

NORGESTREL Y ETINILESTRADIOL

Nuevo agente oral de dosis reducida, para regular la fertilidad

*Dr. Edris Rice-Wray**

*Dra. Cristina Avila**

*Dr. Juvenal Gutiérrez**

Reimpreso con permiso de *Obstetrics and Gynecology*. Vol. 31 N° 3, Marzo, 1968. p. 368-374.

La síntesis de esteroides que tienen la virtud de suprimir temporalmente la fertilidad en la mujer normal, es probablemente uno de los adelantos más importantes de la medicina en la generación actual; ha transformado dramáticamente la pauta de planificación familiar². El primer trabajo en gran escala se llevó a efecto en Puerto Rico en el año 1956³, y en 1957 empezó a usarse extensamente el primer contraceptivo oral. Hoy, apenas transcurridos 11 años, se calcula que cerca de 13 millones de mujeres emplean estos compuestos.

Los primeros contraceptivos orales se extrajeron de la raíz del barbasco, cuya fuente principal de abastecimiento es el sur de México, región donde crece en abundancia. El compuesto del que nos ocupamos en el presente trabajo es un progestágeno totalmente sintético, el dl-13-etil-17 α -etinil-17-hidroxigon-4-en-3-ona, homólogo 18 de la noretisterona (Fig. 1)¹⁰. La tableta contiene 0,5 mg. de norgestrel combinado con 0,05 mg. de etinilestradiol (Ovral*).

Material y Métodos

Integraron el estudio 300 mujeres, observadas durante un total de 3.175

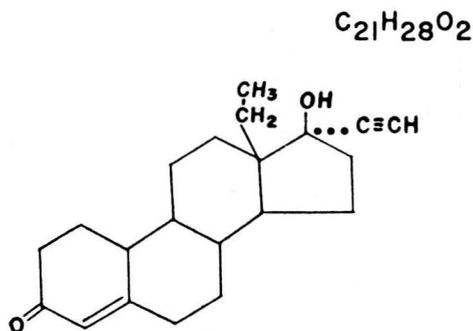


Fig. 1 Fórmula estructural del norgestrel

ciclos, y que desde hacía 3 meses no habían recibido esteroides (Fig. 2). Sus edades oscilaron entre los 16 y los 42 años, con un promedio de 29. Más del 85% eran pobres e iletradas. Las otras no tenían más de 2 o 3 años de instrucción primaria.

Los embarazos oscilaron entre 1 a 16 por paciente, con un promedio de 6. El número de niños supervivientes,

* Del Centro de Investigación de Fisiología de la Reproducción, Asociación Pro-Salud Maternal, A.C. México 7, D. F., México. - Trabajo costado por Wyeth Laboratories, Philadelphia, Pa. Sometido para publicación el 28 de agosto de 1967.

** Wyeth Laboratories, Philadelphia, Pa., E. U. A.

en cada familia osciló entre 1 y 12; el promedio fue de 5.

Los antecedentes de los 1.363 niños vivos nacidos de 297 mujeres antes de empezar éstas el tratamiento (no hubo datos sobre familia superviviente en 3 de las mujeres) pusieron de manifiesto que 13 de ellos eran casos anormales. Cuatro eran mentalmente deficientes, 2 tenían deformidades congénitas, 4 eran sordomudos, 1 era ciego, otro epiléptico, y otro sufría cardiopatía congénita. A excepción de dos madres (una con un niño deformado y otra con un sordomudo) que habían tenido dos y tres embarazos previos, respectivamente, las que habían dado a luz a niños anormales habían tenido de 6 a 13 embarazos, con un promedio de 9 antes de nacerles los niños defectuosos. Si estas mujeres hubieran contado con dispositivos anticoncepcionales antes de empezar a tener hijos o al menos antes del sexto niño, **11 de esas anomalías hubieran podido evitarse.** No encontramos mujeres pobres que quisiesen tener más de 6 niños; el número deseado fue, por lo general, de 2 a 4.

Entre las enfermedades anteriores descritas por la paciente, predomina-

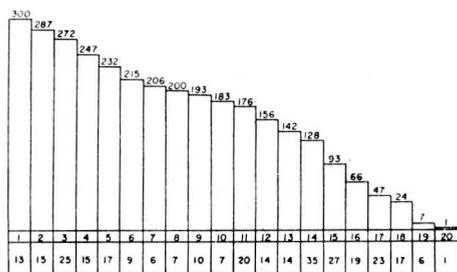


FIGURA 2 - Número de mujeres tratadas con norgestrel-etinilestradiol, por ciclos. En lo alto de las barras, número de pacientes; en las casillas pequeñas, número de ciclos; al pie, número de pacientes que abandonaron el grupo después del ciclo.

ron los casos de cloasma y venas varicosas (56 y 40%, respectivamente).

La medicación fue administrada, bien a partir del día 5 del ciclo hasta el 25 inclusive, o de acuerdo con el régimen de 21 días, es decir, a partir del día 5 del primer ciclo tomando la tableta o píldora durante 3 semanas, sin tomarlas una semana, y luego volviendo a tomarla otras 3 semanas.

Resultados

El norgestrel-etinilestradiol es sumamente eficaz como agente regulador de la fertilidad. Ninguna de las 300 pacientes quedó embarazada, ni siquiera en ciclos en que se omitió una o varias de las dosis.

Efecto sobre el ciclo menstrual

El ciclo menstrual quedó prácticamente inafectado por el medicamento en cuanto a los días y cantidad del flujo o grado o ausencia de dismenorrea. Los ciclos fueron normales (Cuadro 1). Nosotros preferimos el régimen de 21 días por ser más fácil de explicar a la paciente. El decir que hay que tomar la tableta por 3 semanas y no tomarla después durante una semana y empezar de nuevo el medicamento resulta muy sencillo, no sólo para las mujeres de escasa cultura sino para las instruidas. La menstruación suele producirse dentro de los siete días de descanso.

Sangrado intermenstrual

Entre 33 ciclos sin omitir tabletas, el sangrado intermenstrual ocurrió tan sólo en 1% de los ciclos. Sin embargo, en 27 pacientes no hubo sangrado durante el período de medicamento después de haber omitido de 1 a 18 tabletas. Se ha demostrado que el sangrado intermenstrual se halla estrechamente relacionado con la omisión de tabletas³.

CUADRO 1

CARACTERÍSTICAS DEL CICLO MENSTRUAL ANTES Y DURANTE EL TRATAMIENTO

	Escaso		Cantidad de flujo		Intenso		Leve		Dismenorrea		Severo		Duración del flujo (días)		Duración del ciclo (días)	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	Proporción	Promedio	Proporción	Promedio
Ciclos control	27	19	77	55	36	26	28	69	8	19	5	12	2—7	4	26—32	29
Durante tratamiento	639	21	1.785	60	550	19	657	69	165	17	127	14	1—8	3,5	23—31	28,2

Goteo

Ocurrió goteo en 22 mujeres durante 23 ciclos (1 en dos ciclos). En doce casos (0,4% del total de ciclos) no se reportó omisión de ninguna tableta.

Menstruación retardada (amenorrea)

Un total de 43 pacientes reportaron ausencia de menstruación durante 69 ciclos. De estos ciclos, 23 fueron asociados con o precedidos por sangrado intermenstrual. Una mujer de la que no se pudo saber con seguridad si tomaba las tabletas y cuando visitaba la clínica, reportó 9 ciclos; después de 15 ciclos se perdió contacto con ella.

Por consiguiente, los casos de amenorrea sin explicación probable ocurrieron en 37 ciclos (1,2% del total).

Ovulación durante el tratamiento

Durante el tratamiento se efectuó un total de 214 exámenes de pregnanediol en las mujeres; 95% de ellas no ovularon. En 11 (5%) el nivel fue de 1,00 a 1,80; estas 11 mujeres probablemente ovularon. Esta observación concuerda con la observada por nosotros con otros compuestos. En 2.175 observaciones con varios compuestos, el nivel de pregnanediol arrojó un promedio de 3,3% francamente ovulatorio, con otro 2,3% probablemente ovulatorio*. Otros investigadores han observado 2,2% a 8% de nivel ovulatorio⁴. La explicación más probable de que estas mujeres no quedasen embarazadas hay que buscarla en los cambios del mo-

* Las comprobaciones de pregnanediol fueron llevadas a cabo por el Dr. Carlos Gual en el laboratorio del Hospital de Enfermedades de Nutrición. Ciudad de Méjico.

co cervical causados por la medicación; dichos cambios se manifiestan en aumento de la viscosidad y menor filantez y cristalización, de lo cual resulta un medio hostil a la migración de espermatozoides.

Reacciones secundarias

Las quejas relacionadas con el medicamento fueron muy infrecuentes. Náuseas, cefaleas, urticaria, disminución de la libido, mastalgia, mareos, acné y nerviosidad fueron más pronunciados en el grupo testigo de 140 ciclos que en los asociados con el tratamiento observación que debiera indicar que las quejas de las pacientes disminuyeron con el tratamiento (Fig. 3). Este fenómeno puede ser una reacción psicósomática debida a la ausencia de miedo o temor de un embarazo indeseado. Durante la terapéutica el tratamiento normativo de la única paciente diabética del grupo no fue alterado, ni hubo casos de diabetes ni carcinoma ni siquiera en pacientes con antecedentes familiares positivos. Ninguna paciente experimentó trastorno de los sistemas cardiovascular o vascular periférico, a pesar de existir antecedentes positivos o hallazgos previos al reconocimiento médico en un número de pacientes (Cuadro 2).

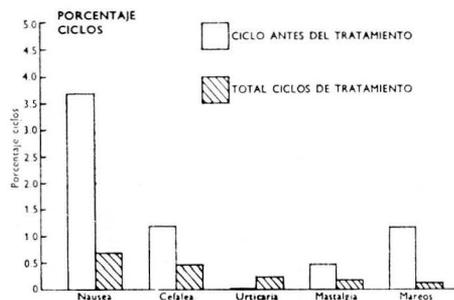


FIGURA 3 - Quejas de las pacientes durante el tratamiento, comparadas con la incidencia de iguales quejas antes del tratamiento.

CUADRO 2

REACCIONES SECUNDARIAS ANTES Y DURANTE EL TRATAMIENTO

	Ciclos control		Ciclos de tratamiento	
	Nº	%	Nº	%
Cloasma	—	—	15	0,5
Náusea o vómito				
o ambos	5	3,6	19	0,6
Cefalea	2	1,4	12	0,38
Urticaria	—	—	6	0,19
Disminución de libido	—	—	4	0,13
Mastalgia o secreción anormal de los senos	1	0,7	3	0,09
Mareos	2	1,4	5	0,16
Acné	—	—	1	0,03
Nerviosidad general	—	—	1	0,03
TOTAL		7,1		2,1

Cloasma (melasma)

Hubo quejas de cloasma durante el tratamiento en un total de 5 mujeres (0,5%) de esta serie. Esta hiperpigmentación facial es muy común en Puerto Rico y en México entre las mujeres que usan anticonceptivos orales, particularmente en las pobres cuya alimentación sería, por consiguiente, muy deficiente. Estas mujeres pasan poco tiempo en sus covachas de una sola habitación y andan sin sombrero bajo los intensos rayos directos del sol tropical. El conocimiento de este factor nos llevó a opinar que la causa estriba en factores ambientales probablemente desnutrición y sobreexposición a la luz solar. En las pacientes de clínica estudiadas por Goldzieher² en San Antonio, y por Tyler en Los Angeles, la mayoría de las cuales eran mexicanas o de descendencia mexicana, son raros los casos de cloasma. Carrthers, en Tasmania, comunicó recientemente una incidencia de cloasma considerable en las mujeres de procedencia europea que empleaban anticonceptivos orales (cosa muy rara en Europa). Dicho autor

opina que el efecto de los rayos solares sobre los melanocitos cutáneos reviste importancia etiológica. Resnik observó una frecuencia creciente de melasma (20 a 29%) entre las esposas del personal militar bajo tratamiento con diversidad de anticonceptivos orales antiguos. Estas mujeres habían vivido en muchos países del mundo. Una desaparición notable de cloasma ha sido lograda con la administración de complejo de Vitamina B (de una a dos tabletas tres veces al día).^{*} Resultados mejores todavía se obtuvieron con un preparado que contenía un antiespasmódico y un colágeno (1 tableta diaria antes de las comidas por tres semanas, aumentando a 2 tabletas 3 veces al día después de 3 semanas)¹ tomándolas junto con tratamiento anticonceptivo continuo⁹. Hemos observado que las quejas de cloasma son menos comunes y menos intensas en mujeres que emplean compuestos de dosis reducida tales como el que ha sido objeto de nuestro estudio, el cual contiene sólo 0,5 mg. de progestágeno por tableta.

Alteración del peso

El compuesto estudiado no ejerció efecto apreciable sobre el peso de las pacientes. De las 246 mujeres que permanecieron bajo observación hasta 20 ciclos de tratamiento, 64% (158) no aumentaron ni perdieron más de 2 kilos. Para el grupo entero el peso mínimo al principio de la medicación fue de 37 kilos (máximo 113 y promedio de 59). Para estas mismas mujeres en el último ciclo registrado, el mínimo fue de 40, el máximo de 108 y el promedio de 60 kilos (Fig. 4).

* Metaplex, Takeda Co., Japón.

¹ Cholipin, C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim am Rhein, Alemania.

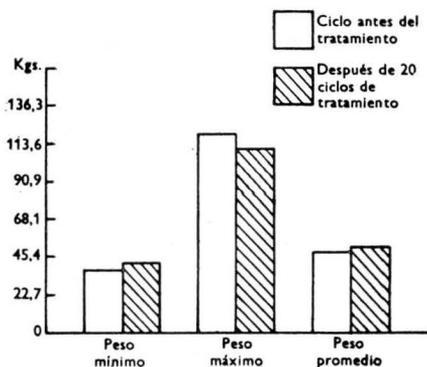


FIGURA 4 - Efecto del tratamiento sobre el peso en un grupo de 246 mujeres, antes y después de 20 ciclos de tratamiento.

Efectos sobre la lactación

Veinte mujeres comenzaron el tratamiento durante la lactancia. Once de ellas habían ya mostrado tendencia hacia la disminución en la cantidad de leche. De las 9 restantes, 3 comunicaron haber disminuido la lactación después de iniciado el tratamiento. Cuatro siguieron dando el pecho como antes por espacio de 5 a 9 ciclos. Las 2 restantes dejaron de amamantar por motivos no relacionados con el tratamiento.

Alteraciones del endometrio

El efecto del norgestrel-etinilestradiol sobre el endometrio fue muy análogo al que se observa con otras combinaciones de progestágeno-estrógeno como anticonceptivos. Se observó una breve fase secretoria inducida por la droga durante los diez primeros días de tratamiento, seguida de agotamiento secretorio. Al final del ciclo hubo una hipoplasia entre leve y moderada y aproximadamente en la tercera parte de los ejemplares estudiados se observaron pequeñas placas de reacción predecidual bien periglandulares o por debajo del epitelio

superficial. Los mismos cambios se observaron en todos los ciclos de tratamiento. Sin embargo, al cabo de unos cuantos ciclos las glándulas se hallaban menos desarrolladas y la fase secretoria era más breve o menos intensa*.

Hallazgos citológicos

A cada paciente se le hicieron de 1 a 3 frotis de Papanicolaou durante el tratamiento. De los 2 casos de cáncer del cuello uterino diagnosticados en mujeres admitidas a este estudio, halláronse células atípicas en el frotis de Papanicolaou obtenido antes del tratamiento. No se desarrollaron otros cánceres durante el tratamiento¹.

Estudios de laboratorio

Aunque nosotros observamos algunas alteraciones en los valores de las pruebas de laboratorio durante el tratamiento, nuestros hallazgos no son esencialmente distintos de los comunicados en numerosos trabajos publicados⁶, nosotros no juzgamos estos cambios como indicio de efectos perjudiciales (Cuadro 3).

Embarazos después del tratamiento

De las 13 mujeres que supimos quedaron embarazadas después de discontinuar la ovulación de la fertilidad con norgestrelinilestradiol, 7 han tenido niños nacidos a término, una tuvo aborto espontáneo y 5 esperan dar a luz. La única anomalía encontrada al examen médico de los lactantes fue aumento del tamaño testicular en un niño.

Resultados del tratamiento

Un total de 159 pacientes (53%) permanecieron bajo tratamiento desde la primera dosis hasta la conclusión de estas observaciones. Tres pa-

cientes (1%) se retiraron del programa por razones atribuidas al tratamiento: 1 por náuseas y dolor de cabeza en los primeros 2 ciclos; otra, a causa de cloasma y otra por sospechar aumento de peso a pesar de haber perdido ½ kilo en 4 ciclos del tratamiento. De las pacientes, 22% no se sometieron a las observaciones sucesivas y 24% discontinuaron el tratamiento por razones no relacionadas con los efectos de la medicación.

Resumen

Trescientas mujeres mexicanas casadas, o en unión consensual, la mayoría pobres o de la clase media inferior, recibieron tratamiento con el anticonceptivo oral norgestrel, 0,5 mg., más 0,05 mg. de etinilestradiol, en combinación, por espacio de 21 días en cada ciclo. No hubo embarazos durante el tratamiento, ni siquiera en ciclos donde una o varias de las dosis fueron omitidas.

La naturaleza y duración del flujo menstrual y la duración del ciclo se mantuvieron dentro de los límites normales y no sufrieron alteración durante el tratamiento (período medio de 3,5 días; duración media de los ciclos, 28,2 días).

Casos de goteo que no precedieron a la omisión de las dosis, ocurrieron en 0,4%; sangrado intermenstrual similarmente inexplicable en 1%; y amenorrea (menstruación retardada) no relacionada con el sangrado intermenstrual, en un 1,2% de los ciclos de tratamiento.

* Las biopsias del endometrio fueron interpretadas por el Dr. Manuel Maqueo, Consultor en Patología de la Asociación Pro-Salud Maternal.

¹ Los hallazgos citológicos fueron interpretados por el Dr. Pedro Valenzuela, Consultor en Citología de la Asociación Pro-Salud Maternal.

CUADRO 3

COMPARACION DE VALORES DE CONTROL EN UNA POBLACION CLINICA
CON LOS HALLAZGOS DE PACIENTES QUE TOMARON EL MEDICAMENTO

	Grupo Control Anormales					Grupo tratado Anormales						
	Normal	Disminución		Elevación		Total estudiado	Normal	Disminución		Elevación		Total estudiado
		No.	%	No.	%			No.	%	No.	%	
Azoemia	298			2	0,6	300	170	111	39,5			281
Urea	288			12	4,0	300	279	6	2,1			285
Glóbulos rojos	387	12	3,0	1	0,2	400	289					289
Hemoglobina	354	6	1,4	40	10,1	400	269				7,7	284
Hematocrito	398	2	0,5			400	284					284
Glóbulos blancos	388			12	2,9	400	258			26	9,2	284
Plaquetas	397			3	0,8	400	283	1	0,4			284
Sedimentación	380			20	5,0	400	259			23	8,2	282
Serobilirrubina, Directa	408					408	282			2	0,7	284
Serobilirrubina, Indirecta	404			4	0,9	408	273			1	0,4	274
SGOT	296			4	1,4	300	17	1	5,0	2	10,0	20
SGPT	426	2	0,4	20	4,4	448	265	7	2,5	7	2,5	279
BSP	437			17	3,7	454	255			22	7,9	277
Cefalín-colesterol	394			6	1,5	400	271			4	1,5	275
Total seroproteína	392	1	0,2	14	3,5	407	266	7	2,5	8	2,8	281
Suero Fosf. alcalina	378			22	5,5	400	277			2	0,7	279
Calcio	400					400	278	1	0,4			279
Fósforo	386	14	3,5			400	277			1	0,4	278
Tiempo coagulación	284	16	5,3			300	261	19	6,8			280
Tiempo de la protrombina	300					300	282					282
Fibrinógeno	293	7	2,3			300	282	2	0,7			284
Fibrolisina	289			11	3,7	300	260			19	6,8	279
Yodo proteico	316			4	1,3	320	259			29	10,1	288
17-Ketosteroides	290			9	3,0	300	268			1	0,5	269
17-hidroxisteroides	285			15	4,9	300	271			1	0,4	272
Gonadotropina coriónica	400					400	269					269
Células L. E.	400					400	282					282

Durante el tratamiento no sobrevino enfermedad maligna, periférica vascular, ni otras afecciones de carácter grave. **Reacciones indeseables**, principalmente gástricas, se observaron tan sólo en 2,1% de los ciclos. Durante los ciclos de tratamiento ocurrió melanoderma facial en 0,5% de las pacientes. La única anomalía en los 7 niños nacidos de madres después de dejar de tomar el medicamento fue aumento testicular en un solo lactante.

BIBLIOGRAFIA

- 1 CARRUTHERS, R. Chloasma and oral contraceptives. *Med. J. Aust.* 2: 17, 1966.
- 2 GARCIA, C. R. PINCUS, G., and ROCK, J. Effects of three 19-nor steroids on human ovulation and menstruation. *Amer. J. Obstet Gynec.* 75: 82, 1958.
- 2A GOLDZIEHER, J. W. Comunicación personal.
- 3 GOLDZIEHER, J. W., and RICE-WRAY, E. Oral Contraception-Mechanism and Management. Thomas. Springfield, 1966. p. 76.
- 4 GOLDZIEHER, J. W., and RICE-WRAY, E. Oral Contraception-Mechanism and Management. Thomas, Springfield, 1966, p. 35.
- 5 GOLDZIEHER, J. W., and RICE-WRAY, E. Oral Contraception-Mechanism and Management. Thomas, Springfield, 1966, p. 44.
- 6 Report of a WHO Scientific Group: Clinical aspects of oral gestagens. WHO Technical Report Series Nº 326, Geneva, 1966, p. 22.
- 7 RESNIK, S. Melasma induced by oral contraceptive drugs. *JAMA.* 199: 601, 1967.
- 8 RICE-WRAY, E. Field Study with Enovid as Contraceptive Agent: Proceedings of the Symposium on 19-Nor Progestational Steroids. G. D. Searle & Co., Chicago, 1957.
- 9 RICE-WRAY, E. and FERRER, S. *El Cloasma relacionado con Progestágenos.* "Semana Médica de México", oct. 7, 1966, Año XIII, Vol. L, Nº 647.
- 10 SMITH, H. Total synthesis of steroid hormones. *Trans N.Y. Acad. Sci.* 27: 546, 1965.
- 11 TYLER. Comunicación personal.