

ESTUDIO CLINICO DE UN CONTRACEPTIVO ORAL EN DOSIS UNICA MENSUAL: QUINESTROL - QUINGESTANOL

Drs.: BORIS RUBIO L. (*) y RAMON GONZALEZ A. (**)

El uso de la píldora contraceptiva ha producido un profundo impacto en numerosas áreas de población. Existe, sin embargo, la posibilidad de simplificar su método de administración, reduciendo el número de tabletas de consumo y mejorar, disminuyendo, sus efectos secundarios.

Recientemente, se ha informado del empleo de una mezcla de Quinestrol y Quingestanol, como contraceptivo oral, administrado cada 4 semanas o una vez al mes, en fechas fijas, siguiendo el calendario.

En los últimos 2 años, hemos utilizado esta asociación de compuestos, encontrando que simplifican notablemente el método de administración, y en cuanto a la ocurrencia de efectos secundarios que es igual a la registrada por el empleo de las mezclas estrógeno-progestágeno convencionales.

MATERIAL Y METODOS

Este contraceptivo oral, en dosis única al mes, contiene un estrógeno de efecto prolongado y un progestágeno. El estrógeno es quinestrol, el derivado 3 ciclo pentil-éter, del etinil estradiol, que tiene efecto prolongado en animales (1) y en el humano (2-4), como resultado de su almacenamiento en la grasa y su subsecuente liberación (5-10), metabolizándose entonces, como etinil estradiol (11-12).

El Acetato de Quingestanol es el derivado 3 ciclopentil éter del acetato de Noretindrona y es un progestágeno, con los mismos efectos biológicos y dos veces más potente, que el acetato de Noretindrona (13). En general seguimos el mismo esquema de administración señalada por Maqueo (14), con una modificación importante: administramos una dosis de Quinestrol de 2 mg. el segundo día del primer ciclo de tratamiento y una mezcla de Quinestrol 2 mg.

(*) Profesor Titular de Ginecología y Obstetricia, Facultad de Medicina, U.N.A.M.

(**) Jefe del Servicio de Ginecología, Hospital de la Villa, México, D.F.

y Acetato de Quingestanol 2.5 mg. el 22 avo. día (Maqueo utilizó 5 mg. de Quingestanol).

Subsecuentemente, la mezcla de Quinestrol-Quingestanol, se administró cada 4 semanas, independientemente del tiempo de aparición del sangrado por privación.

Un número pequeño de pacientes post-partum fue incluido siendo el primer consumo de la mezcla, hacia la 6ª semana post-partum y cada 4 semanas, después.

El estudio fue hecho en pacientes de la clientela particular, siendo la mayoría, de los estratos socio-económicos, y medio superior. Las pacientes fueron examinadas clínicamente al inicio del tratamiento, a los 3 meses y cada 6 meses después; en ocasión de cada visita, a los intervalos señalados, se practicó citología vaginal y controles de laboratorio que comprendían Biometría Hemática, Química Sanguínea, perfil Hepático, Iodo Proteico, estudio oftalmológico, neurológico y biopsias de endometrio, estas últimas, al azar. La edad promedio fue 28.1 años, fértiles, con un promedio de 3.6 embarazos. Tabla 1.

Nuestra experiencia es de 2,610 ciclos en 256 pacientes en las que 101, han completado 12 o más ciclos de Quinestrol-Quingestanol. Tabla 2.

TABLA 1

	Promedio	Extremos
Edad	28.1	19-43
Embarazos	3.6	1-9
Abortos	0.3	1-3

TABLA 2

Ciclos completos	Pacientes que completaron ciclos
3	256
4	247
5	231
6	207
7	191
8	172
9	154
10	123
11	104
12	101
19	2
Total de ciclos	2610

RESULTADOS

Ningún embarazo ha ocurrido hasta hora, lo que difiere de lo observado por Guiloff, quien señala un alto número de embarazos en el primer ciclo de tratamiento (15); debemos señalar que su estudio fue realizado en pacientes que utilizaban, en su mayoría, algún método contraceptivo, por primera vez y de estrato socio-económico inferior. El beneficio de su experiencia, nos permitió sugerir a nuestras pacientes, utilizar durante el primer ciclo, hasta el 22avo. día, es decir, hasta el día de consumo de la mezcla Quinestrol-Quingestanol, cualquier otro método contraceptivo, habitualmente el mismo por ellas empleado hasta entonces: 120 continuaron con mezcla estrógeno-progestágeno convencional; 34 con diafragma y 57 con cremas, jaleas o espumas vaginales. Las 45 restantes utilizaron Quingestanol a la dosis de 0.300 mg. diario, hasta el 21avo. día, inclusive.

EFFECTOS SOBRE EL CICLO

La duración del ciclo fue muy regular con un promedio de 30.8 días, con un 80% de los ciclos de 26 a 33 días. Tabla 3.

El sangrado fue en promedio de 6.1 días y en el 93% de los ciclos, entre 3 y 7 días. Tabla 4.

TABLA 3
DURACION DEL CICLO

Días	% de Ciclos	
	Antes del Tratamiento	Durante el Tratamiento
25	7.0	3.7
26-33	87.1	79.7
34	5.9	16.6

TABLA 4
DURACION DEL SANGRADO

Días	% de Ciclos	
	Antes del Tratamiento	Durante el Tratamiento
< 2	0	0
3-7	100	93.3
> 8	0	6.7
Promedio	5.0 días	6.1 días

En la mayoría de los ciclos la cantidad se estimó moderada: 73%. El sangrado estuvo ausente en el 0.5% de los ciclos con Quinestrol-Quingestanol. Tabla 5.

En el 83% de los ciclos el sangrado por privación se inició entre 6 y 14 días de la administración de Quinestrol Quingestanol. Tabla 6.

EFFECTOS SECUNDARIOS

La náusea fue el efecto secundario más notorio, observado en el 29% de las pacientes en el primer ciclo, la frecuencia, sin embargo, disminuyó notablemente hacia el 4º ciclo, tuvo una duración de 1 a 2 días y se acompañó de vómito en un mínimo porcentaje en dos de cada 3 casos, fue moderada y sólo en el 25% se consideró severa.

TABLA 5
CARACTERISTICAS DEL SANGRADO

	Antes del Tratamiento	Durante el Tratamiento
Ausente	0	0.5
Discreto	7.8	9.3
Moderado	82.8	72.6
Abundante	9.4	17.6

TABLA 6
SANGRADO POR DEPRIVACION

Días	% de Ciclos
1-5	13.9
6-14	82.9
15	3.2

Se observó mastalgia en 10 a 16% de las pacientes en los primeros 2 ciclos y prácticamente ausente hacia el 4º ciclo; la presencia de mucorrea fue señalada por el 26.2% de las pacientes en el primer ciclo, declinando en forma notable hacia el 5º ciclo. Tabla 7.

En el 19% de los casos, se mencionó sangrado intermenstrual (manchado y goteo) durante el primer ciclo, 26% en el segundo y 25% en el tercero. A partir del 4º ciclo la incidencia declinó francamente, sin representar problema de entonces, a la fecha. Tabla 8.

TABLA 7
EFFECTOS SECUNDARIOS
(porcentaje de pacientes)

	Ciclo				
	1	2	3	4	5
Vómito	3.5	3.1	1.9	0	0
Náusea	29.2	20.7	7.4	1.1	0.4
Mastalgia	10.5	16.0	7.4	2.7	0.8
Cefalea	0.7	3.9	1.9	1.1	1.2
Distensión abdominal	0	1.1	0.7	0.4	0.4
Mucorrea	26.2	19.1	9.8	7.0	5.9

TABLA 8
SANGRADO INTERMENSTRUAL

Ciclo	Porcentaje de pacientes
1	19.1
2	25.7
3	24.6
4	4.9
5	3.0
6	1.9
7	0
8	2.9
9	0
10	3.3
11	0
12	3.0

No observamos modificaciones en el peso corporal ni se mencionó o identificó retención de líquidos. Asimismo, no se encontraron alteraciones en la citología, análisis de laboratorio ni en los estudios de ojos y neurológico.

BIOPSIAS DE ENDOMETRIO

Se practicaron un total de 168 biopsias de endometrio, en días diferentes del ciclo, en pacientes con un mínimo de 3 meses en el estudio.

Las biopsias tomadas entre el sangrado y la toma de Quinestrol-Quingestanol, mostraron endometrio proliferativo. Aquellas tomadas entre el primero

y el décimo día después del consumo de Quinestrol-Quingestanol y antes del inicio del sangrado, mostraron efecto secretor progresivo según el día de la toma de la biopsia.

14 pacientes se separaron del estudio: 6 de ellas por causas independientes al consumo del medicamento, 3 de ellas se embarazaron después de 12 a 13 ciclos de tratamiento y a los 3 ó 4 meses de discontinuarlo.

Las 8 pacientes restantes suspendieron por irregularidades del sangrado (7) y 1 por 2 meses de amenorrea.

7 pacientes iniciaron el tratamiento en el post-partum a las 6 semanas. 4 no estaban lactando, de las 3 que sí lactaban 1 suspendió la lactancia por ser su leche de baja calidad. Las otras 2 continuaron sin aparente trastorno.

DISCUSION

Nuestro estudio es en todo comparable a los realizados por Maqueo y por Guiloff, con pequeñas diferencias probablemente relacionadas con 2 hechos: haber utilizado una dosis menor de Quingestanol (2.5 mg. en vez de 5 mg.) con la que logramos ciclos más regulares y de duración similar a la normal y por otra parte haber seleccionado fundamentalmente pacientes fuera del período post-partum, obteniendo menor número de sangrados intermenstruales. Por otra parte, en nuestra serie no observamos embarazos en el primer ciclo, como ocurrió en la serie de Guiloff, por haber indicado el consumo o uso de otros métodos anticonceptivos durante el primer ciclo hasta la dosis combinada de Quinestrol-Quingestanol el 22 avo. día.

Posiblemente se requiera un umbral de acción contraceptiva, que se consigue a partir del 2º ciclo, es decir después de la 1ª toma de Quinestrol-Quingestanol.

El Quinestrol, según lo indican experimentos en la rata, se absorbe rápidamente del intestino, circula en altos niveles y es acumulado en la grasa, sin aparente cambio estructural. De la grasa se libera lentamente, en forma continua, siendo probablemente la inhibición de ovulación resultado de este hecho.

Dado que en la orina se identifican solamente conjugados del etinil estradiol, se presume que sea precisamente etinil estradiol el compuesto activo circulante. La dosis de Quinestrol usada, bloquea ovulación durante 1 ciclo y su falta de acumulación por mayor tiempo, parece demostrarse por la ocurrencia de embarazos poco después de suspendido el tratamiento. Evidencia adicional de esta falta de acumulación, parece ser la ausencia de hiperplasias endometriales en pacientes con más de 1 año de consumo.

La administración de Quingestranol en la mezcla, induce cambios secretores en el endometrio, y un sangrado por privación, que en nuestra serie osciló entre los 8 y 14 días después de la ingestión, con una duración que puede estimarse satisfactoria, de 6.1 días, en el 93% de los ciclos siendo sus características muy similares a las normales.

Nuestra experiencia en administrar la mezcla en pacientes en el post-partum es muy limitada, para darle valor interpretativo. Los resultados obtenidos a la fecha, sugieren que este método anticonceptivo de ingestión una vez al mes de una combinación de Quinestrol-Quingestanol, tiene gran aceptación por las pacientes, con una tolerancia que es prácticamente similar a la observada con el consumo de las tabletas convencionales. Creemos, sin embargo, que se requiere mayor tiempo de observación para darle a este método el valor, que le corresponde.

SUMMARY

The author has studied the contraceptive effect of 2 mg. of Quinestrol administered the 2nd day and 22 day of the cycle plus 2.5 mg. of Quingestanol Acetate in the 22 day: 256 women with a total of 2610 cycles were studied; none of the women became pregnant during the treatment. The side effects registered nausea, vomiting, cephalgia and mastalgia as well as mucorrhoea; in most of the patients these symptoms had disappeared of the 5th cycle of treatment. Intermenstrual spotting was observed in the first three months with an incidence of 25% and 24.6% then diminished to 4.9 and 3%. The laboratory data did not show modifications in these women.

REFERENCIAS

- 1.— GIANNINA, T., STEINETZ, B.G., AND MELI, A. (Wiri): Pathway of absorption of orally administered ethinyl estradiol-3-cyclopentyl ether in the rat as influenced by vehicle of administration. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 121: 1175-9, Apr. 1966.
- 2.— BOMPIANT, A. AND BUBANI, V. (Univ. Milan): (First results of treatment of neurocirculatory menopause disturbances with ethinyl estradiol 3-cyclopentyl ether.) Folia endocrinol. (Pisa) 14: 203-23, N° 6, (Suppl.) 1961.
- 3.— EPSTEIN, JEANNE A. (Margaret Sanger res. Bureau, N.Y.C.): Prolonged menstrual response of patients with gonadal failure following Quinestrol administration. Intern. J. fertility 12: 161-6, apr.-june 1967.
- 4.— EPSTEIN, J. A., Et al. (Margaret Sanger res Bureau., New York): A new oral estrogen with unusual properties. Clin. res. 13: 241, apr. 1965. (Society rept.).
- 5.— MELI, A., STEINETZ, B.G., BEACH, V.L., WOLFF, A., AN GIANNINA, T. (Wiri): Biological and chromatographic evidence for the storage of ethinyl estradiol-3-cyclopentyl ether in rat brain. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 119: 602-6, july 1965.

- 6.— MELI, A., CARGILL, D. I., GIANNINA, T., and STEINETZ, B.G. (Wiri): Studies on the transport of estrogens by the rat small intestine in vivo. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 129: 337-44, Dec. 1968.
- 7.— MELI, A., WOLFF, A., AND HONRATH, W.L. (Wiri): The mechanism by which 3-etherification with cyclopentyl alcohol enhances the oral activity of ethinyl estradiol. *Steroids* 2: 417-24, oct. 1963.
- 8.— STEINETZ, B.G., MELI, A., BEACH, V.L., AND GIANNINA, T. (Wiri): Influence of vehicle of administration on intestinal absorption, fat storage, and biological activity of ethinyl estradiol (EE) and its 3-cyclopentyl ether (EECPe) in rats. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 123: 163-70, oct. 1966.
- 9.— MELI, A. and STEINETZ, B.G. (Wiri): Some biological properties of ethynylestradiol-3-cyclopentyl ether as compared with ethynyl-estradiol. IN: Romanoff, E.B. and Martini, L. (eds.): *Second International Congress on Hormonal Steroids*, Milan, May 23-28, 1966. *International Congress Series N° 111*. New York, Excerpta Medica Foundation, 1966, Abstr. N° 265.
- 10.— MELI, ALBERT and STEINETZ, BERNARD (Wiri): Influence of etherification or 3-enol etherification on the biology and metabolism of steroids. *Trans. N. Y. Acad. Sci.* 28: 623-7, mar. 1966.
- 11.— MELI, A. STEINETZ, B.G., GIANNINA, T., CARGILL, D.I., and MANNING, J.P. (Wiri): Fat storage, de-etherification and elimination of quinestrol in the rat as influenced by route of administration. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 127-1042-8, apr. 1968.
- 12.— WILLIAMS, K.I.H., Et Al. (% orcester found. Exptl. Biol., Shrewsbury): Metabolism of doubly labelled ethinyl estradiol-3-cyclopentyl ether in women. *Steroids* 9: 275-87, mar. 1967.
- 13.— MELI, ALBERT and STEINETZ, BERNARD (Wiri): Influence of etherification or 3-enol etherification on the biology and metabolism of steroids. *Trans. N. Y. Acad. Sci.* 28: 623-7, mar. 1966.
- 14.— MAQUEO-TOPETE, MANUEL, SOBERON, JAVIER, CALDERON, J. J., and BERMAN, EDEL (Wiri): Pill a month contraceptive. Abstract, 6th. World Congress on Fertility and Sterility, Tel-Aviv, may 20-27, 1968, p. 92.
- 15.— GUILOFF, E.: Próximo a publicarse.