

EMPLEO DEL CAPRONATO DE 17-HIDROXI-19-NORPROGESTERONA COMO ANTICONCEPTIVO INYECTABLE DE DEPOSITO

Dr. HILARIO HURTADO

Dr. ESTEBAN KESSERU

Dr. ALFREDO LARRAÑAGA

Del Departamento de Ginecología y Obstetricia de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos - Lima - Perú.

INTRODUCCION

Los gestágenos inyectables de depósito constituyen uno de los métodos anti-conceptivos más prácticos y aplicables en nuestro medio y para las clases socio-económicas destinatarias de la planificación familiar organizada y en gran escala.

Entre otros (4, 5), hemos adquirido nosotros mismos (2, 3) experiencia con el enantato de noretisterona (SH 393) que fue uno de los primeros gestágenos de depósito utilizados para regular la fertilidad humana. Esta droga, si bien demostró ser un contraceptivo altamente seguro, con duración de 12 semanas, presenta el único inconveniente de tener una incidencia apreciable sobre los ciclos menstruales bajo tratamiento (amenorrea, goteo disruptivo).

Por ende se imponía la conveniencia de buscar un gestágeno que tuviera semejante seguridad contraceptiva, pero cuyos efectos sobre el ciclo menstrual fueron menos frecuentes que los del enantato de noretisterona.

Con tal finalidad hemos ensayado el capronato de 17-Alfo-Hidroxi-19-Norprogesterona (SH 582) como contraceptivo hormonal de depósito. Considerando que éste es el primer ensayo de este género y que sólo poseíamos la información de la casa productora de tipo farmacológico (1), preferimos efectuar el ensayo en un número muy reducido de pacientes. La incógnita más importante fue la duración del efecto anti-conceptivo. Por lo tanto sometimos nuestras pacientes a controles frecuentes que incluyen examen ginecológico completo, registro de temperatura basal y exámenes seriados de colpocitología, moco cervical y biopsias de endometrio.

A continuación presentamos los resultados de este ensayo, efectuado en nuestra clínica de planificación familiar.

MATERIAL

(Cuadro N° 1). Nótese la alta fecundidad de las pacientes. Cabe anotar que los promedios de paridad pueden considerarse como representativos del medio social de los barrios populosos de nuestra capital. Para el estudio no han sido aceptadas pacientes nulíparas. Todas las pacientes se incorporaron al programa en forma voluntaria y con conocimiento de causa.

Se han seleccionado las pacientes con un grado de entendimiento relativamente alto y con adecuado deseo de colaboración.

S H 582

CUADRO N° 1

M A T E R I A L

Pacientes estudiados:	21	
Edades:	22 - 41	Promedio 29 años
PARIDAD		
Embarazos:	1 - 15	— Promedio: 5.9
Partos:	1 - 13	— Promedia: 5.3
Abortos:	0 - 2	— Promedio: 0.6

METODO

Desde el punto de vista del **comienzo del tratamiento** (Cuadro N° 2), sólo una paciente inició la terapia en amenorrea post-parto con lactancia; el resto ingresó al programa con ciclos normales (eumenorrea).

En estas pacientes nos empeñamos en diagnosticar que por lo menos el último ciclo previo al tratamiento haya sido bifásico (ovulatoria). Hemos logrado establecer dicho diagnóstico en la mayoría de ellas mediante la combinación de los métodos que figuran en el cuadro, practicados a través de todo un ciclo espontánea sin tratamiento alguno.

SH 582

CUADRO Nº 2

COMIENZO DE TRATAMIENTO

Grupo A: Pacientes con ciclos conservados	20	
B: Pacientes con amenorrea P.P. c/Lact.	1	
En el Grupo A. se estudió que ciclos anteriores a Tratamiento hayon sido Bifásicos.	Par temperatura Basal	Fehacientemente
	Colpocitograma seriado	comprobados
	Filancia de moco	18 casos
	Cristalización de moco	Dudosos
	Biopsia de endometrio	2 casos

En cuanto al **tratamiento** (Cuadro Nº 3), hemos usado el SH 582 (Schering A.G. Berlín), que es un gestágeno de depósito genéricamente diferente al enantato de noretisterona (SH 393); porque mientras el primero es un derivado del pregneno, el segundo pertenece a la familia de los norandrostano. Entre poréntesis, ésta fue una de las razones de suponer de que la droga en estudio podría presentar una tolerancia superior, desde el punto de vista de los transtornos menstruales bajo tratamiento. Dado que no existía experiencia alguna acerca de la duración del efecto contraceptivo del SH 582 y basándonos únicamente en las experiencias con el SH 393, establecimos para el preparado en estudio una posología idéntica a la utilizada con el otro, verbigracia, una inyección cada 12 semanas/calendario.

SH 582

CUADRO Nº 3

TRATAMIENTO

Droga utilizada: SH 582 (Capronata de 17 Alfa Hidraxi. 19. Nor-progesterona)
 Dosificación: 1 amp. de 200 mg. cada 12 semanas/calendario.
 Nº de ciclos tratados: 110
 Nº de Dosis Administradas: 47

(1 - 3: Promedio 2.2 x paciente)

RESULTADOS

Resumimos en el Cuadro N° 4 los casos cerrados. Nótese que tan sólo una paciente abandonó el tratamiento por efectos colaterales (cefaleas fuertes); la misma fue cambiada a D. I. U., con lo cual desaparecieron sus molestias.

S H 582

CUADRO N° 4

CASOS CERRADOS

Por indisciplina de pacientes (No acudía a citas)	1		
Por enfermedad concomitante (pielonefritis)	1		
Por efectos colaterales (cefalea)	1		
Por embarazo (ver cuadro N° 5)	4		
		TOTAL	7 = 33%
		Siguen en trat.	14 = 66%
			21

Duración del efecto y reversibilidad (Cuadro N° 5). A primera vista la incidencia de fallas de la terapia se presenta extraordinariamente alta. Pero insistimos en que nuestra meta fue de comprobar la duración del efecto de esta droga y que hemos terminado nuestro estudio sin haber modificado la posología inicial, vale decir, sin acortar el lapso entre dosis de 12 semanas. Hasta donde se puede precisar, 3 de los 4 embarazos ocurrieron, sin lugar a dudas, en el 3er. mes post-inyección, mientras que el restante acaeció probablemente poco antes de cumplirse 8 semanas después de la última dosis. Hasta el presente ninguno de los embarazos ha llegado a término.

S H 582

CUADRO N° 5

DURACION DEL EFECTO CONTRACEPTIVO

EMBARAZOS DURANTE EL TIEMPO DE OBSERVACION — 4

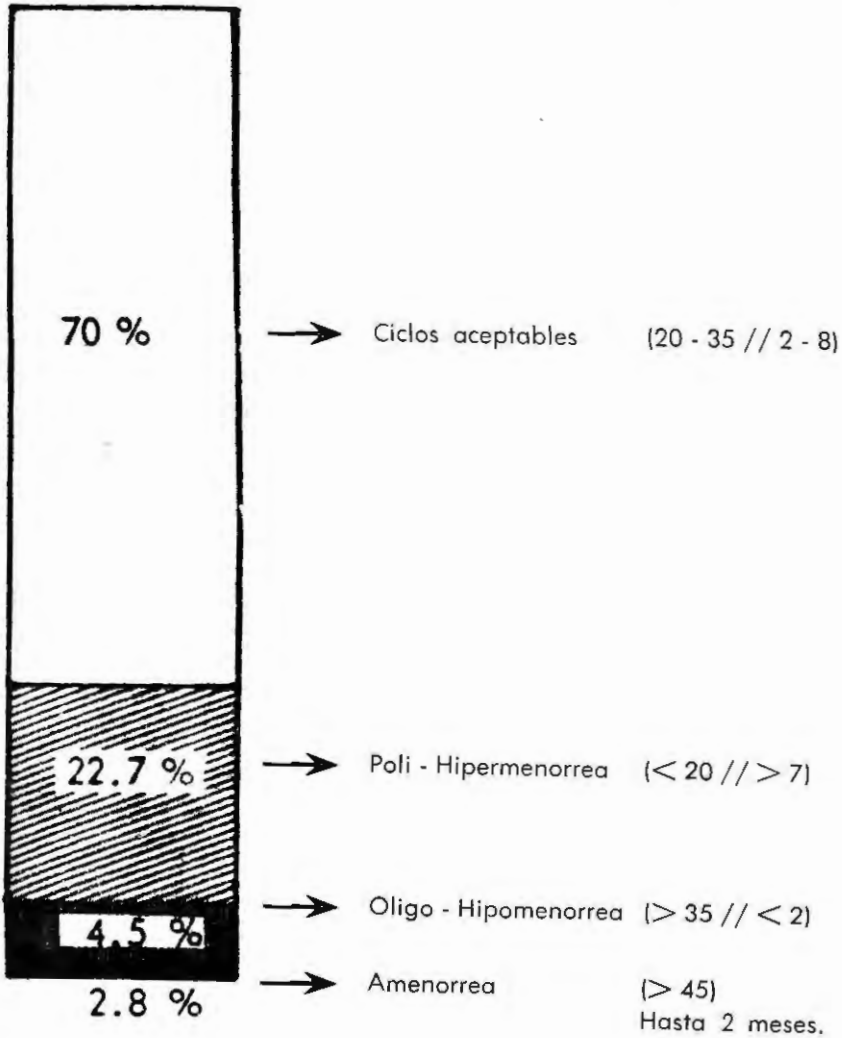
Fechas probables de concepción	}	2° mes post.-inyección — 1 caso
		3° mes post.-inyección — 3 casos

20 - 11 - 68

SH 582

CUADRO Nº 6

EFFECTOS DEL TRATAMIENTO SOBRE EL CICLO MENSTRUAL



Efectos del tratamiento sobre el ciclo menstrual (Cuadro N° 6). Tabulando los ciclos bajo tratamiento vemos que los mismos evolucionan de una forma relativamente satisfactoria. Cuando menos, más satisfactoria que lo que sucede con el SH 393 (3, 4). Hemos visto que en la práctica lo único que llega a incomodar a las pacientes son las amenorreas (mayores de 45 días): hemos visto que la incidencia de tales amenorreas es súmamente baja.

Si tabulamos la **evolución menstrual desde el punto de vista de las pacientes** (Cuadro N° 7), vemos que 14 de las mismas (66%) evolucionaron con ciclos aceptables y 5 pacientes más presentan tendencia a la poli-hipermenorrea, fenómeno que no llega a causar preocupación en ellas. Sólo en 2 pacientes hemos observada oligo-hipomenorrea con amenorrea; es de notar que no hemos observado amenorreas mayores de 2 meses.

SH 582

CUADRO N° 7

EVOLUCION MENSTRUAL DE LAS PACIENTES BAJO TRATAMIENTO

Evolucionan con ciclos aceptables	14 pacientes
Evolucionan con tendencia a la poli-hipermenorrea	5 pacientes
Evolucionan con tendencia a la oligo-hipomenorrea con amenorrea del hasta 2 meses.	2 pacientes
	21 pacientes

En cuanto a la **incidencia de goteo y hemorragia disruptivos** (Cuadro N° 8), vemos que en la mayoría de las veces ocurrieron antes de los 3 meses de tratamiento; además, en ningún caso estos episodios fueron de tal envergadura como para requerir tratamiento.

SH 582

CUADRO N° 8

INCIDENCIA DE GOTEO Y HEMORRAGIA DISRUPTIVOS

	Total de pacientes.	Requirieron tratamiento.
Antes de los 3 m. trat.	7	No
Persiste - de 3 m. trat.	1	No
Después de los 3 m. trat.	2	No

Finalmente, en el Cuadro N° 9 se presenta la **incidencia de los efectos colaterales no menstruales**. La incidencia de los mismos es relativamente baja, especialmente considerando las formas severas y/a persistentes.

SH 582

• CUADRO N° 9

EFFECTOS COLATERALES

	Observado en Total (casos)	Forma severa y/o persistente
Cefaleas	4	1 (obligó suspensión
Nerviosidad	2	1 trat.)
Mareos	1	—
Anorexia	1	—
Aumento peso (4 Kg.)	1	—

ESTUDIOS ADICIONALES

A fin de esclarecer algo el mecanismo contraceptivo del gestágeno en estudio y precisar algo mejor la duración de su efecta, hemos emprendido una serie de estudios.

- 1.— **Temperatura Basal.**— Por motivos técnicos es muy difícil obtener trazados correctos en la clase de pacientes que constituyen nuestra casuística. Sin embargo, de los trazados aprovechables obtenidos, se nota que en numerosas ocasiones el ciclo en tratamiento parece ser bifásica, especialmente el 2º ciclo post-inyección.
- 2.— **Biopsias de Endometrio.**— Hemos tomado 48 bopsias por microlegrado. En suma, las biopsias de endometrio parecen demostrar lo siguiente: existe un efecto gestágeno exógeno sobre el endometrio, que dura 3 semanas aproximadamente (en este punto el SH 582 es muy similar al SH 393), después de dicho lapso el endometrio parece evolucionar en forma igual a lo que sucede en un ciclo bifásico espontáneo. Este hecho abogaría en favor de que la droga no inhibe la ovulación y su mecanismo contraceptivo ha de buscarse en otros niveles.
- 3.— **Colpocitogramas.**— También a nivel del epitelio vaginal, existiría un efecto gestágeno exógeno inicial, después del cual los colpocitogramas se presenten de acuerdo al día del ciclo en que han sido tomadas.

SH 582

CUADRO N° 10

BIOPSIAS DE ENDOMETRIO

49 tomas practicadas en distintos días del ciclo	
Estado proliferativo	— 31 %
Estado secretor inicial	— 36 %
Estado secretor	— 18 %
Estado secretor avanzado	— 15 %
	100 %

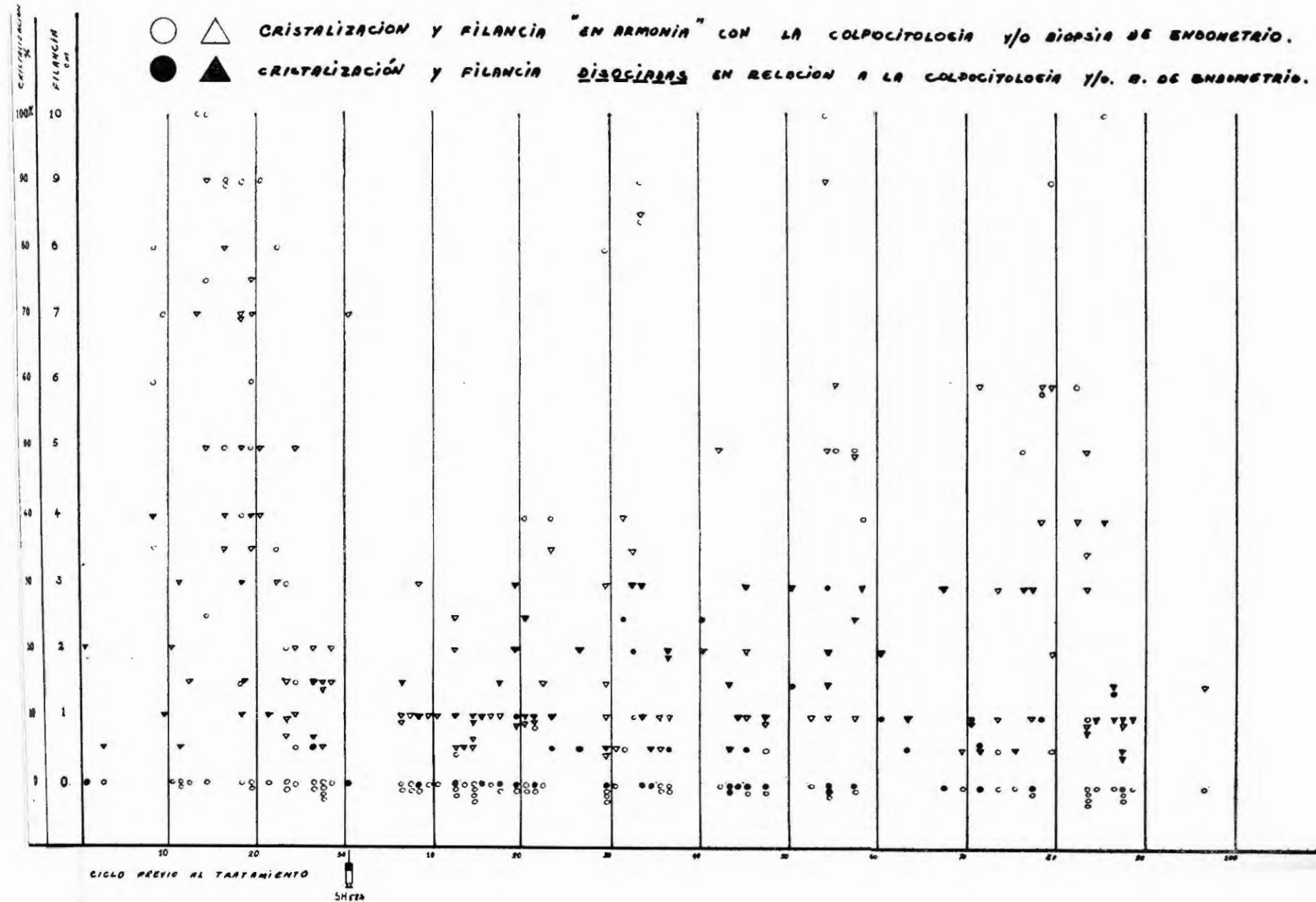
4.— **Estudio del moco cervical.**— Hemos practicado numerosas tomas seriadas de moco cervical. En el Cuadro N° 11 tratamos de tabular la filancia (Spinnbarkeit) expresada en centímetros y la cristalización del moco desecado ("Fern") expresada en 100% de la lámina. El resultado más notable de esta tabulación es que, mientras en el ciclo espontánea previo al tratamiento ambos parámetros del moco se presentan de acuerdo con el día del ciclo en que han sido tomadas ("en armonía" con la colpocitología y biopsias endometriales) bajo efecto de la droga el moco se presenta uniformemente gestagénico (baja filancia y cristalización). Dicha acción gestágena sobre el moco parece ser uniforme y acíclico en contraste con los demás parámetros que evolucionan en forma más o menos cíclica. Por lo tanto, bajo tratamiento la "armonía" se rompe y el moco se presenta altamente "disociado" de los demás parámetros (moco gestágeno, colpocitología y endometrio estrogénicos). Es muy notable, además, que este efecto sobre el moco termina aproximadamente en forma simultánea con la pérdida del efecto anticonceptivo de la droga.

CONCLUSIONES

- 1.— El capronato de 17-Alfa-Hidroxi-19-Norprogesterona (SH 582) tiene una duración de efecto contraceptiva menor que el Enantato de Noretisterona (SH 393).
- 2.— A la dosis de 200 mg. por inyección, la protección contra el embarazo dura a lo suma 6 a 8 semanas.
- 3.— Bajo tratamiento se presentan transtornos del ciclo menstrual, si bien la incidencia de los mismos parece ser algo menor que con el SH 393, especialmente en cuanto a las amenorreas.

SH 582.

○ △ CRISTALIZACIÓN Y FILANCIA "EN ARMONIA" CON LA COLPOCITOSIS Y/O BIOPSIA DE ENDOMETRIO.
 ● ▲ CRISTALIZACIÓN Y FILANCIA DISOCIADAS EN RELACION A LA COLPOCITOSIS Y/O B. DE ENDOMETRIO.



- 4.— Desde el punto de vista del goteo disruptivo y de efectos colaterales subjetivos, la tolerancia de ambos gestágenos es similar.
- 5.— El estudio de diversos parámetros parece indicar que las modificaciones causadas por la droga sobre el moco cervical podrían constituir el mecanismo de su efecto anticonceptivo o por lo menos ser uno de sus factores.

SUMMARY

The authors have studied the contraceptive effect of 17-Alpha Hydroxi-19-Norprogesterona Capronate (SN - 582) in 21 normal women; the effect is present during 6-8 weeks after the injection of 200 mg. During this time menstrual irregularities as spotting and amenorrhea were observed, but their incidence was lower than those produced by the norethisterone enanthate (SN - 393).

REFERENCIAS

- 1.— Información sobre el SH 582 de Schering A. G., Berlin.
- 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 SH 393 un anticonceptivo hormonal de depósito". Ginec y Obst. (Perú) 13: 1-49 (1967).
- 4.— ZAÑARTU, J.; NAVARRO, C.: "Long-acting progestagens in fertility control". Proc. VI Cong. Pan. Am. Endocrinol. México Oct. 1965.
- 5.— ZAÑARTU, J.; RICE-WRAY, E.; GOLDZIEHER, J.: "Fertility Control with Long-acting injectable Steroids". Obst. Gynec. 28: 4-513 (1966).