

# DOS AÑOS DE EXPERIENCIA CLINICA CON EL ENANTATO DE NORETISTERONA COMO ANTICONCEPTIVO INYECTABLE DE DEPOSITO

Dr. ALFREDO LARRAÑAGA

Dr. ESTEBAN KESSERU

(Del Departamento de Ginecología y Obstetricia Facultad de Medicina. Universidad Nacional Mayor de San Marcos).

LIMA - PERU

## I. INTRODUCCION

Los gestágenos inyectables de acción prolongada constituyen un método contraceptivo altamente interesante. Sobre todo en la búsqueda de métodos aptos para programas de Planificación Familiar, organizada en gran escala, el método basado en una inyección plurimensual se presenta como uno de los más prometedores. Debido a su forma de aplicación y dosificación sencillas, el método parenteral posee ventajas a priori sobre las tabletas orales y los dispositivos intrauterinos, métodos éstos que hasta el presente vienen empleándose en forma casi exclusiva en los Centros de Planificación Familiar.

Movidos por estas ideas hemos iniciado en febrero de 1966 un estudio con este novedoso método, en dos Centros de Planificación Familiar: uno rural, en una hacienda de la Costa Peruana y otro urbano, situada en un barrio populoso de la ciudad de Lima. Es de notar que al iniciar nuestro programa existía aún muy poca experiencia con este método (5, 7). Hasta hoy la experiencia con el método parenteral puede considerarse relativamente escasa, especialmente considerando la copiosísima bibliografía que ostentan tanto los métodos hormonales como los basados en los artefactos intrauterinos.

A continuación presentamos los resultados de nuestros 2 años de experiencia, desde el punto de vista netamente clínico.

## II. MATERIAL

En el Cuadro Nº 1 figura la cantidad de pacientes que constituyen nuestra casística; asimismo la división de las pacientes de acuerdo a su procedencia. Nótese la alta fecundidad de las pacientes; el promedio de partos es algo menor en las pacientes de origen urbano que las de origen rural, existiendo

SH 393 (1 - III - 68)

## CUADRO Nº 1

## MATERIAL

PACIENTES ESTUDIADAS: 1,036

ORIGEN DE LA  
CASUISTICA**Edades:** 16 - 48 años; promedio: 29,8 años.**Paridad:**

Embarazos: 1 - 19; promedio 5,7

Partos: 1 - 18; „ 4,8

Abortos: 0 - 6; „ 0,9

por el contrario una situación inversa en cuanto al promedio de abortos. Sólo han sido aceptadas para el tratamiento pacientes que voluntariamente deseaban limitar su fecundidad y además hayan tenido por lo menos 1 parto. Todas las pacientes han sido sometidas a una encuesta social por parte de personal idóneo. Además se ha practicado un descarte de carcinoma cervical por citología cérvico-vaginal en todos los casos.

### III. METODO

El **tratamiento** (Cuadro N° 2), consistió del enantato de noretisterona (SH 393), un gestágeno sintético de efecto prolongado, sin agregado estrogénico. En cuanto a la dosificación, hemos usado hasta agosto de 1967 el esquema de 1 ampolla intramuscular cada 3 meses/calendario; luego el intervalo entre inyecciones ha sido acortado a 12 semanas/calendario en vista de la pérdida de efecto contraceptivo en los últimos días del esquema original, observada en varias oportunidades (ver más abajo). Se han podido tabular 10,630 meses tratados: volumen apreciable y apto para extraer conclusiones. No han sido tabulados tratamientos menores de 3 meses de duración. El promedio de tratamientos de toda la casuística es de 10 meses.

Desde el punto de vista del **comienzo del tratamiento** (Cuadro N° 3), hemos visto que conviene dividir el material en 2 grupos:

Grupo A.— Pacientes que están con ciclo menstrual conservado al iniciar la terapia; y

Grupo B.— Pacientes en amenorrea, generalmente post-parto con lactancia.

Dos tercios de las pacientes pertenecen al grupo A y un tercio al grupo B.

Esta división ha demostrado ser de valor para enjuiciar los efectos del tratamiento sobre el ciclo menstrual. Al comienzo del tratamiento el ciclo menstrual es perturbado en forma más frecuente en el grupo B (véase más abajo).

### IV. RESULTADOS Y COMENTARIOS

**Efectividad Contraceptiva** (Cuadro N° 4). Como punto de partida principal y más importante, debe conocerse la efectividad contraceptiva del método estudiado. Durante el programa ocurrieron 14 embarazos no deseados: sin entrar a analizar las circunstancias en torno a estos embarazos, a fin de calcular la efectividad demográfica del programa, la tasa de fracasos por 100 años-uso resultante es de 1.58. Vemos que desde el punto de vista de su efectividad, el método compite con los dos métodos ya "consagrados", siendo su tasa de fracasos algo superior a los de las tabletas orales y algo inferior al promedio arrojado de las estadísticas con D. I. U.

1 - III - 68

CUADRO Nº 2

TRATAMIENTO

DROGA UTILIZADA: SH 393 (enantato de noretisterona 200 mg.)

DOSIFICACION:

Hasta agosto 1967: 1 ampolla I. M. cada 3 meses/calendario

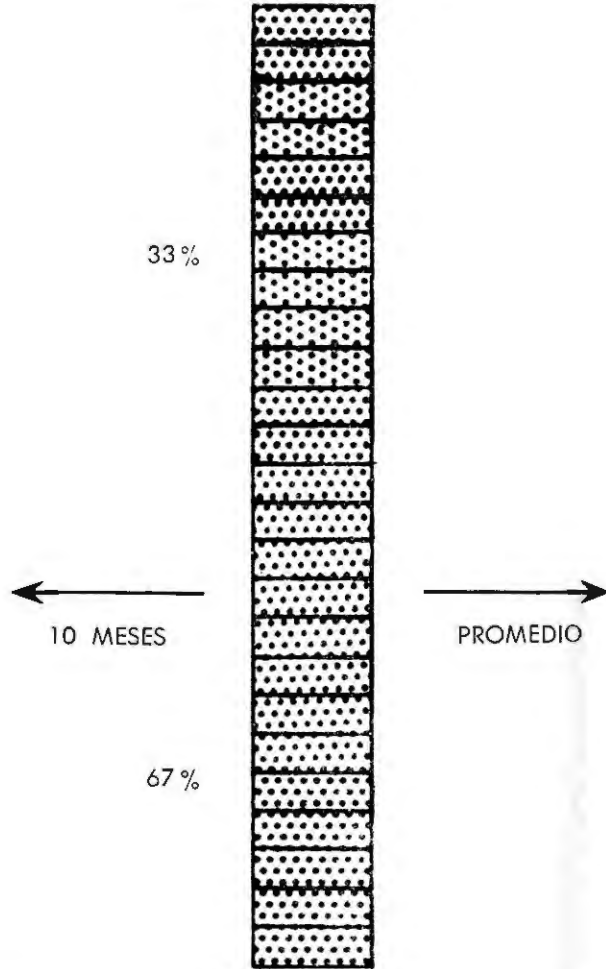
A partir de agosto 1967: 1 " " " 12 meses/calendario

MAXIMO 25 MESES

Nº DE MESES

TRATADOS:

10,630



Nº DE DOSIS ADMINISTRADAS: 3,897  
(9 - 1; promedio: 3,2 por pac.)

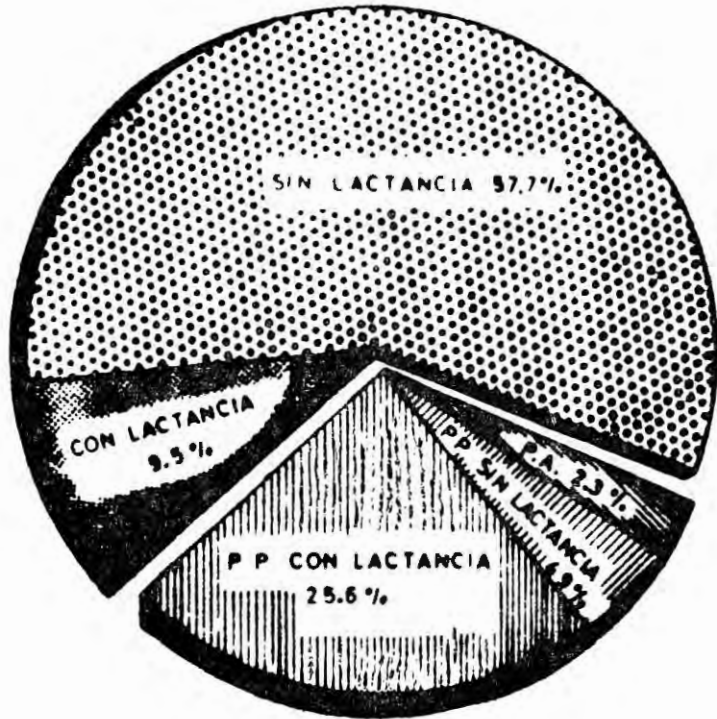
SH 393 (1 - III - 68)

CUADRO Nº 3

COMIENZO DEL TRATAMIENTO

GRUPO "A" 67.2%

pac. con ciclos conservados



GRUPO "B" 32.8%

pac. en amenorrea

## CUADRO N° 4

## EFECTIVIDAD CONTRACEPTIVA

Embarazos no deseados durante el tratamiento: 14

## Efectividad demográfica del Programa

$$\text{Tasa de fracasos por 100 años - uso} = \frac{14 \times 1200}{10,630} = .58$$

De entre los fracasos, se comprobaron

Fallas de técnica en (no se inyectó totalida de dosis)	2 casos
Fallas de paciente en (olvido de fechas de inyección)	3 casos
Posología inicialmente incorreto.	
— por haber administrado dosis c 4 meses	3 casos
— por haber administrado dosis c 3 meses	3 casos

## Casos evidentes de fallas por droga

con posología de inyección cada 12 semanas: 3

Hasta donde fue posible analizar algunas causas de los fracasos de la terapia, en 2 casos fue evidente la falla de técnica y en 3 casas la falla por parte de la paciente. Además, en un grupo de 53 mujeres se administró experimentalmente la segunda dosis a las 4 meses de la primera: en este grupo ocurrieron 3 embarazos no deseados, con toda evidencia en el cuarto mes post-inyección. De los 6 embarazos restantes tenemos razones para admitir que por lo menos 3 de ellas no se habrían producido si el esquema de dosificación hubiera sido de 1 inyección cada 12 semanas; sea como fuera, desde que se instituyó este último esquema de dosificación (agosto de 1967), se han producido tan sólo 2 embarazos.

**Duración del Efecto y Reversibilidad** (Cuadro N° 5). Hemos comprobado que el efecto contraceptiva del SH 393 es eminentemente reversible. Además, de los 14 embarazos no deseados, comentados más arriba, hemos podido comprobar 12 casos más de embarazo en pacientes que abandonaron el tratamiento por diversos motivos. Es de notar que la gran mayoría de estos embarazos ocurrieron en el 3º, 4º y 5º mes después de la última inyección; vale decir, la fecundidad no tarda en restablecerse una vez que termina el efecto de la droga. Además nos parece muy notable que dicha reversibilidad del

SH 393 (1 - III - 68)

CUADRO N° 5

**DURACION DEL EFECTO Y REVERSIBILIDAD**  
 (Cronología de embarazos)

DESPUES  
 DE LA DOSIS

N° 9

8

7

6

5

4

3

2

1

●	●	▲			
		●	▲		
	● ●	▲	▲		
●	●	● ▲		▲	
	●	●	▲ ▲		
●			▲	▲	▲
		● ● ● ▲			

ANTES ENTRE  
 DE 12 12 S. Y  
 SEMA. 3 MS.

4° MES

5° MES

6° MES

> 6 MESES

● Embarazos no deseados (durante el tratamiento) (ver Cuadro N° 4) 14

▲ Embarazos después de abandonar el tratamiento ..... 12

efecto contraceptivo se mantiene invariablemente precoz aún después de tratamientos relativamente más largos (después de la 5ª, 6ª y 7ª dosis). En este particular, el enantata de noretisterana parece ser distinto a los resultados publicadas con el acetato de medroxiprogesterona (1, 5, 6).

**Efectos del Tratamiento Sobre el Ciclo Menstrual.** Par su misma naturaleza, el tratamiento lógicamente incidió sobre el ciclo menstrual de las pacientes. Tabulanda los ciclos bajo tratamiento (Cuadra N° 6) vemos que el 64.6% de las mismas han sido aceptables (ritmo 20 a 35 días hemorragia de 2 a 8 días); prácticamente 1/3 parte de los ciclos puede considerarse como perurbados. Las poli-hipermenorreas se observan especialmente en el grupo A, mientras que las oligo-hipomenorreas con amenorreas se presentan inicialmente con alta frecuencia en el grupo B. Esto último es bastante lógica si tomamos en cuenta que en el grupo B el tratamiento se inició en plena amenorrea post-parto, casi siempre acompañada de lactancia (nótese que en el medio a que pertenece nuestra casuística las amenorreas post-parto duran generalmente de 4 a 12 meses, en ocasiones aún más).

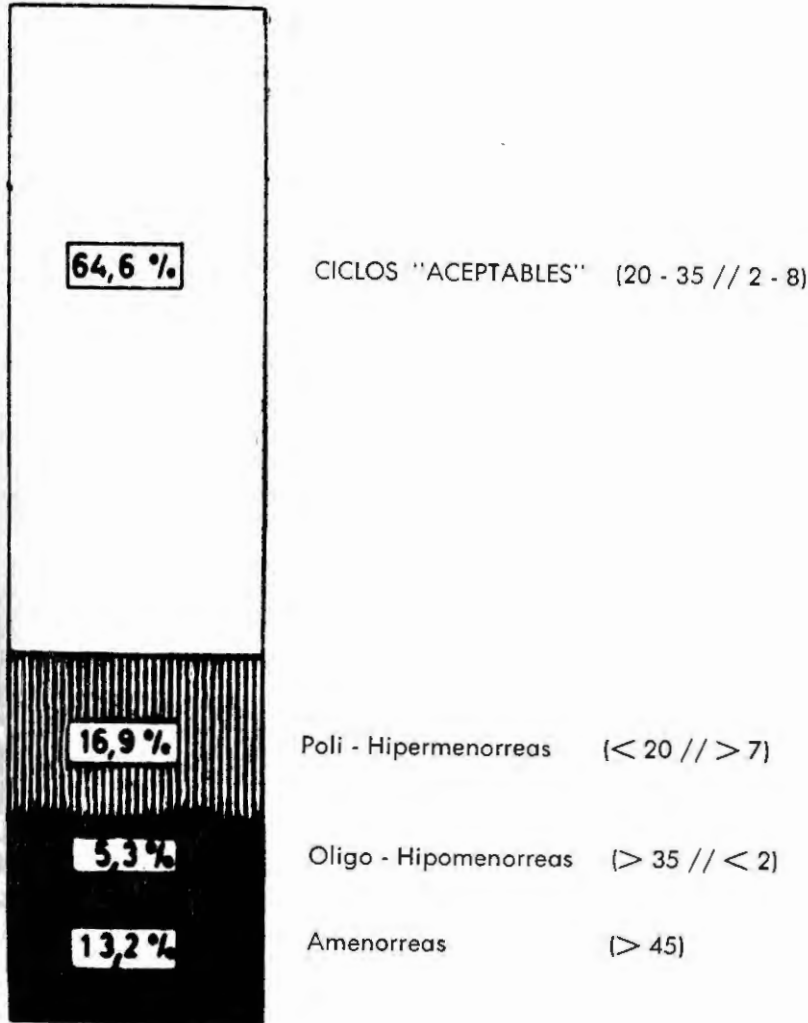
**Amenorreas.** Fuera de los casos comentados de amenorrea "inicial" bajo tratamiento en pacientes del grupo B, hemos visto una incidencia de amenorreas que podríamos denominar "tardías", que aparecen después de los 12 a 24 meses de tratamiento en pacientes que hasta allí presentaban ciclos aceptables. En estas casos, cuando la amenorrea exceda de los 3 meses de duración, inducimos la menstruación con 10-20 mg. de valerianato de estradiol; en caso de recidivar la amenorrea suspendemos el tratamiento. Por este motivo fue necesario suspender el tratamiento en 35 pacientes (3.38% de la casuística). En ningún caso hemos observado la persistencia de la amenorrea después de la suspensión del tratamiento.

**Goteo y Hemorragia Disruptivos (Spotting y B.T.B.).** Al iniciar el tratamiento, el goteo disruptivo se presenta casi exclusivamente en el grupo A (ver Cuadro N° 3). Hemos observado goteo en el 27% del grupo A. Sin embargo, el goteo suele desaparecer en forma espontánea después de los primeros meses de tratamiento; en pocos casos ha sido necesario la medicación del goteo persistente o hemorragia disruptiva (de acuerdo con la necesidad se utilizó valerianata de estradiol o Primosiston). La aparición de goteo o hemorragia "tardíos" es súmamente rara. Además, es de notar que la hemorragia en ningún caso se ha presentado en magnitud alarmante (cama puede ocurrir, por ejemplo, con los D.I.U.) ante la recidiva de goteo y/o hemorragias disruptivos se ha suspendido el tratamiento par esta causa en 9 casos (0.87% de la casuística).



CUADRO Nº 6

EFFECTOS DEL TRATAMIENTO SOBRE CICLO MENSTRUAL



Valga mencionar que el goteo disruptivo suele causar mucho menos preocupación en las pacientes que la amenorrea: esta última las preocupa solamente porque creen estar embarazadas.

CUADRO N° 7  
EFECTOS COLATERALES  
(no menstruales)

(sobre un total de 1,036 pacientes)	En total se observó en		Requirió tratamiento en		Obligó a suspender SH 393 en	
		%		%		%
Cefaleas	35 casos	3,38	22 casos	2,12	7 casos	0,67
Molestias abdominales	16 "	1,54	10 "	0,97	—	—
Nerviosidad	21 "	2,03	14 "	1,35	5 "	0,48
Aumento de peso 4 Kg.	24 "	2,32	6 "	0,58	2 "	0,19
Cloasma	7 "	0,67	6 "	0,58	1 "	0,10
Acné	3 "	0,29	3 "	0,29	—	—
Dolor senos	2 "	0,19	—	—	—	—
Disminuye libido	1 "	0,10	—	—	—	—
Abolición de lactancia	3 "	0,29	—	—	—	—
<b>T O T A L E S</b>	112 "	10,81	61 "	5,89	15 "	1,44

**Incidencia de Efectos Colaterales.** En el Cuadro N° 7 se han tabulado los efectos colaterales fuera de los trastornos menstruales ya comentados. Básicamente podemos afirmar que la incidencia de estos efectos ha sido relativamente muy baja; especialmente si camparamos con las cifras arrojadas por estadísticas con contraceptivos hormonales orales. Nátese que sólo en el 5.89% de las pacientes ha sido necesario indicar un tratamiento sintomático para aliviar los efectos colaterales; y que tan sólo en 1.44% de las casas las molestias obligaron a suspender el SH 393. La mayor incidencia de efectos colaterales la constituyeron las cefaleas y la nerviosidad. En estos síntomas también notamos una tendencia a la desaparición espontánea después de los primeros meses de tratamiento. El aumento de peso, el cloasma y el acné no constituyen problema en la práctica. Además, enfatizamos el hecho de la muy baja incidencia del tratamiento sobre la lactancia. Recordamos que más de la 3ª parte de nuestras pacientes iniciaron el tratamiento lactando su último hijo; y en la clase socio-económica destinataria de la planificación familiar organizada, uno de los principales requisitos del método contraceptivo indicado es el de respetar la lactancia, a menudo único capital de estas madres para el mantenimiento de su último hijo.

Finalmente, no fue observado ningún caso de insuficiencia hepática, fenómenos tromboembólicos u otros percances. Mediante el frotis cérvico-vaginal hemos pesquisado, antes de iniciar el tratamiento, situaciones neoplásicas en 4 casos. Los frotis bajo tratamiento se repiten cada 12 meses.

CUADRO N° 8

CASOS CERRADOS

	Antes de los					Totales
	6 meses de tratamiento	6 - 12 meses	12 - 18 meses	18 - 24 meses	24 meses	
Abandonos sin causa conocida	41	29	22	2	—	94 ( 9.07 % )
Abandonos voluntarios por causas ajenas al tratamiento	5	7	6	3	2	23 ( 2.22 % )
Por efectos colaterales menstruales	2	3	25	12	2	44 ( 4.25 % )
Por efectos colaterales no menstruales	9	3	—	2	1	15 ( 1.45 % )
Por embarazo no deseado	4	5	3	2	—	14 ( 1.35 % )
<b>T O T A L</b>	<b>61</b>	<b>47</b>	<b>56</b>	<b>21</b>	<b>5</b>	<b>190 (18.34 %)</b>

sobre un total  
de 1,036  
pacientes

**Casos Cerrados.** El Cuadro N° 8 muestra la tabulación de los casos cerrados: Resulta una tasa de abandono global de 18.34% de la casuística total. Esta cifra puede considerarse como bastante favorable si se considera la duración del programa y también si se compara con cifras arrojadas por estudios con otros métodos anticonceptivos usuales. La mayoría de los abandonos sin causa conocida ocurrieron en el primer año de tratamiento. Los casos cerrados por efectos colaterales menstruales son por amenorrea (35 casos) y goteo o hemorragia (9 casos), comentados más arriba; en su mayoría, estos casos cerrados pertenecen a tratamientos más largos, mayores de 1 año. Finalmente, de los pocos casos cerrados por efectos colaterales no menstruales, la gran mayoría sucedió en los primeros meses de tratamiento.

De todas maneras, el análisis de los casos cerrados habla en favor de la aceptación del método estudiado por parte de los pacientes, detalle éste de primordial importancia para el enjuiciamiento de la viabilidad de un método contraceptivo para un programa de planificación familiar.

## V. CONCLUSIONES

- 1.— El enantato de noretisterona por vía inyectable es un anticonceptivo súmamente efectivo.
- 2.— La protección contra el embarazo dura 12 semanas desde la inyección, siendo el efecto contraceptivo netamente reversible.
- 3.— El ciclo queda frecuentemente perturbado, especialmente cuando el tratamiento se inicia en amenorreas con lactancia.
- 4.— La aparición de amenorreas tardías es relativamente rara y siempre reversible si se suspende el tratamiento.
- 5.— El goteo o hemorragia disruptivos presentan una tendencia espontánea de disminuir de frecuencia después de los primeros meses de tratamiento.
- 6.— Son hechos notablemente halagadores la baja incidencia de inhibición de la lactancia y de los efectos colaterales (buena tolerancia subjetiva).
- 7.— La aceptabilidad del método por las pacientes de bajo nivel socio-económico es muy satisfactoria.

## SUMMARY

Treatment of 1036 patients from rural (29.7%) and urban (70.3%) origin with norethisterone enanthate, a long term progestagen used as a contraceptive, is reported.

The contraceptive effect is high, failure rate being 1.58 per 100 woman-years. Protection is extended for 12 weeks and the effect is reversible. Disturbances were present in 35.4% of the cycles, specially when treatment was started in postpartum amenorrheic, lactating women. The most frequent alteration was polihypermenorrhea. Intermenstrual spotting or bleeding tends to decrease after the initial months of treatment. The low incidence in inhibition of lactation as well as in general side effects, and its marked acceptability among women of low social-economic level are highly positive facts for this new contraceptive measure.

## REFERENCIAS

- 1.— COUTINHO, E. M.; DE SOUZA, J. C.; CSAPO, A. I.: "Reversible Sterility Induced by Medroxyprogesterona injections". *Fert. Steril* 17-2-261 (1966).
- 2.— LARRAÑAGA, A.; KESSERU, E.: "Experiencia Clínica con un anticonceptivo hormonal de depósito". *Proc. V Cong. Lat. Am. Obst. Ginec. Viña del Mar. Nov. 1966.*
- 3.— LARRAÑAGA, A.; KESSERU, E.: "Experiencia con un anticonceptivo hormonal parenteral de efecto prolongado". *Proc. V Cong. Mundial de Ginecol. y Obst. Sydney, Sept. 1967.*
- 4.— LARRAÑAGA, A.; KESSERU, E.; "Experiencia con SH-393 un anticonceptivo hormonal de depósito". *Ginec. y Obst. (Perú)* 13: 1-49 (1967).
- 5.— RICE-WRAY, E.; BECERRA, C.; MAGUCO, M.: "Regulación de la fertilidad mediante una forma inyectable de una combinación progestágeno/estrogéno". *Proc. VI Cong. Pan Am. Endocrinol. México Oct. 1965.*
- 6.— TYLER, E.: "Un estudio de anticonceptivos inyectable". *Proc. VIII Conferencia Mundial I.P.P.F. Santiago de Chile Abril 1967; pág. 54.*
- 7.— ZAÑARTU, J.; NAVARRO, C.: "Long-acting progestagens in fertility control". *Proc. VI Cong. Pan Am. Endocrinol. México Oct. 1965.*
- 8.— ZAÑARTU, J.; RICE-WRAY, E.; GOLDZISHER, J.: "Fertility Control with Long-acting injectable Steroids". *Obst. Gynec.* 28: 4-513 (1966).