VALORACION CLINICA DE UN PROGESTAGENO ANTICONCEPTIVO. EL d'NORGESTREL (SH-9/0999C), EN MICRODOSIS ORAL CONTINUA.*

Dr. Fernando del Corral**

Dr. Jorge E. Zúñiga

Dr. Hernando Navarro

Dr. Carlos Quintero

Dr. Carlos E. Niño

El uso de terapia hormonal anti-conceptiva, ha suscitado incertidumbre, tanto en el sector científico como en el popular, por ser posiblemente responsable de originar fenómenos secundarios adversos, tales como lesiones orgánicas, hepáticas, trastornos del metabolismo de los glúcidos y coagulación intravascular (1, 2, 3).

El Comité de Seguridad de Drogas Británico (1), hizo evidente la existencia de problemas tromboembólicos en mujeres que tomaban anti-conceptivos orales, (2, 3).

Algunos autores han atribuido este hecho a los estrógenos, los cuales forman parte de la casi totalidad de píldora contraceptiva de uso corriente. El método de hormona única (Progestágeno sin estrógeno), podría eliminar los inconvenientes de las píldoras mixtas.

Prescindiendo de los estrógenos se evitarían algunas alteraciones relacionadas directamente con ellos, como trastornos gastro-intestinales, efectos sobre el miometrio y glándula mamaria, pigmentaciones, etc.

El objeto de esta publicación es presentar nuestros resultados con el

uso de un Progestágeno (d'Norgestrel), en administración continua y en dosis de 30 microgramos diarios.

Animados con las posibles ventajas que ofrece el Progestágeno solo, iniciamos la investigación que a continuación presentamos.

Material y Métodos

Se escogieron 234 voluntarias que deseaban planificar familia. Por razones múltiples, se retiraron cien de ellas. Las 134 restantes, con fertilidad comprobada del 94.6%, terminaron satisfactoriamente un año y cincuenta y ocho pacientes sobrepasaron el año de estudio. La mayor parte, 97 (68.6%), no había previamente acudido a ninguna terapia anticonceptiva. Treinta y siete (27.7%), habían recibido terapia convencional; cuatro (3%), secuencial y una (0.7%), terapia de depósito.

El preparado denominado SH-9/0999C, se administró en dosis de 30

* d'Norgestrel, suministrado por Schering A. G. Berlin, ALEMANIA.

** Profesor de Obstetricia y Ginecología. Facultad de Medicina, Universidad del Valle. Cali, Colombia.

microgramos diarios, a la misma hora y sin interrupción.

Se estudiaron 134 pacientes durante 2.110 ciclos, las cuales se dividieron en 5 grupos de acuerdo al tiempo que hubiesen permanecido en tratamiento:

Grupo I - Menos de seis meses de tratamiento.

Grupo II - Seis meses.

Grupo III - Más de seis meses.

Grupo IV - Un año de tratamiento.

Grupo V - Más de un año.

Se analizó el efecto anticonceptivo con este tipo de terapia (índice de Pearl), el número total de embarazos presentado y las omisiones en la toma del preparado. Se tabularon los efectos sobre el ciclo menstrual y sus alteraciones, así como también los efectos secundarios no menstruales y la aceptabilidad del método. Así mismo, se valoraron los efectos sobre la citología vaginal funcional y se hicieron controles iniciales al primero y segundo semestre del estudio con Papanicolaou. Para la citología funcional se practicó la coloración de Shorr y se determinó porcentualmente, el nivel de cornificación celular, el cual da una idea razonablemente aproximada, del nivel estrogénico. Se obtuvieron los valores promedios para cada grupo y se calculó el error standard de la media (EEM); se valoró además la significación estadística de las diferencias. Se realizó un estudio anatomo-patológico del endometrio, en aquellos casos que presentaron sangrado por disrupción (goteo, hemorragia intermenstrual).

Resultados

Embarazo. El índice de Pearl, fue de 1.7 para un total de 2.110 ciclos de

exposición. Se presentaron 3 embarazos, ocurridos en los primeros seis meses. Uno de ellos fue debido a franca omisión, por haber olvidado la paciente, nueve tabletas en un ciclo; el segundo, la paciente estaba en amenorrea y existe la duda de que al iniciar el preparado, presentaba ya un embarazo temprano y la tercera estaba tomando regularmente el preparado.

La evaluación de los embarazos ha sido normal y solo se ha presentado, hasta el momento, un parto normal con un feto masculino en buenas condiciones; una continúa en embarazo y la restante tuvo un aborto provocado por razones sociales.

Este índice se considera bajo, a pesar de que ochenta y dos pacientes, de las ciento treinta y cuatro que terminaron un año (61.2%), olvidaron un promedio de seis tabletas durante tres ciclos (Tabla Nº 1).

Alteraciones del ciclo. Los ciclos fueron eumenorreicos (21 a 35 días) en el 67.7% sobre un total de 2.110 ciclos, incluyendo los casos de hemorragia intermedia. Las alteraciones se expresan en la Tabla Nº 2.

En orden de frecuencia las alteraciones más sobresalientes fueron: goteo (15.4%), hemorragia intermedia (14.8%), dismenorrea (12.7%), polimenorrea (10.9%) y oligomenorrea (6.6%).

Es importante anotar que pasados los primeros 12 ciclos de la administración del preparado, hay una franca tendencia a la disminución de estas alteraciones y solo se aprecia un aumento en la frecuencia de la oligomenorrea (Tabla Nº 3). Esta disminución de los sangrados irregulares puede ser consecuencia de una autoselección de las pacientes, debido a que algunas de ellas se retira-

GRAJEAS OMITIDAS DURANTE LOS 12 PRIMEROS CICLOS DE TERAPIA EN 134 PACIENTES

No. DE PACIENTES	%	No. DE CICLOS	TABLETAS OMITIDAS
47	35.1	1	3
22	16.4	2	2
7	5.2	3	4
4	3.0	4	9
1	0.8	5	8
1	0.8	6	10
82	61.2	↓	↓
TOTAL			

$\bar{X}$	3.5	6 TABLETAS
	CICLOS	OMISIONES

TABLA Nº 1

ron antes de los doce meses de terapia y algunas, probablemente por inconvenientes en el sangrado. No obstante en las que terminaron un año o lo sobrepasaron se nota una franca disminución de las alteraciones del sangrado, particularmente por encima del tercer mes de administración.

Los sangrados no fueron abundantes y solo en dos oportunidades, hubo que recurrir a dilatación y curetaje.

Amenorrea. Veinticuatro pacientes (18%), iniciaron su estudio en amenorrea por lactancia. Durante el primer semestre de tratamiento, diez

NORGESTREL - MICRODOSIS

	CICLOS										TOTAL	%
	<6		6		>6		12		>12			
	CICLOS	%	CICLOS	%	CICLOS	%	CICLOS	%	CICLOS	%		
MENORRAGIA	-	-	49	5.1	1	2.6	56	6.9	11	6.9	117	5.5
HIPERMENORREA	12	7.4	144	15.1	7	18.4	70	8.7	5	3.1	238	11.3
GOTEO	35	21.6	163	17.2	9	23.6	112	13.9	5	3.1	324	15.4
H. INTERMEDIA	28	17.2	193	20.3	6	15.7	82	10.1	4	2.5	313	14.8
POLIMENORREA	10	6.1	148	15.7	3	7.8	60	7.4	8	5.	229	10.9
OLIGOMENORREA	-	-	56	5.3	1	2.6	71	8.8	11	6.9	139	6.6
DISMENORREA	26	16.	129	13.6	10	26.3	97	12.	5	3.1	267	12.7
HIPOMENORREA	-	-	25	2.6	-	-	26	3.2	2	1.2	53	2.5
TOTAL DE CICLOS	162		948		38		804		158		2.110	

MENORRAGIA: Más de 7 días de duración

HIPERMENORREA: Más de 7 ppd

TABLA N° 2

y ocho (75%), iniciaron sus menstruaciones; tres (12%), lo hicieron antes de finalizar el año y, solo tres (12%), continuaron en amenorrea. Cinco pacientes (3,7%), presentaron amenorrea de corta o larga duración, atribuible a la administración del preparado y tres (2.2%), presentaron amenorrea por embarazo.

Efectos secundarios no menstruales. De acuerdo a la Tabla N° 7, se presentaron los siguientes efectos secundarios:

En mayor frecuencia cefálea

(17,8%), nerviosismo y depresión (14.2%) y, en menor frecuencia, mareos (7%), mastalgia (5.1%), acné (2.5%), vómito (1.1%), cloasma (0.9%) y edema (0.1%) Tabla N° 4.

Tromboflebitis. A pesar del alto número de pacientes ochenta y nueve (21.8%), que presentaban várices de diversos grados al iniciar terapia, solo se presentó un caso de tromboflebitis que requirió hospitalización y

cuidado intensivo. Se trataba de una paciente grávida 1 para 1, sin várices, que previamente había recibido terapia convencional y que al quinto ciclo de administración de micro-dosis, presentó el evento en forma súbita, el cual cedió a la suspensión de la terapia y al tratamiento anticoagulante.

Líbido. (Tabla N° 4). Es uno de los factores de difícil averiguación, cuando se interroga la paciente. Por ello omitimos de hacer específicamente esta pregunta, dejando a la paciente en libertad para emitir dicha información y completarla luego con el número de relaciones sexuales durante un ciclo dado. En esta forma obtuvimos informes sobre aumento de la libido en 71 ciclos, (3.3%) y disminución de la misma en 263 ciclos, (12.5%). Dato este último de significación.

Peso. Se obtuvieron datos comparativos del peso inicial, con el peso al terminar cada uno de los cinco grupos estudiados. Se obtuvo aumen-

CUADRO COMPARATIVO - ALTERACIONES DEL CICLO

TABLA Nº 3

to de 2 a 4 kilos en (15.6%), de 5 a 7 en (4.1%) y de más de 7 en (0.9%), para un total de aumento de 20.8%.

Hubo disminución de 2 a 4 kilos en el (14.7%), de 5 a 7 kilos en (4.9%) y de más de 7 en (0.2%), para un total de bajas de peso de (19.8%).

El peso no se modificó en 59.3%.

Estos datos son comparables a los obtenidos con terapia secuencial.

Efectos sobre endometrio y citología vaginal. En los casos en los cuales se presentó sangrado por disrupción (goteo y hemorragia intermenstrual), se tomó biopsia endometrial, cuyos resultados serán motivo de un informe posterior.

La citología tumoral (Papanicolaou), se tomó previamente en la

NORGESTREL - MICRODOSIS

	<6		6		CICLOS >6		12		>12		TOTAL	%
	CICLOS	%	CICLOS	%	CICLOS	%	CICLOS	%	CICLOS	%		
NAUSEA	10	6.1	40	4.2	-	-	34	4.2	-	-	84	3.9
MAREOS	20	12.3	54	5.6	6	15.8	65	8.1	2	1.2	147	7.
VOMITO	4	2.5	16	1.6	-	-	4	0.5	-	-	24	1.1
TOTAL DE CICLOS	162		948		38		804		158		2.110	

CEFALEA	29	17.9	155	16.3	7	18.4	174	21.6	12	7.5	377	17.8
MASTALGIA	8	4.9	63	6.6	-	-	37	4.6	-	-	108	5.1
ACNE	7	4.3	20	2.1	3	7.9	20	2.4	4	2.5	54	2.5
CLOASMA	-	-	7	0.7	-	-	10	1.2	4	2.5	21	0.9
NERVIOS - DEPRES.	30	18.5	123	12.9	6	15.8	135	16.7	7	4.4	301	14.2
EDEMA	-	-	1	0.1	-	-	1	0.1	2	1.2	4	0.1
EMBARAZO	2		1									

LIBIDO	↑	2	1.2	20	2.1	-	-	49	6.1	-	-	71	3.3
	↓	20	12.3	107	11.2	13	34.2	121	15.	2	1.2	263	12.5

VARICES	12*	22.2	33	20.8	1	25.	31	23.1	12	20.6	89	21.8
---------	-----	------	----	------	---	-----	----	------	----	------	----	------

* Tromboflebitis (1 caso)

TABLA N° 4

mayoría de las pacientes y se obtuvieron controles al sexto y décimo segundo mes de tratamiento. No se observó ninguna modificación que pudiera sugerir displasia.

La citología funcional (Shorr), se practicó inicialmente en 67 pacientes; 58 de ellas fueron controladas al sexto mes de administración del preparado, sin observar ninguna alteración hormonal, estadísticamente significativa. De estas 58 pacientes, a veinte se les practicó nuevo control a los 12 meses y tampoco mostraron ninguna diferencia estadística que sugiriera efecto del Progestágeno sobre la citología vaginal.

Comentarios

Se estudiaron los efectos producidos por la administración de micro-

dosis del preparado SH 9.0999 C a razón de 30 microgramos diarios en administración oral continuada, en 134 pacientes con fertilidad comprobada, durante 2.110 ciclos.

En el estudio se presentaron tres embarazos con un índice de Pearl de 1,7, el cual se considera bajo a pesar de que ocurrieron omisiones en la toma del preparado. Sólo uno de los tres embarazos presentados, pudo ser con certeza atribuido a falla del método.

Los ciclos menstruales fueron eumenorreicos en el 67,7% de los ciclos, cifra comparable a la obtenida por Ramón Aznar (4) en 147 pacientes tomando placebos como contraceptivos (78,8%).

Se presentó goteo o pintas en un 15,4%, cifra que se considera alta. En segundo término se presentó hemorragia intermedia en un 14,8%, cifra también elevada al ser comparada con 7,78% encontrada por Jungck (5) para la terapia secuencial.

Polimenorrea se presentó en 10,9%, cifra muy superior a las encontradas en los tratamientos secuenciales (5), oligomenorrea se presentó en 6,6%, cifra muy superior a la encontrada con la utilización de placebos (12,4%).

Uno de los hechos sobresalientes, fue el hallazgo de dismenorrea en un 12,7%. Las cifras dadas por otros autores oscilan desde 6,1, inutilizando placebos (4), hasta cifras comparables del 12%, utilizando otros esteroides (10).

Vale la pena destacar que a medida que progresa el tratamiento por encima del tercer mes, disminuye la dismenorrea. En efecto, sólo se presentó en 3,1% por encima de los doce meses.

La misma afirmación podría hacerse sobre el goteo, 17,2% y 3,1% respectivamente; la hemorragia intermedia del 20,3% y 2,5% y, la polimenorrea del 15,7% al 5%. La oligomenorrea en cambio permanece constante o tiende a aumentar. El 3,6% de las pacientes presentó amenorrea como consecuencia del Progestágeno.

Los efectos secundarios no menstruales más sobresalientes fueron:

Cefálea 17,8%, nerviosismo y depresión 14,2%, disminución de la libido 12,5%, mareos 7% y mastalgia 5,1% respectivamente.

La incidencia de cefálea muestra cifras comparables a las de otros au-

tores que comparan este síntoma con grupos controles que recibían placebos (4).

La libido aumentó en el 3,3% de los ciclos y disminuyó en 12,5%; la cifra de aumento de la misma encontrada por otros autores ha ido desde el 6,4% con placebos (4) hasta 47% reportada por Goldzieher y colaboradores (13) en pacientes tratadas durante varios años con preparados secuenciales.

La disminución de la libido encontrada por Aznar Ramos con placebos (4) fue del orden de 29,5%, que es comparable a la presentada por Arnold (12) en pacientes que recibieron estrógenos - progestógenos cada seis meses.

Como mencionamos al comienzo de este artículo, nos parece muy arriesgado sacar conclusiones verdaderas sobre este parámetro, debido a la dificultad en la obtención de estos datos y su relativa interpretación.

Los reportes sobre las modificaciones en la actividad fibrinolítica de las drogas anovulatorias son contradictorios. Los resultados van desde la normalidad (14, 15, 16), hasta un aumento franco de la actividad fibrinolítica (17, 18, 19 y 20). Se ha responsabilizado principalmente a los estrógenos, aunque también se han publicado artículos que indican que los cambios en la coagulación que ocurren durante el embarazo son similares en su efecto fibrinolítico a los que ocurren en pacientes con gestagenoterapia (21, 22, 23).

La producción de estas modificaciones por la progesterona no parece tener ninguna significación clínica. En nuestro estudio, a pesar de la gran frecuencia de pacientes que ingresaron con venas varicosas 21,8%, sólo se presentó un caso de trombo-

flebitis, muy al comienzo del tratamiento (5º ciclo), y no tardíamente como generalmente se presenta.

Finalmente las modificaciones en el peso pueden resumirse aseverando que una quinta parte de las pacientes aumentó de peso, una quinta parte disminuyó y en más de la mitad de las pacientes, no se presentaron cambios.

En la citología vaginal (Papanicolaou), no se observaron cambios, así como tampoco modificaciones en los índices de cornificación como consecuencia del progestágeno.

Resumen y Conclusiones

El d-Norgestrel, en administración oral continua de 30 microgramos diarios, es un buen contraceptivo. Produce alteraciones del sangrado, mayores a las obtenidas con los preparados combinados o secuenciales y a las ocurridas en pacientes controlados no tratadas o tratadas con placebos.

Existe una gran dificultad para evaluar los efectos secundarios durante la terapia oral contraceptiva, debido a que la mujer está muy influenciada por factores psicogénicos. El hecho de tomar una píldora sin interrupción, es una nueva rutina para las pacientes a las cuales les toma tiempo acostumbrarse y adquirir confianza en el método.

No se produjeron alteraciones clínicas hepáticas o de otra naturaleza. El peligro de tromboflebitis utilizando el progestágeno solo, podría ser de menor incidencia y, probablemente un estudio comparativo más prolongado, podría demostrarlo.

Summary and Conclusions

The d-Norgestrel in a continuous oral administration of 30 micrograms

daily is a good contraceptive. It produces bleeding alterations greater than those obtained by combined or sequence preparations and than those that occur in control patients untreated or treated with placebos.

There is much difficulty in evaluating the secondary effects after oral contraceptive therapy because the woman is much influenced by psychogenic factors. The fact of an uninterrupted administration of the pill is new routine for the patients who take time in becoming accustomed and confident on the method.

No clinical hepatic or other alterations were encountered. The danger of thrombophlebitis upon the use of the progestogen alone could have less incidence and, perhaps, a longer comparative study could prove this event.

BIBLIOGRAFIA

- 1 BRIT. MED. J. 2: 231, 1970. Anticonceptivos Orales combinados. Comité de seguridad de las drogas.
- 2 SCOWEN, E. F. A los médicos de la Gran Bretaña: Anticonceptivos Orales que contienen Estrógenos. Abril 22, 1970.
- 3 Editorial BRIT. MED. J.: 2: 189, 1970. Estrógenos y Tromboembolismo.
- 4 AZNAR RAMOS RAMON y cols. Am. J. Obst. & Gynec. 105: 1144, Dic. 1969.
- 5 YUNGCK EDWIN C. Am. Obst. & Gynec. 94, 165 enero 1966.
- 6 PINCUS, G. in GARDINER HILL, H., editor: Modern Trends in endocrinology, New York, 1961, Paul B. Hoeber, Inc., Vol. II, P. 231.
- 7 RICE-WRAY, E.: Oral Contraception in Latin America. Proc. VII Conference of the International Planned Parenthood Federation. Excerpta Med., Int. Congress series Nº 72, 1963. P. 358.
- 8 PINCUS, G. The Control of Fertility New York 1965, Academic. Press. Inc. P. 302.

- 9 SATTERTHWAITE, A. P.: Appl. Therapy G.: 410, 1964.
- 10 TYLER & cols. Report of the Oral contraceptives, F.D.A., agosto 1966. P. 11.
- 11 NEWLAND, D. O., MINTZER, A. J., KENNEDY R. F., and KENDALL, T.: Obst. & Gynec. 28: 516, 1966.
- 12 ARNOLD, M. & cols. Proc. V world congress of fertility and sterility, Excerpta Medica, International Congress series, Nº 133, 1967, P. 1.100.
- 13 GOLDZIEGER, J. W., MOSES, L. E., and ELLIS, L. T., J.A.M.A. 180: 359, 1962.
- 14 BELLEN, F. K., and PORGES R. F.: Am. J. Obst. & Gynec. 97: 448, 1967.
- 15 NILSSON, I. M., and KULLANDER, S.: Acta Obst. et Gynec. Scandinav. 46: 286, 1967.
- 16 POWELL, L. C., GUEST, M. M., and BOND, T. P.: Am. J. Obst. & Gynec. 93: 167, 1965.
- 17 BRAKMAN, P., ALBREUCHTSEN, O. K. and ASTRUP, T.: J.A.M.A. 199: 69, 1967.
- 18 BRAKMAN, P., and ASTUUP, T.: Lancet. 1: 10, 1964.
- 19 BREHM, H.: Internat. J. Fertil. 9: 45, 1964.
- 20 DONAYRE, J., and PINCUS, G.: Metabolism 14: 1418, 1965.
- 21 ALEXANDER, B., MEYERS, L. KENNY, J., GOLDSTEIN, R., GURENVITCH, V., and GRIRNSPOON, L.: New England J. Med. 254: 358, 1956.
- 22 BIENZENSKY, J. J., and MOORE, H. C.: J. Clin-Path. 11, 306, 1958.
- 23 DONAYRE, J., and PINCUS, S.: Metabolism 14: 418, 1965.