

ENSAYO CLINICO DE UN CONTRACEPTIVO ORAL COMBINADO:
d-NORGESTREL 150 mcg Y ETINILESTRADIOL 30 mcg

Rafael Molina, Rolando Torres y Ender Boscán*

RESUMEN

Se ensayó una combinación contraceptiva oral que contenía 150 mcg de d-norgestrel y 30 mcg de etinilestradiol. Se trataron 65 mujeres durante 423 ciclos. No hubo embarazos. La longitud del ciclo fue de $28,3 \pm 0,7$ días, con hemorragia de supresión de $4,2 \pm 0,9$ días. El sangramiento intraterapéutico ocurrió en 5,67% de ciclos. En las pacientes con historia previa de dismenorrea, hubo notable mejoría. Se refirieron efectos colaterales en 22,69% de los ciclos, siendo los mas frecuentes la cefalea y la erupción acneiforme. Dos pacientes abandonaron el tratamiento por razones médicas. Las biopsias de endometrio mostraron cambios en los túbulos glandulares semejantes a los reportados con combinaciones de dosis mas elevadas, pero el estroma desarrolló reacciones deciduales mínimas. Las biopsias ováricas revelaron que la supresión de ovulación no siempre ocurre a las dosis ensayadas. Se concluye que la mezcla d-norgestrel-etinilestradiol ofrece seguridad contraceptiva con buen control del sangramiento uterino cíclico, por lo que se recomienda continuar su ensayo, con el fin de demostrar, si a largo plazo, la reducción en la cantidad de estrógeno resulta en una disminución de los efectos colaterales mas importantes.

Con la finalidad de reducir al mínimo posible la incidencia de efectos adversos producidos por los contraceptivos orales, se han disminuído progresivamente las cantidades de sus sustancias activas. En los llamados contraceptivos combinados, las dosis de progestágeno empleados actualmente, son bastante inferiores a las que se utilizaban hace algunos años, gracias a la obtención de nuevos fármacos de elevada potencia; pero el

* Dept. de Gineco-obstetricia y de Patología del Hospital Chiquinquirá y el Hospital General del Sur. Maracaibo, Venezuela.

componente estrogénico se mantiene en 50 mcg o mas. Esta dosis de estrógeno es, precisamente, uno de los puntos importantes, ya que es el estrógeno el que está señalado como causante de muchos de los efectos colaterales, aconsejando el Consejo Británico sobre seguridad de drogas, que las mezclas contraceptivas, en lo posible, no excedan su contenido estrogénico de 50 mcg².

Las características del norgestrel, hicieron pensar que, aún no combinado a estrógeno, podía dar resultados satisfactorios como contraceptivo oral. El d-norgestrel se ensayó en microdosis continuas^{4,5,6}, y en dosis mayores administradas en esquemas de 21 días de tratamiento y 7 días fuera de ésta¹⁰, pero en ambas condiciones se observó muy poco control del sangramiento uterino. Parecía claro que se necesitaba una cierta cantidad de estrógeno para mantener el control de la hemorragia uterina cíclica, y surgió la posibilidad de probar con dosis de etinilestradiol inferiores a los 50 mcg, obteniéndose resultados positivos con una mezcla de 0,5 mg de dl-norgestrel y 30 mcg de etinilestradiol¹. En la presente comunicación, publicamos nuestra experiencia clínica usando una dosis diaria de 150 mcg de d-norgestrel y 30 mcg de etinilestradiol.

MATERIAL Y METODO

Se trataron 65 mujeres fértiles, en actividad sexual, con edades comprendidas entre 17 y 42 años, y antecedentes de sangrado genital periódico y normal, que no habían tomado esteroides contraceptivos, por lo menos durante los últimos cuatro meses. No se incluyeron en el estudio madres en lactancia, ni las que tenían historia de enfermedad tromboembólica, hepatopatías, carcinoma, hipertensión arterial o hiperglicemia.

La combinación de 150 mcg de d-norgestrel y 30 mcg de etinilestradiol se indicó por vía oral, diariamente, desde el día 5 al 25 de ciclo, esperando el sangramiento de supresión y recomenzando el día 5 del siguiente ciclo. Las mujeres que no cumplían exactamente este esquema, fueron retiradas del ensayo. Se tomaron datos sobre longitud de los ciclos, caracteres del sangrado de supresión y observación de efectos colaterales. Se obtuvieron 43 muestras de biopsia endometrial con cánula de Novak, a diferente tiempo de tratamiento, para tener una imagen del ciclo histológico del endometrio. Se efectuaron laparatomías en 3 pacientes que deseaban esterilización tubárica definitiva, tomándose biopsias ováricas bajo tratamiento el día 24 del ciclo.

RESULTADOS

Se completaron 423 ciclos de tratamiento, con un mínimo de uno y máximo de doce por paciente. No hubo embarazos durante el estudio. Los sangramientos de supresión fueron bastante regulares, resultando en una duración del ciclo de $28,3 \pm 0,7$ días, con $4,2 \pm 0,9$ días de sangrado de supresión. Un total de 420 ciclos tuvo duración variable entre 27 y 30 días. La tendencia general fue a la disminución de la pérdida sanguínea, observándose franca hipomenorrea en algunos casos, con el progreso del tratamiento.

Quince pacientes acusaron sangramiento intraterapéutico escaso, en "manchas", durante 19 ciclos (4,49% del total de ciclos), otras 5 tuvieron sangrado de mayor cantidad en igual número de ciclos (1,18%). Los sangramientos en "manchas" duraron por lo general entre uno y 3 días, y cedieron espontáneamente, con la excepción de un caso, que prolongó su sangrado entre los días 13 y 26 del ciclo. Aquellos de mayor cantidad duraron también menos de 4 días, sacando una paciente que comenzó a sangrar el día 7 y suspendió la terapia, prolongándose la hemorragia más allá del tiempo mencionado. Totalizando, hubo hemorragia intraterapéutica en 24 ciclos (5,67%).

La dismenorrea fue referida en la historia previa al ensayo por 37 pacientes: 26 de ellas (70,27%) experimentaron alivio completo del dolor; 10 (27,02%) tuvieron mejoría; y solamente una (2,70%) no apreció cambios bajo tratamiento. Esta última tenía antecedente de hospitalización por inflamación pélvica aguda. Entre las 28 mujeres restantes, que negaban dismenorrea en la historia anterior, solo una tuvo ligero dolor durante algunos ciclos terapéuticos; las demás no sufrieron modificaciones.

Doce pacientes tuvieron variaciones en el peso corporal superiores a los dos kilos, 9 en aumento y 3 en descenso. Treinta y siete pacientes refirieron efectos colaterales durante 96 ciclos (22,68%); esos efectos son detallados en la tabla 1, donde totalizan una cifra superior a la mencionada para ciclos, puesto que en ocasiones se observó más de un cambio en un mismo ciclo. Quince mujeres pidieron ser retiradas del ensayo; las causas del retiro pueden verse en la tabla 2, donde se muestra que sólo en 2 casos fueron de índole médico: empeoramiento de cloasma y cefalea, ocurriendo la última en una paciente que antes había tolerado perfectamente tratamiento con 250 mcg de d-norgestrel y 50 mcg de etinilestradiol.

Las biopsias endometriales en los primeros días de toma de la medicación revelaron la existencia de un período proliferativo corto. Para el octavo día del ciclo las mitosis eran escasas, había poca tendencia a la

TABLA 1

EFECTOS COLATERALES		
Síntomas	No. de ciclos	%
Cefalea	39	9,21
Erupción Acneiforme	26	6,14
Mareos	10	2,36
Náuseas	7	1,65
Mastalgia	7	1,65
Erupción Tipo Alérgico	5	1,18
Malestar Epigástrico	5	1,18
Dolor en Miembros Inferiores	3	0,70
Vómitos	2	0,47
Empeoramiento de Cloasma	2	0,47
Anorexia	1	0,23

pseudoestratificación en los túbulos glandulares y comenzaban a aparecer vacuolas subnucleares; el estroma era predominantemente denso y las arteriolas estaban poco desarrolladas, con paredes delgadas. En el día 10, las mitosis eran aisladas y hasta 80 o 90% de las glándulas tenían vacuolas sub o supranucleares. En los días 11 y 12 ya no se observaban mitosis, conservando el epitelio tubular aún su aspecto cilíndrico. En el 15 y 16 las glándulas se veían pequeñas, con epitelio cilíndrico bajo en diversos grados de actividad secretora y tendiendo a la involución; las paredes arteriolas estaban algo engrosadas, las vénulas ectásicas, y algunos endotelios tenían núcleos agrandados que hacían prominencia en la luz vascular. Alrededor del día 20 las células epiteliales adoptaban formas cilíndricas bajas o cuboides, tendían a aplanarse; una minoría presentaba aún vacuolas de

TABLA 2

CAUSAS DE RETIRO DEL ENSAYO	
Cefalea fuerte en primer ciclo	1 caso
Empeoramiento de cloasma	1 "
Deseos de embarazo	4 "
Indisciplina en toma de medicación	3 "
Esterilización tubárica	3 "
Cambio de domicilio	1 "
Temor al tratamiento	1 "
Muerte del esposo	1 "

secreción, y el estroma era laxo. En adelante, se acentuaba el proceso de involución secretora de los túbulos; el estroma era laxo y edematoso en la mayoría de casos, aunque a veces se intercalaban algunas áreas densas, las arteriolas tenían paredes delgadas, las vénulas eran ectásicas, a veces con los cambios endoteliales mencionados. La tendencia a la formación de pseudodecidual fue muy débil, a veces mínima, y hasta completamente ausente.

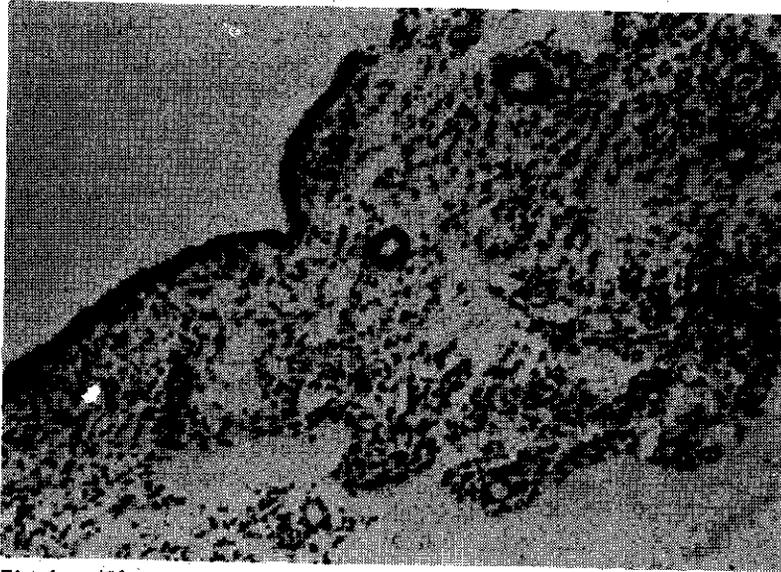


Fig. 1.— Endometrio de día 25 del ciclo. Hay involución secretora de las glándulas, sin formación de reacción predecidual.

Una de las pacientes laparotomizadas presentó un cuerpo lúteo hemorrágico, signo directo de ovulación durante ese ciclo; las dos restantes no tenían cuerpo amarillo fresco, sino los de ciclos anteriores, y tenían folículos en todos los grados de evolución.

DISCUSION

La combinación esteroidea ensayada produjo seguridad contraceptiva, con un buen control de los intervalos de sangramiento uterino, de la cantidad de ésta, y una incidencia aceptable de hemorragia intraterapéutica. Bye y Elstein¹ reportaron resultados semejantes en cuanto a tipo de sangramiento, empleando la misma cantidad de etinilestradiol junto a 0,5 mg de dl-norgestrel. En el estudio de esos autores, 98% de los ciclos estaban entre los límites de 28 ± 3 días, la duración promedio de la hemorragia de supresión fue de 4,33 días, y el sangrado intraterapéutico

ocurrió en 13% de los ciclos. Hasta donde tenemos conocimiento, estas son las primeras publicaciones sobre control adecuado de los intervalos de sangramiento uterino, usando contraceptivos combinados que contienen menos de 50 mcg de etinilestradiol. Anteriormente, se creía que esa cantidad de estrógeno, era la mínima compatible con ciclos de sangramiento regulares.

Las experiencias llevadas a cabo con progestágeno aislado siempre han resultado en reportes desalentadores con respecto al tipo de sangramiento. García Galué⁵ utilizó el d-norgestrel a la dosis de 30 mcg por día, en forma continua, observando que sólo el 71,4% de los ciclos fueron clasificables como eumenorrea, que la hemorragia intermenstrual ocurrió en 22,2% de los ciclos, y que la aparición de efectos indeseables no ocurría en menor grado que usando contraceptivos combinados de dosis bajas. Kesseru y col⁶ también ensayaron los 30 mcg en forma continua, encontrando que 65,4% de los ciclos tenían una longitud entre 26 y 35 días. Eckstein y col⁴ usaron 75 mcg diarios de dl-norgestrel, con resultados negativos para control del ciclo; 20,6% de los ciclos tuvieron una duración de 17 días o menos, de manera que al representar la longitud del ciclo en forma gráfica obtuvieron una distribución bimodal, con un pico alto en la zona de 26 a 28 días y otro algo menor en la de 12 a 14 días. De 57 pacientes que pidieron ser retiradas de ese estudio, 36 lo hicieron debido a irregularidad menstrual. Roland y col¹⁰ elevaron la cantidad diaria de d-norgestrel a 0,5, 1, 1,5 y 2 mg por día, y lo usaron en forma cíclica, con 21 días de tratamiento y 7 de descanso. Lograron los mejores resultados con la dosis de 1 mg, pero aún con ella, el promedio de duración del ciclo fue de 30,9 días, con una amplia desviación de 9,5 días, en un grupo de mujeres que antes de tratamiento tenían una media de 28,8 con desviación de 1,8.

Tomando en cuenta la necesidad del estrógeno para una buena periodicidad del sangramiento, y a la vez, el peligro de las dosis altas como causantes de efectos adversos, es razonable ensayar combinaciones con pequeñas cantidades de estrógeno. Nuestros resultados justifican ampliar el ensayo, tratando de ver, en estudios posteriores, si la incidencia de efectos colaterales objetivos es a largo plazo menor que con las combinaciones de mayor dosis. De ser así, las combinaciones estroprogestágenas con cantidades bajas de estrógeno, deben desplazar a las que hoy se usan tan ampliamente. Hablamos de comparar los efectos adversos objetivos específicamente, sin contar con los subjetivos, que están sujetos a las mas amplias variaciones de interpretación personal. A este respecto, es bueno comentar que durante ensayos de anticonceptivos con grupo placebo, algunas de las personas ingiriendo el placebo se han sentido tan severamente afectadas que han solicitado se les retire del estudio¹. Una muestra de que la comparación de efectos colaterales subjetivos en ensayos

de contraceptivos es insatisfactoria, la ofrece la paciente de la presente serie, que tolerando bien dosis superiores de las dos sustancias en prueba, pidió el retiro por cefalea diaria, intolerable, atribuible según ella a la medicación.

García Galué, en el trabajo ya mencionado⁵, utilizó una población semejante a la nuestra en nivel cultural y socioeconómico; y si vemos los efectos colaterales subjetivos, la cefalea alcanza 48,5% de los ciclos, la mastalgia 22%, el mareo 18,7%; bastante mas frecuentes a lo observado en la presente comunicación. Con las reservas ya expuestas sobre efectos colaterales subjetivos, digamos que los que se observan comúnmente con el empleo de mezclas estroprogestágenas, se encontraron con poca frecuencia en nuestro material; y que el índice de abandono del tratamiento por razones médicas es bajo. Es interesante la segunda posición de la erupción acneiforme en el orden de frecuencia de efectos colaterales; representa un efecto androgénico, y hace ver que en cuanto a piel, a las dosis empleadas, predomina el efecto antiestrogénico-androgénico del d-norgestrel, no recomendándose el uso por mujeres con tendencia al acné y la seborrea. Ninguna paciente tuvo clínica de tromboflebitis; los casos que aparecen en la tabla 1 con dolor de miembros inferiores no tuvieron en ningún momento signos de inflamación venosa, y el dolor desapareció espontáneamente aunque se continuó la medicación.

Las biopsias endometriales revelaron hallazgos en la evolución de los túbulos glandulares comparables a los que se encuentran con mezclas estroprogestágenas de mayor dosis⁹. Lo que diferencia la morfología endometrial de las observaciones anteriores es la formación mínima de reacción pseudodecidual. En general, desde las primeras descripciones, como la de Dockerty y col³, que con el noretinodrel de 10 mg encontraron una decidualización tan fuerte que clasificaron como cambios pseudomalignos del estroma, hasta las hechas con combinaciones de dosis bajas^{8,9}, la tendencia es a disminuir la intensidad de la reacción pseudodecidual a medida que disminuyen las dosis de progestágeno, con conservación del patrón de cambios en los túbulos glandulares. Los hallazgos en material ovárico, señalan que, la supresión de ovulación no ocurre siempre con las cantidades utilizadas, y que, el mecanismo de acción contraceptiva está ligado a fenómenos diferentes a la anovulación.

Clinical Trial of a Combined Oral Contraceptive: d-Norgestrel 150 mcg and Ethinylestradiol 30 mcg.

Molina R A (Depto de Gineco-obstetricia, Hospital Chiquinquirá, Maracaibo, Venezuela), Torres R and Boscán E. *Invest Clin* 14(4): 159-167, 1973.— An oral contraceptive containing d-norgestrel 150 mcg and ethinylestradiol 30 mcg was tried. Sixty five women were treated during 423 cycles. No pregnancy occurred. Cycle length was $28,3 \pm 0,7$ days and withdrawal bleeding lasted $4,2 \pm 0,9$ days. Intratherapeutic bleeding appeared in 5,67% of cycles. Patients with prior history of dysmenorrhea noticed remarkable relief during the trial. Side effects occurred in 22,69% of cycles, headache and acne being the commonest. Two patients dropped out due to medical reasons. Endometrial biopsies showed glandular changes comparable to those encountered with high dose combinations while the stromal tendency to develop predecidual reaction was rather minimal. The results of ovarian biopsies demonstrated that ovulation suppression is not a rule and the contraceptive mechanism must be explained on other bases.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1— BYE P, ELSTEIN M: Clinical assessment of a low-oestrogen combined oral contraceptive. *Brit Med J* 2: 389-392, 1973.
- 2— Committee on safety of drugs. Oral contraceptive containing oestrogens. London, England, December, 1969.
- 3— DOCKERTY M, SMITH R, SYMMONDS R: Pseudomalignant endometrial changes induced by administration of new synthetic progestins. *Proc staff meetings of the Mayo Clinic*. 34: 321-328, 1959.
- 4— ECKSTEIN P, WHITBY M, FOTHERBY K, BUTLER C, MUKHERJEE T, BURNETT J, RICHARDS D, WHITEHEAD T: Clinical and laboratory findings in a trial of Norgestrel, a low-dose progestogen-only contraceptive. *Brit Med J* 3: 195-200, 1972.
- 5— GARCIA GALVE H: Ensayo clínico con el contraceptivo d-norgestrel en microdosis continúa. *Rev Fac Med (Maracaibo)*. 5: 10-25, 1972.
- 6— 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.