

EXPERIENCIA CLINICA CON UN ANTICONCEPTIVO HORMONAL INYECTABLE DE DEPOSITO

DRS.: ALFREDO LARRAÑAGA LEGUIA y ESTEBAN KESSERU

I N T R O D U C C I O N

Dentro de los métodos anticonceptivos aptos para una Planificación Familiar organizada y masiva, uno de los más prometedores lo constituyen los gestágenos inyectables de acción prolongada. La posología extremadamente sencilla y su costo relativamente bajo, constituyen ventajas a priori sobre las tan difundidas tabletas hormonales. Contrasta con este aserto el hecho de que este método haya sido relativamente muy poco investigado hasta el presente.

Presentamos nuestros resultados clínicos de 15 meses de experiencia con este método, en un grupo de mujeres homogéneo y bien controlable. Se trata de trabajadoras rurales de una hacienda situada en la región de la Costa Peruana, a 80 km. de Lima. Hemos utilizado un gestágeno sintético de depósito: enantato de noretisterona en solución oleosa, con dosis de 200 mg. x ampolla (SH-393 de Schering A.G. Berlín).

MATERIAL

Sólo han sido aceptadas pacientes voluntarias que acudieron en forma espontánea, a fin de controlar su fertilidad. Se comenzó con una encuesta socio-económica, practicada por una Asistente Social. De esta encuesta se vio, entre otros, que el 95% de las parejas ya estaban practicando en forma constante o casi constante, algún método contraceptivo; en primer lugar está el coito interrumpido (más del 80%), seguido por los lavados vaginales poscoitales.

En el cuadro N° 1 se nota la alta fertilidad de las mujeres estudiadas. No se han aceptado nulíparas para el tratamiento. La incidencia de abortos también es relativamente alta para este grupo socio-económico.

CUADRO N° 1

Pacientes estudiadas	:	207
Edades	:	16-43 años; promedio 29.7 años
Paridad:		
Embarazos	:	1 - 17; promedio 6,1
Partos	:	1 - 14; „ 5,2
Abortos	:	0 - 5; „ 0,9

Los casos cerrados figuran en el cuadro N° 2. Los "drop-out" inferiores al 10%, pueden considerarse como muy favorables. La mayoría de las pacientes abandonaron el tratamiento por temores puramente psicológicos. Especialmente favorable es el hecho que tan sólo 2 pacientes abandonaron el tratamiento por efectos colaterales del mismo (tenían miedo por sus amenorreas de 3 meses). Ningún abandono por efectos secundarios de tipo subjetivo: es este un hecho muy distinto a lo que suele suceder con los anticonceptivos orales.

CUADRO N° 2

Casos cerrados	20 pacientes (0,7%)
por temor puramente psíquico o tratamiento	9 pacientes
por deseo de embarazo	1 „
por fallecimiento hijo único	1 „
por cambio de residencia	2 „
por efectos colaterales (amenorrea de 3 meses)	2 „
por embarazo (véase cuadro N° 5)	5 „
	20 „
Siguen en tratamiento	187 „ (90,6%)

TRATAMIENTO

Antes de incorporar a las pacientes en el programa, se ha practicado una historia clínica completa, examen ginecológico y test de Papanicolaou (así se logró la detección precoz de carcinoma cervical en 2 casos).

El número de ciclos tratados, así como el promedio de 12 ciclos por paciente, aparecen en el cuadro N° 3. Nótese que la gran mayoría de pacientes llevan ya más de 9 meses de tratamiento (3 inyecciones).

CUADRO N° 3

Medicación	: SH-393 (enanto de noretisterona) 1 amp. cada 3 meses.
Número de ciclos tratados	: 1,885 16-3 promedio 12,0 por paciente.
Número de dosis administradas	: 766 5-1 promedio 3,7 por paciente.

Respecto al comienzo del tratamiento (Cuadro N° 4), es muy conveniente dividir en 2 grupos: Grupo "A", pacientes que iniciaron su tratamiento con ciclos menstruales conservados y Grupo "B", pacientes en amenorrea postparto o postaborto. En ambos grupos existe un contingente de pacientes que se encontraban lactando su último hijo. Se hizo esta división, porque se ha visto que la incidencia de ciclos perturbados durante el tratamiento es muy superior en el grupo "B": era de esperarse eso, ya que en los postpartos anteriores de estas pacientes, especialmente cuando había lactancia, el ritmo menstrual normal, se demoraba muchos meses en restablecerse. Por lo tanto es lógico que en este grupo las perturbaciones de ciclo, en primer término amenorreas, se observaran también durante el tratamiento. En el grupo "A", el tratamiento comenzó en el día 3 a 7 de su ciclo menstrual. En el grupo "B", se ha comenzado el tratamiento en plena amenorrea, habien-

CUADRO N° 4

"Comienzo del tratamiento"		
Grupo "A" con ciclos conservados		: 127 pac. (61,4%)
sin lactancia	: 108 pac. (52,2%)	
con lactancia	: 19 pac. (9,2%)	
Grupo "B" en amenorrea		: 80 pac. (38,6%)
postparto con lactancia	: 65 pac. (31,4%)	
postparto sin lactancia	: 9 pac. (4,3%)	
postaborto	: 6 pac. (2,9%)	

do sido descartada primero la existencia de gravidez. Después de la primera inyección, las dosis siguientes se administraron cada 3 meses de calendario, sin referencia sobre los días del ciclo. Las pacientes se citaban al principio mensualmente para su control clínico, colpocitológico y de biopsias endometriales. Más adelante las citas fueron bimensuales o trimestrales, según las necesidades.

RESULTADOS Y COMENTARIO

Efectividad contraceptiva (Cuadro N° 5).—Como primer hecho queda demostrada la efectividad contraceptiva del preparado, que compite con el de las más efectivas tabletas hormonales.

CUADRO N° 5

Efectividad contraceptiva		
Embarazos con 1 dosis 2/3 meses		: 0 (cero)
Duración del efecto y reversibilidad		
a) Embarazos durante el tratamiento		: 5
por 2da. dosis administrada a los 4 meses (en grupo 53 pac.)	3	
por olvidarse de 3ra. dosis	1	
por mala administrac. 4ta. dosis (ver texto)	1	
b) Embarazos de pacientes que abandonaron		: 4

El primer punto importante a investigar, es la reversibilidad del efecto anticonceptivo y la duración de este efecto. Las 9 pacientes que han recibido la medicación y que han quedado embarazadas, demuestran la reversibilidad. 5 embarazos ocurrieron durante el tratamiento. Para investigar la duración del efecto contraceptivo se ha administrado la 2da. dosis a los 4 meses de la 1ra., en 53 casos: en éstos hubo 3 embarazos ocurridos con toda probabilidad, en el 4to. mes de la 1ra. inyección. Una paciente olvidó su 3ra. dosis (9 meses de tratamiento) y consultó 5 semanas pasada la fecha, ya embarazada. Finalmente hubo un embarazo por inyección no colocada (el Farmacéutico que tenía que aplicar la inyección rompió la ampolla y luego administró a la paciente alguna otra inyección para tranquilizarla).

Vemos que ninguno de estos embarazos puede considerarse como fallas del tratamiento (con la dosificación correcta no hay ningún embarazo). Pero aún si consideramos, como suele procederse en estudios de Planifica-

ción Familiar masiva, los embarazos por olvido o por defecto de la administración como fallas del tratamiento, la tasa de fracasos x 100 años uso, arroja una cifra sumamente favorable.

$$\text{Tasa de fracasos x 100 años uso (Pearl)} = \frac{2 \times 1200}{1885} = 1,3$$

Esta cifra es parecida a las que arrojan los estudios hechos con anti-conceptivos hormonales orales y es más favorable a las que se suelen encontrar empleando dispositivos intrauterinos.

Finalmente, sólo para demostrar la reversibilidad del efecto, se consignan 4 embarazos entre las pacientes que abandonaron el tratamiento por distintos motivos. También aquí el embarazo ocurrió probablemente siempre en el 4to.-5to. mes después de la última inyección.

Hemos tenido oportunidad de seguir observando a la mayoría de estas gravídesas; 4 de ellas han llegado al parto, uno prematuro de 7 meses y los restantes a término. Los recién nacidos, 2 de ellos del sexo femenino, no presentan alteración alguna, ni tampoco ningún signo de virilización.

Se concluye de ello, que la efectividad contraceptiva total de la medicación dura 3 meses como máximo; ello da la pauta para la posología.

Efectos sobre el ciclo menstrual.—Ya que era de esperarse que el tratamiento ejercería una incidencia perturbadora relativamente alta sobre el ciclo menstrual, quisiéramos presentar los resultados de este parámetro en forma algo más detallada.

CUADRO N° 6

Evolución menstrual de las pacientes bajo tratamiento	
Grupo "A" 127 pacientes.	
Pac. que evolucionan sin trastornos de ciclo	74 %
Pac. que presentan tendencia espontánea a regularización	14 %
Pac. que evolucionan con ciclos perturbados	12 %
en sentido poli-hiper	10 %
en sentido oligo-hiper	2 %
	100 %
Grupo "B" 80 pacientes.	
Pac. que presentan restablecimiento del ciclo antes 3 meses	24 %
Pac. que siguen en amenorrea u oligo-hipomenorrea	68 %
Pac. que recobran ciclo en sentido poli-hipermenorrea	8 %
	100 %

Si tomamos en cuenta que se administró una alta dosis de progestágeno de depósito sin agregado estrogénico y cuyo efecto, por lo menos en lo que a la contracepción se refiere dura 3 meses, es lógico que el ciclo menstrual de las pacientes quedara a menudo perturbado.

Se considera primero la evolución menstrual de las pacientes durante el tratamiento (Cuadro N° 6). Aquí es necesario enjuiciar por separado a los 2 grupos que se mencionaron, de acuerdo al comienzo del tratamiento.

En el grupo "A" (comienzo del tratamiento con ciclos conservados), vemos que las $\frac{3}{4}$ partes de las pacientes evolucionan prácticamente sin trastornos de ciclo. Otro hecho favorable es que 14% de este grupo, presenta una tendencia espontánea a la regularización de sus ciclos, después de 3-6 meses de tratamiento. Quedan pues 12% de estas pacientes que evolucionan con ciclos más o menos perturbados, la mayoría de ellos en sentido de poli-hipermenorrea.

CUADRO N° 7

Efectos sobre el ciclo menstrual			
Evolución de los ciclos durante tratamiento	Ciclos "aceptables"	(20-35 // 2-7 días)	64,9 %
	Poli-hipermenorreas	(>35 // >7 ..)	15,0 %
	Oligo-hipomenorreas	(<20 // <2 ..)	6,2 %
	amenorreas	(>45 ..)	13,9 %
	Total 1885 ciclos		100 %

En el grupo "B", la evolución menstrual es distinta. Vemos que solamente una 4ta. parte de estas pacientes restablecen su función cíclica antes de los 3 meses de tratamiento y los $\frac{2}{3}$ evolucionan en cambio con amenorreas más o menos prolongadas o con ciclos oligo-hipomenorreicos. Respecto a este grupo "B" (tratamiento iniciado en amenorrea) cabe, sin embargo, hacer algunas consideraciones. No debe olvidarse que el tratamiento fue iniciada en la gran mayoría de estas pacientes, poco tiempo después de su último parto (7 días a 2 meses posparto). La historia de estas pacientes demostró que por lo menos el 90% de ellas han tenido después de sus partos anteriores, amenorreas con lactancia de 6 hasta 36 meses de duración, por ello el hecho de que 68% de este grupo hayan seguido con amenorreas u oligo-hipomenorreas, no nos parece sorprendente.

Enfocando ahora los efectos del tratamiento sobre el ciclo menstrual en sí, desde el punto de vista de la evolución de los ciclos mismos (cuadro N° 7), vemos que casi $\frac{2}{3}$ de los ciclos tratados pueden considerarse como

"aceptables" (duración del ciclo 20-35 días; duración de la menstruación 2-7 días). Los ciclos perturbados lo fueron en la mayoría de los casos (15%) en sentido poli-hipermenorrea. Finalmente 13.9% de los ciclos se presentaron con amenorreas.

CUADRO N° 8

Análisis de las amenorreas	Grupo A	Grupo B	Requirieron tratamiento
45 días a 2 meses: en 38 pac.	33	5	—
2 .. a 3 meses: en 19 pac.	4	15	4
3 .. a 4 meses: en 6 pac.	0	6	—
> 4 meses: en 4 pac.	0	4	3

Si se analizan estas amenorreas (cuadro N° 8), vemos que todas las pacientes del grupo "A", tuvieron amenorreas menores de 3 meses de duración. Son las pacientes del grupo "B" las que han presentado amenorreas más largas, pero tomando en consideración lo expresado más arriba, estas amenorreas no han dado motivo a preocupación, máxime que en todas ellas persistía también la lactancia. Sólo en 7 pacientes se decidió efectuar un tratamiento de la amenorrea; el mismo consistía en la inyección de 10 mg. de benzoato de estradiol (Progynon B/Oleoso fuerte 2 ampollas). Todas las amenorreas tratadas del grupo "A", respondieron al tratamiento; en los casos del grupo "B", hubo necesidad de repetir el tratamiento 1 a 3 veces.

CUADRO N° 9

Incidencia de "spotting" y B.T.B. (goteo y sangrado disruptivo intracíclico)		
Aparece antes de 3 meses de tratamiento en	72 pac. (35%)	13
De estos persiste después de 3 meses en	19 .. (9,2%)	19
Aparece después de 3 meses en	6 .. (2,9%)	2
		34 (16,4%)

Finalmente se analiza la incidencia de goteo disruptivo y hemorragia disruptiva intracíclica (Cuadro N° 9). Llama la atención que la gran mayoría de estos desaparecieron espontáneamente después de los 3 primeros meses de tratamiento del goteo en 34 pacientes; se ha usado una mezcla inyectable de estrógeno + progesterona (Primosiston 1 amp.). Prácticamente todos los casos respondieron a este tratamiento; sólo en 5 casos ha sido necesario repetir la inyección por recidiva de la hemorragia.

CUADRO N° 10

Efectos Colaterales		
	los 3 primeros meses	Persisten después 3 m.
Cefaleas	9	2 (1,0 %)
Molestias gastrointestinales	4	1 (0,5 %)
Disminución líbido	1	—
Abolición lactancia	—	2 (1,0 %)
Aumento de peso 4 kg.	6	3 (1,4 %)
Cloasma	2	1 (0,5 %)
DESPUES DE 3° PRIMEROS MESES, LIBRES DE TODO EFECTO COLAT.		201 pac. (97,1 %)

Efectos sobre lactancia y dismenorrea.—Merece destacarse especialmente el efecto muy positivo del tratamiento sobre la lactancia y sobre la dismenorrea funcional. Especialmente la primera es de enorme importancia para la clase poblacional a que va destinada la Planificación Familiar masiva. De las 84 pacientes que estaban lactando al comenzar su tratamiento, sólo en 2 casos (3,1 %) la lactancia se suspendió antes del tiempo promedio que lactaron sus hijos anteriores. Al parecer, de todos los anticonceptivos hormonales, es este el método que menos inhibición ejerce sobre la lactancia.

En cuanto a la dismenorrea funcional, nos sorprendió que prácticamente todas las pacientes que iniciaron su tratamiento con dismenorrea (41 casos), esta dolencia desapareció durante el tratamiento.

Efectos colaterales.— Si excluimos los trastornos de ciclo comentados más arriba, es un hecho sorprendente y halagador, la muy baja incidencia de efectos colaterales; después de los 3 primeros meses de tratamiento, aún de estos pocos, la mayoría había desaparecido. Incluyendo la abolición de la lactancia, resulta así una cifra total de 4,4 %, que coloca al método en estudio entre los mejor tolerados de la contracepción hormonal.

CONCLUSIONES

- 1.— El enantato de noretisterona por vía inyectable, es un anticonceptivo sumamente efectivo.
- 2.— La protección contra el embarazo es segura durante 3 meses desde la inyección.
- 3.— El efecto anticonceptivo es reversible.
- 4.— Si bien el ciclo queda frecuentemente perturbado, existe una tendencia espontánea a la regularización.
- 5.— Las perturbaciones cíclicas se presentan en su mayoría en aquellas pacientes que iniciaron su tratamiento en amenorrea postparto con lactancia.
- 6.— Son hechos notablemente halagadores, la no inhibición de la lactancia, el efecto curativo sobre la dismenorrea y la baja incidencia de efectos colaterales.

SUMMARY

207 highly fertile Peruvian females were studied with a long-acting hormonal contraceptive; this compound was a synthetic gestagen: Norethindrone enantate; with a dose of 200 mg. every three months there were no pregnancies in a group of 134 patients. In 53 patients receiving the same dose every 4 months occurred 3 pregnancies, demonstrating the reversibility of the contraceptive mechanism. Side effects were observed in the first 3 months with the usual incidence for oral contraceptives, but they diminished to 2.9% after this period of time. The authors remark the persistence of lactation and disappearance of dismenorrhea that occurred in most of the patients.

NOTA: En este trabajo se presentan tan sólo los resultados clínicos del tratamiento investigado. Para explicar el mecanismo anticonceptivo del mismo, se han efectuado estudios colpocitológicos, histopatológicos de endometrio y de ovario, y pruebas postcoitales. Los resultados de los mencionados parámetros serán expuestos en una publicación aparte.

REFERENCIAS

- 1.—COUTINHO, E.M.; DE SOUZA, J.C.; CSAPO, A.I.: "Reversible Sterility Induced by Medroxyprogesterone Injections". *Fert. Steril* 17 : 2-261 (1966).
- 2.—RICE-WRAY, E.; BECERRA, C.; MAGUCO, M.; "Regulación de la fertilidad mediante una forma inyectable de una combinación progestágeno/estrógeno". *Proc. VI Cong. Pan. Am. Endocrinol. México* Oct. 1965.
- 3.—TYLER, E.: "Un estudio de anticonceptivos inyectables". *Proc. VIII Con. Mundial I.P.P.F. Santiago de Chile* Nov. 1966.
- 4.—ZANARTU, J.; NAVARRO, C.: "Long-acting progestagens in fertility control". *Proc. VI Cong. Pan. Am. Endocrinol. México* Oct. 1965.
- 5.—ZANARTU, J.; RICE-WRAY, E.; GOLDZIEHER, J.: "Fertility Control with Long-acting injectable Steroids". *Obst. Gynec.* 28 : 4-513 (1966).

Dirección de los autores: Casilla 2236 Lima-Perú.