

Nuevo Agente Oral de Dosis Reducida para Regular la Fertilidad

Norgestrel y Elinilestradiol

Por los doctores

Dr. Edris Rice-Wray*

Dr. Cristino Avila*

Dr. Juvenal Gutiérrez*

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 familiar.² El primer trabajo en gran escala se llevó a efecto en Puerto Rico en el año 1956,³ y en 1957 empezó a usarse extensamente el primer anticonceptivo oral. Hoy, apenas transcurridos 11 años, se calcula que cerca de 13 millones de mujeres emplean estos fármacos.

Los primeros anticonceptivos orales eran extraídos de la raíz del barbasco, la mayor fuente de cuya planta se obtiene en la zona meridional mejicana. El fármaco del que nos ocupamos en el presente trabajo es un progestágeno totalmente sintético, el DL-13-etil-17a-etinil-17-hidro-xigon-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*).

MATERIALES Y METODOS

Integraron el estudio 300 mujeres, observadas durante un total de 3.175 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 y sin escuela. Las otras tenían no más de 2 ó 3 años de escuela.

* Del Centro de Investigación de Fisiología Reproductiva. Asociación Pro-Salud Maternal, A.C. Distrito Federal de México, Ciudad de México 7, México. Trabajo costado por Wyeth Laboratories, Philadelphia, Pa. Wyeth Laboratories, Philadelphia, Pa., E.U.A.

Los embarazos oscilaron entre 1 a 16 por paciente, con un promedio de 6. El número de niños supervivientes 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 totalmente 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 experimentado 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 quisieran tener más de 6 niños; el número deseado fue, por lo general, de 2 a 4.

Entre las enfermedades anteriores descritas por la paciente, predominaron 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 pildora durante 3 semanas, sin tomarlas una semana, y luego volviendo a tomarla otras 3 semanas.

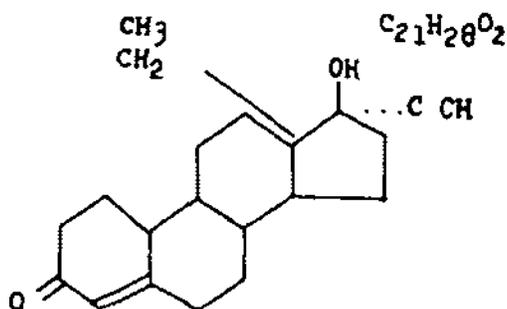


FIG. 1. Fórmula estructural del norgestrel

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 el 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.

Hemorragia intraterapéutica

Entre 33 ciclos sin omitir tabletas, la hemorragia intraterapéutica ocurrió tan sólo en 1% de los ciclos. Sin embargo, no hubo hemorragia durante el período de medicamento en 27 pacientes después de haber omitido de una a 18 tabletas. Se ha demostrado que la hemorragia intraterapéutica se halla muy relacionada con la omisión de tabletas.³

Manchas de sangre

Se observaron manchas de sangre en 22 mujeres durante 23 ciclos (1 en dos ciclos). En doce casos (0,4% del total de ciclos) no se comunicó omisión de ninguna tableta.

Menstruación retardada (amenorrea)

Un total de 43 pacientes comunicaron ausencia de menstruación durante 69 ciclos. De estos ciclos, 23 fueron acompañados de hemorragia intraterapéutica. Una mujer de la que no se pudo saber con seguridad si tomaba las tabletas y cuándo visitaba la clínica, observó 9 ciclos; después de 15 ciclos no pudo ser observada.

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 arrojó un promedio de 3,3% francamente ovulatorio, con

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 ovulatorio. ⁴ La explicación más probable de que estas mujeres no quedasen embarazadas hay que buscarla en los cambios del mucus cervical causados por la medicación; dichos cambios se manifiestan en aumento de la viscosidad y disminución del *Spinnbarkeit* y *ferning*, de lo cual resulta un medio hostil a la migración de espermatozoides.

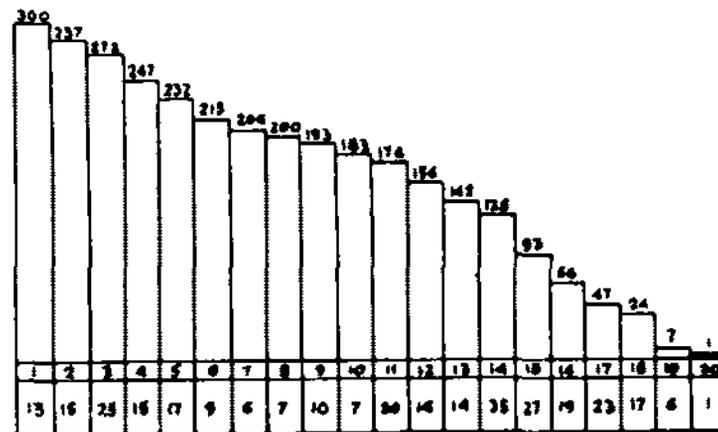


FIG. 2.—Número de mujeres tratadas con norgestrelinlestradiol, por ciclos. En lo alto de las barras, número de pacientes; en las casillas pequeñas, número de ciclos; al pie, número de pacientes que abandonaron el grupo después del ciclo.

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 sicosomática 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 cardio-

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

CUADRO I

Características del ciclo menstrual antes y durante el tratamiento

	CANTIDAD DE FLUJO			DISMENORREA			DURACION DEL FLUJO (días)		DURACION DEL CICLO (días)	
	Ligero (No.) (%)	Promedio (No.) (%)	Intenso (No.) (%)	Ligero (No.) (%)	Moderado (No.) (%)	Severo (No.) (%)	Alcance Promedio	Alcance Promedio	Alcance Promedio	Alcance Promedio
Ciclos testigos	27 (19)	77 (55)	36 (26)	28 (69)	8 (19)	5 (12)	2-7	4	26-32	29
Durante tratamiento	639 (21)	1785 (60)	550 (19)	657 (69)	165 (17)	127 (14)	1-8	3,5	23-31	28,2

vascular o vascular periférico, a pesar de existir antecedentes positivos o hallazgos previos al reconocimiento médico en un número de pacientes (Cuadro 2).

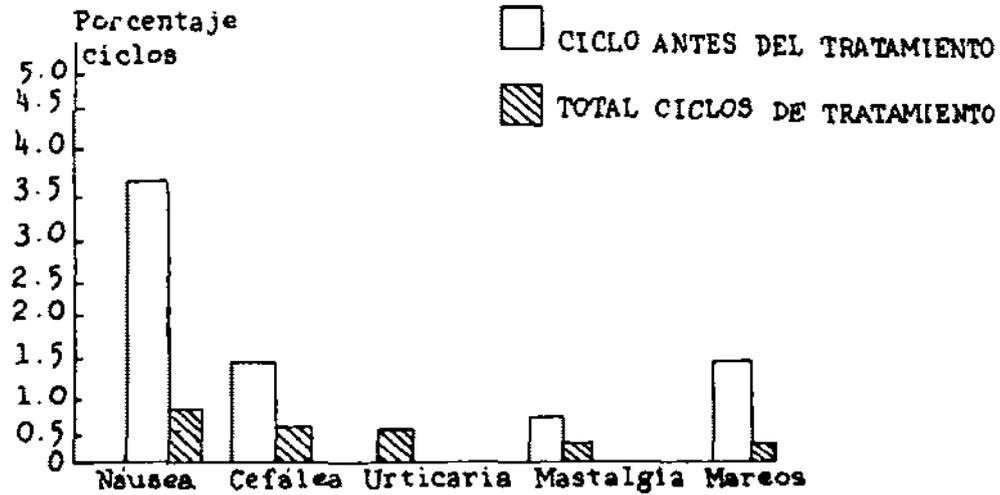


FIG. 3.—Quejas de los pacientes durante el tratamiento, comparadas con la incidencia de iguales quejas antes del tratamiento.

CUADRO 2

Reacciones secundarias antes y durante el tratamiento

	Ciclos de testigo		Ciclos de tratamiento	
	No.	%	No.	%
Cloasma	—	—	15	0,5
Náusea o vómito, o ambos	5	3,6	19	0,6
Cefálea	2	1,4	12	0,38
Urticaria	—	—	6	0,19
Disminución de libido	—	—	4	0,13
Mastalgia o secreción anormal de los pechos	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 Méjico entre las mujeres que usan anticonceptivos orales, particularmente en las pobres cuya alimentación sería, por consiguiente, muy pobre. Estas mujeres pasan poco tiempo en sus cobachas 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 estudiados por Goldzieher 2A en San Antonio, y por Tyler en Los Angeles, la mayoría de las cuales eran mejicanas o de descendencia mejicana, son raros los casos de cloasma. Carruthers, en Tasmia, comunicó recientemente una incidencia de cloasma considerable en las mujeres de procedencia uropea 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 antes de las comidas por tres semanas, aumentando a 2 tabletas 3 veces al día después de 3 semanas)** tomándolas junto con tratamiento anticonceptivo continuo.⁹ 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 fármaco 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 257 y promedio de 131). Para estas mismas mujeres en el último ciclo registrado, el mínimo fue de 88, el máximo de 238 y el promedio de 114 kilos (Fig. 4).

* Meraplex, Takeda Co., Japón.

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

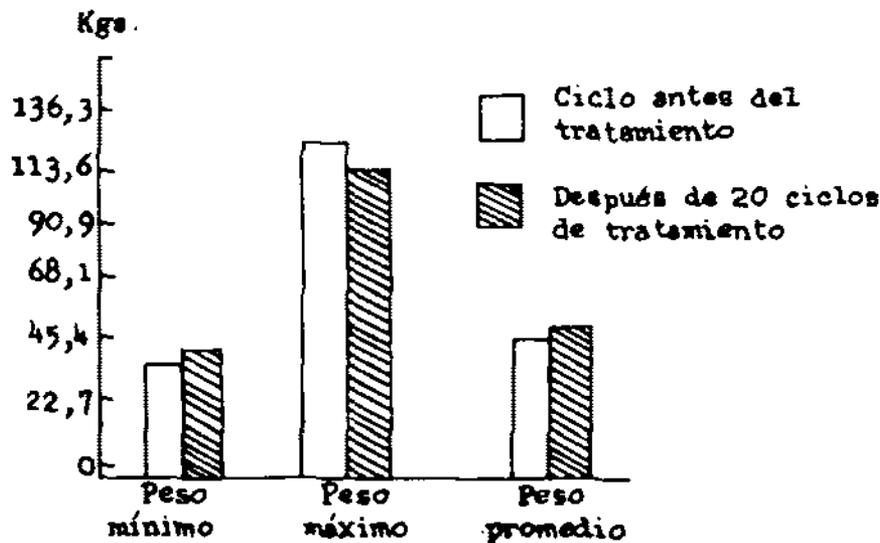


FIG. 4.—Efecto del tratamiento sobre el peso en un grupo de 246 mujeres, antes y después de 20 ciclos de tratamiento.

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 precidual — 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.*

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

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 en este estudio, halláronse células atípicas en el frotis de Papanicolaou obtenido antes del tratamiento. No se desarrollaron otros cánceres durante el tratamiento.**

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 lo comunicados en numerosos trabajos publicados;⁶ 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 norgestrel-etinilestradiol, 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 pacientes (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 cloasmas y otra por sospechar aumento de peso — a pesar de haber perdido 1/2 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 mejicanas 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 embarazo durante el tratamiento, ni siquiera en ciclos donde una o varias de las dosis fueron omitidas.

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

CUADRO No. 3

Comparación de valores de control en una población clínica con los hallazgos de pacientes que tomaron el medicamento

	GRUPO TESTIGO				GRUPO TRATADO			
	Anormales		Anormales		Anormales		Anormales	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Azemia	Normal 296		2	0,6	Normal 170		111	39,5
Urea	288		12	4,0	279		6	2,1
Glóbulos rojos	387	12	3,0	1	0,2	400	289	22
Hemoglobina	354	6	1,4	40	10,1	400	262	7,7
Hematocrito	398	2	0,5	12	2,9	400	284	26
Glóbulos blancos	388			3	0,8	400	258	9,2
Plaquetas	397			20	5,0	400	283	23
Sedimentación	380			3	0,8	400	259	8,2
Serobilirrubina, Directa	408			20	5,0	400	282	2
Serobilirrubina, Indirecta	404			3	0,9	408	273	0,7
SGOT	296			4	1,4	300	17	5,0
BSP	426	2	0,4	20	4,4	448	265	2,5
Cefalín-colesterol	437			17	3,7	454	255	7
Total seroproteína	394			6	1,5	400	271	22
Suero Fosf. alcalina	392	1	0,2	14	3,5	407	266	4
Calcio	378			22	5,5	400	277	8
Fósforo	400					400	278	2
Tiempo de aglutinación	386	14	3,5	11	3,7	400	277	1
Tiempo de la protrombina	284	16	5,3	4	1,3	300	261	1
Fibrinógeno	300			300	300	282	19	6,8
Fibrinolisis	293	7	2,3	300	300	282	2	0,7
Yodo protéico	289			11	3,7	300	260	19
17-ketosteroides	316			4	1,3	320	259	29
17-hidroxiesteroides	290			9	3,0	300	268	1
Gonadotropina coriónica	285			15	4,9	300	271	1
Calcias I. E.	400			400	400	269	282	0,4
	400			400	400	282	282	282

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 manchas de sangre que no precedieron a la omisión de las dosis, ocurrieron en 0,4%; hemorragias intraterapéuticas similarmente inexplicables en 1%; y amenorrea (menstruación retardada) no relacionada con la hemorragia intraterapéutica, en un 1,2% de los ciclos de tratamiento.

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 siete 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.
- 2.A 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 Méjico", oct. 7, 1966. Año XIII, Vol. L, No. 647.
10. SMITH, H.—Total synthesis of steroid hormones. *Trans NY Acad Sci.* 27:546, 1965.
11. TYLER—Comunicación personal.