

E. RICE-WRAY
C. BECERRA
A. CERVANTES
J. W. GOLDZIEHER

CONTROL DE LA
FERTILIDAD
REGIMEN SECUENCIAL*

DESDE el primer ensayo de la progesterona natural y el hallazgo de sus propiedades antiovulatorias, han transcurrido once años hasta la fecha.¹ La investigación que se ha realizado en tan corto tiempo, en busca de sustancias sintéticas parecidas a esta hormona, ha sido asombrosa. En 1965 se hizo en Puerto Rico el primer ensayo clínico con un progestágeno sintético (Noretinodrel 10 mg.) en combinación con un estrógeno (Mestranol 150 mg.), con el fin de explorar la aceptabilidad del compuesto como agente para limitar la fertilidad en mujeres de bajo nivel económico-cultural.²

En los últimos 10 años se ha encontrado que dosis muy bajas son igualmente eficaces y más aceptables, debido a la notable reducción de efectos secundarios indeseables. En la actualidad se dispone de una gran variedad de estos productos, lo suficientemente comprobados con amplios ensayos clínicos^{3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11}. En México, por ejemplo, cuando menos hay 14 fórmulas diferentes en el mercado. Es indudable el hecho de que tales sustancias se han convertido en una necesidad en la práctica médica cotidiana. No sólo se ha aceptado su uso como anticonceptivos, sino que se les ha aplicado con buenos resultados en varios desórdenes ginecológicos.¹²

Debido al hecho ya conocido de que los estrógenos son capaces de inhibir la secreción hipofisiaria de gonadotropinas^{13, 14} y posteriormente haberse demostrado que el Mestranol pudo por sí solo inhibir la ovulación durante 12 ciclos consecutivos de tratamiento,¹⁵ se consideró posible la anticoncepción oral por medio del método secuencial.

* Del centro de investigación de la Fisiología de la Reproducción. Asociación Pro-Salud Maternal, A. C. San Luis Potosí 101-1 México, D. F.

Dicho método consiste en administrar primero el estrógeno y luego la mezcla de estrógeno más progestágeno. Debido a que este régimen se aproxima más a lo que sucede en un ciclo hormonal normal en la mujer, se le considera como un método más fisiológico que la forma combinada.¹⁶ Por lo tanto, el propósito de este estudio es presentar nuestra experiencia clínica con la terapéutica secuencial de Mestranol Clormadinona.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron 500 mujeres fértiles, ginecológicamente normales, que acumularon un total de 11,366 ciclos, los cuales representan 947.2 años mujer bajo tratamiento anovulatorio. (Fig. 1).

El régimen fue de 20 tabletas al mes, administradas de la siguiente manera: las primeras 15 conteniendo 80 mcg. de Mestranol (17 α -3 metil-eter-etinil-estradiol), y las 5 últimas de la combinación de la misma dosis de Mestranol más 2 mg. de clormadinona (6-cloro-6-dehidro-17 α -acetoxiprogesteron),* empezando a partir del 5o. día del ciclo menstrual.¹⁷ Las pacientes recibieron dotación para un mes de

CICLOS TERAPEUTICOS COMPLETADOS TERAPIA SECUENCIAL MESTRANOL-CLORMADINONA			
Ciclo número	Número de pacientes	Ciclo número	Número de pacientes
1	500	30	183
6	455	36	113
12	351	42	65
18	283	48	22
24	226	Total de ciclos 11,366	

Figura 1

* C-Quens y Sequentex.

tratamiento, obligándolas, en tal forma, a asistir mensualmente a la clínica para informar sobre el curso del mes previo bajo tratamiento. Así, se pudieron registrar los cambios ocurridos en cuanto a ciclo menstrual, sangrado transhormonal, peso y reacciones secundarias. Esta última información se obtuvo mediante la pregunta: "¿Cómo se sintió el mes pasado"? Asimismo, se tabularon los datos referentes a razones para suspender el medicamento; embarazos postratamiento, su evolución y el estado de los productos.

RESULTADOS

Aceptabilidad

En un estudio anterior reportamos la aceptabilidad de varios progestágenos en diferentes presentaciones,¹⁰ observando un buen índice de aceptación. El método secuencial del presente estudio tuvo tan buena aceptabilidad como el resto; la valoración se hizo de igual forma, o sea, por el número de pacientes que abandonaron el tratamiento debido a causas vinculadas o ajenas a éste. Por la primera razón durante cinco años sólo 43 pacientes lo abandonaron, lo que significa un 8.6% del grupo total en comparación con 177 pacientes que lo descontinuaron por causas ajenas, representando el 35.4%. (Fig. 2). Como se desprende de esta figura, las causas vinculadas al medicamento fueron las reacciones secundarias y, las ajenas, cambio de residencia, negligencia y otras.

El mayor porcentaje de estas pacientes fue de baja escolaridad y de un grupo de bajos ingresos económicos. Sin embargo, contrariamente a ciertas opiniones de que esta forma terapéutica sería difícil de seguir por dicho estrato socio-cultural de mujeres, no hubo un solo caso de abandono del tratamiento por falta de comprensión de las instrucciones.

Control de la Fertilidad

No se presentó ningún caso de embarazo mientras se administró el medicamento conforme a las instrucciones. Sin embargo, hubieron 8 embarazos en mujeres que omitieron tabletas; la tasa de embarazos, o sea número de embarazos por 100 años-mujer será 0.8. Para calcular la tasa de embarazos se deben considerar las fallas del medicamento más las fallas humanas.

Efectos sobre el Ciclo Menstrual

La administración cíclica de este producto dio como resultado una regularización de los ciclos menstruales, que variaron entre 27 y 31 días de duración en más del 90% de las pacientes. Los días de menstruación variaron de 3 a 5 en más del 80% y la mayoría de las pacientes reportaron la cantidad de regla como moderada. (Figs. 3, 4 y 5).

Dismenorrea

La severidad de esta manifestación se clasificó en leve, moderada e intensa. Como se señala en la Fig. 6, con tratamiento en la incidencia de los casos intensos fue disminuyendo a expensas de un aumento de los casos moderados y una ligera disminución en el porcentaje de los casos leves.

Reacciones Secundarias

Las principales reacciones secundarias reportadas en orden de frecuencia fueron: náusea, mareos, cefalea y nerviosismo. Estas fueron más notables durante los primeros tres meses de tratamiento y después descendieron francamente, con excepción del nerviosismo, que alcanzó su máxima incidencia a los 36 ciclos aproximadamente. (Fig. 7).

El sangrado transhormonal se presentó en el 4.1% de los ciclos totales, encontrándose más comúnmente asociado a la omisión de una o más pastillas. Se observó cierta relación directa entre el número de pastillas omitidas y la mayor incidencia de sangrado. (Fig. 8).

Cambio de Peso

La Fig. 9 nos muestra los cambios de peso observados en nuestra población de pacientes, habiéndose presentado como promedio una pérdida de 500 grs.; en la gráfica se ve, además, una distribución bastante regular de los hallazgos.

RAZONES POR LAS CUALES LAS PACIENTES ABANDONARON EL ESTUDIO TERAPIA SECUENCIAL MESTRANOL-CLORMADINONA

VINCULADAS AL MEDICAMENTO	
Reacciones secundarias—decisión de la paciente.....	37
Reacciones secundarias—decisión médica.....	6
	43
AJENAS AL MEDICAMENTO	
Se trasladaron a otros lugares.....	84
Eliminadas del estudio por falta de cooperación.....	6
Decisión de la paciente, sin relación con las reacciones secundarias.....	87
	177
SE DESCONOCEN.....	32

Figura 2

CARACTERISTICAS DEL CICLO MENSTRUAL DIAS DE DURACION TERAPIA SECUENCIAL MESTRANOL-CLORMADINONA

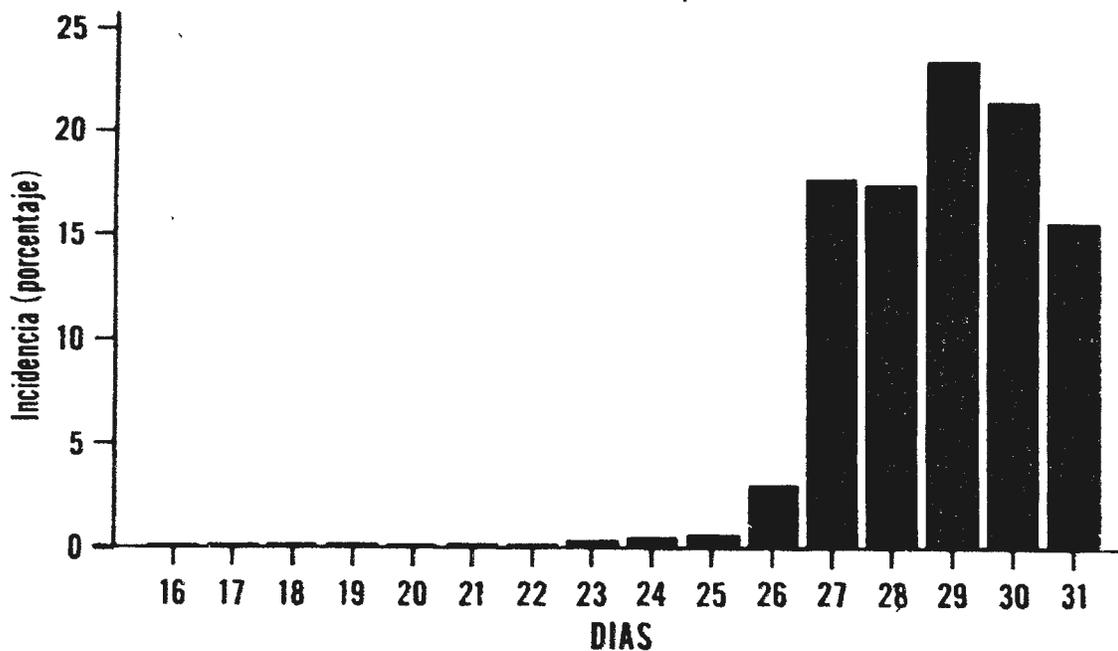


Figura 3

**CARACTERISTICAS DEL CICLO MENSTRUAL
DIAS DE SANGRADO
TERAPIA SECUENCIAL
MESTRANOL-CLORMADINONA**

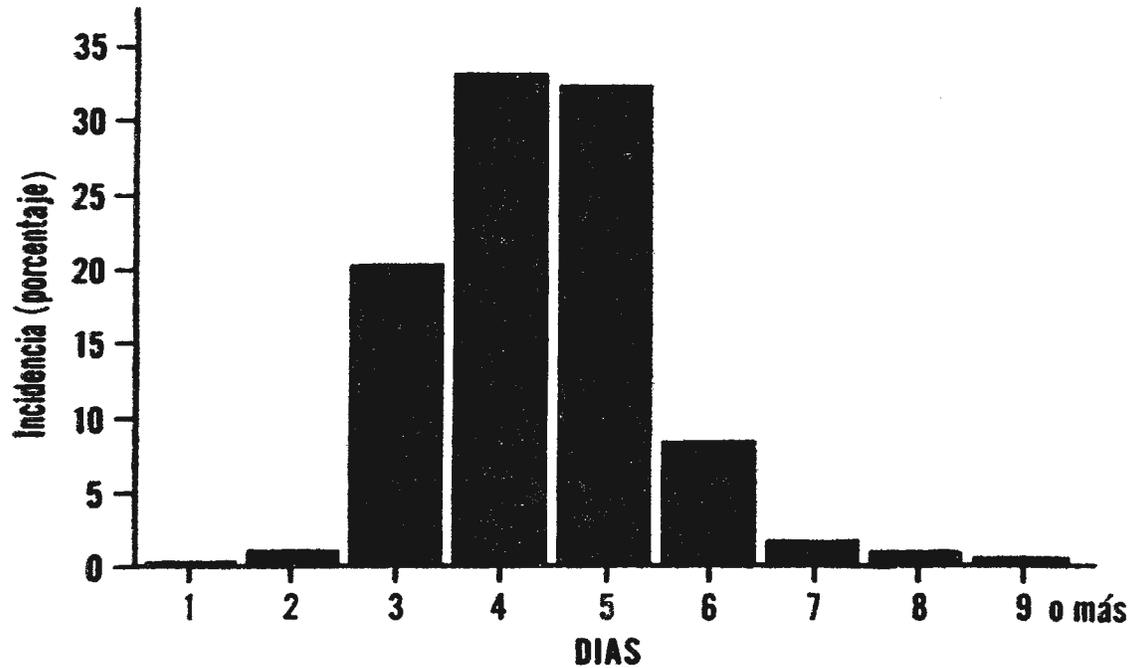


Figura 4

**CARACTERISTICAS DEL CICLO MENSTRUAL
CANTIDAD DEL SANGRADO MENSTRUAL
TERAPIA SECUENCIAL
MESTRANOL-CLORMADINONA**

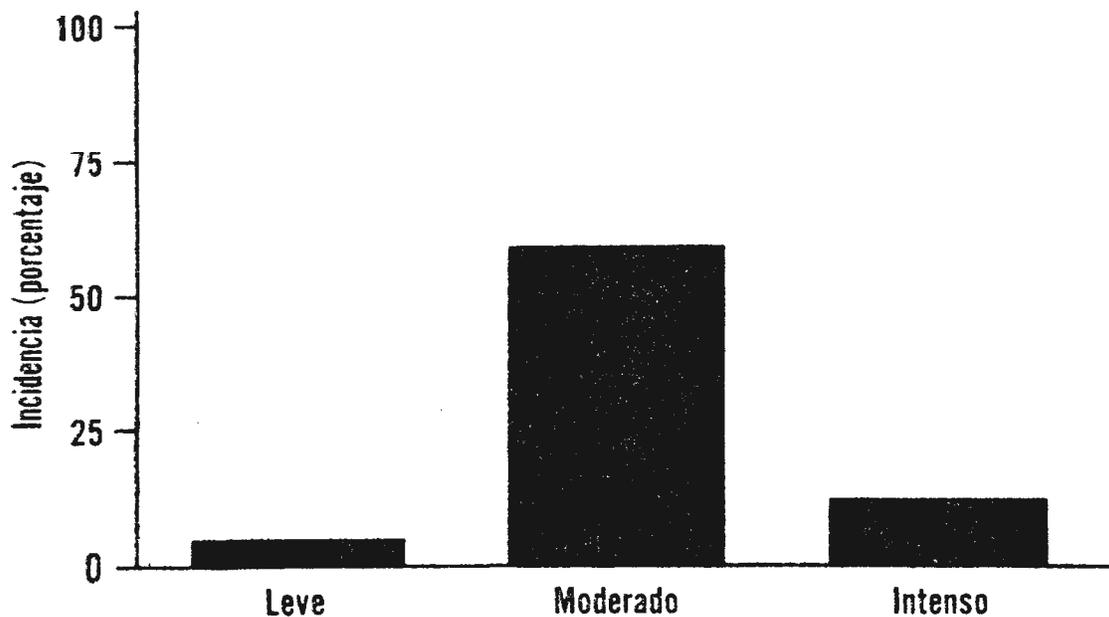


Figura 5

INCIDENCIA DE DISMENORREA TERAPIA SECUENCIAL MESTRANOL-CLORMADINONA

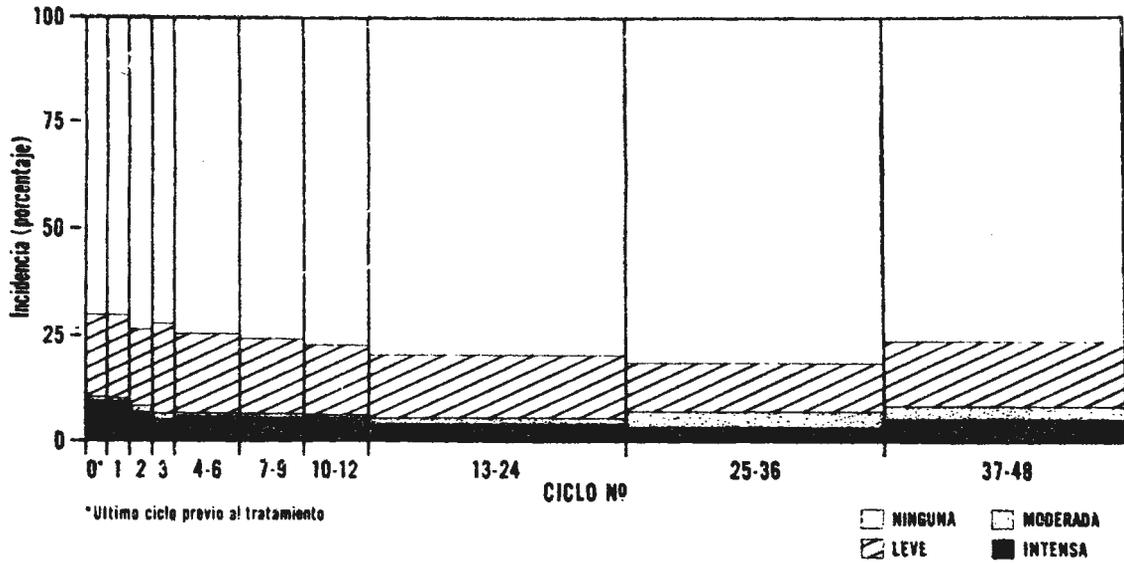


Figura 6

PORCENTAJE DE LA INCIDENCIA DE CIERTAS REACCIONES SECUNDARIAS POR CICLO TERAPIA SECUENCIAL MESTRANOL-CLORMADINONA

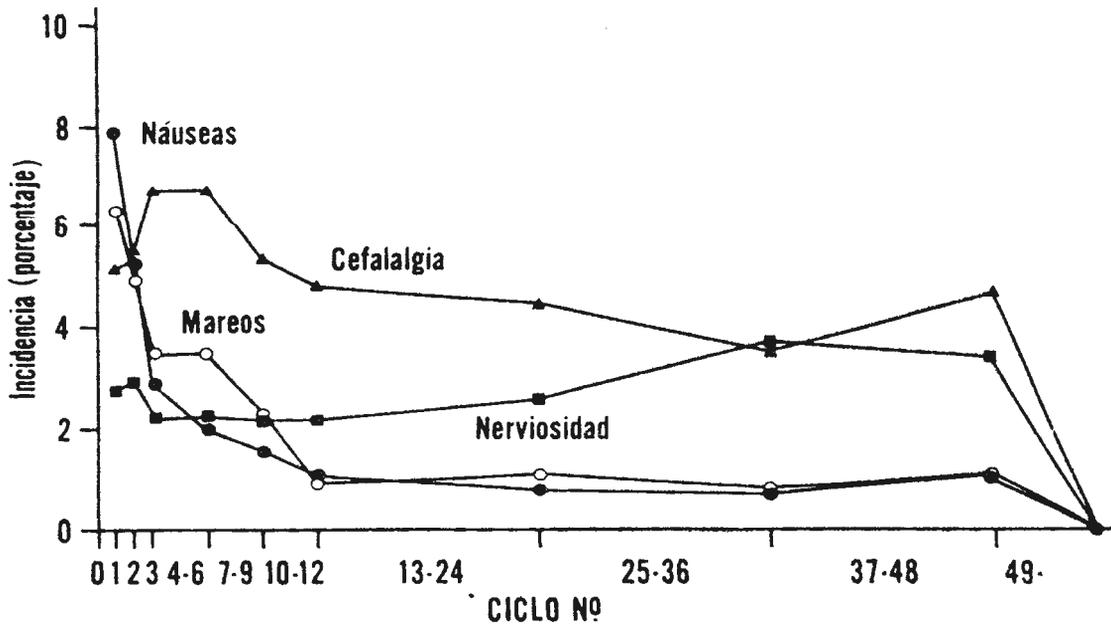


Figura 7

**RELACION ENTRE LAS TABLETAS OMITIDAS
Y EL SANGRADO TRANSFORMACIONAL
(INTERMENSTRUAL)
TERAPIA SECUENCIAL
MESTRANOL-CLORMADINONA**

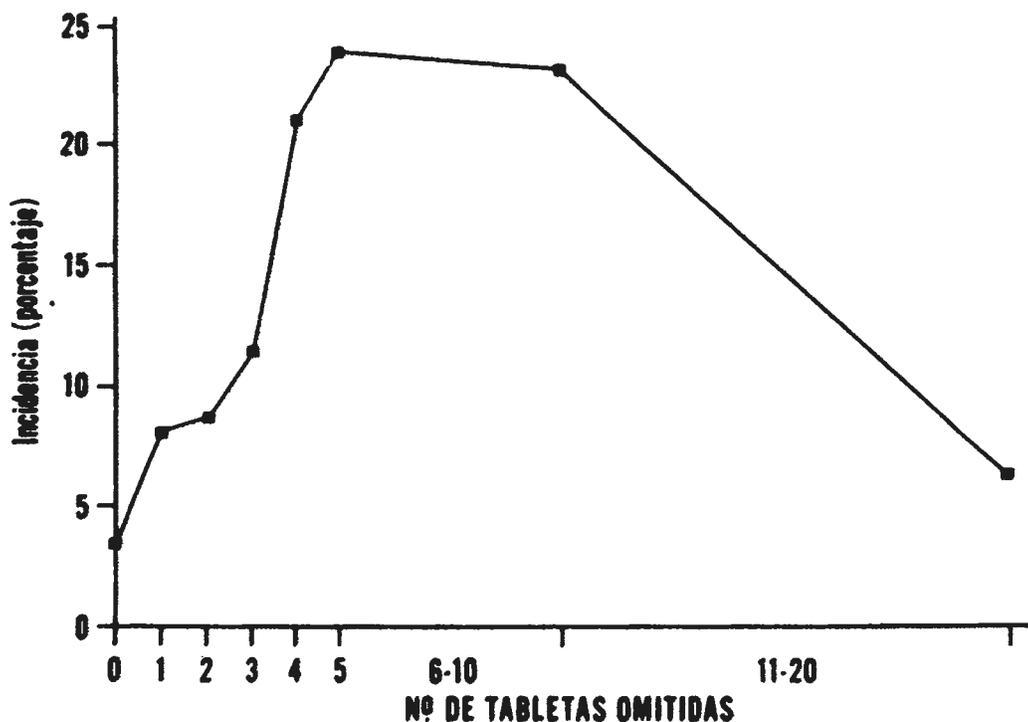


Figura 8

Efectos en el Endometrio

El endometrio, bajo tratamiento con Mestranol-Clormadinona (secuencial), ha sido ampliamente descrito en una publicación previa.¹⁵ Basta decir que los 15 días de administración de Mestranol dan como resultado un endometrio proliferativo. En 50% de los casos, cuarenta y ocho horas después de empezar a tomar la progestágeno aparece la fase secretora pero, puesto que el progestágeno comienza a actuar más tardíamente en el ciclo tratado que en el normal, el endometrio no llega al cuadro de un endometrio secretor avanzado como al fin del ciclo normal.

Relación con Cáncer

No hubo ningún cambio maligno ni premaligno en las 366 biopsias de endometrio tratado con Mestranol-Clormadinona (secuencial).

De un total de 361 frotis de Papanicolaou durante 5 años de terapia, no hubo cáncer alguno del cuello del útero como tampoco resultados positivos de frotis de Papanicolaou. (Tabla I).

TABLA I

MESTRANOL-CLORMADIONA (SECUENCIAL)

Resultados de pruebas de Papanicolaou

<i>Años de Tratamiento</i>	<i>Resultado</i>			<i>Total</i>
	<i>Neg. I</i>	<i>Neg. II</i>	<i>Neg. III</i>	
Primer año	83	19	—	102
Segundo año	40	11	—	51
Tercer año	65	19	—	84
Cuarto año	63	32	—	95
Quinto año	19	10	—	29
TOTAL:	270	91	—	361

Fertilidad Postratamiento

Cincuenta y tres mujeres se embarazaron después de suspender el medicamento. Estuvieron bajo tratamiento de 1 a 10 meses. (Fig. 10).

La Fig 11 revela que la evolución de estos embarazos no fue fuera de lo esperado en una muestra de este tamaño. Tampoco se observaron anomalías de importancia en los niños. (Fig. 12).

Con frecuencia surge la pregunta acerca de si el régimen combinado o el secuencial es preferible. Basándonos en nuestra experiencia con mujeres mexicanas tratadas con 33 distintos compuestos y dosis, no hay diferencia de importancia en la efectividad ni en la aceptabilidad.

Hemos notado que el primer ciclo post-tratamiento es menos prolongado que con los compuestos combinados. Ocasionalmente hay una amenorrea prolongada después de suspender el régimen combinado pero,

**DISTRIBUCION DE LOS CAMBIOS DE PESO
— DURANTE EL TRATAMIENTO —
— TERAPIA SECUENCIAL —
MESTRANOL - CLORMADINONA**

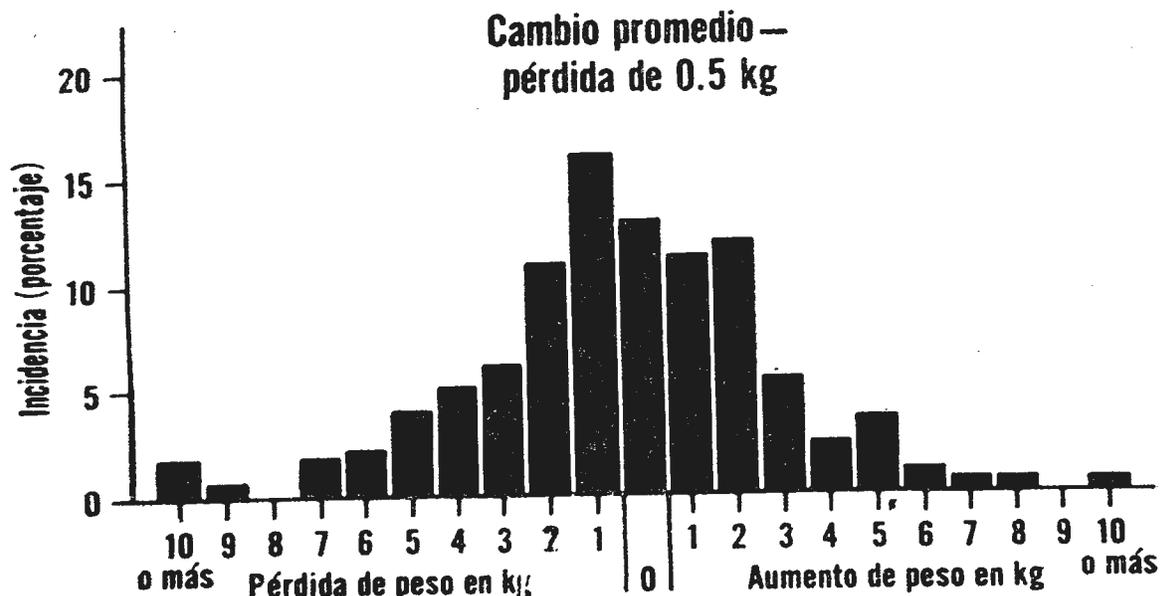


Figura 9

**EMBARAZOS DESPUES DEL TRATAMIENTO
TERAPIA SECUENCIAL
MESTRANOL - CLORMADINONA**

Intervalo en meses	No. de pacientes	Pacientes (Totales acumulativos)	
		Número	Porcentaje
1	34	34	64
2	8	42	79
3	3	45	85
4	1	46	87
8	1	47	89
10	1	48	91
Se desconocen	5		9
	<u>53</u>		

Figura 10

RESULTADOS DE LOS EMBARAZOS DESPUES DEL TRATAMIENTO TERAPIA SECUENCIAL MESTRANOL-CLORMADINONA

Nacidos a término.....	25*
Partos prematuros.....	1
Embarazos gemelares.....	2
Abortos provocados.....	2
Abortos espontáneos.....	5
Se desconocen.....	18
	53

Uno presentó hidramnios

Figura 11

hasta ahora, no hemos tenido casos de amenorrea prolongada después de suspender el tratamiento con el método secuencial. También el endometrio, después de la suspensión del régimen secuencial, parece regenerarse en forma algo más rápida que en el caso del régimen combinado. (Datos no publicados).

Además, el régimen secuencial puede ser el de elección para mujeres de más de 40 años de edad, que empiezan a tener una reducción en su estrógeno normal; sin embargo, los estudios que se están realizando en mujeres premenopáusicas y menopáusicas, con el tiempo nos darán las respuestas.

CONCLUSIÓN

El compuesto Mestranol-Clormadinona (secuencial) es un anti-conceptivo eficaz y aceptable.

ANOMALIAS EN RECIEN NACIDOS DE PACIENTES EMBARAZADAS DESPUES DE CESAR EL TRATAMIENTO TERAPIA SECUENCIAL MESTRANOL- CLORMADINONA

Normal.....	23
Prematuro.....	1
Criptorquidia.....	2
Ictericia del recién nacido.....	2
Anoxia.....	1
Mortinato.....	1*
Desconocido.....	18
Abortos.....	7
	55

*Gemelo femenino macerado (el otro gemelo normal)

Figura 12

Durante el tratamiento hay buena regularidad del ciclo y el flujo menstrual es normal.

El endometrio se aproxima a los cambios cíclicos normales, con excepción de que los cambios secretores tienen lugar más tardíamente y son menores.

Basándonos en los frotis de Papanicolaou y en las biopsias del endometrio, al igual que con otros progestágenos estudiados no hemos encontrado evidencia de una relación entre el cáncer y el uso de este compuesto.

La fertilidad post-tratamiento es normal y las anomalías fetales observadas en 28 niños nacidos de madres que usaron este compuesto no excedieron el margen del que comúnmente se espera

REFERENCIAS

1. Pincus y Chang, M. C.: Acta Physiol., Lat.-Amer., 3, 177. 1953.
Searh Laboratories, Chicago, p. 78. 1957.
2. Rice-Wray, E.: Proc. Symp. 19-Nor Progestational Steroids, Searle Research Laboratories, Chicago, p. 78. 1957.
3. Pincus, G., Rock, J., García, C. R., Rice-Wray, E., Paniagua, M. e I. Rodríguez. Am. J. Obstet. Gynec., 75: 1933. 1957.
4. Tyler, E. T.: J.A.M.A. 175: 225. 1961.
5. Satterhwaite, A. P. and Gamble, C. J. J. Am. Med. Women's Assoc., 17:777, 1962.
6. Rice-Wray, E., Schulz-Contreras, M., Guerrero, I. Aranda-Rosell, A. JAMA, 180: 355, 1962.
7. Mears, E.: Intern. J. Fert. 9: 1, 1964
8. Peeters, Van Roy, F. M. y Oeyen, H.: Med. Klin., Munich, 56: 1679. 1961.
9. Diddle, A. W., Watts, G. F., Gardner, W. H. and Williamson, P. J.: Western J. Surg Obstet. Gynec. 72: 222, 1964.
10. Rice-Wray, E., Cervantes, A., Gutiérrez, J., Aranda-Rosell, A. y Goldzieher, J. W.: Metabolism, 14: 451, 1965.
11. Rice-Wray, E., González, O., Ferrer, S., Aranda-Rosell, A., Maqueo, M., Munguía, H.: Am. J. Obstet. Gynec. 93: 115, 1965.
12. Roland, M.: In Proceeding of a Symposium of 19-Nor Progestational Steroids. Searle Research Laboratories, Chicago, 1957.
13. Ball, J. and Hartman, C. G.: Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 40: 629, 1939.
14. Hans, L., Goldzieher, J. W. and Hamblen, E. C.: Am. J. Obst. and Gynec. 54: 820. 1947
15. Goldzieher, J. W. and Rice-Wray, E.: *Oral Contraception: Mechanism and Management*. Charles C. Thomas. 1956.