

Estudio clínico de un compuesto Progestágeno/Estrógeno, en planificación familiar.

Dr. Francisco García-Conti**

Muchos de los efectos colaterales de los anticonceptivos orales de asociación están relacionados con el contenido de estrógeno de la fórmula, por lo cual el Consejo Británico sobre seguridad de drogas ha aconsejado que las mezclas anticonceptivas no excedan su contenido estrogénico de 50 mcgs. (1). Se ha observado por otra parte, que la fertilidad humana se puede controlar con el uso de una microcombinación estrógeno-progestágena tan baja como 100 mcg de d-norgestrel y 20 mcg de etinil - estradiol por tableta (2), aunque con tal combinación el ciclo menstrual puede alterarse significativamente.

Con el fin de obviar este problema, decidimos investigar otra fórmula con las mismas sustancias, para lo cual hemos usado la combinación de 150 mcgs de d-norgestrel y 30 mcg. de etinil-estradiol***. Los resultados que obtuvimos se informan en el presente estudio.

MATERIAL Y METODOS

Se trataron 57 mujeres fértiles con edades comprendidas entre los 16 y los 37 años (Tabla 1). Todas habían comprobado su fertilidad, al menos por una gestación anterior (Tabla 2). En la tabla 3 vemos los antecedentes de uso previo de anovulatorios por parte de las pacientes, con un pequeño predominio de las que los tomaron. No se incluyeron en el estudio madres en lactancia, ni las que tenían historia de enfermedad tromboembólica, hepatopatías, car-

cinoma, hipertensión arterial o hiperglicemia.

TABLA No. 1
Tabla 1. Edades de la muestra

años	No. de pacientes	
	N.	o/o
16 - 20	9	16.7
21 - 25	22	40.7
26 - 30	13	24.1
31 - 35	7	13.0
36 - 40	3	5.5
Total	54	100.0
No informado	3	—
Mediana:		
Amplitud:	16 - 37 años	

TABLA No. 2

Tabla 2. Embarazos anteriores

No. de gestaciones	Pacientes	
	N.	o/o
1	21	36.8
2	14	24.6
3	13	22.8
4	—	—
5	6	10.5
6	2	3.5
7	1	1.8
Total	57	100.0

* Trabajo presentado en el XII Congreso Colombiano de Ginecología y Obstetricia, Medellín, Diciembre de 1977.

** En esa época, el autor desempeñaba los cargos de Profesor Asociado de Ginecología y Obstetricia de la Universidad Javeriana y Jefe de la Unidad de Endocrinología Ginecología y Esterilidad Conyugal del Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

*** Nordette, Laboratorios Wyeth Inc., Bogotá.

La combinación anotada se indicó por vía oral, diariamente, desde el día 5 al 25 del ciclo, esperando el sangrado de supresión y recomenzando el día 5 del siguiente ci-

TABLA No. 3		
Tabla 3. Uso previo de hormonales		
	Pacientes	
	N.	O/o
No	22	38.6
Si	35	61.4
Total	57	100.0

TABLA No. 4		
Tabla 4. Ciclos de Seguimiento		
Ciclos	Pacientes	Pacientes
		x ciclos
1	1	1
2	—	—
3	8	24
4	2	8
5	3	15
6	4	24
7	1	7
8	3	24
9	7	63
10	2	20
11	2	22
12	3	36
13	1	13
14	3	42
15	4	60
16	2	32
17	1	17
18	1	18
19	1	19
20	—	—
21	1	21
22	2	44
23	—	—
24	5	120
Total	57	630

razones personales, por razones médicas, por pérdida de contacto con la paciente o término del período del ensayo. El promedio de ciclos por paciente fue elevado: 11 ciclos/paciente (Tabla 4). Se tomaron datos sobre la longitud de los ciclos, caracteres del sangrado de supresión y observación de efectos colaterales.

RESULTADOS

Se completaron 630 ciclos de tratamiento, con un mínimo de uno y un máximo de 24 por paciente. No hubo embarazos durante el estudio. Los sangrados de supresión fueron bastante regulares, resultando con duraciones del ciclo entre 25 y 34 días, con un porcentaje de 99% de los ciclos estudiados (Tabla 5 y 6). El período latente estuvo 2 y 4 días, con un porcentaje de 91.3% de los ciclos; se consideró como período latente, el espacio de días entre la toma del último comprimido de la serie y el comienzo del sangrado menstrual (Tablas 7 y 8). Los sangrados menstruales en un 91.4% estuvieron entre 3 y 5 días de duración (Tablas 9 y 10). El sangrado total en cada ciclo (menstruación más hemorragia de desprendimiento o "BTB" más manchado intermenstrual o "Spotting") se observa en la Tabla 11. Al sumar todos los días de sangrado en cada ciclo, incluyendo los sangrados intermenstruales, vemos que la distribución quedó semejante a la de los sangrados menstruales presentados en la tabla 9. La mayoría de los ciclos, o sea el 90.3%, tuvieron sangrados totales entre 3 y 5 días de duración. Los flujos menstruales tuvieron tendencia a ser de intensidad media y discreta, con disminución de los flujos abundantes, cuando se les comparó con los presentados antes del tratamiento (Tabla 12). Sólo el 1.6% de los ciclos presentó sangrados intermenstruales, de tipos "BTB" o "Spotting". (Tabla 13). El 63.2% de las pacientes terminaron el período marcado de observación. Se perdió contacto con 10.5% de las pacientes, de las cuales no se sabe el motivo de abandono del estudio (Tabla 14). El 14.0% dejó el estudio por motivos personales y en el 12.3% (& pacientes) fué suspendido por razones médicas; de estas (7 pacientes) sólo

clo. Se hizo seguimiento de las pacientes por un período de dos años, pero algunas no llegaron a completar este periodo, bien por

2 tuvieron problemas de alguna importancia como la aparición de pequeñas várices durante el tratamiento (Tabla 15).

TABLA No. 5		
Tabla 5. Duración de los ciclos		
Días	Todos los ciclos No. o/o	
≤ 24	4	0.6
25 - 29	590	93.6
30 - 34	34	5.4
35 - 45	1	0.2
≥ 46	1	0.2
Total	630	100.0

TABLA No. 6		
Tabla 6. Percentiles de Duración de ciclo		
P5	26.02	
P10	26.31	
P25	27.05	
P50	27.50	
P75	27.94	
P90	28.73	
P95	29.18	

TABLA No. 7		
Tabla 7. Periodo Letente		
Días	Todos los ciclos No. o/o	
0	8	1.3
1	20	3.2
2	127	20.2
3	301	47.8
4	147	23.3
5	23	3.6
6	4	0.6
Total	630	100.0

TABLA No. 8	
Tabla 8. Percentiles de periodo latente	
P5	1.03
P10	1.28
P25	2.01
P50	2.53
P75	3.11
P90	3.76
P95	3.97

TABLA No. 9		
Tabla 9. Sangramiento Menstrual		
Días	Todos los ciclos No. o/o	
1	2	0.3
2	35	5.6
3	179	28.4
4	264	41.9
5	133	21.1
6	11	1.8
7	4	0.6
7	2	0.3
Total	630	100.0

TABLA No. 10	
Tabla 10. Percentiles de Sangramiento Menstrual	
P5	1.84
P10	2.15
P25	2.67
P50	3.38
P75	3.97
P90	4.65
P95	4.89

TABLA No. 11

Tabla 11. Sangramiento total en el ciclo (Menstruación + B.T.B. + Spotting)		
Días	Todos los ciclos	
	No.	o/o
1	2	0.3
2	35	5.6
3	177	28.1
4	261	41.4
5	131	20.8
6	15	2.4
7	4	0.6
8	3	0.5
9	—	—
10	1	0.2
11	—	—
12	1	0.2
Total	630	100.0

TABLA No. 12

Tabla 12. Intensidad de Flujo Menstrual		
	Pre tratamiento (o/o)	Durante tratamiento (o/o)
Discreta	10.5	17.9
Mé dia	68.4	77.0
Abundante	21.1	5.1
	100.0	100.0

TABLA No. 13

Tabla 13. Incidencia de Sangramientos Intermenstruales		
	Todos los ciclos	
	No.	o/o
B.T.B.	4	0.6
Spotting	6	1.0
Total	10	1.6

TABLA No. 14

Tabla 14. Razones para salida del estudio		
	Pacientes	
	No.	o/o
Estudio terminado	36	63.2
Razones médicas	7	12.3
Razones Personales	8	14.0
Perdido contacto	6	10.5
Total	57	100.0

TABLA No. 15

Tabla 15. Razones Médicas para Salida del Estudio	
	No. de Pacientes
	Acné
Caída de cabello	1
Calambres	1
Quejas múltiples*	4
Total	7

* Especificación:

1. Calambres, dolor en las mamas, várices.
2. Pérdida de cabello, várices.
3. Mareos, cefalea, calambres, fatiga, sudoración., escotomas y fosfenos.
4. Dolor en las mamas, cefalea, nerviosismo.

DISCUSION

En la fórmula de combinación ensayada se observó seguridad contraceptiva, buen control de los intervalos de sangrado uterino, de la cantidad de éste, y una incidencia muy baja de hemorragia durante el tratamiento. Aunque anteriormente se creía que 50 mcg de etinil-estradiol era el mínimo compatible con ciclos de sangrado regular, varios autores (3,4,5,6,7,8) han encontrado resultados buenos como los nuestros, para los cuales han sido suficientes 30 mcgs. El uso de microdosis continua de d-norgestrel de 30 mcgs. ha dado buena eficacia contraceptiva pero resultados desalentadores en cuanto a mantención del endometrio (9). Entre los estudios realizados con la fórmula 150/30, el nuestro es el que mejor mantención endometrial ha tenido, con un 1.6%

de sangrados intermenstruales. En este mismo aspecto, Molina y cols. (3) informaron 5.67%, Monroy Pittaluga (7) 10.30%, Apelo (6) 2.10% y de Souza (4), 9.90%.

Tomando en cuenta la necesidad de estrógeno para una buena periodicidad del sangrado, y a la vez el peligro de las dosis altas como causantes de efectos adversos, es razonable ensayar combinaciones con pequeñas cantidades de estrógenos como lo observamos en nuestro estudio. Otros efectos colaterales como los que se observan comúnmente con el empleo de mezclas estrógeno - progestágenos se encontraron con poca frecuencia en nuestro estudio el índice de abandono del tratamiento por razones médicas también fué bajo; ninguna de nuestras pacientes tuvo evidencia clínica de tromboflebitis.

Un estudio sobre el efecto de la fórmula 150/30 sobre los niveles de FSH y LH hipofisarias, temperatura basal, pregnandiol y estrógenos urinarios en 6 mujeres sanas y empleando otras 6 como controles (10), mostró inhibición de la ovulación. Esto fué consecuencia de la inhibición de la estimulación hipofisaria, pues los niveles de estas gonadotropinas fueron muy bajas, como promedio, durante el tratamiento. Esta muy baja dosis de combinación estrógeno/progestágeno es por lo tanto capaz de inhibir totalmente el pico pre-ovulatorio de FSH y LH de la misma manera que lo realizan otras fórmulas actualmente usadas, que contienen dosis más altas de hormonas ováricas en combinación.

RESUMEN

Se analizan los efectos secundarios y la eficacia anticonceptiva de un compuesto combinado de norgestrel y etinilestradiol administrados oralmente a 57 pacientes durante 630 ciclos. Todas las paciente se encontraban en edad reproductiva y había comprobado su fertilidad al menos con una gestación anterior. 35 pacientes (61.40%) habían empleado previamente contraceptivos hormonales. La medicación fue iniciada el día 5o. del ciclo por espacio de 21 días. La dosis diaria fue de 150 mcg de nor-

gestrel y 30 mcg de etinil-estradiol, el anti-conceptivo de más baja dosis en la actualidad.

El promedio de ciclos terapéuticos fue de 11 ciclos/paciente, aunque 5 pacientes lo prolongaron a 24 ciclos. La gran mayoría de las pacientes (990%) presentaron ciclos de duración 25 - 34 días y el período latente fue entre 2 y 4 días (91.30% de los ciclos). La duración del sangrado menstrual fue de 3 a 5 días. Se presentó hemorragia intermenstrual o "manchado" en el 1.60% de los ciclos. En 7 pacientes (12.30%) se observaron efectos colaterales indeseables que obligaron a retirarlas del estudio; estos efectos consistieron en acné, caída del cabello, calambres, mastalgia, cefalea, nerviosismo y aparición de pequeñas várices, con una incidencia de 1.70% de las usuarias. No hubo embarazo en las pacientes estudiadas.

SUMMARY

Contraceptive efficacy and side - effects of an oral combination of d-norgestrel and ethynil - estradiol administered to 57 patients through 630 cycles were analysed.

All patients were in childbearing age and had fertility proved with at least a previous pregnancy. Thirty - five patients (61.40%) had used hormonal contraceptives previously. Medication was started on day 5 of the cycle and continued throughout 21 days. Darly dose used was 150 mcg of d-norgestrel and 30 mcg ef ethynil-estradiol, the lowest current oral contraceptive combination.

Eleven cycles per patient were the average therapeutic cycles, though five females tried the medication for up to 24 cycles. Vast majority of patients (990%) had a cycle lenght of 25 to 34 days, and a latent period of 2 to 4 days (91.30% of cycles).

Menstrual bleeding lasted from 3 to 5 days. Breakthrough bleeding or spotting were present in just 1.60% of cycles. Side effects were observed in 7 women (12.30%), making them drop out of the study; they we-

rw acne, moderate hair loss, cramps, mastalgia, headaches, nervousness and appearance of small varicous veins. There were no pregnancies in patients included in this trial.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Committee on safety of drugs: Oral contraceptive containing oestrogens, London, England, December 1969.
- 2 Souza J.P, Luz R B, Andrade ATL: Avaliacao de una microcombinaçao estrógeno — progestogenica (100 mcg de d-norgestrel e 20 mcg etinil estradiol). *Folha Med* 3:317, 1974.
- 3 Molina R, Torres R., Boscan E: Ensayo clínico de un contraceptivo oral combinado: d-norgestrel 150 mcgs y etinilestradiol 30 mcg. *Invest Clin* 14: 159 — 167, 1973.
- 4 De Souza J P, de Luz R B, y cols: Clinical studies with 150 mcg de d-norgestrel and 30 mcg Ethynil estradiol combination. *Rev. Bras. Clin. Terap.* 4: 33 — 36, 1975.
- 5 Foss G L, Fotherby K: Clinical trial of a low dose combined oral contraceptive (Ovranelle). *Curr. Med. Res. Op.* 3: 72 — 76, 1975.
- 6 Apels R, Veloso I: Clinical experience with ethynil estradiol and d — norgestrel as an oral contraceptive. *Fertil. Steril.* 26: 283 — 288, 1975.
- 7 Monroy — Pittaluga J: Evaluación clínica de una microcombinación de 150 mcg de d-norgestrel con 30 mcg de etinil estradiol. *Rev. Obst. Ginecol, Venez.* 35: 223 — 229, 1975.
- 8 Ferreira de Cuz ML, Oliveira — Fonseca ME, Salomon J B: Clinical trial with an estrogen — progestogen microcombination (manuscrito para ser publicado en Brazil).
- 9 Kesseru E., Larrañaga A., Hurtado A., Benavides G: Fertility control by continuous administration of d-norgestrel 0.03 mg. *Int. J. Fertil.* 17: 17 — 27, 1972.
- 10 Mezzana F, Nelter A, Levy C, Rozenbaum H: Effects of a new low dose estrogen — progestagen combination upon FSH and LH plasma levels. *Contracept. Fertil. Sexual* 3: 7 — 10, 1975.