 14	+ + +	+ + +	+ + + +	+ + +
15	3ME 0.12 \times 25	2 \times 14	+ +	+ +	+ + +	+ + + +
16	3ME 0.12 \times 25	2 \times 14	+ +	+ + +	+ + + +	+ + +
17	PREM. 3.75 \times 20	2 \times 10	+ + +	+ + +	+ +	±
18	PREM. 3.75 \times 20	2 \times 10	+ + +	+ + +	+ +	±
19	PREM. 3.75 \times 20	2 \times 10	+ +	±	+ +	±
20	PREM. 3.75 \times 20	2 \times 10	+ +	+ + +	+ +	+ + +
21	PREM. 3.75 \times 20	2 \times 10	+ +	+ + +	+ +	±
22	PREM. 3.75 \times 20	2 \times 10	+ +	+ + +	+ +	+ + + +
23	PREM. 3.75 \times 20	2 \times 10	+ +	+ + +	+ +	+ + +
24	PREM. 3.75 \times 20	2 \times 10	+ +	+ + +	±	±

termedio. La posibilidad de un factor estérico se basa en el hecho de que la sustitución en el carbono número 6 aumenta la potencia del esteroide cuando éste se administra por vía oral, pero no cuando se aplica parenteralmente.

Mc Ginty⁸ observó también que los compuestos que presentan un grupo 6α o 6β -metilo tienen la misma actividad cuando se administran por la vía parenteral, mientras que los compuestos que tienen un grupo 6α son más activos que sus análogos 6β cuando se administran por la vía oral.

Con el propósito de conocer la relación que guardan los estrógenos y progestágenos en su efecto sobre el endometrio y precisar la actividad antiestrogénica del 6-cloro 6-dehidro, 17 α -acetoxiprogesterona, conocido con el nombre genérico de acetato de clormadinona, se estudiaron dos grupos de mujeres.⁹

Grupo 1. A 5 mujeres con ciclos menstruales normales se les administraron 2 mg de acetato de clormadinona y 0.06 mg de mestranol diariamente durante 20 días a partir del día 5^o del ciclo.

Grupo 2. A 8 mujeres con ciclos menstruales normales se les administraron 2 mg de acetato de clormadinona y 0.08 mg de mestranol, diariamente durante 20 días a partir del día 10^o del ciclo.

Al terminar cada curso de tratamiento se tomó una biopsia de endometrio.

No se observaron diferencias significativas en la morfología endometrial entre mujeres de los grupos 1 y 2; por consiguiente parece ser que el efecto antiestrogénico de 2 mg del acetato

de clormadinona fue capaz de contrarrestar el efecto de la dosis dos veces mayor del estrógeno administrado a las mujeres del Grupo 1.

Sin embargo, los estudios autorradiográficos de síntesis de DNA "in vitro" en endometrios de mujeres en tratamiento con 0.5 mg de acetato de clormadinona administrado en forma interrumpida, muestran que la síntesis de DNA por las células endometriales durante la fase proliferativa es normal, lo que sugiere que la producción endógena de estrógenos se conserva dentro de los límites necesarios para estimular el crecimiento endometrial y en consecuencia que las dosis bajas del acetato de clormadinona no tienen efecto antiestrogénico¹⁰ a nivel del endometrio (Tabla 4).

Al continuar nuestros estudios sobre el efecto de los progestágenos, observamos que con 2 mg de acetato de clormadinona se inhibía la ovulación, pero que este efecto no se lograba en forma consistente con dosis del esteroide suficiente para producir cambios secretores en el endometrio, previamente tratado con estrógenos. Estos hallazgos nos sugirieron la posibilidad de lograr un efecto anticonceptivo localizado al útero a través de modificaciones del endometrio o del moco cervical, sin suprimir el ciclo hipotálamo-hipófisis-ovario, y que esta separación de actividades pudiera aumentarse disminuyendo la dosis del progestágeno.¹¹

De acuerdo con lo anterior, hace cuatro años se inició en el Centro de Investigación sobre Fertilidad y Esterilidad de la Ciudad de México y en el Hospital de la Mujer, un estudio con

TABLA 4

ESTUDIO AUTORADIOGRÁFICO "IN VITRO" DEL ENDOMETRIO EN MUJERES TRATADAS CON 0.5 MG DE ACETATO DE CLORMADINONA

Índice TH3 %	Grupo problema Células marcadas en 200	Promedio	Índice TH3 %	Grupo testigo Células marcadas en 200	Promedio
0.5	1		1.0	2	
3.5	7		3.5	7	
10.5	21		12.5	25	
15.5	31		18.0	36	
19.5	39		21.0	42	
22.5	45		23.0	46	
24.5	49		26.0	52	
28.0	56		30.5	61	
31.0	62		32.0	64	
32.0	64		33.5	67	
TOTAL:	375	18.75	...	402	20.75

el propósito de establecer la eficacia anticonceptiva del acetato de clormadinona y de la noretindrona libre de estrógenos, administrados diariamente en forma continua.

1. *Acetato de clormadinona* (Tabla 5).

De este compuesto se estudiaron cuatro dosis diferentes:

250 mcg. Esta dosis se administró a 274 mujeres durante 2168 ciclos. Se observaron 2 embarazos, lo que da una frecuencia de 12 por 100 años-mujer. Se observó sangrado intermenstrual en 11.4 por ciento de los ciclos y la longitud de ellos fue de 25 a 35 días en 70 por ciento y mayor de 60 días en 1.4 por ciento.

300 mcg. Esta dosis fue administrada a 210 mujeres durante 1789 ciclos, observándose 12 embarazos, siendo la frecuencia de 8 por 100 años-mujer. Se presentó sangrado intermenstrual en 14 por ciento de los ciclos. La longitud

de los ciclos menstruales fue de 25 a 35 días en el 70 por ciento y mayor de 60 días en 2.4 por ciento. La imagen endometrial mostró un patrón secretor normal en 51.5 por ciento de un total de 140 biopsias tomadas; en 15.8 por ciento fue secretor irregular y en 10.6 por ciento el endometrio mostró signos de inactividad.

400 mcg. Esta dosis fue estudiada en 245 mujeres durante 2400 ciclos. Se presentaron 8 embarazos, siendo la frecuencia de 4 por 100 años-mujer. Se observó sangrado intermenstrual en 10.3 por ciento de los ciclos.

La longitud de los ciclos menstruales fue de 25 a 35 días en 70 por ciento y mayor de 60 días en 1.7 por ciento. De 153 biopsias de endometrio tomadas, 37.2 por ciento fueron secretores irregulares, 10.6 por ciento irregulares, 2.6 por ciento inactivos y 7.8 por ciento proliferativos.

500 mcg. Esta dosis resultó muy eficaz, ya que en un total de 1769 mu-

TABLA 5
TERAPIA ANTICONCEPTIVA CON MICRODOSIS DE ACETATO
DE CLORMADINONA

	<i>Mcg</i>	250	300	400	500
Número de mujeres		274	210	245	1769
Número de ciclos		2168	1789	2400	28158
Embarazos		22	12	8	95
Por omisión del tratamiento		16	1	6	70
Por falla del método		6	12	2	25
Eficacia clínica (Índice de Pearl)		12	8	4	4.0
Porcentaje de sangrado en el total de ciclos estudiados		11.4	14.0	10.3	12.0

LONGITUD DE LOS CICLOS MENSTRUALES

	<i>Mcg</i>	250	300	400	500
	(%)		(%)	(%)	(%)
21 a 24		13.5	13.2	12.7	12.6
25 a 35		69.8	70.4	70.4	65.2
36 a 59		15.3	14.0	15.2	20.0
60		1.4	2.4	1.7	2.2

eres estudiadas durante 28158 ciclos de tratamiento, sólo se observaron 25 embarazos que pudieran considerarse como fracasos del método, lo cual da una frecuencia de embarazos de 1 por cien años-mujer de uso, de acuerdo con el índice de Pearl. Es conveniente anotar que aproximadamente 30 por ciento de las mujeres en tratamiento omitieron una o más tabletas y como consecuencia de estas omisiones se presentaron 70 embarazos adicionales (Tabla 6).

TABLA 6
TERAPIA ANTICONCEPTIVA
CONTINUA CON 0.5 MG. DE
ACETATO DE CLORMADINONA

Número de mujeres	1 769
Número de ciclos	28 158
Embarazos por falla del método	25
Tasa de embarazos (Índice de Pearl)	1.0
Porcentaje de sangrado intermenstrual en el total de ciclos	12.0

En 32 mujeres que se embarazaron por omisión del tratamiento, la administración del acetato de clormadinona se continuó durante las primeras semanas de la gestación, mientras se precisaba la causa de la amenorrea. En 26 casos el embarazo siguió una evolución normal y los partos fueron a término y espontáneos y en 6 se presentaron abortos de causa no determinada durante el primer trimestre. Dieciocho de los productos fueron del sexo masculino y 8 del sexo femenino. Al examen clínico cuidadoso de estos niños no se observaron anomalías congénitas ni signos de virilización, a excepción de una niña que presentó estrabismo y otra, aumento de la distancia anovulvar (Tabla 7).

En 14 mujeres que se embarazaron después de suspender el tratamiento, 13 partos fueron a término y 1 se terminó por aborto. De los trece productos nacidos vivos, 9 fueron del sexo masculino

TABLA 7
 TERAPIA ANTICONCEPTIVA
 CONTINUA CON 500 MCG
 DE ACETATO DE
 CLORMADINONA

<i>Sexo de los productos de mujeres embarazadas durante tratamiento</i>	
N° de embarazos	32
Nacidos vivos	26
Abortos*	6
<i>Sexo:</i>	
Masculino	18
Femenino	8
Anormalidad de los productos	Estrabismo Aumento de la distancia ano-vulvar

* Se desconoce si fueron espontáneos o inducidos, así como el sexo de los productos.

y 4 del femenino. No se observó ninguna anomalía en estos niños.

El patrón cíclico menstrual no parece modificarse mayormente durante el tratamiento con el acetato de clormadinona a la dosis de 0.5 mg, ya que el intervalo entre los sangrados menstruales fue de 21 a 24 días en 12.8 por ciento de los ciclos, de 25 a 35 días en el 65.3 por ciento, de 36 a 59 días en 19.7 por ciento y únicamente en 2.2 por ciento se observaron períodos de amenorrea mayores de 60 días, sin que la ausencia de sangrado menstrual haya sido permanente en ningún caso. (Tabla 8.) Este patrón menstrual es muy semejante al descrito por Vollman¹² en 21 499 ciclos menstruales de 592 mujeres fértiles no tratadas, en el cual 66.1 por ciento de los ciclos tuvieron una longitud de 25 a 31 días, presentándose ciclos de 28 días únicamente en 13 por ciento. Asimismo, Haman¹³ observó una frecuencia de 77 por ciento de ciclos de

25 a 31 días de duración en 2 460 ciclos estudiados en 150 mujeres.

La duración del sangrado menstrual fluctuó entre 1 y 10 días con un promedio de 5 días en el 25 por ciento de los ciclos durante las primeras cuatro semanas de tratamiento. Posteriormente

TABLA 8
 TERAPIA ANTICONCEPTIVA
 CONTINUA CON 500 MCG DE
 ACETATO DE CLORMADINONA
 LONGITUD DEL CICLO
 MENSTRUAL

Días	Ciclos	Porcentaje
21 a 24	3597	12.8
25 a 35	18374	65.3
36 a 59	5559	19.7
60 +	628	2.2
TOTAL	28158	100.0

se hizo más regular y después de 24 a 52 semanas la distribución fue similar a la observada previamente al tratamiento.

La cantidad del sangrado menstrual fue en la mayor parte de los casos semejante a la que era característica para cada mujer antes de iniciar el tratamiento. Sólo en 19 de los 1 769 casos el sangrado menstrual fue prolongado y abundante, haciendo necesaria la suspensión del tratamiento.

Mecanismo de acción. El efecto del compuesto sobre el endometrio se investigó mediante la obtención de 200 biopsias tomadas durante los primeros 24 meses de tratamiento aproximadamente el día 25° del ciclo, las cuales se procesaron en forma adecuada para estudio histológico.

En 44.5 por ciento de las biopsias de endometrio estudiadas, se observó una imagen secretora normal, en 30.5 por ciento secretora irregular, en 18.5 por ciento irregular, en 1 por ciento inactiva y en 5.5 por ciento proliferativa. (Tabla 9.)

TABLA 9
BIOPSIAS DE ENDOMETRIO

	Número	Porcentaje
Secretor normal	89	44.5
Secretor irregular	61	30.5
Irregular	37	18.5
Inactivo	2	1.0
Proliferativo	11	5.5
TOTAL	200	100.0

La ultraestructura del endometrio de mujeres tratadas durante varios meses con 0.5 mg. de acetato de clormadinona en forma continua, es semejante a la que se observa en el endometrio de mu-

caron estudios de moco cervical del primero al tercer ciclo de tratamiento, observándose aumento de viscosidad, disminución de la filantez e inhibición de la cristalización. De las 115 pruebas post-coito practicadas, únicamente en 5 por ciento se observó penetración y migración espermática adecuada, en 15 por ciento sólo se observaron de 1 a 5 espermatozoides por campo con buena movilidad y en el 80 por ciento restante o bien no se observaron espermatozoides en el moco cervical, o cuando estaban presentes no presentaban movimientos de traslación.¹⁴ (Cuadro 10.)

Gutiérrez Nájjar y colaboradores¹⁵ investigaron la recuperación de espermatozoides de las trompas de Falopio después del coito en dos grupos de mujeres, uno control y otro en tratamiento con 0.5 mg. de acetato de clormadinona.

En el grupo control de 15 mujeres se

TABLA 10
RESULTADO DE LAS PRUEBAS POSTCOITO (SIMS-HUHNER)

Días del ciclo	Negativo	Malo	Regular	Bueno	Total	%
8 a 10	6	21	2	1	30	26.1
11 a 13	3	19	7	3	32	27.8
14 a 16	6	37	8	2	53	46.1
TOTAL	15	77	17	6	115	
%	13.0	67.0	14.8	6.2		100.0

jeres no tratadas excepto por el hecho de que en los endometrios secretores examinados no se observó el sistema canalicular intranucleolar descrito por Clyman.

En un grupo de 115 mujeres que recibían tratamiento continuo con 0.5 mg. de acetato de clormadinona se practi-

recuperaron espermatozoides en 14 casos (93 por ciento), en tanto que en el grupo en tratamiento sólo se recuperaron en 2 de 24 casos (8 por ciento), lo cual indica una interferencia con la migración espermática a nivel cérvico-uterino. (Tabla 11).

El efecto de este método anticoncep-

TABLA 11

RECUPERACION
DE ESPERMATOZOIDES EN LAS
TROMPAS DE FALOPIO

	Nº de casos	Espermatozoides	
		Presen-tes	Ausen-tes
Grupo control	15	14 (93.3)	1 (6.7)
Acetato de Clor- madinona 0.5 mg. al día	24	2 (8.3)	22 (91.7)
TOTAL	39	16	23

tivo sobre la ovulación, se investigó mediante estudios culdoscópicos practicados durante la última parte del ciclo menstrual para determinar de esta manera la frecuencia de aparición de cuerpos lúteos en estas mujeres.¹⁶ En el 74 por ciento de 50 casos estudiados se hizo el diagnóstico endoscópico de presencia de cuerpo lúteo, el cual fue confirmado mediante el estudio histológico, en 12 de 18 casos en que se practicó una biopsia ovárica, lo cual vino a ratificar que el mecanismo de acción primordial de este método anti-conceptivo es la inhibición de la ovulación. (Tabla 12.)

Después de 8 horas de la administración endovenosa de acetato de clormadinona tritiada a 5 mujeres a las que se iba a practicar histerectomía total por fibroleiomiomas, se encontró que en todas ellas el compuesto se depositó principalmente en el tejido celular subcutáneo. La mayor proporción del material radiactivo depositado en el tracto genital femenino se encontró en los tejidos productores de moco.¹⁷

TABLA 12

ESTUDIOS CULDOSCOPICOS

	Nº de casos	Porcentaje
Cuerpo lúteo activo	37	74.0
Ovarios inactivos	6	12.0
Actividad folicular	3	6.0
Quiestes ováricos	3	6.0
Cuerpo lúteo antiguo	1	2.0
TOTAL	50	100.0

BIOPSIAS DE OVARIO

Cuerpo lúteo activo	12	66.8
Tejido ovárico sin cuerpo lúteo	3	16.6
Quieste tecaluteínico	2	11.1
Cuerpo lúteo en in- volución	1	5.5
TOTAL	18	100.0

El hallazgo de cantidades importantes de acetato de clormadinona en el tejido celular subcutáneo nos llevó a estudiar la administración oral de 250 mcg. cada doce horas, con el propósito de lograr un efecto más uniforme del compuesto.

Hasta el presente, hemos estudiado 62 mujeres durante 247 ciclos de tratamiento. No ha ocurrido ningún embarazo y el porcentaje de sangrado intermenstrual ha disminuido ligeramente en comparación con la administración de 500 mcg. del mismo compuesto en dosis única.

Con el propósito de conocer el efecto de la administración continua del acetato de clormadinona en microdosis por períodos prolongados, se seleccionó un grupo de 100 mujeres en las que se hicieron biometría hemática, glucosa y urea sanguíneas, examen general de orina, yodo proteico y pruebas de fun-

cionamiento hepático, sin observarse alteraciones en estas constantes fisiológicas durante periodos variables de 2 a 24 meses de tratamiento.

No se encontró evidencia de aumento en la frecuencia de neoplasias cérvico-uterinas en el grupo de 1769 mujeres incluidas en este estudio, de acuerdo con los resultados de 2 849 citologías cérvico-uterinas practicadas

hipogastrio, dismenorrea y náuseas. Otros efectos indeseables como cloasma, acné, aumento o disminución del peso corporal, mastalgia y leucorrea se presentaron con una frecuencia menor a 1 por ciento. (Tabla 14.)

Estos resultados deben valorarse cuidadosamente ya que en un estudio llevado a cabo con placebo¹⁸ en un grupo de 108 mujeres durante 245 meses, se

TABLA 13
TERAPIA ANTICONCEPTIVA CONTINUA CON 500 MCG DE ACETATO DE CLORMADINONA
CITOLOGIA CERVICO-UTERINA EN 1769 MUJERES (PAPANICOLAOU)

Ciclo	I	II	III	IV	V	Total
Control	1015	148	4	0	3	1170
2 a 12	738	261	2	0	0	1001
13 a 24	311	108	4	0	3	426
25 a 36	153	62	1	1	0	217
37 a 50	20	15	0	0	0	35
TOTAL	2237	594	11	1	6	2849

antes y durante el tratamiento anti-conceptivo. (Tabla 13.)

El efecto hormonal indeseable de mayor importancia fue el sangrado intermenstrual, el cual se presentó con una frecuencia aproximada del 20 por ciento durante los primeros ciclos de tratamiento para disminuir progresivamente en los meses subsecuentes hasta llegar al 10 por ciento después de 24 meses de terapia.

Los síntomas subjetivos como cefalea, nerviosismo y mareos, tuvieron una frecuencia de 14.4, 12.5 y 4 por cada cien mujeres, respectivamente. En una menor proporción de casos, las enfermas manifestaron dolor y distensión en

TABLA 14
TERAPIA ANTICONCEPTIVA CONTINUA CON 500 MCG DE ACETATO DE CLORMADINONA
FRECUENCIA DE EFECTOS COLATERALES
(POR CADA 100 MUJERES)

Cefalea	14.4
Nerviosismo	12.5
Dolor y distensión hipogástrica	11.0
Dismenorrea	9.9
Mareos	4.0
Cloasma	2.0
Náusea	2.0
Leucorrea	2.0
Aumento de peso	1.3
Acné	1.0
Disminución de peso	1.0
Mastalgia	1.0
Número de mujeres tratadas	1769

observó una frecuencia similar de síntomas subjetivos como cefalea, disminución de la libido, nerviosismo, y aun sangrado intermenstrual en el 7.4 por ciento de los meses estudiados. (Tabla 15).

2. *Noretindrona*. (Tabla 16)

De este compuesto se estudiaron tres dosis diferentes:

200 mcg. Esta dosis fue estudiada en 296 mujeres durante 2 192 ciclos. Se observaron 17 embarazos siendo la frecuencia de 9.3 por cien años-mujer.

En 75 por ciento de los ciclos se presentó sangrado intermenstrual y la longitud de los ciclos menstruales fue de 25 a 35 días en 80.5 por ciento.

Se tomaron 167 biopsias de endometrio, 48.6 por ciento de los cuales fueron secretores normales, 25.8 por ciento secretores irregulares, 6.5 por ciento irregulares, 4.7 por ciento inactivos y 14.4 por ciento proliferativos.

250 mcg. Esta dosis fue estudiada en 306 mujeres durante 1 290 ciclos. Se presentaron 5 embarazos, siendo la frecuencia de 4.6 por cien años-mujer. En 15.8 por ciento de los ciclos se pre-

TABLA 15
FRECUENCIA DE EFECTOS COLATERALES CON "PLACEBO ANTICONCEPTIVO" EN 67 MUJERES DURANTE 156 MESES DE ADMINISTRACION

	Número de meses	%	Número de mujeres	%
Disminución de la libido	51	33.0	32	47.8
Cefalea	30	19.2	25	37.3
Dolor y distensión hipogástrica	24	15.4	19	28.4
Mareos	18	11.5	15	22.4
Dismenorrea	18	11.5	11	16.4
Dolor lumbar	14	9.0	14	20.9
Aumento de la libido	13	8.3	9	13.4
Sangrado intermenstrual	12	8.1	12	16.6
Náusea	11	7.1	13	9.4
Nerviosismo	7	4.5	4	6.0
Dolor abdominal	3	0.2	2	3.0
Somnolencia	3	0.2	1	1.5
Astenia	2	0.1	2	3.0
Anorexia	2	0.1	2	3.0
Aumento de peso	2	0.1	2	3.0
Mastalgia	2	0.1	2	3.0
Insomnio	2	0.1	1	1.5
Aumento del apetito	2	0.1	2	3.0
Aumento del hirsutismo	2	0.1	1	1.5
Disminución del tamaño de los senos	1	0.06	1	1.5
Visión borrosa	1	0.06	1	1.5
Acné	1	0.06	1	1.5
Dolor en piernas	1	0.06	1	1.5
Dispareunia	1	0.06	1	1.5
Parestesias	1	0.06	1	1.5
Palpitaciones	1	0.06	1	1.5
Pirosis	1	0.06	1	1.5
Dolor en venas varicosas	1	0.06	1	1.5

TABLA 16

TERAPIA ANTICONCEPTIVA CON MICRODOSIS DE NORETINDRONA

	<i>mcg</i>	200	250	300
Número de mujeres		296	306	426
Número de ciclos		2192	1290	2992
Embarazos		17	5	11
Por omisión del tratamiento			3	8
Por falla del método			2	3
Eficacia clínica (Índice de Pearl)		9.3	4.6	4.4
Porcentaje de sangrado en el total de ciclos estudiados		7.5	15.8	12.7

LONGITUD DE LOS CICLOS MENSTRUALES

<i>Días</i>	<i>mcg</i>	200 (%)	250 (%)	300 (%)
21 a 24		8.1	13.7	11.4
25 a 35		80.5	65.8	66.8
36 a 59		11.4	18.0	19.0
60 +			2.5	2.8

sentó sangrado intermenstrual y la longitud del ciclo menstrual fue de 25 a 35 días en 65.8 por ciento de los ciclos y en 2.5 por ciento los ciclos tuvieron una longitud mayor de 60 días.

Se tomaron 80 biopsias de endometrio, 30 por ciento de los cuales fueron secretores normales, 36.3 por ciento secretores irregulares, 11.2 por ciento irregulares, 17.5 por ciento inactivos y 5 por ciento proliferativos.

300 *mcg*. Esta dosis fue estudiada en 426 mujeres durante 2 992 ciclos; se presentaron 11 embarazos, siendo, por consiguiente, la frecuencia de 4.4 por cien años-mujer. En 12.7 por ciento de los ciclos se presentó sangrado intermenstrual, la longitud de los ciclos menstruales fue de 25 a 35 días en 66.8 por ciento de los ciclos y únicamente en 2.8 por ciento la longitud fue mayor de 60 días.

Se tomaron 195 biopsias de endometrio de los cuales 25.7 por ciento fueron secretores normales, 34.9 por ciento secretores irregulares, 17.4 por ciento irregulares, 14.4 por ciento inactivos y 7.6 por ciento proliferativos.

COMENTARIOS

Pincus¹⁹ en 1958 demostró la eficacia anticonceptiva de las combinaciones de estrógenos y progestágenos, las que vinieron a constituir la primera generación de métodos hormonales anticonceptivos.

A partir de entonces, dos nuevas contribuciones han aparecido derivadas de diez años de investigación con esteroides reguladores de la fertilidad, llevadas a cabo por nuestro grupo de investigación en México.

La primera fue la demostración de

la capacidad de los estrógenos para inhibir la ovulación, lo que originó una nueva forma de terapia conocida en la literatura médica actualmente como terapia secuencial o segunda generación de métodos hormonales reguladores de la fertilidad.

La segunda contribución fue el descubrimiento del efecto anticonceptivo del acetato de clormadinona, progestágeno libre de estrógenos, administrado en forma ininterrumpida y en microdosis. Este método conocido ya como la tercera generación de anticonceptivos hormonales presenta la peculiaridad de lograr su efecto sin inhibir la ovulación en la mayoría de los casos, en contraste con las dos primeras generaciones de métodos hormonales en las que su mecanismo de acción básica es la inhibición de la ovulación.

El mecanismo de acción del método con microdosis de acetato de clormadinona no ha sido precisado en forma definitiva; sin embargo, los resultados obtenidos a la fecha sugieren que las modificaciones a nivel del moco cervical constituyen el mecanismo o uno de los mecanismos de acción de este fármaco.

Recientemente se han iniciado estudios para precisar los cambios bioquímicos del moco cervical así como para conocer posibles alteraciones en la capacitación y transporte de los espermatozoides en pacientes tratadas con este nuevo método.

REFERENCIAS

1. Martínez Manautou, J.: *Antioviulatory activity of several synthetic and natu-*

- ral estrogens.* Ovulation Philadelphia, J. B. Lippincott Co., 1966, p. 243.
2. Goldzieher, J. W., Martínez-Manautou, J., Livingston, N. B., Moses, L. E. y Rice-Wray, E.: *The use of sequential estrogen and progesterin to inhibit fertility.* Western J. Surg. Obstet. & Gynecol., 71: 187, 1963.
3. Bowers, A., Cuéllar Ibáñez, L. y Ringold, H. J.: *Synthesis of halogenated steroid hormones: 6 α -Fluoro 17 α -acetoxyprogesterone and some unsaturated analogs, a new class of highly active progestational hormones.* J. Am. Chem. Soc. 18: 5991, 1959.
4. Ringold, H. J., Pérez Ruelas, J., Batres, E., y Djerassi, C.: *6-Methyl derivatives of 17 α -acetoxyprogesterone and of Reichstein's substance.* S. J. Am. Soc. 18: 3712, 1959.
5. Ringold, H. J., Batres, E., Bowers, A., Edwards, J., y Zderic, J.: *6-Halo gestational agents.* J. Am. Chem. Soc. 81: 3485, 1959.
6. David A., Hartley, F., Millson, D. R., y Petrow, V.: *Preparation and progestational activity of some alkylated ethisterones.* J. Pharm. & Pharmacol. 9: 929, 1957.
7. Barnes, L. E., Schmidt, F. L., y Dulin, W. E.: *Progestational activity of 6 α -methyl-17 α -acetoxyprogesterone.* Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 100: 820, 1959.
8. Mc Ginty, D. A.: Comunicación personal.
9. Rudel, H. W., Maqueo, M., y Martínez-Manautou, J.: *Correlation between the state of growth of the human endometrium and its response to a synthetic progestagen (chlormadinone).* J. Reprod. Fert. 8: 305, 1964.
10. Márquez Monter, H., Funes, C. F., Aznar, R., Giner Velázquez, J., y Martínez Manautou, J.: *In vitro autoradiographic study of the endometrium from women treated with low dose of chlormadinone acetate for contraception.* Am. J. Obst. & Gynec. 102: 896, 1968.
11. Martínez Manautou, J., Cortés, V., Giner, J., Aznar, R., Casasola, J. y Rudel, H. W.: *Low dose of progestogen as an approach to fertility control.* Fert. and Ster. 17: 49, 1966.
12. Vollman, R. F.: Citado en: *Science and the safe period.* Ed. Carl. G. Hartman, Londres, Bailliere, Tindall and Cox, Ltd. 1962, p. 128.
13. Haman, J. O.: *The length of the menstrual cycle. A study of 150 normal women.* Amer J. Obst. & Gynec. 43: 870, 1942.

14. Giner Velázquez, J., Casasola, J., Rojas, B. y Martínez Manautou, J.: *Bloqueo de la penetración espermática administrando acetato de chlormadinona a dosis bajas*. Memorias del VI Congreso Panamericano de Endocrinología, Octubre 10-15, 1965. México, D. F.
15. Gutiérrez Nájjar, A., Giner Velázquez, J., y Martínez Manautou, J.: *The role of cervical mucus in contraception with continuous chlormadinone acetate method*. Presentado en: Sixth Annual Meeting of the American Association of Planned Parenthood Physicians. April 16-17, 1968. San Antonio, Texas.
16. Gutiérrez Nájjar, A., Márquez Monter, H., Cortés Gallegos, V., Giner Velázquez, J., y Martínez Manautou, J.: *Corpus luteum presence of as evidence of ovulation in women treated with low dose of chlormadinone acetate*. Am. J. Obst. Gynec. 102: 1018, 1968.
17. Gallegos, A., González Diddi, M., y Martínez Manautou, J.: *Localización anatómica de chlormadinona 3H en el tracto reproductor femenino*. Presentado en el simposium sobre Retex, Syntex, Agosto 3, 1968.
18. Aznar Ramos, R., Giner Velázquez, J., Lara Ricalde, R. y Martínez Manautou, J.: *Incidence of side effects with "contraceptive placebo"*. Presentado en: 16th Annual Meeting of the Pacific Coast Fertility Society, Palm Springs, Cal., Nov. 1968.
19. Pincus, G., Rock, J., García, C. R., Rice-Wray, E., Paniagua, M. y Rodríguez, I.: *Fertility control with oral medications*. Am. J. Obst. & Gynecol. 71: 1333, 1958.

COMENTARIO OFICIAL

DR. LUIS CASTELAZO-AYALA¹

Pocos tópicos han concentrado tanto la atención del mundo científico y aún del profano en los últimos años como el de la regulación de la fertilidad a través de agentes farmacológicos. Intereses de toda índole se han asomado en grado variable al curso del problema y esperan —unos con sensata paciencia, con tensa avidez otros y muchos con anhelos que colindan con la desesperación— que la ciencia resuelva espectacularmente los más de los problemas que contactan con la reproducción humana, que son vastísimos y de naturaleza muy disímbola. Todo género de credos religiosos, posturas filosóficas, movimientos sociales, doctrinas económicas, actitudes científicas, etc., han intervenido en discusiones sobre el tema. Casi podría afirmarse que no existen personas o núcleos de individuos en medios alfabetiza-

dos que en un momento dado no se hayan sentido llamados a tomar parte en deliberaciones y aún a convertirse en propagandistas de tal o cual criterio, casi todos cobijados bajo el manto falso o genuino, de redentores de la humanidad. Las confusiones creadas por las naturales complejidades de la cuestión —que afecta por igual al reducido núcleo familiar a través del concepto de "paternidad responsable" que a las grandes masas humanas bajo el rubro de "explosión demográfica", con una gama inmensa de intermedios— se han visto enormemente acrecentadas por los poderosos intereses comerciales que tanto estimulan como envilecen, encumbran como corrompen, construyen como degradan... Ningún problema médico de la historia había movido nunca tantos y tan dispersos intereses, positivos y negativos.

Por todo ello resulta edificante encontrar de tanto en tanto, investigadores genuinos que acometen la aclaración de las incógni-

¹ Académico numerario. Hospital de Gineco-Obstetricia No. Uno, Instituto Mexicano del Seguro Social.

14. Giner Velázquez, J., Casasola, J., Rojas, B. y Martínez Manautou, J.: *Bloqueo de la penetración espermática administrando acetato de chlormadinona a dosis bajas*. Memorias del VI Congreso Panamericano de Endocrinología, Octubre 10-15, 1965. México, D. F.
15. Gutiérrez Nájjar, A., Giner Velázquez, J., y Martínez Manautou, J.: *The role of cervical mucus in contraception with continuous chlormadinone acetate method*. Presentado en: Sixth Annual Meeting of the American Association of Planned Parenthood Physicians. April 16-17, 1968. San Antonio, Texas.
16. Gutiérrez Nájjar, A., Márquez Monter, H., Cortés Gallegos, V., Giner Velázquez, J., y Martínez Manautou, J.: *Corpus luteum presence of as evidence of ovulation in women treated with low dose of chlormadinone acetate*. Am. J. Obst. Gynec. 102: 1018, 1968.
17. Gallegos, A., González Diddi, M., y Martínez Manautou, J.: *Localización anatómica de chlormadinona 3H en el tracto reproductor femenino*. Presentado en el simposium sobre Retex, Syntex, Agosto 3, 1968.
18. Aznar Ramos, R., Giner Velázquez, J., Lara Ricalde, R. y Martínez Manautou, J.: *Incidence of side effects with "contraceptive placebo"*. Presentado en: 16th Annual Meeting of the Pacific Coast Fertility Society, Palm Springs, Cal., Nov. 1968.
19. Pincus, G., Rock, J., García, C. R., Rice-Wray, E., Paniagua, M. y Rodríguez, I.: *Fertility control with oral medications*. Am. J. Obst. & Gynecol. 71: 1333, 1958.

COMENTARIO OFICIAL

DR. LUIS CASTELAZO-AYALA¹

Pocos tópicos han concentrado tanto la atención del mundo científico y aún del profano en los últimos años como el de la regulación de la fertilidad a través de agentes farmacológicos. Intereses de toda índole se han asomado en grado variable al curso del problema y esperan —unos con sensata paciencia, con tensa avidez otros y muchos con anhelos que colindan con la desesperación— que la ciencia resuelva espectacularmente los más de los problemas que contactan con la reproducción humana, que son vastísimos y de naturaleza muy disímbola. Todo género de credos religiosos, posturas filosóficas, movimientos sociales, doctrinas económicas, actitudes científicas, etc., han intervenido en discusiones sobre el tema. Casi podría afirmarse que no existen personas o núcleos de individuos en medios alfabetiza-

dos que en un momento dado no se hayan sentido llamados a tomar parte en deliberaciones y aún a convertirse en propagandistas de tal o cual criterio, casi todos cobijados bajo el manto falso o genuino, de redentores de la humanidad. Las confusiones creadas por las naturales complejidades de la cuestión —que afecta por igual al reducido núcleo familiar a través del concepto de "paternidad responsable" que a las grandes masas humanas bajo el rubro de "explosión demográfica", con una gama inmensa de intermedios— se han visto enormemente acrecentadas por los poderosos intereses comerciales que tanto estimulan como envilecen, encumbran como corrompen, construyen como degradan... Ningún problema médico de la historia había movido nunca tantos y tan dispersos intereses, positivos y negativos.

Por todo ello resulta edificante encontrar de tanto en tanto, investigadores genuinos que acometen la aclaración de las incógni-

¹ Académico numerario. Hospital de Gineco-Obstetricia No. Uno, Instituto Mexicano del Seguro Social.

tas y dan soltura a su creatividad remontando complejidades, venciendo obstáculos y alcanzando metas positivas sin contaminar su línea de conducta. Es el caso de Jorge Martínez Manautou en su proceso inquisitivo sobre esteroides reguladores de la fertilidad. Convicciones personales profundas, del todo respetables, hacen desvuelta y natural su actividad científica a los ojos de todos, participen o no de su criterio en aspectos religiosos, sociales, institucionales, etc., y le han permitido moverse y progresar con seriedad gallarda en un ambiente sembrado de prejuicios y reticencias. Por ello y por el valor de su aportaciones científicas alenté y suscribí la proposición para su ingreso a la Academia y me consideré honrado al recibir la invitación para comentar su trabajo inicial, a pesar de que no siempre hayamos coincidido en puntos de vista que hacen contacto con sus investigaciones.

Por razón natural hemos seguido siempre con interés y muy de cerca los trabajos de los principales grupos de investigadores en reproducción, a partir de Pincus, entre ellos el de Martínez Manautou. Aunque el empleo de esteroides ováricos en terapéutica ginecológica —tal como la inhibición de la ovulación con estrógenos para el tratamiento de la dismenorrea y la supresión temporal del ciclo para el de la endometriosis— precedió a su aplicación para controlar la fertilidad, fue en realidad la aparición de los progestágenos de síntesis, vinculados estructuralmente a la progesterona y a la testosterona, lo que inició su empleo como anticonceptivos, solos o asociados a estrógenos. El autor ha sabido extraer con verdadera habilidad en su presentación, de entre miles de publicaciones provenientes de todo el mundo que inundan la literatura científica de los últimos diez años, las referencias que marcan con precisión las etapas históricas de la anticoncepción hormonal.

Destacan la afirmación de los estrógenos aislados como supresores de la ovulación y, en ese mismo campo, la definición de importantes puntos hasta entonces confusos en relación al valor comparativo de los diferen-

tes estrógenos en sus efectos antiovlutorios y en su actividad estrogénica misma, lo cual permitió al grupo de investigadores del autor, seleccionar el mejor estrógeno (mestranol) en sus más eficientes dosis (80 mcg.) y establecer la terapia secuencial adicionándole progestágenos en la segunda mitad del ciclo para hacer su acción más fisiológica. Este método alcanzó divulgación y prestigio mundiales y aún a la fecha sigue siendo uno de los más empleados.

Más adelante Martínez Manautou y sus colaboradores contribuyen a precisar el valor antiestrogénico de un progestágeno de altas cualidades farmacológicas, el acetato de clormadinona, mediante un gran número de ensayos preliminares.

La aportación más importante del autor y su grupo ha consistido en concebir la acción de dosis pequeñas de acetato de clormadnoma que carecen de actividad antiestrogénica y antiovlutoria substanciales y que tienen efecto anticonceptivo que en sus manos ha dado brillantes resultados. Prácticamente no mostraron efectos secundarios indeseables, las alteraciones del ciclo y de la menstruación fueron mínimas y el sangrado intermenstrual fue apenas superior al que presentó un grupo estitgo de pacientes a las que se administró el placebo. Invitaríamos a estos investigadores a precisar mejor la relación entre las omisiones en tomar el medicamento que tuvieron algunas enfermas y la producción de embarazos, lo cual permitirá conocer con más exactitud la efectividad anticonceptiva y los riesgos de la omisión.

La experimentación realizada, si bien no ha sido capaz de conocer con precisión el mecanismo de acción de las "microdosis" de clormadinona, ha logrado excluir hipótesis desfavorables al demostrar que no hay alteraciones substanciales del endometrio ni al estudio microscópico común ni en el de su ultraestructura y que no se modifican las constantes biológicas generales ni aumenta el cáncer genital ni las malformaciones congénitas en productos concebidos durante o después de la administración del fármaco. Las modificaciones del moco cervical y la concentración de la substancia en tejidos de

producción mucoide parecen atribuir su acción anticonceptiva a una barrera físico-química que encontrarían los espermatozoides a su paso por el canal cervical. Pero, cómo explicar que no ocurra el embarazo en los casos en que los espermatozoides sí pasan el canal y ¿qué significado tiene la ausencia del sistema canalicular intranuclear de Clyman? Por otra parte, qué grado de aceptación tienen en la práctica las variaciones del ciclo genital por parte de las pacientes?

Estas y otras cuestiones numerosas quedan planteadas a las investigaciones cuyo curso está siguiendo Martínez Manautou y que esperan aún el espaldarazo de la confirmación y aceptación universales que estamos seguros alcanzarán. De ser esto cierto, tal vez podría pasarse en una etapa posterior al

implante subcutáneo de la clormadinona, que tendría grandes ventajas sobre la píldora diaria si se logra obtener de él una concentración uniforme y útil de la substancia.

Réstanos tan solo destacar la disciplina y el rigorismo científico con que hemos visto siempre que el Dr. Martínez Manautou conduce sus investigaciones y el excelente concepto de trabajo de grupo que ha sabido cultivar entre sus colaboradores. Su actividad impulsora y creativa ha de llevarlo lejos, si persiste, en el camino de la ciencia.

La Academia de Medicina lo recibe en su seno con la más firme convicción de que continuará aportando al mundo, desde este recinto, su permanente esfuerzo por la investigación como un medio para el bienestar y progreso de la humanidad. Le expresamos, por ello, nuestra más cordial felicitación.
