



Hace 55 años

Uso terapéutico de las asociaciones hormonales en Ginecología*

Por los Dres. ALFONSO ÁLVAREZ BRAVO,** LUIS CASTELAZO AYALA***
y MARTÍN GIMÉNEZ MIRANDA****

Es sorprendente la evolución que ha sufrido la Endocrinología en los últimos treinta años. Dentro de esta evolución llama la atención el progreso alcanzado en la terapéutica hormonal en general. La comunicación de BROWN-SÉQUARD a la Sociedad de Biología en 1889 abre la era endocrinológica y proclama principios que más tarde habrían de justificar la administración de extractos orgánicos en terapéutica, es decir la organoterapia. El mejor conocimiento de la fisiología endocrina, el aislamiento de las hormonas y más tarde su síntesis, forman las bases para el uso racional de las hormonas en terapéutica. En el campo de la Ginecología Endocrina (7), los trabajos de HITSCHMAN y ADLER en 1908 y los de SCHROEDER, demostraron de manera indudable la existencia de cambios periódicos cíclicos del endometrio y la experimentación en animales a principios del siglo XX dio luz sin igual a este problema gracias a los trabajos de FRAENKEL en 1903, los experimentos de transplatación ovárica de MARSHALL, JOLLY KNAUER y HALBAN; la demostración de los cambios

cíclicos endometriales antes mencionada, los estudios de la función del cuerpo amarillo de FRAENKEL, LEO LOEB y HALBAN; la obtención de huevos humanos de las trompas debida a ALLEN, PRATT y NEWELL; la correlación de los ciclos endometrial y ovárico demostrada por SCHROEDER; los estudios de LOEB, MARSHALL, STOCKARD y PAPANICOLAU, EVANS y LONG y otros, acerca del ciclo estral de los animales inferiores; el descubrimiento de la hormona gonadotropina de la antehipófisis por EVANS y LONG; el descubrimiento y el aislamiento de las hormonas estrógenas iniciados por FRANK EDGAR ALLEN, DOISY y BUTENANDT; el descubrimiento de la progesterona del cuerpo amarillo por CORNER y ALLEN y HISAW, y los estudios de HEAPE, VAN HERWERDEN, CORNER, ALLEN y HARTMAN sobre el ciclo menstrual de los monos; las numerosas investigaciones de ZONDEK y ASCHHEIM, ISCOBESCO, KAUFMAN, KUZROK, FIROR y GEILING, MARKEE, BARTHELMEZ, ANCEL y BOUIN y otros tantos que es imposible enumerar. Todos estos estudios así como las investigaciones más modernas han permitido conocer el ciclo menstrual de la mujer, así como el papel que en él juegan las glándulas endócrinas. Como consecuencia de ello y gracias a la síntesis de las hormonas que permite obtenerlas en el comercio en las cantidades necesarias y a precio razonable, ha sufrido un gran impulso la terapéutica hormonal de los padecimientos ginecoendócrinos. Hasta hace muy poco tiempo se han utilizado de preferencia las hormonas aisladas, de acuerdo con los principios de la fisiología del ciclo menstrual, procurando remedar lo que normalmente ocurre en el funcionamiento del eje hipófisis-ovario, con el fin de orientar sus funciones en el sentido que se considera necesario. Se ha buscado así el efecto de las hormonas sobre sus efectores, de acuerdo con sus acciones similares, colaterales u opuestas a los fenómenos fisiopatológicos que ocurren en cada caso determinado.

* TEMA OFICIAL, que presenta la Asociación Mexicana de Ginecología y Obstetricia a la V Reunión Nacional de Ginecología y Obstetricia, San Luis Potosí, SLP. Septiembre 16, 1950.

** Jefe del Servicio de Ginecología del Hospital Español de México. Profesor de Clínica Quirúrgica Abdominal en la Facultad Nacional de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México.

*** Médico de la Maternidad del Instituto Mexicano del Seguro Social. Profesor de Obstetricia Teórica en la Facultad Nacional de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México.

**** Médico del Servicio de Ginecología del Hospital Central Militar. Profesor Asociado de Clínica Ginecológica en la Escuela Médico Militar.

Recientemente ha tomado incremento el uso de las asociaciones hormonales en Ginecología. Al decir esto, nos estamos refiriendo, preferentemente, a la administración conjunta de preparados hormonales con objeto de obtener efectos especiales.

Las asociaciones hormonales que con este criterio se utilizan en terapéutica, tienen los siguientes objetos:

1. Potenciar la acción de una hormona, permitiendo obtener mayores efectos con menor dosis.
2. Obtener efectos sinérgicos por medio de hormonas de acciones análogas.
3. Obtener efectos sinérgicos sobre el efector por medio de hormonas con acciones distintas, que se complementan.
4. Favorecer un efecto determinado que es semejante en las hormonas que entran en la asociación, disminuyendo o neutralizando otros efectos secundarios no deseables.
5. Disminuir o neutralizar efectos secundarios inconvenientes de la hormona cuya acción terapéutica principal se busca.

Las asociaciones hormonales que con estos fines terapéuticos se han propuesto en la actualidad, son las siguientes:

1. Asociación de hormonas gonadotrópicas.
2. Asociación de estrógenos y progesterona.
3. Asociación de estrógenos y testosterona.
4. Asociación de progesterona y testosterona.
5. Asociación de estrógenos, progesterona y testosterona.
6. Otras asociaciones hormonales más recientemente planteadas y por tanto menos bien conocidas, como son las asociaciones de estrógenos o progesterona o testosterona con desoxicorticosterona o con cortisona.

ASOCIACIÓN DE HORMONAS GONADOTROPAS

Han sido muy numerosas las experiencias realizadas con gonadotropinas de origen humano y animal para intentar corregir diferentes anormalidades endócrinas en la mujer. Los productos hasta ahora disponibles para la aplicación terapéutica son:

- a) Extractos de Lóbulo Anterior de Hipófisis de origen animal, los cuales contienen tan pequeñas cantidades

de gonadotropinas que no son prácticamente utilizables por sí solos en la terapéutica endócrina;

- b) Gonadotropina Sérica extraída de la sangre de yegua embarazada y cuyo efecto es básicamente folículo-estimulante y
- c) Gonadotropina Coriónica obtenida de la orina de mujer embarazada y cuyo efecto es lúteo-estimulante.

En forma racional, estos productos deben ser sólo utilizados en presencia de cuadros de insuficiencia ovárica por estimulación deficiente de la hipófisis; tales son la amenorrea primitiva o secundaria con insuficiencia secundaria parcial o total del ovario, otros trastornos mensuales (polimenorrea, oligomenorrea) con insuficiencia ovárica parcial y los ciclos monofásicos (sangrado cíclico anovulatorio y hemorragia uterina funcional).

Diversos inconvenientes han limitado considerablemente en nuestros días las indicaciones de la terapéutica gonadotrópica: a) en primer término los resultados observados en la práctica distan mucho de corresponder a los que racionalmente debieran obtenerse; las respuestas son muy inconstantes y con gran frecuencia la incidencia de éxitos es prácticamente nula, sobre todo tratándose de alteraciones del ritmo menstrual; b) la impureza de los productos hasta ahora obtenidos y el origen animal de algunos de ellos dan lugar a la formación de antihormonas (61) que limitan la duración de los tratamientos a tiempos habitualmente insuficientes para obtener respuestas adecuadas; el uso indiscriminado de estos productos puede ocasionar reacciones indeseables y disminuir el efecto en sucesivas administraciones (13).

En la actualidad se considera que muy poco o nada puede esperarse de la terapéutica gonadotrópica en el tratamiento de los trastornos menstruales y de la hemorragia uterina funcional. El único aspecto en el que algunos autores continúan utilizándola es con objeto de inducir la ovulación, durante los ciclos en que se aplique, en los casos de mujeres estériles con ciclos anovulatorios. Aún esta indicación es de resultados muy inconstantes y cuenta con numerosos detractores.

COMBINACIONES GONADOTRÓPICAS

I. *Extracto Hipofisiario con Gonadotropina Coriónica.* Se sabe que la administración aislada de gonadotropina coriónica humana es ineficaz para determinar el desarrollo

folicular y la ovulación en la mujer. Por otra parte, los extractos totales de hipófisis empleados habitualmente, tanto de origen humano como de origen animal, son también incapaces de hacer aparecer tales fenómenos, probablemente por la pequeña cantidad de factor folículo-estimulante que contienen. EVANS (30) y LEONARD (62) en 1932 encontraron que la administración conjunta de extracto de hipófisis animal con gonadotropina coriónica aumentaba considerablemente la potencia hormonal de esta última y, además, le confería un poder folículo-estimulante bien apreciable. DE FREMERY (19) no logró producir esa potencialización de la gonadotropina coriónica utilizando extractos de hipófisis humanas, lo cual hace suponer que la hipófisis de ciertos animales posee un factor potencializante del que carece la pituitaria humana. El efecto potencializador de esta asociación ha sido plenamente comprobado por MAZER y RAVETZ (65) y por GREENBLATT (29).

MAZER y RAVETZ (65) emplearon, en experiencias con mujeres, la asociación conocida con el nombre de *Synapoidin*, que contiene 15 Unidades Sinérgicas rata por c.c. Una US es la cantidad mínima capaz de aumentar 500% el peso de los ovarios de ratas infantiles cuando se administra en seis dosis repartidas durante tres días. El contenido de hipófisis de una US es una trigésima quinta parte del que, administrada aisladamente, sería capaz de producir el mismo efecto sobre los ovarios de ratas infantiles, y el contenido de gonadotropina coriónica de una US es una septuagésima quinta parte del que, si se diera sola, produciría cambios semejantes en el mismo animal.

La administración de 60 a 315 US en 19 mujeres que por otros motivos debían ser operadas, produjo en todas la aparición de varios folículos hemorrágicos y cuerpos amarillos; tres de ellas mostraban sus ovarios demasiado desarrollados (8 a 10 cm de largo) y el útero con caracteres semejantes a los del embarazo temprano. En una niña de doce años, 125 US no produjeron cambios apreciables, y en otra de la misma edad, 250 US administradas en cinco días produjeron la aparición de varios folículos hemorrágicos. De 23 mujeres con amenorrea de larga duración, 4 no respondieron al tratamiento y las restantes tuvieron menstruaciones pero sólo dos continuaron menstruando espontáneamente durante varios meses. Ocho pacientes estériles con ciclo anovulatorio fueron tratadas y dos de ellas se embarazaron.

Diversas experiencias demuestran que cuando la asociación mencionada produce una sobreestimulación

ovárica, ésta es transitoria y la recuperación es rápida y completa (44).

Las dosis apropiadas no han sido aún bien establecidas. Pueden darse 30 US en días alternos durante un mes o 15 US diarias durante 10 días en las mujeres amenorreicas (70). Para inducir la ovulación pueden usarse 7.5 US por vía intramuscular diariamente durante los seis días precedentes a la fecha teórica de ovulación.

Mayores investigaciones son necesarias para precisar la utilidad terapéutica real de esta combinación, cuyo empleo sería particularmente prometedor para las mujeres estériles con ciclos monofásicos. MAZER e ISRAEL (66) trataron con ella a 40 mujeres de este tipo administrándola durante la primera mitad del ciclo a lo largo de tres ciclos: 16 de ellas se embarazaron en corto tiempo. DAVIS (18) opina que indudablemente es el mejor tratamiento en tales casos (50% de éxito) y NOVAK (70) piensa que es el tratamiento más racional y se muestra satisfecho de sus resultados. GREENHILL (37), en cambio, menciona malos resultados.

II. *Gonadotropinas Séricas y Coriónicas Asociadas*. La terapia gonadotrópica cíclica 1-2 de HAMBLEN (41) es bien conocida. En tanto que este autor reporta un porcentaje apreciable de éxitos en la inducción del estallido folicular, otros obtienen resultados pobres.

El empleo simultáneo de ambas hormonas parece conferirles cierto poder potencializante que, sin embargo, no es aceptado por todos. Casos indudables existen de que la respuesta ovárica a esta asociación es mucho mayor a la obtenida con una sola de las dos hormonas (66). MAZER afirma que el efecto de la gonadotropina sérica se ve particularmente aumentado.

III. *Gonadotropina Sérica y Extractos Hipofisarios*. Según GEIST y colaboradores (25), que emplearon esta combinación en nueve pacientes, los efectos son similares a los obtenidos con los dos factores aislados.

IV. *Gonadotropina Coriónica y Luteotrofina*. FRIED y RAKOFF (24) han empleado esta asociación en inyecciones que contienen 2,000 UI de gonadotropina coriónica y 200 UI de prolactina y que se administran cada tercer día durante la fase secretora del ciclo, demostrando un notable efecto estimulante sobre el cuerpo amarillo que no se lograría con las mismas dosis por separado. Proponen su empleo para los casos de esterilidad, trastornos menstruales y aborto habitual en los que existe insuficiencia del cuerpo lúteo.

ASOCIACIÓN DE ESTRÓGENOS Y PROGESTERONA

La utilización terapéutica de los estrógenos y la progesterona debe normarse en principios de fisiología y fisiopatología endocrinas, en la actualidad perfectamente definidos y que a continuación sintetizamos:

- a) Durante el ciclo genital normal de la mujer el cuerpo lúteo secreta cantidades crecientes primero y rápidamente decrecientes después de estrógenos y de progesterona. En toda la fase posovulatoria del ciclo, por tanto, actúan ambas hormonas simultánea y sinérgicamente y sus curvas de concentración corren sensiblemente paralelas.
- b) Puesto que las dos hormonas tienen la misma fuente de producción, en la privación hormonal que directa o indirectamente determina el sangrado menstrual participan ambas. Tanto la administración de las dos hormonas simultáneamente cuanto la de cualquiera de ellas por separado en cantidades que correspondan a las producidas por el cuerpo amarillo en su etapa de mayor actividad, son capaces de retrasar la menstruación un tiempo variable.
- c) Actuando sobre un endometrio atrófico, los estrógenos determinan su proliferación. Llegado el desarrollo a cierto límite, la supresión total o cuando menos una disminución de más de 50% en la concentración estrogénica, determina un sangrado de endometrio proliferativo, no secretor.

Por esta razón, la administración de estrógenos durante la amenorrea funcional va seguida de sangrado dos a ocho días después de suspender la medicación.

- d) Si en un endometrio atrófico se administra progesterona, cualesquiera que sean las dosis, no se observa ningún efecto sobre el mismo. En cambio, cuando el endometrio ha tenido cierto grado de proliferación por acción estrogénica normal o subnormal; la progesterona determina cambios secretores y su supresión causa la desintegración y sangrado del endometrio dos a ocho días después de suspendida.
- e) La acción prolongada y continua de los estrógenos sobre el endometrio produce sangrado endometrial durante su administración. Tal es el mecanismo de la hemorragia uterina funcional. Por esta razón, se admite universalmente que la administración de estrógenos en la mujer debe ser siempre cíclica.

- f) Dosis adecuadas de estrógenos administradas durante la hemorragia uterina funcional producen habitualmente la supresión del sangrado al determinar el crecimiento uniforme del endometrio, la proliferación del estroma y la oclusión y desarrollo vasculares.
- g) Dosis adecuadas de progesterona en los casos de hemorragia uterina funcional disminuyen o detienen el sangrado porque el endometrio sufre transformaciones secretoras. Al suspender la progesterona reaparece el sangrado en los días siguientes, ya que se elimina el endometrio secretor por privación hormonal.

INDICACIONES, DOSIS Y TÉCNICAS

I. Amenorrea funcional

La asociación estrógenos-progesterona puede utilizarse como prueba diagnóstica para excluir el origen uterino de la amenorrea. La existencia de un endometrio potencialmente funcional puede demostrarse por la sola administración de estrógenos (2 miligramos diarios de dietilestilbestrol durante 21 días, 2.5 miligramos diarios de sulfato de estrona 20 días, 1.66 miligramos de benzoato de estradiol cada tercer día durante 20 días (87) o administrando sólo progesterona en caso de que la biopsia del endometrio o la citología vaginal muestren un discreto grado de actividad estrogénica (10 o 20 mg diarios de progesterona hipodérmica durante 4 días). En ambos casos el endometrio normal produce sangrado después de dos a diez días de suspendido el medicamento. La normalidad del endometrio podría demostrarse también por la asociación de los dos métodos señalados, aplicados sucesivamente o dando la progesterona en los últimos cuatro días de la serie estrogénica, pero esto no reporta ninguna ventaja desde el punto de vista diagnóstico.

ZONDEK y col. (92) demostraron, desde 1940, que no es necesario que la proliferación endometrial sea completa para que la progesterona produzca sangrado después de suspendida, y ZONDEK (93) en 1942 logró concentrar en dos inyecciones aplicadas en días sucesivos la cantidad de estrógenos-progesterona mínima necesaria para modificar el endometrio suficientemente para que haya sangrado dos a seis días después de la segunda inyección, siempre que la amenorrea sea de menos de dos años. En cada inyección se aplican 2.5 mg de benzoato de estradiol y 12.5 mg de

progesterona. FINKLER (22) y otros han corroborado los hallazgos de ZONDEK, aun en pacientes con amenorreas más largas. Desde el punto de vista diagnóstico que analizamos, puede utilizarse con gran ventaja la prueba de UONDEK. En amenorreas de más de dos años conviene, sin embargo, dar un curso de estrógenos de 20 días con progesterona los últimos cuatro días.

La asociación estrógenos-progesterona puede usarse, además, en el tratamiento de la amenorrea de origen ovárico e hipofisiario. Cuando el trastorno está causado por una Insuficiencia Estrogénica Parcial (amenorrea ovárica de primer grado), lo cual ocurre en la gran mayoría de los casos, la asociación hormonal se emplea según diversas técnicas:

- a) Estrógenos durante 20 a 24 días y progesterona a partir del décimo quinto hasta el vigésimo cuarto al trigésimo días (41). Como estrógenos pueden emplearse dietilestilbestrol (1 a 2 mg diarios), sulfato de estrona (1.25 a 2.5 mg diarios), etinilestradiol (0.30 mg diarios) o mezcla de estrógenos naturales (1 a 3 mg diarios). La progesterona se usa a razón de 10 a 20 mg diarios por vía hipodérmica o bien 30 a 40 mg diarios de anhidrohidroxiprogesterona por vía oral. Este tratamiento tiene la ventaja de que se adapta, por su duración y por la disposición que se da a los esteroides en las diferentes etapas de la serie, al ciclo genital normal. Al simular un ciclo ovárico normal no sólo se somete al endometrio a una acción que corresponde a su funcionamiento normal sino también contribuye, por su efecto sobre el ovario y la hipófisis, a normalizar las funciones de ambos en lo individual y en su mutua interrelación. La repetición del curso esteroide durante tres o cuatro ciclos menstruales, a menudo permite el restablecimiento de la función ovárica normal y puede, inclusive, comprobarse la ovulación en ciclos posteriores al tratamiento.
 - b) Con base en la simulación de que el ciclo en este tipo de amenorreas no implica la administración tan prolongada de estrógenos como en las técnicas recién descritas, ya que el ovario produce cierta cantidad de estrógenos, BICKERS (9) administra la asociación estrógenos-progesterona durante diez días de cada ciclo. Utiliza exclusivamente la vía oral y productos naturales por considerar que éstos tienen un efecto mejor y una toxicidad mínima para el organismo.
- La forma usual de dar progesterona por vía oral era administrando anhidrohidroxiprogesterona, pero BICKERS (9) y GREENBLATT y colaboradores (31) han demostrado que la progesterona pura es activa por vía gástrica y que 10 mg de progesterona inyectada, tienen el mismo efecto que 80 mg por vía oral. Por esta razón se utilizan tabletas que contienen 1 mg de mezcla de estrógenos naturales y 30 mg de progesterona cristalizada pura, a razón de tres tabletas diarias durante diez días. A partir del sangrado inducido por el primer curso, que aparece dos a seis días después de terminado éste, se administran las mismas dosis del décimo quinto al vigésimo quinto días durante tres ciclos. Al terminar éstas y suspender el tratamiento, menos de 50% de las pacientes continúan con ciclos espontáneos normales. MULLIGAN y col. (68) utilizando la misma técnica obtienen iguales resultados inmediatos y tardíos que con ciclos esteroides completos.
- c) BARFIELD y GREENBLATT (8) y SOULE (85) han empleado el mismo tratamiento oral, pero reduciendo a cinco días su administración. Obtienen la producción de sangrado consecutivo en 94.1 y 79.3% de los casos, respectivamente. Aun cuando esta técnica es buena para inducir sangrados cíclicos, sus efectos tardíos no pueden hacer esperar el restablecimiento de ciclos normales. Los autores citados en primer término admiten que no es capaz de sustituir a los ciclos esteroides completos en los casos de insuficiencia estrogénica del ovario.
 - d) La prueba de ZONDEK mencionada en el diagnóstico de exclusión de la amenorrea uterina puede ser utilizada como tratamiento de la amenorrea si ésta es menor de dos años: en 67% de 17 casos del autor y 80.6% de 31 casos de FINKLER (22) se produjo sangrado 2 a 6 días después de la segunda inyección. El mismo ZONDEK y ROZIN (94) en 1948 emplearon una sola inyección de 5 mg de estrona con 50 mg de progesterona en el tratamiento de la amenorrea primaria (5 casos, 8 ciclos) y secundaria (29 casos, 43 ciclos), obteniendo sangrado en 7 y 40 ocasiones, respectivamente; el restablecimiento del sangrado cíclico espontáneo se obtuvo en 5 de los 29 casos de amenorrea secundaria. BÉCLÈRE (11) menciona un caso de amenorrea primaria, mujer de 25 años, que cedió definitivamente con una inyección de 5 mg

de benzoato de estrona y 10 mg de progesterona, repetida durante varios meses.

En la amenorrea ovárica por Insuficiencia Estrogénica Total (amenorrea de segundo grado) ningún tratamiento es capaz de devolver al ovario su función. Las pacientes sólo recibirán tratamiento cuando muestren intolerancia psíquica a su amenorrea. Tales casos constituyen una buena indicación para el empleo de las técnicas de ZONDEK y de ZONDEK y ROZIN con objeto de producir sangrados cíclicos a intervalos variables, por medio de una terapéutica muy cómoda.

La amenorrea hipofisiaria es poco susceptible a los tratamientos de combinaciones esteroides. BUXTON (12), sin embargo, propone ciclos esteroides completos (5 mg diarios de estilbestrol durante 20 días y 10 mg de progesterona por vía hipodérmica o 50 mg diarios de anhidrohidroxiprogesterona por vía oral del 15° al 25° día) que se repiten durante tres o cuatro series. En todo caso, si éste y los demás tratamientos hormonales o radioterápicos fracasan para corregir la afección y la mujer manifiesta intolerancia psíquica, pueden también inducirse sangrados con los métodos cortos ya descritos.

2. Otros trastornos menstruales

La polimenorrea y la oligomenorrea traducen grados progresivos de insuficiencia ovárica primitiva o secundaria y, por tanto, son tributarias de los mismos conceptos expresados a propósito de la amenorrea. Las combinaciones esteroides tienen sobre estos trastornos los mismos efectos ya señalados (9). La hipo e hipermenorrea funcionales revisten mecanismos de producción más complejos y a menudo su causa no puede ser precisada. La hipermenorrea puede ser indicación de tratamientos con estrógenos-progesterona que ocasionalmente darán buen resultado. La hipermenorrea puede a veces ser tratada por tales combinaciones según conceptos que expresaremos en seguida.

3. Hemorragia uterina funcional

Afirman GREENBLATT y BARFIELD (35), que las hormonas esteroides tienen indicaciones precisas en esta afección, dependientes del tipo de endometrio que la acompaña:

- a) Estrógenos si el endometrio es estrogénico persistente o si hay hiperplasia glandular quística,
- b) Progesterona si es prostestacional incompleto o de tipo mixto y

- c) Andrógenos si el sangrado está asociado con miomas, adenomiosis o endometriosis. Emplean una combinación de los tres esteroides con la que obtienen magníficos resultados y a la que nos referiremos en un capítulo posterior.

Independientemente de los recursos que se empleen para detener el sangrado (legrado, estrógenos, progesterona, andrógenos o la combinación de las tres hormonas), la terapéutica más racional para normalizar los ciclos menstruales y restablecer el equilibrio hipófisis-ovario es el empleo de ciclos esteroides artificiales. "La terapia con estrógenos y progesterona corrige la quebrantada reciprocidad entre los ovarios; la pituitaria y el endometrio, restablece el metabolismo esteroide normal, regula el ciclo menstrual y permite el retorno de la función ovárica normal compatible con la fertilidad" (HAMBLIN [42]).

Suprimido el sangrado, deben darse dosis hemostáticas de estrógenos durante 20 a 24 días (3 a 6 mg diarios de dietilstilbestrol, 3.75 a 7.5 mg diarios de sulfato de estrona) que producen la rápida epitelización endometrial, inhiben la producción de hormona folículo-estimulante y ponen en reposo al ovario. Principiando el décimo primero o décimo quinto día de tal curso, se administra progesterona hasta el vigésimo a vigésimo cuarto día a razón de 5 a 10 mg diarios por vía hipodérmica, o bien por vía oral con dosis diarias de 40 a 80 mg de progesterona, o 10 a 30 mg de anhidrohidroxiprogesterona. Este curso esteroide se repite con dosis semejantes o menores durante tres ciclos, al cabo de los cuales se suspende. Las biopsias endometriales posteriores comprobarán el restablecimiento del ciclo ovárico normal. Si fuera necesario, los ciclos esteroides pueden administrarse por más tiempo.

Tal tratamiento ha comprobado ofrecer los mejores resultados en mujeres jóvenes (4), en pacientes premenopáusicas otros recursos pueden facilitar la curación (andrógenos, radioterapia, etc.).

4. Esterilidad por insuficiencia de cuerpo lúteo

KANTOR y HARREL (52) encuentran que en 25.9% de las mujeres estériles se presenta una insuficiente transformación prostestacional del endometrio, demostrable por biopsias. De los diversos tratamientos hormonales que emplearon en 88 mujeres estériles que presentaban esa condición, el que ofreció mejores resultados fue el empleo sucesivo y simultáneo de estrógenos-progesterona

a dosis bajas. Una de cada tres mujeres se embarazó con este tratamiento.

5. Diagnóstico precoz del embarazo

Para establecerlo se ha propuesto el empleo de la combinación estrógenos-progesterona teniendo en cuenta que:

- a) Si hay embarazo, tales esteroides se muestran incapaces de inducir el sangrado y en nada resultan agresivos ya que el cuerpo amarillo gravídico y el trofoblasto-corión los producen en cantidades mayores que las del ciclo genital normal y
- b) Si no hay embarazo, cualquiera que sea el tipo de endometrio sobre el que actúen se producirá un sangrado dos a diez días después de suspenderlos.

Podrían utilizarse ciclos esteroides completos, pero el tiempo que éstos consumen desvirtúa el valor de la oportunidad de la prueba. Por esta razón es preferible utilizar los métodos más cortos de diez días (BICKERS), de 5 días (BARFIELD y GREENBLATT, SOULE), de dos días (ZONDEK) y un día (ZONDEK y ROZIN). En virtud de que se trata de amenorreas muy cortas, la incidencia de aciertos de tales pruebas es prácticamente total.

6. Aborto habitual

Entre los casos de mujeres con tres o más abortos consecutivos en las cuales no existe causa orgánica alguna que los explique, la utilización de la asociación estrógenos-progesterona, parece tener justificación si se emplea desde las primeras semanas del embarazo. En efecto, un buen número de estas pacientes presentan concentraciones bajas de ambas hormonas desde algún tiempo antes de que se produzca el aborto y en ocasiones desde que el embarazo principia, lo cual debe hacer pensar que la fuente común de ellas (cuerpo amarillo gravídico las primeras semanas y cuerpo amarillo más sistema corioplacentario después), es insuficiente en su producción. Aun cuando algunos autores piensan que la administración de estrógenos en tales casos se traduce en una mayor producción de progesterona, tal aserto no está universalmente aceptado y para muchos persiste sin comprobación. Por otra parte, la administración aislada de progesterona parece poco razonable ya que las deficiencias de ella se acompañan siempre de deficiencias estrogénicas en virtud de tener ambas hormonas una fuente común.

Utilizando estos conceptos VAUX y RAKOFF (88) administraron por vía hipodérmica una inyección de 10 mg de progesterona con 10,000 unidades rata de benzoato de alfa-estradiol, dos o tres veces por semana a partir de la cuarta semana, a 24 pacientes con aborto habitual. Estas mujeres hasta entonces habían sumado un total de 80 embarazos con sólo 7 productos vivos, y de los 24 embarazos tratados se obtuvieron 16 vivos (67%).

7. Amenaza de aborto

Diversas experiencias parecen demostrar que el empleo de dosis altas de estrógenos y de progesterona representa un definido beneficio para dominar la amenaza de aborto (15, 55, 39, 73, 83). La administración de estrógenos es impugnada como ineficaz para elevar el nivel de progesterona durante el embarazo (17, 38, 78, 84), y a su vez la progesterona no podría elevar la concentración de estrógenos, que con frecuencia se encuentra también descendida. El tratamiento más racional, cuando menos en los casos de déficit esteroide durante la amenaza de aborto, debe ser el empleo simultáneo de dosis altas de estrógenos y de progesterona. CARBONINI (14) reporta 84% de resultados favorables en 25 casos usando inyección diaria de 12.5 mg de progesterona con 1.5 mg de benzoato de estradiol y al desaparecer el cuadro se continuó con dos o tres inyecciones por semana hasta el cuarto mes. No conocemos investigaciones en las que la combinación estrógenos-progesterona se haya empleado a altas dosis, pero teóricamente deben obtenerse de ella los mejores resultados.

8. Diabetes asociada con embarazo

Durante el embarazo de la mujer diabética y por razones no bien precisadas, con gran frecuencia se observa una concentración sanguínea anormalmente elevada de gonadotropinas asociada a una baja tasa de estrógenos y de progesterona. WHITE (90) ha demostrado que la presencia de esa condición hormonal tiene una insuficiencia decisivamente desfavorable sobre la madre y el feto: en 66 casos de concentraciones hormonales normales la mortalidad materna fue de 0%, la mortalidad fetal depurada de 3%, la incidencia de preeclampsia fue de 2% y la prematuridad 0%; en cambio, en 58 casos con desequilibrio hormonal los valores por los mismos conceptos fueron de 0, 53, 50 y 40%, respectivamente. En un estudio que abarca 479 casos, la misma autora encuentra que en 88% existía desequilibrio hormonal (91).

Tales circunstancias llevaron a la Dra. WHITE a administrar la asociación estrógenos-progesterona desde las primeras semanas del embarazo hasta el final del mismo, con objeto de normalizar las concentraciones de gonadotropinas y esteroides ováricos. Las dosis utilizadas son progresivas por razón natural y están condicionadas a una serie de factores de los que depende la gravedad pronóstica de la diabetes. Clasifica a las pacientes en 6 grupos: *a*) hiperglucemia diagnóstica ligera; no requieren insulina; *b*) la diabetes tiene menos de diez años y principió a una edad de veinte años o más de la paciente; no hay alteraciones vasculares; *c*) la diabetes tiene entre diez y diecinueve años, principió entre los diez y diecinueve años de la paciente y hay alteraciones vasculares mínimas; *d*) la diabetes tiene veinte años o más, principió antes de los diez años de la paciente y hay alteraciones vasculares acentuadas; *e*) calcificación de las arterias pélvicas, y *f*) nefritis. Las dosis de estilbestrol y progesterona figuran en el cuadro 1.

Con la aplicación sistemática de este tratamiento WHITE (91) obtuvo 90% de productos vivos en tanto que en los casos en que no se aplicó se obtiene sólo 60% de productos vivos. En 297 pacientes con desequilibrio hormonal (90) el tratamiento produjo una supervivencia fetal de 89%, y en 47 pacientes sin desequilibrio hormonal la supervivencia fue de 95%.

Los excelentes resultados de estas estadísticas los sustentó la Dra. WHITE en cuatro principios fundamentales: 1) terapia hormonal sustitutiva, 2) control adecuado de la diabetes, 3) interrupción del embarazo a las 37 semanas, y 4) atención correcta del recién nacido.

ASOCIACIÓN DE ESTRÓGENOS Y TESTOSTERONA

Es bien sabido que los esteroides androgénicos no son extraños al organismo femenino. La corteza suprarrenal los

produce en buena proporción y se eliminan, por ejemplo, alrededor de nueve miligramos diarios de 17-cetosteroides en 24 horas, por la orina, en la mujer normal. Los estudios de SALTER (77) aplicando concomitantemente a la orina humana, las reacciones de ZIMERMANN y KOLHER demuestran que en los diversos síndromes clínicos existen concentraciones determinadas de estrógenos y andrógenos características de dichas condiciones patológicas.

En el tratamiento de los trastornos del climaterio, ha sido clásica la administración de estrógenos con buen resultado. Se han utilizado también con este mismo fin los andrógenos. GEIST (26) en 1941, GREENBLATT (30) en 1942 y MARGOLESE (63) en 1944, han sugerido la administración conjunta de estrógenos y andrógenos y señalan que esta terapéutica es superior a cualquiera de las otras, aisladamente. GREENBLATT y cols. (32) hicieron un trabajo de experimentación clínica comparando los efectos que sobre los trastornos del climaterio tenían tabletas inertes, tabletas de estrógenos, de andrógenos, y de una combinación de estrógenos y andrógenos. Los autores citados obtuvieron 96.9% de resultados satisfactorios en enfermas a quien se administró dietilestilbestrol, 89.6% de buenos resultados en enfermas a quienes se administró dietilestilbestrol y metiltestosterona por vía oral, 23.5% en enfermas a quienes sólo administró testosterona, y solamente 7.1% de mejorías en aquellas que recibieron tabletas inertes. Estas enfermas fueron, además, controladas por medio de citología vaginal y se encontró que solamente en los dos primeros grupos hubo cornificación del epitelio vaginal. Se quejaron de náuseas 30.5% de las enfermas que recibieron dietilestilbestrol, y solamente 4% de las que tomaron el dietilestilbestrol asociado a la testosterona. Apareció sangrado uterino después de suprimir el tratamiento en 34.2% de las enfermas que tomaron dietilestilbestrol-metiltestosterona; en este último grupo el sangrado fue francamente menos abundante. En las en-

Cuadro 1. Dosis diarias en mg de estilbestrol y progesterona, vía intramuscular

Semanas de embarazo	a	b	c	d	e	f
0-16	0	5	5	10	25	25
16-20	0	5	5	10	25	25
20-24	0	10	10	15	50	50
24-28	0	15	15	25	75	75
28-32	0	25	25	50	100	100
32 o más	0	50	50	75	125	125

fermas que recibieron la combinación antes mencionada, se apreció acné e hirsutismo ligero y pasajero en 13.2%. Reportaron aumento de la libido 12.3% de las enfermas tratadas con dietilestilbestrol y 23.5% de aquellas que recibieron la combinación de estrógenos y andrógenos, y 42% de las que fueron tratadas con metiltestosterona. La asociación de estrógenos-andrógenos dio francamente mejores resultados sobre la nerviosidad, sobre las condiciones psíquicas y sobre la sensación de salud general. Los autores de referencia llegan a la conclusión de que la asociación de estrógenos y andrógenos es francamente mejor en el tratamiento de los síndromes climatéricos y que si bien ambas hormonas no se neutralizan, modifican su acción específica haciéndola más adecuada.

GLASS (27) reportó en 1950 los buenos resultados obtenidos por él y SHAPIRO con la combinación de estrógenos y andrógenos en el tratamiento de los trastornos de la menopausia. Al destacar este autor la superioridad de esta terapéutica señala las siguientes ventajas:

1. Puesto que la mujer, a semejanza del hombre, tiene actividad tanto androgénica como estrogénica, debe aceptarse que ambas hormonas deben requerirse para obtener un efecto más fisiológico en esta terapia de sustitución.
2. Los estrógenos y los andrógenos suman sus acciones para frenar la función gonadotrópica exaltada de la hipófisis, propia del climaterio.
3. La acción sinérgica de la mezcla es también benéfica por sus propiedades tróficas sobre el epitelio vaginal.
4. El sinergismo anabólico de la asociación andrógenos-estrógenos produce, además, un verdadero efecto tónico de bienestar, esencial en el tratamiento de la mujer climatérica.
5. La testosterona de la mezcla permite una franca reducción en la dosis de estrógenos empleada, lo cual reduce la acción proliferativa de los estrógenos sobre el endometrio y por tanto las posibilidades de hemorragia postratamiento.
6. Por medio de esta terapéutica se obtiene una transición más gradual de la fase reproductiva a la no reproductiva de la fisiología del aparato genital femenino, con un mínimo de interferencia artificial en los cambios normales propios de la época del climaterio.
7. Los andrógenos mezclados con estrógenos logran mejores respuestas en las pacientes resistentes a

los estrógenos. Aun las mujeres psiconeuróticas responden más favorablemente, probablemente debido a la gran acción tónica anabólica de la mezcla mencionada. Esta sensación de bienestar favorece el que una psicoterapia superficial obtenga mejores efectos en las pacientes que requieren más que hormonas, tratamiento psíquico.

8. La testosterona mejora la respuesta sexual de la mujer, aumenta su libido, por lo que la combinación de estrógenos-andrógenos da a la mujer climatérica la impresión de que no ha quedado liquidada su vida psicosexual.
9. La dosis relativamente corta de testosterona que se emplea en la mezcla y su asociación con los estrógenos, hace que la hipertricosis y otros efectos androgénicos indeseables, se presenten muy raramente y sólo de manera pasajera.
10. La pequeña dosis de estrógenos empleada raramente produce la hemorragia consecutiva a la supresión de la hormona, y por tanto es más excepcional la necesidad de un legrado diagnóstico que a veces se hace imperioso cuando se han administrado estrógenos, para poder asegurar si existe o no un padecimiento maligno del útero. Asimismo, esta mezcla de estrógenos y andrógenos no estimula el crecimiento de los tumores de la mama o del útero que pudieran estar presentes y que en sí mismos son una contraindicación para la administración de estrógenos.

SHEARMAN y MCGAVACK (81) encontraron mejores resultados con la asociación de estrógenos y andrógenos que con el uso aislado de cada una de estas hormonas. Apreciaron la remisión absoluta de los síntomas en 23% de los casos y una mejoría franca en 83%.

La administración combinada de estrógenos y andrógenos está también indicada en otras condiciones, además de los trastornos del climaterio. En efecto, es particularmente útil en las pacientes que se quejan de astenia, depresión, mialgias funcionales y neuralgias o astralgias. Es recomendable también en los casos de disminución de la libido o en los casos de frigidez secundaria. Es de particular importancia recordar los estudios de ALBRIGHT y colaboradores (6) y los de SHORR y CARTER (82) en el síndrome de Cushing, en el cual la debilidad y la osteoporosis son debidas a depleción proteica que causa la involución de los músculos esqueléticos y la

reducción de los elementos minerales de los huesos. En este síndrome, la administración de andrógenos produce una notable retención de nitrógeno y de fósforo y aumenta el almacenamiento de calcio, se incrementa el desarrollo muscular y el vigor general, disminuye los dolores y produce una sensación de bienestar. Asimismo, los estrógenos favorecen los efectos metabólicos de la testosterona, tanto en este síndrome como en la osteoporosis posmenopáusica. Del mismo modo, la asociación de esteroides que venimos estudiando disminuye notablemente la depresión emocional, la cual habitualmente no responde a la administración de estrógenos aislados, y cuyo efecto debe probablemente atribuirse a la acción estimulativa conjunta sobre el metabolismo y a los efectos psicobiológicos de los andrógenos. Finalmente, esta combinación de estrógenos y andrógenos se ha sugerido (56) para aliviar la ingurgitación dolorosa de los senos en el posparto y para inhibir la lactancia.

SALMON (11) ha estudiado, por medio de la citología vaginal, el efecto neutralizante de los estrógenos sobre la acción androgénica de la testosterona llegando a la conclusión de que la proporción relativa de estas hormonas debe variar de 25: 1 a 100: 1, dependiendo de la sensibilidad individual a los estrógenos. Por ello, propone que se fije la proporción adecuada de estas hormonas, precisando la dosificación individual por medio de controles citológicos vaginales. Sin embargo, sugiere que para la práctica habitual es aconsejable una proporción inicial de 25: 1 (andrógenos-estrógenos, respectivamente), espaciando más o menos la dosis según los efectos clínicos apreciados en la paciente. Las asociaciones de estrógenos y andrógenos más habitualmente utilizadas en la práctica, son las siguientes:

- a) 0.625 miligramos de sulfato de estrona con 5 a 10 miligramos de metiltestosterona por vía oral. Se administra una tableta diaria por periodos de 10 días e intervalos de 5 a 15 días de acuerdo con las manifestaciones de la paciente.
- b) 0.05 miligramos de etinil-estradiol con 5 a 10 miligramos de metiltestosterona por vía oral, administradas en forma semejante a la combinación anterior.
- c) Un cuarto a medio miligramo de dietilestilbestrol con 5 miligramos de metiltestosterona por vía bucal, administrados por periodos de 15 a 21 días, con intervalos de reposo de 8 a 15 días.

- d) Un miligramo de benzoato o dipropionato de estradiol con 25 miligramos de propionato de testosterona en aceite, para una ampollita que se aplicará por vía intramuscular cada ocho, diez o quince días de acuerdo con la respuesta de la paciente. Es aconsejable la medicación más frecuente al principio, retirándola después paulatinamente según sea necesario.

ASOCIACIÓN PROGESTERONA-TESTOSTERONA

Recordaremos que la progesterona y la testosterona tienen acciones semejantes sobre el organismo femenino. Ambas ejercen acción progestacional sobre el endometrio, y las dos actúan, como veremos, sobre el lecho vascular del miometrio. Esta acción progestoide de la testosterona ha sido ampliamente estudiada por KLEIN (48). La testosterona frena la acción gonadotropa hipofisiaria, acción que es todavía discutible para la progesterona, aunque ha sido señalada por CLAUBERG y BREIPOHL (16). Las dos contrarrestan determinados efectos de los estrógenos sobre los receptores (endometrio, senos). La progesterona aumenta la diuresis (HOFFMAN [49]).

Señaladas estas características se comprende que exista marcado sinergismo entre las dos y, por eso, su asociación es lógica y racional.

De los trabajos llevados a cabo con esta asociación merece citarse el de ABARBANEL (1) sobre el tratamiento de las hemorragias uterinas funcionales, quien dice, que no niega la importancia que tienen en el sangrado uterino los cambios de proliferación o atrofia del endometrio, pero que tienen más importancia los fenómenos vasculares, pues está perfectamente demostrado que las hemorragias uterinas (excluyendo neoplasia y embarazo) pueden proceder de cualquier tipo de endometrio, proliferativo, secretorio hiperplásico, atrófico o inflamatorio y que, el único fenómeno común a todos estos estados son los cambios vasculares que tienen lugar en las arteriolas en espiral. Por eso afirma que: "la menstruación es fundamentalmente un fenómeno vascular". Dice, de acuerdo con MARKEE (64), que las arterias espirales del endometrio tienen, durante la fase de proliferación, un ritmo contráctil debido a un estímulo hormonal y que, en la fase de secreción, este ritmo se perturba y horas antes de la menstruación sobreviene una vasoconstricción prolongada provocándose la constricción de la arteriola por la contracción de las fibras musculares de la porción más

interna del miometrio (cono de contracción de Darón). Dice, además, que las íntimas relaciones entre los vasos sanguíneos y las fibras musculares del miometrio, hacen pensar que cuando se contraen estas fibras disminuye el flujo de sangre al endometrio y que es sabido que durante la fase proliferativa, el miometrio se contrae rítmicamente, siendo iniciadas y mantenidas estas contracciones en proporción directa de la cantidad de estrógenos circulantes, y que estas contracciones harían el papel de una bomba que inyecta sangre en los vasos endometriales.

De acuerdo con estas ideas, ABARBANEL (1) hizo experimentos con la testosterona y observó lo siguiente: que el efecto de esta hormona sobre el endometrio es variable y que en cambio, su acción sobre el miometrio es clara y significativa, pues inhibe las contracciones intermitentes del útero provocadas por los estrógenos y, como consecuencia, disminuye el volumen de sangre en el útero y además, al disminuir las contracciones intermitentes uterinas, se contraen también los “conos de contracción”, con lo cual disminuye aún más la cantidad de sangre que irriga el útero. Estos datos los apoya en la siguiente prueba: cuando se hace un corte al útero de un animal no tratado, la superficie seccionada sangra abundantemente; en cambio, en los animales tratados con testosterona, el corte sangra muy poco debido a la constricción permanente de las arterias en espiral. Para hacer el estudio de los vasos y sus transformaciones, después de la extirpación del útero, hizo el experimento clásico de SAITO (75) inyectando tinta china en el sistema arterial uterino, en animales tratados con estrógenos y pudo apreciar vasos sanguíneos enormemente dilatados y numerosas y anchas bandas negras que indicaban una gran vascularización del útero. También hizo experimentos en animales inyectando primero progesterona y después testosterona y comprobó, con la prueba de la tinta china, uniforme reducción del calibre vascular y, consecuentemente, disminución en la circulación endometrial. Estos hechos justifican el uso terapéutico de la asociación progesterona-testosterona en las hemorragias uterinas funcionales.

Esta asociación también se usa para el tratamiento de la tensión premenstrual, término sugerido por FRANK (23) para un síndrome caracterizado por cefaleas, náuseas, irritabilidad, distensión abdominal y mamaria, mareos, palpitaciones, etc., y que FRANK imputó a un aumento de los estrógenos circulantes. Para AHUMADA (2) este síndrome no es sino la exageración de un fenómeno fisiológico,

como es el molimen catamenial. GREENHILL y FREDD (36) piensan que se debe a perturbaciones en el metabolismo del agua y algunos electrolitos. ISRAEL (50) ha encontrado en sus experiencias que la gran cantidad de estrógenos en la sangre de pacientes con tensión premenstrual, se debe a inadecuada utilización y excreción de la sustancia debida a deficiencia o a ausencia total de hormona del cuerpo lúteo. De acuerdo con estas ideas, la asociación progesterona-testosterona es útil en el tratamiento de este síndrome, pues la progesterona suple la deficiencia o ausencia de la progesterona, y la testosterona neutraliza los efectos de un alto nivel de estrógenos en la sangre. Esta combinación debe administrarse 10 días antes de la menstruación en dosis que irán de acuerdo con la intensidad del trastorno.

También esta asociación es de gran utilidad en mujeres con hiperpolimenorrea funcional, prescribiéndola en la segunda fase del ciclo pues, como hemos visto, tiene marcado sinergismo sobre la acción vascular del miometrio.

Además, se le ha aconsejado como coadyuvante en el tratamiento de la endometriosis, de la fibromiomatosis del útero y de las mastopatías fibroquísticas, por razones semejantes.

ASOCIACIÓN ESTRÓGENOS- PROGESTERONA-TESTOSTERONA

Las íntimas relaciones farmacológicas, químicas, fisiológicas y metabólicas de los esteroides, facilitan admirablemente sus combinaciones, lo cual ha hecho posible la aparición de nuevos recursos terapéuticos.

Al hacer la mezcla, éstos se influyen recíprocamente (SELYE [80]).

En la asociación de estrógenos con testosterona y progesterona se busca reducir la dosis de cada uno de ellos, reforzar sus resultados por sinergismo y lograr mejor tolerancia por reducción de sus efectos secundarios.

En la combinación de estos tres esteroides, se aprovecha la acción frenadora gonadotrópica de los estrógenos y de la testosterona sobre la hipófisis, y la transformación progestacional de la testosterona se opone a los fenómenos de privación foliculínica (ALLEN [3]), que se presentan cuando se usan aisladamente los estrógenos.

Además, se aprovechan las acciones benéficas que las hormonas masculinas y femeninas ejercen sobre diversas estructuras del organismo: sistema vascular, músculos, piel, acción trófica sobre los riñones, etc. (KOUNTZ [57]).

USO TERAPÉUTICO DE LA MEZCLA

Cada uno de estos esteroides ha sido usado aisladamente para el tratamiento de las hemorragias uterinas funcionales, entidad clínica definida por GREENBLATT (34) como “una hemorragia uterina anormal y excesiva que ocurre a causa de disturbios fisiológicos y no por procesos patológicos orgánicos”. Al usarlos por separado, se encontraban en ellos las ventajas e inconvenientes que señalaremos.

Estrógenos. Los estrógenos han sido usados desde hace tiempo para la corrección de este trastorno: HAMBLÉN (44), PROUST y MORICARD (72), KARNAKY (53, 54), GREENBLATT y BARFIELD (34), KURZROK (58) y nosotros; pero tienen el inconveniente de que, al suprimirlos, la hemorragia por privación puede ser, en muchas ocasiones, más abundante que la hemorragia primitiva y, además, son pocas las enfermas que toleran las dosis que deben emplearse, pues éstas deben ser altas para poder realizar: a) inhibición del factor foliculo estimulante de la hipófisis; b) aumentar la tasa sanguínea de los estrógenos por encima del nivel del “umbral de hemorragia”. Sin embargo, cuando se toleran, los autores han obtenido hasta 60% de éxitos.

Progesterona. El tratamiento más lógico en las hemorragias uterinas funcionales debidas a ciclos monofásicos, parecería encontrarse en el uso de la progesterona, pero la práctica ha demostrado que, aun en estos casos, sus resultados son inconstantes y su acción es tardía (5-7 días).

Andrógenos. Incluidos en la terapéutica hormonal ginecológica por MOCQUOT y MORICARD (67) y BÉCLERE (10) en el año de 1938, precisamente para el tratamiento de las hemorragias uterinas funcionales, han tenido gran éxito. Tienen la ventaja de que frenan la acción gonadotrópica de la hipófisis, provocan atrofia del tejido conectivo-vascular del endometrio y actúan sobre el territorio vascular del miometrio. Por eso son de gran utilidad en este trastorno fisiológico por hiperestrogenismo. En cambio, su acción no es tan rápida como es de desearse en estos casos, en que la mujer pierde considerables cantidades de sangre y se necesita una terapéutica que obre a corto plazo.

Los andrógenos utilizados en la segunda fase del ciclo, en los casos de hemorragia uterina funcional asociada con neoformaciones uterinas leiomiomas, adenomiosis, son útiles, pues disminuyen considerablemente el sangrado.

Ya hemos dicho que no es antifisiológico usar andrógenos, puesto que no son sustancias extrañas al organismo femenino, y por eso PALMER (71) piensa que “un cierto

equilibrio andrógeno-estrógeno es importante para un funcionamiento endocrino y sexual perfecto en la mujer”.

El concepto de neutralización de los estrógenos por la testosterona, no puede ser aceptado como una ecuación matemática. La estrona y la progesterona ejercen una acción sinérgica y cooperativa en el tracto genital femenino de manera que más que neutralizar, la testosterona modifica la acción de los estrógenos y parece actuar como lo haría la progesterona (ABARBANEL [1]).

GREENBLATT y cols. en 1950 (33, 34), tomando en cuenta las ventajas e inconvenientes señalados para estas hormonas usadas aisladamente, iniciaron sus experiencias con una mezcla de estos tres esteroides en la siguiente proporción: 1.66 mg de benzoato de estradiol, 25 mg de propionato de testosterona y 25 mg de progesterona, para el tratamiento de la hemorragia uterina funcional; y en 1952 (35) publicaron los resultados obtenidos diciendo que “con esta mezcla pudieron controlar la hemorragia uterina funcional debida a varias causas en alrededor de 95% de los casos”. Agrega que con tal combinación, el médico está en posibilidad de asegurar a sus pacientes la detención de la hemorragia sin necesidad de acudir a intervención o a radiación mediante rayos X o *radium*, y que las jóvenes pacientes con hemorragia uterina funcional, no deberán sufrir intervenciones mutilantes, preservándose así las posibilidades de procreación. La técnica y recomendaciones son las siguientes: inyección diaria de la mezcla durante cinco días. La hemorragia se detiene en un plazo variable de 6 a 48 horas. Dos a siete días después de suspendidas las inyecciones se presenta hemorragia por deprivación hormonal, a veces considerable, durante los dos primeros días. Unos 20 días más tarde y para provocar otra hemorragia por deprivación, se pueden administrar 30 mg de proginenolona bucal durante cinco días, o 10 mg de progesterona intramuscular por 3 días. La terapéutica con progesterona puede llevarse a cabo con intervalos de un mes, hasta que se compruebe la reanudación del ciclo menstrual ovulatorio, comprobación que se podrá lograr mediante el registro de temperatura basal. Si se presentan huellas de sangre durante el periodo intermenstrual, se administrará 1.25 mg de sulfato de estrona o su equivalente, durante 15 o 20 días, continuando después la terapia con progesterona, según el esquema ya señalado. Los autores concluyen, y con justa razón, que la idea de una posible neoformación de carácter maligno, debe estar siempre en la mente

del médico que atiende un caso de hemorragia uterina funcional, sin escatimar esfuerzo alguno para eliminar su existencia.

Recomiendan, también, que como la asociación trihormonal puede obtener de momento buenos resultados en casos de embarazo ectópico, se haga una buena selección de las pacientes después de hacer un estudio completo.

JUSTER y GUIARD (51) han usado estas asociaciones hormonales en mujeres con trastornos del climaterio y manifiestan que: "Son conocidas las posibilidades de perturbaciones orgánicas producidas por dosis terapéuticas de hormonas sexuales administradas aisladamente. En efecto, el útero de algunas menopáusicas sangra fácilmente, aun con dosis relativamente bajas de estrógenos; otras pacientes presentan con dichas dosis, tumefacciones anormales de los senos o distensión abdominal muy molestas. A fin de remediar estos inconvenientes es por lo que se utiliza la asociación de hormonas gonadales".

KOUNTZ (57) estudió los efectos de la combinación estrógeno-progesterona-testosterona en un grupo de mujeres de 50 a 95 años de edad, con el fin de precisar la influencia de esta asociación sobre algunas alteraciones anatomopatológicas propias de esas edades. Los resultados que obtuvo en dichas mujeres fueron comparados con las observaciones histológicas practicadas en un grupo testigo.

Fueron objeto de estudio el frotis vaginal, la biopsia del endometrio, el examen histológico de los vasos del útero y la mucosa nasal.

Tras la administración de la asociación trihormonal se comprobó un aumento de las células epiteliales del exudado vaginal y una mayor yodofilia de las mismas. En contraste, los de las pacientes a quienes se administró hormonoterapia combinada mostraron un diámetro relativamente normal, a pesar de que algunas presentaban depósitos de calcio en la capa media. Se observó —cosa interesante—, una disminución del tejido hialino de la pared vascular y la aparición de musculatura arterial normal en los vasos del útero.

La hormonoterapia combinada determinó, en pacientes ancianas con atrofia de la mucosa nasal, la normalización de ésta con desarrollo de las pestañas ciliares y aumentó la vascularización. Esto permite llegar a la conclusión de que las hormonas sexuales no limitan su actividad a los tejidos del tracto genital, sino que tienen efectos estimulantes sobre otras estructuras epiteliales.

OTRAS ASOCIACIONES HORMONALES

Por su efecto sobre el metabolismo de los electrolitos y el agua se ha aconsejado la administración de desoxicorticosterona, asociada con los estrógenos, a la testosterona o a la combinación de estrógenos y andrógenos en el tratamiento de los síndromes climatéricos, cuando están asociados con hipotensión arterial y astenia.

Los estudios de ZUCKERMANN (95) demuestran que la desoxicorticosterona produce fenómenos de involución endometrial con imágenes típicas de invaginación de las glándulas secretoras del endometrio. Además, según STIMMEL (86), la desoxicorticosterona favorece el metabolismo de la progesterona. Basado en esto, se ha sugerido la administración asociada de desoxicorticosterona y progesterona en el tratamiento de los estados de hipoluteinismo con el fin de favorecer el doble mecanismo de anabolismo y catabolismo endometrial en la segunda fase del ciclo.

Empieza a utilizarse la cortisona en el tratamiento de determinados trastornos gineco-endocrinos. Se ha aconsejado esta terapéutica, por ejemplo, en el tratamiento de la insuficiencia ovárica anovulatoria. Aunque no recomendamos por ahora este tratamiento, debido a que aún falta experiencia clínica. Queremos mencionar, para ser completos, que se ha propuesto asociar la cortisona con pequeñas dosis de metiltestosterona con el fin de potenciar el efecto de la primera y en esta forma estar en condiciones de disminuir su dosis, así como para reducir los riesgos de agotamiento corticosuprarrenal consecutivos a este tratamiento.

La administración de testosterona por largo tiempo tiene el inconveniente de que produce desagradables efectos de virilización y de exaltación de la libido. En las asociaciones hormonales que hemos enumerado estos inconvenientes son francamente menos marcados por utilizarse dosis menores del andrógeno y por su neutralización relativa en la mezcla. Sin embargo, cuando se desee eliminar casi totalmente la posibilidad de virilización y no se tenga interés en exaltar la libido puede sustituirse la testosterona por el androstenediol. Esta sustancia fue descubierta por BUTENANDT y BOUCHARD y sintetizada en 1935 por RUZICHA y colaboradores (75). En 1950 ERCOLI y KOLLER lo esterificaron y lo hicieron aplicable en terapéutica. Su actividad androgénica es aproximadamente la mitad de la correspondiente a la testosterona en igualdad de dosis. Se emplean habitualmente el metilandrostenediol

por vía oral y el dipropionato de androstenediol por vía hipodérmica.

Numerosos estudios demuestran que su acción es semejante a la de la testosterona: GORDAN y colaboradores (28) han demostrado su acción sobre el anabolismo proteico; iguales estudios han comprobado esta acción en manos de ALBEAUX-FERNET y colaboradores (5), NETTER y CHEVALIER (69), WEISBERG y colaboradores (89) y HAMBURGER (47). Su efecto antiestrogénico ha sido evidenciado por los estudios de FERIN (21) y de MARGOLIN, citado por HENDERSON y WEINBERG (45). Su acción frenadora sobre la hipófisis ha sido comprobada por HAOUR y SELYE (43) y por HENRY y colaboradores (46). Su efecto progestacional ha sido evidenciado por los estudios de KLEIN y PARKER (59) y SELYE (79). En cambio, numerosos trabajos de HAMBURGER y colaboradores (48), HALL (40), FERIN (21) y NETTER y CHEVALIER (69), demuestran que su acción virilizante es casi nula y que no exalta la libido aun a altas dosis.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

1. Las asociaciones hormonales en Ginecología se emplean para obtener efectos sinérgicos, para potencializar la acción de las hormonas empleadas o para disminuir o neutralizar los efectos secundarios no deseados.
2. La asociación de hormonas gonadotropas es poco útil y no está exenta de peligros. Su aplicación clínica más útil y más empleada es con objeto de inducir la ovulación en mujeres estériles con ciclos monofásicos.
3. La asociación de estrógenos y progesterona es lógica y benéfica. Se emplea para el tratamiento de la amenorrea funcional, para la corrección de trastornos menstruales que traducen grados progresivos de insuficiencia ovárica, para la recuperación del funcionamiento ovárico en los casos de hemorragia uterina funcional, en la esterilidad por insuficiencia de cuerpo lúteo, en el diagnóstico precoz del embarazo, en el aborto habitual, en la amenaza de aborto y en los casos de diabetes asociada con el embarazo.
4. La asociación de estrógenos y testosterona da mejores resultados que el empleo de estas hormonas usadas aisladamente en el tratamiento de los trastornos del climaterio, en el síndrome de Cushing, en la osteoporosis posmenopáusica y para aliviar la ingurgitación dolorosa de los senos en el posparto o para inhibir la lactancia.
5. En la asociación estrógenos-andrógenos se aprovecha el efecto frenador sobre la antehipófisis que poseen ambas hormonas y la acción de los andrógenos sobre el anabolismo proteico y se reducen los efectos secundarios indeseables por utilizarse menores dosis y neutralizarse sus efectos disímboles.
6. La asociación de la progesterona con testosterona se basa en el efecto progestoide de la testosterona y en la acción que ésta tiene sobre el tejido conectivo-vascular del endometrio y sobre el lecho vascular del miometrio. Es de utilidad en la hemorragia uterina funcional, en la hiperpolimenorrea funcional, en el síndrome de tensión premenstrual y como coadyuvante en el tratamiento de la endometriosis, de la fibromiomatosis uterina y de las mastopatías funcionales.
7. Las íntimas relaciones farmacológicas, químicas, fisiológicas y metabólicas de los esteroides han sugerido la asociación de los estrógenos, la progesterona y la testosterona, aprovechando sus acciones similares o sinérgicas e inhibiendo o disminuyendo sus efectos indeseables.
8. La asociación estrógenos-progesterona-testosterona es un valioso recurso en la terapéutica de la hemorragia uterina funcional y en los trastornos del climaterio. En la hemorragia uterina funcional debe considerarse por ahora como la terapéutica de elección.
9. Las asociaciones hormonales de desoxicorticosterona y progesterona y de cortisona y metiltestosterona han sido poco estudiadas y tienen por ahora poco interés.
10. La acción virilizante de la testosterona en estas asociaciones es poco marcada. Cuando se desee eliminar por completo esta posibilidad o no convenga exaltar la libido puede sustituirse la testosterona por el metilandrostenediol oral o el dipropionato de androstenediol inyectado.

REFERENCIAS

1. Abarbanel AR. Rationale for the use of testosterone propionate in the immediate treatment of excessive uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1943;39:243.
2. Ahumada JC, Salaber JA. Libro de Oro. Prof. Julio Iribarne. Buenos Aires, 1934;p:93.
3. Allen E, Hisaw FL, Gardner WV. The endocrine functions of the ovaries in sex and internal secretions. Allen, Danforth, Doisy, editors. Baltimore: The Williams & Wilkins Co., 1939;p:560-566.
4. Allen WM. Functional uterine bleeding. *South Med J* 1951;44:817-820.
5. Albeaux-Fernet M, Robert J, Berton J. Maigneurs traitées par le dipropionate de méthylandrostenediol. Etude clinique et humorale. *Annales d'Endocrinologie* 1952;13:635.

6. Albright F, Parsons W, Bloomberg E. Citados por Salmon UJ. Androgen therapy in gynecology. Progress in gynecology. Edit. Meigs and Sturgis, 1950.
7. Álvarez Bravo A, Urrutia Ruiz M. Mecanismo de la menstruación. Memorias del Primer Congreso Mexicano de Ginecología y Obstetricia, 1949;p:77.
8. Barfield WE, Greenblatt RB. The treatment of functional amenorrhea. Am J Obstet Gynecol 1952;64:1111.
9. Bickers WE. Menstrual arrhythmias: oral estrogen and progesterone therapy. Am J Obstet Gynecol 1952;64:148.
10. Béchère C. Diagnostic hormonal et traitements hormonaux en gynécologie. Masson & Cie. Editeur. 1946;p:272.
11. Bécclère C. (Resumen). YB Obst Gyn 1952;p:516.
12. Buxton CL. Menstrual disorders due to hormonal abnormalities: diagnosis and treatment. Med Clin North Am 1952;36:705.
13. Calatroni CI, Ruiz V, Di Paola G. Endocrinología sexual femenina. El Ateneo, BA, 1947.
14. Carbonini M. La asociación estrógenos-progesterona en el tratamiento de la amenaza de aborto. Annali di Obstetricia e Ginecologia 1953;73:1319 (trad. Lab. Hormona).
15. Castelazo AL. Valor comparativo del dietilestilbestrol y la progesterona a dosis altas en el tratamiento de la amenaza de aborto. Ginecol Obstet Mex 1953;8:167.
16. Clauberg C, Breipohl W. Follikel und Luteohormon in ihrer Ruclwirkung auf den Hupophysenworderlappen. Klin Wchnschr 1935;14:119.
17. Davis ME, Fugo NM. Does administration of diethylestilbestrol to pregnant women results in increased output of urinary pregnanediol? Proc Soc Exper Biol Med 1948;69:436.
18. Davis A. J Obst and Gyn of Brith Emp 1944;51:401.
19. De Fremery. Cit Calatroni, Ruiz, Di Paola. Ref. 13.
20. Evans HM, Meyer K, Simpson ME. Cit. Mazer & Israel. Ref. 66.
21. Ferin J. [Indications for methylandrostenediol in gynecology. Ann Endocrinol 1952;13(3):492-493.
22. Finkler. Cit. Soule. Ref. 85.
23. Frank RT. Arch Neurol Psych 1931;26:1953.
24. Fried L, Rakoff AE. J Clin Endocrinol 1952;12:331.
25. Geist SH, Gaines JA, Salmon JJ. Am J Obstet Gynecol 1941;42:619.
26. Geist SH. Androgen therapy in the human female. J Clin Endocrinol 1941;1:154.
27. Glass SJ. The advantages of combined estrogen-androgen therapy of the menopause. J Clin Endocrinol 1950;10:1616.
28. Gordon GS, Eisenberg E, Moon HD, Sakamoto W. Methylandrostenediol: a protein-anabolic steroid with little androgenic activity. J Clin Endocrinol 1951;11:209-212.
29. Greenblatt RB. Histologic changes in ovary following gonadotropin administration. Am J Obstet Gynecol 1941;92:983.
30. Greenblatt RB. Androgenic therapy in women. J Clin Endocrinol 1942;2:665.
31. Greenblatt RB, Barfield WE, Clark S, Brown N. J Clin Endocrinol 1950;10:886.
32. Greenblatt RB, Barfield WE, Gardner JF, et al. Evaluation of an estrogen, androgen, estrogen-androgen and a placebo in the treatment of the menopause. J Clin Endocrinol 1950;10:1547.
33. Greenblatt RB. Med Clin North Am 1950;34:1551-1565.
34. Greenblatt RB, Barfield WE. J Clin Endocrinol 1951;40:821-832.
35. Greenblatt RB, Barfield WE. Hormonal control of functional uterine bleeding. Am J Obstet Gynecol 1952;63:153.
36. Greenhill JP, Freed SC. The mechanism and treatment of premenstrual distress with ammonium chloride. Endocrinology 1940;26:529.
37. Greenhill JP. The 1944 YB of Obst and Gyn. The YB Pub. Inc. Chicago, Ill.
38. Greenhill JP. Ed. the 1951 YB Obst and Gyn. pag. 47. The YB Pub. Inc. Chicago, Ill.
39. Gutterman HS, Tulsy AS. Observations on the use of progesterone in threatened abortion. Am J Obstet Gynecol 1949;58:495.
40. Hall. Experiencias Clínicas con Metil-androstenediol. Am J Obstet Gynecol 1951;62:665.
41. Hamblen EC. Endocrinology of women. Charles C Thomas-Springfield, Ill, 1945.
42. Hamblen EC. Functional excess of uterine bleeding. Progress in Gynec. Grune and Stratton, NY, 1950.
43. Haour PH, Selye. Ann Endocrinol 1948;9:154.
44. Hartman CG. The use of gonadotropic hormones in the adult rhesus monkey. Bull Johns Hopkins Hosp 1938;63:351.
45. Henderson E, Weinberg M. Methylandrostenediol. J Clin End 1951;11:641-651.
46. Henry R, Netter A, Michalland J. Rev Organon 1953;4:13.
47. Homburger H, Forbes I, Desjardins R. Renotropic effects of some androgens upon experimental hudronephrosis and upon the clitoris in the mouse. Endocrinology 1950;47:19-25.
48. Homburger F, Kasdon SC, Fishman WH. Methylandrostenediol. A non-virilizing testosterone-derivate in the paliative treatment of breast cancer. Proc Soc Exp Biol Med 1950;74:162-164.
49. Hoffmann. Endocrinología sexual femenina. Calatroni, Ruiz, Di Paola. Buenos Aires: Librería y Editorial El Ateneo, 1947;p:671.
50. Israel SL. Premenstrual tension. JAMA 1938;110:1721.
51. Juster E, Guiard F. La Presse Médicale 1953;61:365-366.
52. Kantor HL, Harrel DG. Treatment of the undeveloped secretory phase of the endometrium. Am J Obstet Gynecol 1953;65:602.
53. Karnaky KJ. J Clinical use of new synthetic estrogenic hormone, stilbestrol: preliminary report. South Med J 1939;32:913.
54. Karnaky KJ. Diethylstilbestrol in dysfunctional, incomplete and post-partum uterine bleeding with or without myomas and menorrhagia in non cancerous conditions. M Rec Ann 1946;40:1477.
55. Karnaky KJ. Dosage of Stilbestrol. Am J Obstet Gynecol 1950;60:1182.
56. Katzman B. Use of Androgen-estrogen combination to prevent pain and secretion of the breast during the puerperium. Am J Obstet Gynecol 1942;63:1338.
57. Kountz. Ann of Internal Medicine 1951;35:5.
58. Kurzrok L, Stretm E. Ménorragie, Traitement par l'oestradiol intraveineux. Am J Obstet Gynecol 1953;66:1318-1320.
59. Klein M, Parkes AS. Progesterone and certain related compounds. Proc Roy Soc London 1937;121:574-579.
60. Klein M. Action analogue du propionate de testostérone et de la Progestérone sur les transformations progestatives de l'endometre chez la lapine. Com Rend Soc Biol 1938;127:915.
61. Leatham JH, Rakoff AE. Gonadotrophic hormone therapy in man complicated by antihormone formation. Am J Obstet Gynecol 1948;56:521.

62. Leonard SL. Cit. Mazer and Israel. Ref. 66.
63. Margoless MS. The control of induced estrogen bleeding. *J Clin Endocrinol* 1944;4:394.
64. Markee JE. *Am J Physiol* 1932;32:100.
65. Mazer C, Ravetz E. The effect of combined administration of chorionic gonadotropin and the pituitary synergist on the human ovary. *Am J Obstet Gynecol* 1941;41:474.
66. Macer C, Israel L. Menstrual disorders and sterility. Paul B Hoeber. NY, 1951.
67. Mocquot, Moricard. *Hormonologie sexuelle humaine*. Por Mme, F Moricard. Masson et Cie. Editeurs, 1943;p:320.
68. Mulligan WJ, Horne NW, Rock J. Cyclic oral therapy of menstrual disorders. *Fertil Steril* 1952;3:328.
69. Netter A, Chevalier J. La Acción del Metil-androstenediol sobre el crecimiento en niños. *La Semaine des Hôpitaux*. París, 1953;56.
70. Novak E, Novak ER. *Textbook of Gynecology*. Baltimore: The Williams and Wilkins Co., 1952.
71. Palmer R. La stérilité Involontaire. Masson & Cie., 1950;23.
72. Proust R, Moricard R. Blocage d'hémorragies utérines fonctionnelles par injection de lutéine ou de benzoate de folliculine; notion de troubles de réceptivité. *Bull Soc d' Obst et de Gynécol* 1939;25:355.
73. Rosenblum G, Melinkoff E. Treatment of Threatened abortion with stilbestrol. *West J Surg* 1947;55:597.
74. Ruzicka L, Golberg MW, Rosenberg HR. Sexual hormone. *Helvet Chim Acta* 1935;18:1487-1498.
75. Saito. *Endocrinología sexual semenina*. Calatroni, Ruiz, Di Paola. Buenos Aires: Librería y Ed. El Ateneo, 1947;p:106.
76. Salmon UJ. Androgen therapy in gynecology. *Progress in gynecology*. Ed. Meigs y Sturgis, 1950;p:284.
77. Salter WT. The application of the Zimmermann and Kohler reactions concomitantly to human urine. *Ann Meeting Am SOC for the Study of Int Secretions*, 1947.
78. Seitchick J. The urinary excretion of pregnanediol in pregnant women, receiving diethylestilbestrol. *Am J Obstet Gynecol* 1950;60:877.
79. Selye H, Mason G. Studies concerning luteoid action of steroid hormones. *J Pharmacol Exper Ther* 1943;77:301-309.
80. Selye H. *Endocrinología*. Trad. al español de la Segunda Ed. en inglés. Salvat. 1ª Ed. 1952;p:64.
81. Shearman AM, McGavack TH. Clinical effectiveness of a diethylestilbestrol, methylestosterone mixture in the climacterium. XXXIII Ann. Meeting of the Am. Soc. for the Study of Int. Secretions, 1951.
82. Shorr E, Carter AC. Citados por Salmon UJ. Loc. Cit.
83. Smith OW. Diethylestilbestrol in the prevention and treatment of complications of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1948;56:121.
84. Sommerville IF, Marrión GF, Clyton BE. Effect of diethylestilbestrol on urinary excretion of pregnandiol and endogenous estrogen during pregnancy. *Lancet* 1949;1:680.
85. Soule SD. Withdrawal bleeding following oral estrogen-progesterone administration. *Obstet Gynecol* 1953;1:38-40.
86. Stimmel BF. A procedure for concomitant photometric estimation of pregnandiol and estrogen in human urine. *J Clin Endocrinol* 1952;12:371.
87. Sturgis SH. *Progress in gynec*. NY: Grune and Stratton, 1950.
88. Vaux NW, Rakoff AE. Estrogen-progesterone therapy: a new approach in the treatment of habitual abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1945;50:353.
89. Weissberg J, Chevalley JE, Stern S, McGavack T. Some metabolic studies with methyl-androstenediol. XXXIII meeting of the association of the study of internal secretions. *J Clin Endocrinol* 1951;11:766-767.
90. White P. Pregnancy complicating diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1949;57:609.
91. White P. Diabetes in pregnancy. *Transactions of the Internat. and Fourth Am. Congress on Gin. and Obst*. St. Louis: Mosby, 1951.
92. Zondek B, Rozin S, Vesell M. Uterine bleeding induced by progesterone. *Am J Obstet Gynecol* 1940;40:391.
93. Zondek B. Simplified hormonal treatment of amenorrhea. *JAMA* 1952;118:705.
94. Zondek B, Rozin S. Induction of uterine bleeding in amenorrhea with single injection of precipitates of estrone and progesterone. *J Clin Endocrinol* 1948;8:406.
95. Zuckermann S. The effect of desoxycosterone on the endometrium of monkeys. *J Clin Endocrinol* 1940;2:311.