LINESTRENOL ADMINISTRADO EN FORMA CONTINUA COMO ANTICONCEPTIVO*

Dr. Jaime Botero Uribe**

Dr. José Aníbal Castañeda Leal**

Dr. Jaime Uribe Duque**

Sta. Clara Inés Arango Rico**

Sta. Margarita Gutiérrez Arboleda**

Introducción

La administración continua de compuestos progestacionales en microdosis ha sido estudiada por varios autores (1, 2) con resultados en general satisfactorios. Los escasos efectos colaterales, la poca variabilidad en los ciclos menstruales y la eficacia anticonceptiva, han hecho de esta modalidad de anticoncepción oral, una de las más promisorias (2, 3).

El linestrenol es una sustancia progestacional desarrollada por los Laboratorios Organón de Holanda y es 17 alfa etinil 4 estreno 17 01. Por más de 8 años se ha usado a la dosis de 2.5 mg. en combinación con 75 gamas de mestranol en tabletas para administrar durante 22 días de cada ciclo***, sin que haya mostrado ningún efecto tóxico.

Algunos estudios preliminares con linestrenol a la dosis de 0.5 mg.*** han mostrado su utilidad como anticonceptivo. Salazar (4) administró el compuesto a 135 mujeres, por un total de 386 ciclos. En 43 de ellas, que tomaron la droga en forma ininterrumpida durante 6 ciclos o más, no ocurrieron embarazos. En 44 que las

ingirieron entre 1 y 5 ciclos, ocurrieron dos embarazos. Se presentaron polimenorreas en un 30.83% de los casos e hipermenorreas en un 19.4%. En un 5% la menstruación se acompañó de coágulos, en 1.8% ocurrió hipermenorrea; cólicos menstruales ocurrieron en un 15% y cefálea premenstrual en un 11.8%.

Ravn (5) en un total de 3.553 ciclos estudiados en 361 mujeres, no tuvo ninguna falla atribuible a la misma droga administrada en iguales dosis. De los efectos colaterales hemorragia por rompimiento o pintas fueron los más comunes, y se redujeron a un 2.6% entre los ciclos 4 y 12.

El mecanismo de acción de esta forma de administración del linestrenol parece estar muy íntimamente relacionada con cambios en el moco cervical que lo hacen hostil al paso

* Investigación patrocinada por la casa Organón de Oss, Holanda.

** Del Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

*** Lindiol, marca registrada.

**** Exlutón.

de los espermatozoides (6); también se ha encontrado que produce alteraciones en el estroma endometrial (7) y que inhibe, aunque en forma inconsistente, la ovulación (8).

Material y Métodos

El trabajo se realizó mediante el ingreso en forma consecutiva de 308 mujeres que llenaron las siguientes condiciones:

- a) Edad fértil y fertilidad demostrada.
- b) Posibilidad de quedar embarazada.
- c) Posibilidad de ser controlada con intervalos de un mes.

Se hizo una encuesta inicial a todas las mujeres que fueran candidatas potenciales a la investigación, en la cual se precisó bien la dirección de su domicilio y las posibilidades que tenían de que les hicieran un seguimiento adecuado.

A las mujeres que fueron elegidas para la investigación se les hizo una historia clínica completa y un examen ginecológico y los hallazgos se consignaron en un formulario especial. A continuación se suministró a cada una un paquete de linestrenol, 0.5 mg. por tableta, suficiente para 2 meses, con la instrucción de tomar una tableta diaria, y una tarjeta para anotar los días en que omitía la droga y aquellos en que se produjera sangrado menstrual. Las mujeres fueron controladas cada mes, hasta completar un año de tratamiento.

Se investigaron los siguientes hechos:

- a) Cambios en el ciclo menstrual.
- b) Ocurrencia de los siguientes efectos colaterales: náuseas, cefálea, aumento o pérdida de peso, nerviosidad,

sensibilidad mamaria, aborto, enfermedad tromboembólica, aumento o disminución de la libido y otros efectos que ocurrieran con una frecuencia significativa como para merecer anotación.

c) La ocurrencia de retiros y sus causas.

d) Tasa de embarazos.

Resultados

308 mujeres ingirieron la droga por un total de 2.243 ciclos, discriminados en la forma que muestra el cuadro 1.

CUADRO 1

INGESTION CONTINUA DE 0.5 MG. DIARIOS DE
LINESTRENOL, POR GRUPOS DE CICLOS COM-
PLETOS Y TOTAL DE CICLOS

Grupos de ciclos completos	Total de ciclos por grupo
5 o menos	1.091
Entre 6 y 10	732
De 11 a 15	369
De 16 a 19	51
	<hr/> 2.243

No ocurrió un solo embarazo debido a falla del método y sólo se presentó uno debido a falla de la mujer.

Como se aprecia en el cuadro anterior, casi la tercera parte de los ciclos ocurrió en el grupo de mujeres que usaron la droga por un total de 6 a 10, lo cual puede considerarse un tiempo relativamente corto para que se establezca la respuesta del tracto genital. Con 5 ciclos o menos hay casi la mitad del total de ciclos estudiados, lo cual puede tener influencia en los tipos de respuesta observados.

El cuadro 2 muestra cómo las 2/3 partes de las mujeres eran menores de 30 años: 217 de 308, es decir, se trataba de un grupo de mujeres de fertilidad alta.

CUADRO 2

DISTRIBUCION POR EDADES DE 308 MUJERES QUE TOMARON LINESTRENOL EN FORMA CONTINUA POR UN TOTAL DE 2.243 CICLOS

Grupos de edades	Número	%
Menos de 19	34	11.03
De 20 a 24	107	34.74
De 25 a 29	76	24.67
De 30 a 34	56	18.18
De 35 a 39	28	9.09
De 40 y más	7	2.27
	308	100.00

El siguiente cuadro muestra que 254 de 308 mujeres, un 82.46% tenían ciclos entre 28 y 31 días de duración (Cuadro 3).

CUADRO 4

CAMBIOS EN LA CANTIDAD DEL FLUJO MENSTRUAL EN 308 PACIENTES QUE TOMARON LINESTRENOL EN FORMA CONTINUA POR UN TOTAL DE 2.243 CICLOS

Tipo de cambio	Número	%
Disminución	423	18.85
Aumento	453	20.19
No cambió	1.367	60.94
	2.243	100.00

CUADRO 3

DISTRIBUCION DE LA DURACION DE LOS CICLOS MENSTRUALES EN 308 MUJERES, PREVIAMENTE A LA INICIACION DE LA INGESTION DE LINESTRENOL EN FORMA CONTINUA

Duración	Número	%
Menos de 20 días	2	0.64
20—21	4	1.29
22—23	1	0.32
24—25	9	2.92
26—27	14	4.54
28—29	82	26.62
30—31	172	55.84
32—33	4	1.29
34—35	8	2.59
Más de 35	12	3.89
	308	100.00

Con la ingestión de la droga, hubo una tendencia ligera a un aumento en la duración de la cantidad del flujo menstrual como lo demuestra el cuadro 4.

En 11% de los casos los ciclos no experimentaron variaciones en la duración y en 25% tal variación fue de 2 días más o menos, lo cual en realidad se considera una fluctuación dentro de los límites normal. La ocurrencia de hemorragia irregular o sangrado anormal fue descendiendo desde los primeros 3 ciclos, en que ocurrió entre un 40 y un 26.6% para ser de un 17.6% en el ciclo 6º, un 5% en el 15º y aún desaparecer en el último. Cuadro 5.

CUADRO 5

OCURRENCIA DE HEMORRAGIA IRREGULAR DE ACUERDO AL ORDEN DE LOS CICLOS EN 308 PACIENTES QUE TOMARON LINESTRENOL EN FORMA CONTINUA POR UN TOTAL DE 2.243 CICLOS

Ciclo	Ausencia de hemorragia irregular		Hemorragia irregular	
	Número	%	Número	%
1	162	60.0	108	40.0
2	152	64.1	85	35.9
3	157	73.4	57	26.6
6	140	82.4	30	17.6
9	125	92.6	10	7.4
12	83	88.3	11	11.7
15	32	94.1	2	5.9
18	8	100.0	0	0

Los efectos colaterales fueron moderados y muchos de ellos de un carácter subjetivo, como por ejemplo la nerviosidad, y es difícil responsabili-

zar a la droga directamente por su ocurrencia; son también síntomas difíciles de puntualizar en una paciente dada. Cuadro 6.

CUADRO 6

EFFECTOS COLATERALES DE LA INGESTION DE 0.5 MG. DE LINSTRENOL EN FORMA CONTINUA POR UN TOTAL DE 2.243 CICLOS, EN 308 MUJERES

Tipo de efecto	Nº de mujeres que se quejaron al menos una vez	Nº de ciclos con una queja	% del número total de ciclos
Náusea	34	50	2.2
Cefálea	119	257	11.5
Aumento de peso de 1 kilo	88	155	6.9
Disminución de peso: 1 kilo	105	225	10.0
Nerviosidad	129	305	13.6
Sensibilidad mamaria	27	33	1.5
Aborto	0	0	0
Enfermedad trombo embólica	0	0	0
Aumento de la libido	3	3	0.1
Disminución de la libido	14	17	0.8

En 38 casos hubo abandono del método debido a que los efectos colaterales fueron considerados excesivos por la usuaria.

Las causas de retiro se discriminan en el Cuadro 7.

Conclusiones

1. La administración del linestrenol en forma continua a la dosis de 0.5 mg. tiene tendencia a producir pocos cambios en los ciclos menstruales; los más salientes son una tendencia a aumentar en días el flujo menstrual y algunas irregularidades en los ciclos. Estas últimas disminuyen gradualmente a medida que aumenta el número de ciclos administrados.

2. No ocurrieron efectos colaterales graves y los que ocurrieron sólo obligaron a 12.3% de las mujeres a abandonar el método.

3. No ocurrieron embarazos en este grupo de mujeres.

Resumen

Se presentan los resultados de la administración de linestrenol 0.5 mg. en forma continua a 308 mujeres, hasta completar un total de 2.243 ciclos y se analizan sus efectos sobre la menstruación, la ocurrencia de efectos colaterales y su eficacia anti-conceptiva.

Summary

Lynestrenol 0.5 mg. administered in a continuous form determines few changes in the menstrual cycles of the women who take it. The most important are a tendency to increase the days of menstrual flow and some cycles irregularities.

The last one decrease gradually as the number of cycles increase.

No serious side affects were observed and those that occurred influenced only 38 women to change the method.

No pregnancies occurred in this group of women.

CUADRO 7
CAUSAS DE ABANDONO DEL METODO DE ACUERDO A SU RELACION CON LA INGESTION DE LA DROGA

Relacionada con la droga	Nº	% del número total de mujeres	No relacionada con la droga	Nº	% del número total de mujeres
Amenorrea	10	3.2	Cambio de domicilio	18	5.8
Hemorragia fuerte o excesiva	13	4.2	Marido ausente	11	3.6
Hemorragia intermenstrual	3	0.9	No colaboración	12	3.9
Reacción dermatológica	3	0.9	Prefiere otro método	12	3.9
Cefalea	2	0.7	Desea embarazo	8	2.6
Aumento de peso	1	0.3	El marido se opone	8	2.6
Dolor abdominal	1	0.3	No hay vida sexual activa	1	0.3
Nerviosidad	1	0.3	Hospitalización	1	0.3
Intolerancia	1	0.3	Razones religiosas	2	0.7
Fatiga	1	0.3	No regresó	9	2.9
Oligomenorrea	1	0.3	Desconocida	3	0.9
Quejas en venas de la pierna	1	0.3	Embarazo, falla de la paciente	1	0.3
TOTAL	38	12.3		86	28.5

AGRADECIMIENTOS

Al personal de médicos de la Clínica de Maternidad de Medellín, Luz Castro de Gutiérrez y del Departamento de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario San Vicente de Paúl, por su colaboración en la evaluación clínica de las mujeres que participaron en este estudio.

BIBLIOGRAFIA

- MARTINEZ MANAUTOU, J., CORTES, V. & GINER, J.: Low doses of progestogen as an approach to fertility control. *Fertil. & Steril.* 17: 49-57, 1966.
- BOTERO, J., SANCHEZ, F., HENAO, G. & DUQUE, LUIS F.: Acetato de clormadinona en microdosis como anticonceptivo. *Rev. Col. Obstet. Ginec.* 21: 503-508, 1970.
- JACKSON, M. C. N.: Experience with sequential and low dose progestogen oral contraceptives. *Lancet.* 2 (7619): 540-541, 1969.
- SALAZAR, R., CACERES, E., & LOPEZ, G.: Ensayo del acetato de lynestrenol a dosis baja y continua como anticonceptivo. Trabajo presentado al X Congreso Colombiano de Obstetricia y Ginecología. Cali, Diciembre 4-8, 1973.
- RAVN, J. Contraception with the Lynestrenol "Mini-Pill". *Arzneim Forsch. (Drug Res)* 22: 104-113, 1972.
- KREMER, J., BENNEN, J. & HISJES, J. H. De Mini-Pill. *Med. Tijdschr. Geneesk.* 113: 2324-2329, 1969.
- VANDEKERCKHOVE, D., DEMOL, R. & LAPOUTRE, L. Continuous low dosage progestagen treatment. Preliminary results with the use of Lynestrenol 0.5 mg. En: "Investigations in Sterility". *Proc. of the First European Congress on Sterility.* Venice, Mayo 6-7, 1967, pág. 51-58.
- SCHIDT-ELMENDROFF, H., KAISER, E. & KOPERA, H. The effect of 0.5 mg. Lynestrenol on the follicle stimulating hormone, luteinizing hormone oestrogen and pregnenediol excretion during the menstrual cycle. *Arzneimittel Forsch.* 19: 1277-1279, 1969.