

EVALUACION CLINICA DE PROGESTAGENOS INYECTABLES DE LARGA DURACION:

I COMPARACION CON DIU EN TABLAS DE VIDA.

II RECUPERACION DE LA FERTILIDAD Y CAMBIOS EN LA GLANDULA MAMARIA.

PROF. ENRIQUE ONETTO

PROF. JUAN ZAÑARTU

ABSTRACTO I

Una evaluación clínica comparativa de un amplio programa contraceptivo que empezó en 1964 en las Areas de Salud del Norte y Occidente de Santiago, se hizo usando métodos teóricos de vida hasta 36 meses de uso. Lippes-D Loop fueron insertados intermenstrualmente a 14,579 mujeres (I); dispositivo TCu-200 (solamente 12 meses de uso) a 350 mujeres; Acetato de Medroxiprogesterona fue aplicado intramuscularmente en dosis de 150 mg. cada 3 meses a 561 mujeres (II), y 300 mg. cada 6 meses a 588 (III). El porcentaje de casos que abandonaron el tratamiento fueron influenciados mayormente por la edad, similitud y el deseo de futuros embarazos. Los porcentajes acumulados de fracasos revelaron alta protección en el Grupo II (0.8%) contra 5.4% y 4.6% en los Grupos I y III respectivamente. Grados de morbilidad fueron altos en el Grupo II, siendo las más jóvenes y con poca similitud (22.2%), comparados con 6.4% y 6.5% de los Grupos I y III, sin incluir expulsiones de las que usaron dispositivos intrauterinos. El aborto ilegal y los porcentajes de nacimientos bajaron significativamente durante el período de observación de 1964-1969.

Se ha hecho un intento para evaluar los costos de estos métodos, en lo referente a la necesidad de tener personal altamente preparado, equipo, centros competentes para continuar y tratar las complica-

ciones médicas y efectos secundarios. Es discutida la aplicación de estos métodos y su elección para áreas en desarrollo.

INTRODUCCION

Un programa contraceptivo se empezó en la ciudad de Santiago en 1964 usando todas las variedades de métodos, además de la educación del pueblo, principalmente para reducir los porcentajes tan elevados de abortos ilegales. Los actuales datos demográficos muestran que los abortos ilegales han bajado más de un 40% y el porcentaje de nacimientos hasta el 27% en 1969. Sin embargo, la mayoría de las abortantes que han quedado, proceden de áreas rurales, aparentemente no incluidas por este programa.

Ya que los progestágenos inyectables de efecto prolongado han mostrado tener propiedades potentes anti-fertilizantes y fueron bien recibidas en estudios limitados, nosotros lo consideramos como de interés para futuras acciones demográficas, comparar su efectividad clínica y costos estimados de uso, con estos aparatos intrauterinos. Esto es de especial interés ya que más del 50% de nuestra población está por debajo de los 25 años de edad y 40% debajo de los 15 años.

MATERIAL Y METODOS

Entre 1964 y 1967, dispositivos intrauterinos Lippes-D fueron insertados inter-

menstrualmente a 14,579* mujeres del Area de Salud del Oeste de la ciudad de Santiago; este es nuestro grupo I. A 561 mujeres que vivían en la misma área se les administró Acetato de Depo-Medroxiprogesterona (DMPA) ° ° intramuscularmente 150 mg. cada 3 meses; este es nuestro Grupo II; mientras que 595 mujeres residentes en el Area de Salud del Norte de la ciudad fueron tratadas con Acetato de Depo-Medroxiprogesterona 300 mg. intramuscularmente cada 6 meses (Grupo III). Se aplicó las inyecciones con preferencia en el 5º día del ciclo o durante el comienzo del período de lactancia. Los resultados fueron analizados después de completar 36 meses de observación usando un método comparativo teórico. En la comparación con el primer año de uso se incluyeron 350 mujeres que usaban el dispositivo intrauterino TCU-200, que es un dispositivo desarrollado por Zipper (3,8) en 1969.

La distribución por edad de los 3 grupos estudiados pueden ser observados en la Tabla I. 55% de las mujeres en estudio

habían tenido de 1 a 5 abortos y 50% tenían del 1 a 4 hijos vivos. 70% de las mujeres habían tenido 6 o más embarazos. Su promedio de alta fertilidad es por consiguiente evidente. A todas las mujeres se les hizo un chequeo completo clínico con especial énfasis sobre su historia menstrual, hallazgos en las glándulas mamarias, examen pélvico y exámenes de Papanicolaou.

Se efectuó chequeos de 15 días cada 6 meses. Se ha acumulado 219,000 meses-mujer en el Grupo I: 19,110 meses-mujer en el Grupo II y 18,150 meses-mujer en el Grupo III.

RESULTADOS Y COMENTARIOS

Las publicaciones anteriores, mayormente reportan hallazgos concernientes a la efectividad de los DIU, mientras muy pocas se refieren al uso de DMPA en endocrinología ginecológica de vez en cuando como un método contraceptivo. Nos agrada enfatizar unos cuantos hechos: Primero, es bien conocido el hecho de que los DIU tienen un alto promedio de abandono por razones médicas al final del primer año debido a casos tales como hemorragia excesiva y/o dolor (4); Segundo, el DMPA produce hemorragia irregular y amenorrea. Sin embargo, nuestros propios porcentajes de abandono por tales razones durante el primer año de uso son insignificantes (Tablas II, III y IV). Esta situación se debe al hecho de que las mujeres fueron bien motivadas durante sus entrevistas médicas y se les ofreció información concerniente a los cambios en el sangrado. Además, los patrones de sangrado fluctúan desde prolongados, irregulares, pero principalmente flujos pequeños e intermitentes, a amenorrea o man-

TABLE I

AGE DISTRIBUTION OF LIPPE-S IUD USERS AND WOMEN RECEIVING MEDROXYPROGESTERONE ACETATE PERIOD 1964 - 1969.

AGE GROUPS	GROUP I	GROUP II	GROUP III
15 to 25	36.3%	31.8%	11.7%
26 to 39	49.2%*	65.1%	74.6%
40 or more	14.5%° °	3.1%	13.7%

° 26 to 34 years

° ° 34 or more

(°) Bajo la garantía de la Rockefeller Foundation U.S.A.

(*) DMPA (DEPOPROVERA M.R.), suministrada gentilmente y garantizada por Upjohn International Inc. Kalamazoo Michigan U.S.A.

chas (después del coito) al final del primer año. En unas pocas veces se suministró a estas mujeres etinil-estradiol oralmente, estrógenos equinos y depo-estradiol inyectable para regular estos flujos. Como promedios de tratamientos completos este efecto es secundario e insignificante. En efecto, es bajo en los tres grupos pero definitivamente menor en los grupos con DMPA. Los promedios de estos casos y de tratamientos terminados, al final de cada periodo pueden observarse en las Tablas II, III y IV.

Debe puntualizarse que el Grupo II constituido por las más jóvenes con 96.2% de mujeres menores de 39 años tiene el promedio más alto de tratamientos terminados por embarazos planeados (Tabla III). El Grupo III tiene un alto promedio de tratamientos terminados por razones no médicas (Tabla IV) contra un bajo promedio por efectos secundarios. En muchos de ellos se les perdió su continuidad, posiblemente por los efectos secundarios. Esto podría explicar la variabilidad de las cifras.

TABLE II

GROUP I: LIPPE-D
CLOSURE AND EVENT RATES AT THE END OF EACH PERIOD BY REASONS.

	MONTHS					Cumulative rates
	6	12	18	24	36	
Planned pregnancy	1.5	2.1	1.7	1.5	4.7	11.5
Failures (pregnant)	1.6	1.1	0.8	0.7	1.2	5.4
Medical reasons	1.6	1.0	0.8	0.8	2.2	6.4
Expulsions	5.7	2.2	1.0	0.7	1.2	10.8
TOTAL	10.4	6.4	4.2	3.7	9.3	34.1

TABLE III

GROUP II: DMPA 150 mg.
CLOSURE AND EVENT RATES AT THE END OF EACH PERIOD BY REASONS

	MONTHS					Cumulative rates
	6	12	18	24	36	
Planned pregnancy	2.2	4.4	3.9	3.9	3.6	1.8
Failures (pregnant)	0.0	0.6	0.2	0.0	0.0	0.8
Medical reasons	1.4	0.6	0.9	0.5	0.3	3.7
Side effects	2.7	5.2	3.4	3.6	3.6	18.5
Others (personal, moved or lost, etc.)	4.0	3.6	2.1	1.6	2.4	13.7
TOTAL	10.3	14.4	10.5	9.6	9.9	54.7

TABLE IV

GROUP III: DMPA 300 mg.
CLOSURE AND EVENT RATES AT THE END OF EACH PERIOD BY REASONS

	MONTHS					Cumulative rates
	6	12	18	24	36	
Planned pregnancy	0.5	1.4	0.2	1.5	0.6	4.2
Failures (pregnant)	1.6	1.2	0.9	0.9	0.0	4.6
Medical reasons	0.2	0.8	0.4	1.5	0.0	2.9
Side effects	0.3	0.8	1.5	1.0	0.0	3.6
Others non medical	7.9	6.3	8.8	9.5	2.8	35.3
Surgical steriliz.	0.2	0.6	0.9	1.2	0.0	2.9
TOTAL	10.7	11.1	12.7	15.6	3.4	53.5

El principal efecto secundario encontrado en los grupos de DMPA, como una razón para discontinuar el tratamiento, fueron dolores de cabeza y pérdida de la libido mientras que en el grupo de DIU se encontró sangrado y/o dolor. El tratamiento para tales casos entre los grupos inyectables, es relativamente fácil mientras que en el grupo DIU, generalmente uno se enfrenta a tener que retirarlo. Para fines de comparación hemos añadido el reporte de Tietze sobre DIU Lippes-D (4) a la Tabla V donde se muestra porcentajes de aban-

TABLE V

CUMULATED DROPOUT RATES BY TYPE OF CLOSURE.
ALL METHODS AT END OF PERIOD. 36 MONTHS.

	Group I Lippes D	Group II Depo-150	Group III Depo-300	Tietze's Report * Lippes D
Planned pregnancy	11.5	18.0	4.2	4.4
Failures (pregnant)	4.4	0.8	4.6	5.3
Medical reasons	6.4	3.7	5.8	22.5
Side effects	° °	18.5	3.6	6.4
Others &/or expulsions	10.8	13.7	35.3	14.4
TOTAL	33.1	54.7	53.5	53.0

° Added to table for comparison

° ° Included in "Medical reasons".

dono acumulados al final del período por tipo de terminación. Los porcentajes de tratamientos terminados por razones médicas, son definitivamente más altos en el reporte de Tietze si se compara con el nuestro, mientras que en el Grupo II (DMPA 150 mg.) se encuentra un porcentaje más bajo. Los porcentajes de terminación para embarazos programados son

altos en los Grupos I y II porque cubren a la población más joven. Los porcentajes de efectos secundarios son altos en el Grupo II y bajos en el Grupo III, variabilidad que ya hemos comentado antes. Razones personales, no médicas, pérdida de continuidad o expulsiones son similares en todos los grupos, con excepción del Grupo III en el que se detecta muchos pacientes perdidos (35.3%), hecho éste que posiblemente causa la disminución del porcentaje de efectos secundarios de este grupo.

El fracaso del método es similar, con excepción del Grupo II que presenta un porcentaje realmente bajo, habiendo ocurrido todos los embarazos durante el primer año (0.8%). Para comparación posterior hemos preparado la Tabla VI mostrando los porcentajes de continuidad de todos los métodos, incluyendo el Grupo TCU-200 durante el primer año y el reporte de Tietze sobre Lippes-D para tres años de uso. Hasta el momento, durante el primer año el mejor parece ser el DIU TCU-200 (8). No se registraron embarazos y el porcentaje de expulsiones fue de 1.5 por cada 100 mujeres. Efectos secundarios, sangrado y/o dolor, fueron insignificantes. Del primer año en adelante, los porcentajes de continuidad son similares en los grupos de DMPA, y aproximados al reporte de Tietze. El grupo Lippes-D de Chile, sin embargo, tiene un porcentaje de continuidad de 66.9%, incluyendo reinserciones. Este alto porcentaje se explica por la alta motivación y un esfuerzo consciente de estas mujeres.

En la Tabla VII se da un porcentaje de continuidad más exacta, donde retiramos los porcentajes de embarazos deseados, revelando así el efecto real de los métodos comparados. El más alto porcentaje de continuidad es mostrada aquí por el Grupo II (DMPA 150 mg.) con 63% de personas que lo usan en 36 meses, seguido por el Grupo Chileno de Lippes-D. En

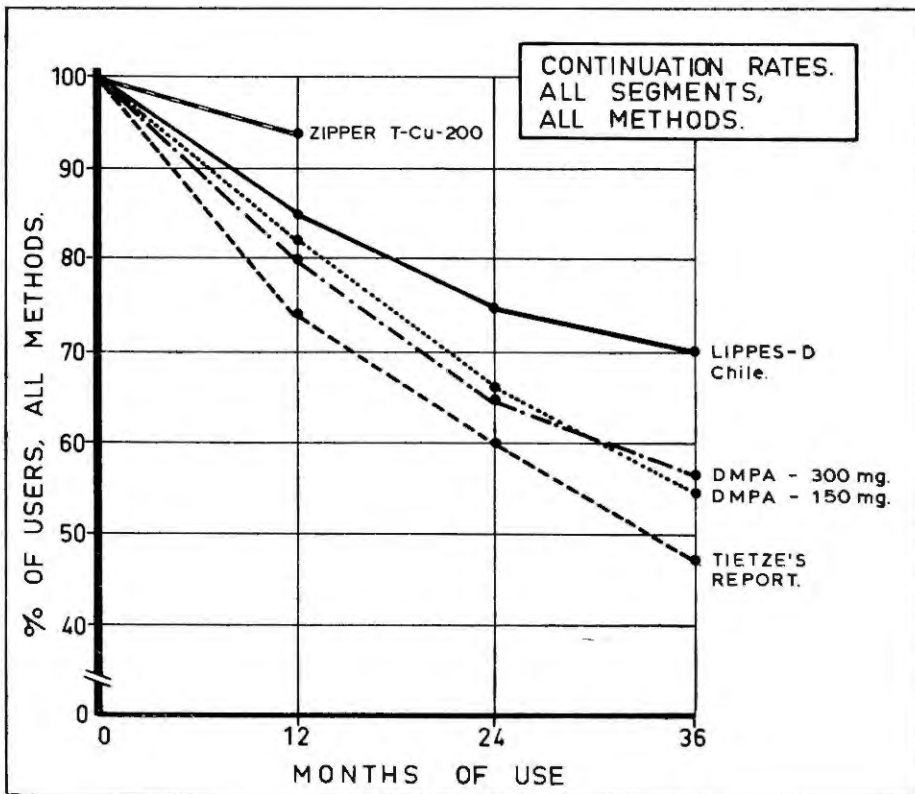


TABLE VI

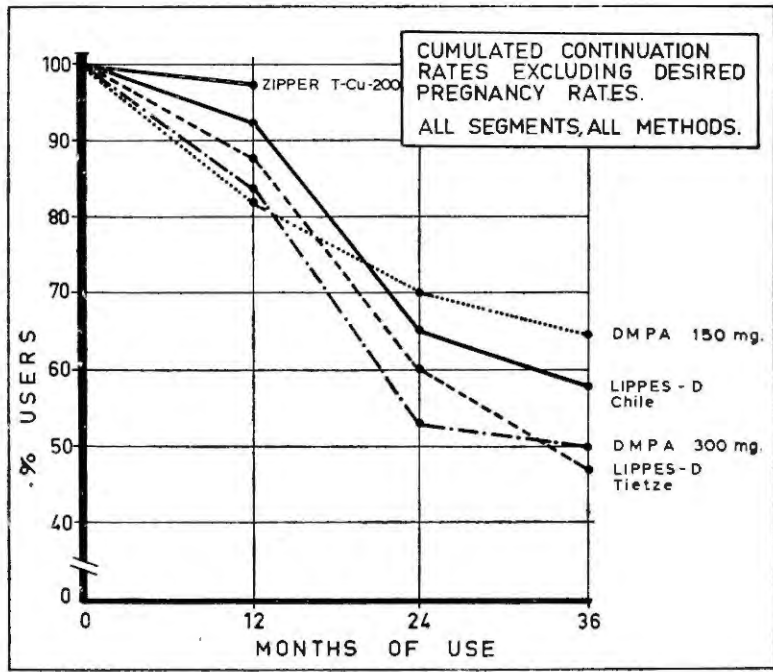


TABLE VII

el Grupo III (DMPA 300 mp.) y en el reporte de Tietze se encuentra menos del 50% de personas que lo usan en 36 meses. El efecto de las razones de abandono del tratamiento sobre los porcentajes de continuidad están sin lugar a dudas reflejados en estas cifras. Todavía queda por encontrarse en algún otro lado un método contraceptivo que produzca más de un 60% de usuarios después de 3 años.

El estudio de aplicabilidad de métodos contraceptivos en grandes grupos de población cuando la política nacional está respaldando el programa, también debe incluir un examen cuidadoso de los costos involucrados con cada método. A pesar de que esto es un asunto más bien complicado, nos hemos arriesgado a hacer tal comparación. La inserción de un DIU o inyecciones i.m. son simples procedimientos; sin embargo, para llevar a cabo las inserciones se necesita personal entrenado de manera de evitar infecciones, perforaciones, etc. Es más, no tenemos infecciones locales en grandes cantidades de inyecciones i.m. aplicadas, pero los grados de expulsión fueron considerablemente diferentes entre un paciente ambulatorio de una clínica y otro donde se disponía de personal más entrenado. De acuerdo a esto, el iniciar un programa contraceptivo con DIU tiene un costo más alto que si se iniciara con DMPA.

En lo que respecta a continuidad de tratamientos los costos en cada método son similares. Los requisitos para el tratamiento de malignidad y/o efectos secundarios, son mucho más altos que en el grupo de DIU. Las complicaciones del grupo de inyectables generalmente requieren solamente cuidado médico clínico, mientras que las complicaciones con los DIU generalmente requieren cirugía. Los esfuerzos educativos en ambos grupos son similares y el tiempo que se necesita para la primera entrevista es más o menos el mismo. En cuanto al método mismo, su costo es más bajo que el del grupo con DIU. La

preparación sintética de un progestágeno es de un costo más alto que el de un dispositivo plástico.

En resumen, creemos que para las áreas de desarrollo los inyectables presentan algunas ventajas sobre los DIU: procedimientos simples para empezar con ellos, no se necesita centros especializados para seguir el desarrollo del tratamiento y mayormente cuidado médico para malignidad. Además, quisiéramos hacer énfasis, como lo hicimos en 1969 (5), que de acuerdo con los resultados obtenidos hasta el momento, el programa de DMPA inyectable puede ser modificado como sigue: 150 mg. como primera dosis, seguido de 150 mg. 3 meses más tarde; luego, 300 mg. después de otros 3 meses y de ahí en adelante 300 mg. cada 6 meses. El promedio de continuidad analizado más arriba recomienda este programa en nuestra opinión.

TABLE VIII
ESTIMATION OF COSTS
COMPARISON BETWEEN LONG-ACTING INJECTABLES
AND IUDS. (SCORE 1 TO 4)

	Injectable	IUDS
Insertion or injection	1	3
Clinical follow-ups	2	2
Treatment of resulting morbidity and/or side effects	1	3
Educational campaign and time by M. D.	2	2
Cost of method itself (drug or IUD)	4	1
Hospital or outpatient clinic requirements	1	3
TOTAL SCORE	11	14

Agradecemos a los Laboratorios UPJOHN por la gentil provisión de Acetato de Depo-Medroxiprogesterona Cristalino usado en este estudio. Deseamos también agrade-

cer al Dr. Paul C. Schwallie, de la Oficina de Investigación de Fertilidad, de la Compañía Upjohn, así como al Dr. Thomas J. Vecchio, Jefe de Investigación Médica, de Upjohn International, por sus valiosas sugerencias y constante ayuda y apoyo.

El comité de CEBRE (Centro de Estudio de Biología Reproductiva) Facultad de Medicina de la Universidad de Chile nos ha sido de gran ayuda en la realización de este trabajo. La ayuda dada por el Dr. Ernesto Molina, Profesor de Salud Pública, fue muy apreciada.

ABSTRACTO II

El Acetato de Medroxiprogesterona Inyectable (DMPA) suprime la ovulación e induce fuertes cambios progestacionales en el sistema reproductivo, condicionando un efecto de anti-fertilidad potente y de larga duración. De 1966 a 1968 se suministró el DMPA como contraceptivo en 2,413 mujeres fértiles, con los siguientes regímenes: I) 150 mg. cada 3 meses; II) 250 mg. ó III) 300 mg. con un intervalo de 6 meses; IV) 500 mg. ó V) 1000 mg. como primera dosis, seguida de 300 mg. cada 6 meses (Tabla IX).

El retorno a la fertilidad, la evolución del embarazo y la salud del recién nacido se estudiará en 302 mujeres que salieron encinta debido a falla en el método o discontinuación en el tratamiento. En 90 mujeres la concepción se presentó mientras el DMPA estaba todavía presumiblemente activo; 212 embarazos ocurrieron de 7 meses a 3 años después de discontinuar el DMPA. No hubo diferencia importante en el resultado en ningún grupo. La salud fue considerada normal después de un examen pediátrico en 152 recién nacidos de 142 partos de ciclo completo, mientras que hubo un 9.6% de incidencia de prematuridad o muerte del feto, debido a partos complicados. Fracaso para recuperar la fertilidad se reportó en 20 mujeres. Anovulación se demostró en 18 casos. La concepción después de la inducción de ovula-

ción en 13 mujeres. Se buscó cuidadosamente nódulos en los senos (descritos en experimentos con animales bajo el efecto de progestágenos). Se encontró enfermedades fibrocísticas en 1,077 mujeres tratadas continuamente con DMPA durante 4 a 7 años, así como 2 carcinomas a las glándulas mamarias, cifra que es considerada como más baja de lo que podía esperarse en personas no tratadas de la misma edad y similitud. Se registró 6 casos de adenosis pasajera que desaparecieron espontáneamente.

INTRODUCCION

La inhibición de la fertilidad por períodos prolongados mediante inyecciones intramusculares de un progestágeno biológicamente potente ha sido reportada previamente (12, 17, 6, 22, 24, 25).

La supresión de la ovulación fue sugerida por hallazgos de actividad de gonadotropina en plasma y orina, un hecho que fue confirmado por nuestras observaciones directas en gonadas de mujeres tratadas (17, 27).

Al investigar el más efectivo régimen dosis/intervalo hicimos un estudio con Acetato de Depo-Medroxiprogesterona (DMPA) en dosis de 150, 250, 300, 500 y 1000 mg. aplicadas intramuscularmente a intervalos de 3 ó 6 meses. En vista de que el DMPA tiene un efecto prolongado, puede esperarse que las pacientes se encuentran bajo una continua acción progestacional. Los cambios constantes en la citología vaginal, mucus cervical, histología del endometrio, hemorragia uterina y períodos, así como una baja excreción urinaria de pregnandiol y anovulación fueron observados. Estas modificaciones condicionan un potente efecto de anti-fertilidad (27). La recuperación de fertilidad completa después del uso del DMPA debe ser estudiada debido a su importancia práctica.

Los nódulos en los senos han sido descritos en animales de experimentación después de unos cuantos años de administra-

ción de progestágenos. La dosis administrada fue de 10 a 30 veces la dosis inhibitoria de ovulación humana en modelos de grandes nódulos deformes (10, 14, 15, 16, 23). Un efecto eventual de DMPA sobre las glándulas mamarias es muy interesante. Este trabajo reporta observaciones sobre recuperación de la fertilidad y cambios de las glándulas mamarias en mujeres tratadas con DMPA por más de 7 años.

MATERIALES Y METODOS

De Abril 1965 hasta Noviembre 1968 se desarrolló un proyecto en el cual se administraba i. m. DMPA cristalino para el control de la fertilidad en diferentes dosis e intervalos (Tabla IX).

Fueron admitidas 2,413 mujeres en total. Todas en edad reproductiva (de 19 a 43 años) y de fertilidad probada (de 1 a 20

embarazos anteriores). Hasta Marzo 31 de 1971 hemos acumulado 85,400 meses de observación. La distribución de estas pacientes de acuerdo a los años bajo medicación se muestra en la Tabla X.

Estudios de Recuperación de la Fertilidad

Los embarazos fueron observados y continuados bajo condiciones resultantes ya sea "falla de la droga" (90 mujeres), "abandono" debido a que la medicación fue descontinuada o por desear salir embarazada (212 mujeres). En el primer grupo nosotros también tenemos 9 pacientes ya embarazadas cuando se aplicó inadvertidamente la primera inyección. Se hizo un gran esfuerzo por seguir cada gestación y obtener datos de su final (por ejemplo aborto, alumbramiento, etc.) y la salud de los recién nacidos. Siempre se llevó

TABLE IX

MATERIAL	2,413 WOMEN			
	Groups & DMPA dose i.m.	Number of women	Accumulated months of observation	302 Pregnancies Drug failure Drop off
I. 150 mg. every 3 months	561	19,110	4	80
II. 250 mg. every 6 months	1,097	40,370	56 °	109
III. 300 mg. every 6 months	595	18,150	30 °	13
IV. 500 mg. every 6 months	39 ° °	1,980	0	4
V. 1,000 mg. every 6 months	121 ° °	5,790	0	6
TOTAL:	2,413	85,400	90	212

i.m. : Inyección-depo intramuscular.

(°) : Tres pacientes en Grupo II (250 mg.) y seis del Grupo III (300 mg.) que ya estaban embarazadas cuando se les aplicó la primera inyección; ellas están incluidas en el grupo de los "fracasos".

(°°) : La primera dosis fue de 500 ó 1,000 mg. Las dosis subsiguientes fueron de 500 y 300 mg. i.m. cada 6 meses.

TABLE X

OBSERVATION PERIOD *

2,413 WOMEN

YEARS	DMPA GROUPS					TOTAL	
	I. 150 mg. (561)	II. 250 mg. (1097)	III. 330 mg. (595)	IV. 500 mg. (39)	V. 1,000 mg. (121)	women	(%)
1 to 3 yrs	323	562	392	14	45	1,336	(55.3)
4 "	144	155	186	5	11	501	(20.8)
5 "	42	201	17	3	8	271	(11.2)
6 "	52	179	—	3	49	283	(11.7)
7 "	—	—	—	14	8	22	(1.0)

(*) : In years up to March 31, 1971.

a cabo exámenes especializados por pediatras especialistas en detectar malformaciones congénitas.

Varias pacientes ya sea por falla de la droga o abandono del tratamiento recibieron las siguientes dosis durante el comienzo del embarazo. Este error de método puede ser comprendido por la frecuencia con que se produce amenorrea. Bajo estas circunstancias la última inyección fue administrada entre la primera y novena semana de gestación. Su evolución, examen de los hijos y continuidad de los estudios ha tenido especial interés.

Un grupo de pacientes reportaron su deseo de tener hijos. Fueron observadas muy estrechamente. Si la gestación no se producía espontáneamente de acuerdo a lo planeado, se llevaba a cabo una encuesta sobre esterilidad. Cuando se halló fallas de ovulación se administró el tratamiento correspondiente para su inducción.

Estudios de las Glándulas Mamarias

Nosotros planeamos un estudio previsor para los cambios en las glándulas mamarias bajo medicación progestágena. Los senos fueron palpados cuidadosamente al inicio. La exploración continuada compren-

día la palpación de senos, axilas y regiones supra e infra clavicular. Esta fue repetida dos veces al año; se dió instrucciones para que ellas mismas se palparan las glándulas y axilas a intervalos mensuales; las hinchazones sospechosas, pequeños nódulos y otras modificaciones (por ejemplo galactorrea, etc.) fueron inmediatamente referidas para exploración posterior encaminada a establecer un diagnóstico definido. En todas las pacientes con lesiones sospechosas se les hizo un estudio histopatológico de biopsia quirúrgica.

RESULTADOS

Recuperación de la Fertilidad

Debido a la acción prolongada del efecto "Depo" de DMPA la amenorrea y la anovulación no fueron reversibles inmediatamente después de discontinuar las inyecciones. Menstruaciones regulares fueron recuperadas de 6 a 14 meses después de terminada la terapia, no siempre con una completa función ovárica (12, 6, 22, 24, 26).

Hubo una marcada variación individual; nosotros hemos considerado la concepción y la evolución del embarazo como signos de la función ovárica normal.

Como **fallas de la droga** fueron clasificados los embarazos en los cuales la fecha de concepción calculada se produjo entre la última inyección y el tercer mes del Grupo I, y el 6º mes en los grupos II, III, IV, y V. No se observó fallas cuando la primera dosis fue más alta (500 mg. y 1000 mg.). El promedio de fallas fue bajo en el régimen de 150 mg. Se encontró 76 fallas en los grupos II y III; cuatro concepciones ocurrieron en el tercero y cuarto mes después de la inyección, mientras 72 en los meses quinto y sexto. Estas mujeres recuperaron su fertilidad estando aún activo el DMPA. Estudiadas retrospectivamente éstas fueron altamente fértiles en términos, en cuanto al número de embarazos anteriores.

El tiempo para concebir fue considerablemente mayor en el grupo que **abandonó el tratamiento**. De 212 embarazos mostrados en la Tabla IX, la incidencia de concepciones durante el 7º y 12º mes después de la última inyección fue de 60%; cerca de 36% de embarazos fueron establecidos durante el 2º año. En 10 mujeres se produjo la concepción solamente en el tercer año después que el DMPA fuera discontinuado.

Los embarazos, ya sea por **falla o abandono**, fueron establecidos principalmente du-

rante el primer año del tratamiento contraceptivo (Tabla XII). Nuestras obser-

TABLE XII
RECOVERY OF FERTILITY 302 PREGNANCIES

Years After contraception*	Nº women	%
1 year	212	(70.2%)
2 "	77	(25.5%)
3 "	12	(4.0%)
4 "	1 °°	

(°) : From first DMPA injection to estimated conception date.

(°°) : Sterility survey: obstructed oviducts. Treated; pregnant.

vaciones sugieren que el primer año es el más vulnerable, particularmente en los Grupos, II y III. Sin embargo, también se produjeron 89 embarazos durante el segundo y tercer año de administración del DMPA (29.5%).

Resultado de los Embarazos

El resultado con 302 concepciones establecidas ya sea inmediatamente antes de la primera dosis (9 mujeres), mientras el DMPA estaba presumiblemente en actividad (81 mujeres), después que el contraceptivo fue discontinuado (212 mujeres) se muestra en la Tabla XI. Es de in-

TABLE XI
ESTABLISHMENT OF FERTILITY AND PREGNANCY OUT-COME 302 WOMEN

ESTABLISHMENT OF FERTILITY	Nº of women	PREGNANCY OUT-COME				NO DATA	
		Delivery NFT	Complicated*	Abortion Spontaneous	Provoked	Pregnancy in evolution	No return
1. Pregnant before the first i. m. dose	9	6	—	—	—	—	3
2. Pregnant because of "drug failure"	81	39	7	1	7	1	26
3. Pregnant after "drop off" from medication	212	104	14	26	15	14	39
TOTAL :	302	149	21	27	22	15	68
%		(49.3%)	(7.02%)	(8.9%)	(7.3%)	(27.5%)	

(*) NFT : Normal Full Term delivery
Complicated: Premature Delivery or Fetal death.

terés el hecho de que la inyección de DMPA fue administrada a 91 mujeres cuando ya estaban embarazadas; la amenorrea por gestación fue confundida con un efecto secundario del DMPA.

Tenemos información sobre 219 gestaciones seguidas hasta el final. 61 pertenecen a aquéllas a quienes se les administró DMPA estando encinta (ya sea 250, 300 ó 500 mg.). En la Tabla XIII este grupo es

TABLE XIII

PREGNANCY OUTCOME	219 WOMEN			
	1.		2.	
OUTCOME	Last DMPA given while pregnant (%)		Conception after DMPA (%)	
NFT Delivery	44	(72.1)	105	(66.4)
Complicated Delivery	7	(11.5)	14	(8.9)
Spontaneous Abortion	5	(8.2)	22	(14.0)
Provoked Abortion	5	(8.2)	17	(10.7)
TOTAL :	61		158	

comparado con 158 gestaciones establecidas meses o años después de la última inyección de DMPA. No hay diferencias estadísticas significativas en ambos grupos. Aparentemente, el DMPA no interfirió con la evolución de la gestación. A pesar de haber sometido al embrión en edad temprana al DMPA, el resultado fue similar a las gestaciones ocurridas cuando este efecto había desaparecido. Posterior evidencia tenemos en la evolución de 11 embarazos recibiendo una inyección de 250 mg. a 300 mg. dentro de la primera semana de la concepción; el resultado fue un niño completamente normal y saludable en 8 meses, un aborto espontáneo en el primer trimestre y dos abortos inducidos. La salud fue diagnosticada como "normal" por examen pediátrico (con un puntaje

APGAR sobre 8 después del nacimiento) en 152 recién nacidos de 149 alumbramientos completos (3 juegos de mellizos). Hubo 21 prematuros o muertes fatales por alumbramientos complicados (9.6%). Los hallazgos de estudios especializados sobre malformaciones será publicado en otro lugar.

Falla en la Recuperación de la Fertilidad.

La concepción puede ocurrir espontáneamente hasta tres años después de administrado el DMPA. Fallas para recobrar la fertilidad fueron reportadas por 20 mujeres de los Grupos II y III y una del Grupo IV. La función ovárica fue evaluada por citología vaginal, cambios en el mucus cervical, histología del endometrio y excreción de pregnandiol urinario.

Los hallazgos mostraron secreción estrogénica pero anovulación en 18 mujeres; por consiguiente, se prescribió tratamiento para inducir la ovulación.

Ocasionalmente, un factor del mucus cervical estuvo también presente. Tres pacientes necesitaron corrección de factores orgánicos de esterilidad (obstrucción tubal; sinequia post-abortum) para obtener el embarazo.

Para inducir la ovulación hemos usado:

- 1.—Epimestrol (ORG 817) 5 mg. durante 10 días; de 1 a 3 tratamientos en 9 mujeres.
- 2.—Retroid (Ro-4-8347) de 6 a 8 mg. durante 10 días; 3 tratamientos en 1 mujer.
- 3.—Cyklofenil (F-6066) 600 mg. durante 5 días, de uno a tres tratamientos en tres mujeres.
- 4.—Clomiphene Citrato (100 mg. durante 7 días) seguidos de HCG (10,000 a 15,000 UI) i.m. de uno a dos tratamientos en siete mujeres.

Fueron inducidas 13 concepciones. Sin embargo la anovulación persistió después de la terapia con epinestrol (en 3 pacientes) y Cyklofenil (en dos pacientes).

El resultado de los embarazos fue: alumbramiento normal completo (6), alumbramiento complicado con muerte fetal (1), aborto espontáneo (2) y aborto accidental (1); 3 gestaciones están todavía en evolución.

Hallazgos en las Glándulas Mamarias

Todas las pacientes tuvieron senos normales al comienzo. Cerca del 55% descontinuaron el método en los tres primeros años de uso por falla o abandono.

El examen de los senos fue llevado en el último control médico; sin embargo, a pesar de los hallazgos negativos de pequeños nódulos, creemos que este hecho no es decisivo ya que se perdió la continuidad en 1/3 de las pacientes. De mayor interés son los hallazgos en mujeres que han completado 4 años (20.8%) o de 5 a 7 años con DMPA (23.9%), según se muestra en la Tabla X. Hemos seguido a 1,077 mujeres tratadas con DMPA continuamente. Cinco presentaron nódulos o lesiones sospechosas que requirieron biopsia quirúrgica.

La diagnosis histopatológica fue: enfermedad fibrocística en tres y carcinoma en dos pacientes. Datos vitales y hallazgos están resumidos en la Tabla XIV. En 6 pa-

TABLE XIV

MAMMARY FINDINGS				5 WOMEN
Record N°	Age*	Months under DMPA	Parity	Histopathology
556	22	54	(4-2-2)	Fibrocystic Disease
786	23	54	(2-0-2)	Carcinoma (T3NoMo) ° °
809	33	66	(10-3-6)	Carcinoma (T3N3M1) ° °
823	27	56	(7-3-3)	Fibrocystic Disease
1,080	37	54	(5-1-4)	Fibrocystic Disease

(*) : On admission

T: tumor size

N: lymphatic nodules

M: metastasis

cientes adicionales se halló pequeños nódulos y adenosis en la glándula mamaria en ambos senos. Seguidos muy de cerca, desaparecieron espontáneamente en los controles posteriores mientras aún estaban con DMPA, lo cual hizo innecesaria una exploración posterior.

Como reportó FECHNER, ninguna diferen-

cia significativa fue notada por nuestro patólogo en estos tejidos comparados con patología similar en pacientes sin tratamiento. La incidencia de la patología de la glándula mamaria hallada en nuestros pacientes por su edad y similitud parece menor que los resultados esperados en mujeres similares sin tratamiento.

COMENTARIOS

La efectividad clínica del DMPA está relacionada con el régimen dosis/intervalo.

El promedio de fallas fue bajo para el grupo al cual se administró 150 mg. cada 3 meses (18). Cuando la primera dosis dada fue mayor (500 a 1000 mg.) seguida de 300 mg. cada 6 meses, no hubo fallas; pero hubieron muchas en los grupos II y III.

Este hecho nos dió la oportunidad para comparar la evolución de 61 gestaciones en las cuales la concepción ocurrió mientras el DMPA estaba presumiblemente en actividad y la última inyección administrada erróneamente durante las primeras semanas de gestación con embarazos establecidos entre 1 a 3 años después de la administración de DMPA. No se halló grandes diferencias en cuanto a la evolución final del embarazo y salud del niño al momento de nacer. El DMPA no parece interferir con el embarazo ni con el parto aparentemente. Las observaciones en niños nacidos en relación con la contracepción esteroidea sirve de base para esta teoría (19, 20, 21). Nuestro estudio está siendo completado por una encuesta especializada encaminada a investigar malformaciones durante la primera infancia.

De 233 mujeres fértiles que descontinuaron DMPA y eliminaron el uso posterior de contraceptivos, 21 que deseaban tener familia no pudieron salir encinta. Esta demora fue inquietante. A pesar de que la anovulación fue corregida por inductores para la ovulación, es evidente la conveniencia de limitar el uso del DMPA a mujeres que tengan su familia completa (12, 17). El hallazgo de nódulos en el seno en animales de experimentación bajo efectos prolongados de progestágenos no ha sido aún fundamentado por observaciones clínicas (11, 13, 14, 23).

Sin embargo solamente estudios controlados de muestras humanas estadísticamente adecuadas y seguidas por períodos

prolongados aclararán el problema (13). Algunas observaciones sugieren que los progestágenos pueden tener un efecto benéfico (15, 16). Los hallazgos en pacientes tratadas con DMPA y recibiendo en un grupo por vía intramuscular acetato de clormadinone por más de 4 años parecen estar de acuerdo con esta teoría.

No hay estudios epidemiológicos sobre patología de los senos en nuestra población (por ejemplo cáncer, enfermedades fibro-císticas). De estudios disponibles sobre mujeres sin tratamiento en edad reproductiva (30 a 45 años), la incidencia de cáncer fue similar o aún menor que la esperada en nuestras pacientes bajo efecto constante de DMPA de 4 a 7 años, así como en 672 mujeres con Acetato de Clormadinone inyectable por más de 4 años (9, 28).

Con las limitaciones que tienen las observaciones humanas nuestros datos muestran que las observaciones de nódulos mamaros en animales son probablemente inaplicables a los humanos.

REFERENCES

- 1.—VIEL, B. Results of a family planning program in the Western area of the city of Santiago. *Amer. J. Public Health*, 59:1898, 1969.
- 2.—VIEL, B. & LUCERO, S. An analysis of 3 years' experience with intrauterine devices among women in the Western area of the city of Santiago. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 106:765, 1970.
- 3.—ZIPPER, J.; MEDEL, M. & PRAGER, R.: Suppression of fertility by intrauterine copper and zinc in rabbits. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 105:529, 1969.
- 4.—TIETZE, C. Evaluation of intratuterine devices. In: *Studies in Family Planning* 55, July 1970. The Pop. Council, U.S.A.
- 5.—ONETTO, E.; ZAÑARTU, J. & VERAMENDI, J. Control de la fertilidad con progestágenos inyectables de larga duración. II Congreso Bolivariano de Endocrinología. *Abst.*: 49, X, 1969.
- 6.—ONETTO, E. Estudio clínico con Depo-Provera, anovulatorio de inyección trimestral. *Tribuna Méd.*, VIII, X-1970. Bs. Aires.

- 7.—ZAÑARTU, J. & ONETTO, E. Fertility recovery and mammary gland changes related with long-term use of injectable progestogen. To be reported to VII World Congress Fer. & Steril., Tokyo, 1971.
- 8.—ZIPPER, J.; TATUM, H.; MEDEL, M.; PASTENE, L. & RIVERA, M. Contraception through the use of intrauterine metals. I. Copper as an adjunct to the "T" device. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 109:771, 1971.
- 9.—ACKERMANN, L. V. & J. A. DEL REGATO: "Cancer". C. V. Mosby & Co. St. Louis 1970. p.
- 10.—ERB, H.; W. MERZ & H. STAMM: "Beitrag zur frage der Gafahrung durch hormonale Antikonzeptiva". *Schweri. Aertz. 52:124, 1971.*
- 11.—FECHNER, R. E.: "Breast Cancer during Oral Contraceptive Therapy". *Cancer 26:1204, December 1970.*
- 12.—GARDNER, J. M. & D. R. MISHELL: "Analysis of bleeding patterns and resumption of fertility following discontinuation of a long acting injectable contraceptive". *Fertil. & Steril. 21: 188, April, 1970.*
- 13.—HERTZ, R.: "The role of Steroid Hormones in the etiology and pathogenesis of Cancer". *Am. J. Obst. & Gynec. 98: 1013, August 1, 1967.*
- 14.—INTERNAT. PLANN. PARENTH. FED. (I.P.P.F.): "Report of the Meeting of Advisers on Steroidal Contraception". New York, April 11-12 (1970) pag. 17-18.
- 15.—KRAFT, H. G.: "Beeinflussung extragenitaler Steuerungsmechanismen durch hormonelle Kontrazeptiva bei Mensch und Versuchstier". *Arzneimittelfors. (in press) 1971.*
- 16.—LOUBE, S. D.: "Hormonal Pathophysiology of Breast Cancer". Report North American Conference Fertil. & Steril. Puerto Vallarta (Mexico), January 21, 1970.
- 17.—MISHELL, D. R.: "Effect of 6-alpha-methyl-17-alpha-Hydroxyprogesterone on urinary excretion of luteinized hormone". *Amer. J. Obst. & Gynec. 99:86, September 1967.*
- 18.—ONETTO, E.; J. ZAÑARTU; J. HARNECKER; J. VERAMENDI & M. GALANI: "Clinical effectiveness of an injectable progestogen compared with intrauterine devices evaluated by life-table method in women treated up to 36 months". To be reported: VII World Congress on Fertil & Steril. Tokyo (Japan) 1971.
- 19.—RICE-WRAY, E.; H. MARQUEZ-MONTER & J. GORODOVSKY: "Chromosomal studies in children born to mothers who previously used hormonal contraceptives". *Contraception 1:81, January 1970.*
- 20.—RICE-WRAY, E. "Side effects associated with Steroid Antifertility Agents". *Contraception 3:137, February 1971.*
- 21.—ROBINSON, S. C.: "Pregnancy outcome following oral contraceptives". *Am. J. Obst. & Gynec. 109:354, February 1, 1971.*
- 22.—SCUTCHFIELD, F. D.; W. N. LONG; B. COREY and C. W. TYLER: "Medroxyprogesterone Acetate as injectable female contraceptive". *Contraception 3:21, January 1971.*
- 23.—W. H. O. Clinical and Pharmacological Evaluation of Drugs. *Drug information N° 85, November 1970.*
- 24.—ZAÑARTU, J. & C. NAVARRO: "Long-acting Progestogens in Fertility Control". *Excerpta Medica Internat. Congr. Series 112 (Amsterdam): 150, 1965.*
- 25.—ZAÑARTU, J.; E. RICE-WRAY & J. W. GOLDZIEHER: "Fertility Control with Long-acting injectable steroids".
- 26.—ZAÑARTU, J.: "Long-term contraceptive effect of injectable progestogen: inhibition and reestablishment of fertility".
- 27.—ZAÑARTU, J.; M. PUPKIN; D. ROSENBERG; A. DABANCENS; R. GUERRERO; R. RODRIGUEZ-BRAVO & M. GARCIA-HUIDOBRO: "Long-term effect of Medroxyprogesterone Acetate in Human Ovarian morphophysiology and sperm transport". *Fertil & Steril. 21:525, July 1970.*
- 28.—ZAÑARTU, J.: "Chlormadinona Acetate as a long-acting injectable agent for Human Fertility Control". Report to IV Asia & Oceania Congress of Endocrinology, Auckland (New Zealand) January 1971 (Abstract N° 119).