

DR. BORIS RUBIO L.*

DR. RAMÓN GONZÁLEZ A.**

ESTUDIO CLÍNICO DE UN CONTRACEPTIVO ORAL, EN DOSIS ÚNICA MENSUAL QUINESTROL-QUINGESTANOL

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, siendo su consumo igual, o aún mejor, en cuanto a la ocurrencia de efectos secundarios, que el empleo de las mezclas estrógeno-progestágeno convencionales.

* 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.

MATERIAL Y MÉTODO

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 animales¹ 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 ciclo pentil éter del acetato de Noretindrona y es una progestágeno, con los mismos efectos biológicos y dos veces más potente, que el acetato de Noretindrona¹³. En general seguimos el mismo esquema de administración señalado por Maqueo, 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. y Acetato de Quingestanol 2.5 mg. el 22avo. 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 medio y 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 Protéico, 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.

TABLA 1

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

Nuestra experiencia es de 2610 ciclos en 256 pacientes en las que 101, han completado 12 ó más ciclos de Quinestrol-Quingestanol. Tabla 2.

RESULTADOS

Ningún embarazo ha ocurrido hasta ahora, lo que difiere de lo observado por Guiloff, quien señala un alto número de embarazos en el primer ciclo de tratamiento.

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,

TABLA 2

EXPERIENCIA CON QUINESTROL-QUINGESTANOL

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
...	...
V	V
19	2
<i>Total de ciclos</i>	2610

cualquier otro métodos 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.

EFECTOS 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.

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

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

ESTUDIO DE UN CONTRACEPTIVO: QUINESTROL-QUINGESTANOL

TABLA 4
DURACION DEL SANGRADO

Días	% de Ciclos	
	Antes del Tratamiento	Durante 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.

TABLA 5
CARACTERISTICAS DEL SANGRADO

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

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

TABLA 6
SANGRADO POR DEPRIVACION

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

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 notable-

mente 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.

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.

TABLA 7
EFFECTOS SECUNDARIOS
(porcentaje de pacientes)

	Ciclo				
	1	2	3	4	5
Náusea	29.2	20.7	7.4	1.1	0.4
Vómito	3.5	3.1	1.9	0.	0.
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

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 problemas de entonces a la fecha. Tabla 8.

TABLA 8
SANGRADO TRANSHORMONAL

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 sangrado⁷ 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.

DISCUSIÓN

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 se-

rie 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 22o. 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 etinol estradiol, se presume que sea precisamente etinol 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 Quingestanol en la mezcla, induce cambios secretores en el endometrio, y un sangrado por deprivación, que en nuestra serie osciló entre los 6 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 sin duda, con la experiencia actual es desde luego, muy significativo.

ESTUDIO DE UN CONTRACEPTIVO: QUINESTROL-QUINGESTANOL

REFERENCIAS

1. GIANNINA, T., STEINETZ, B. G., and MELI, A. (*Wlri*): 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, No. 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., and GIANNINA, T. (*Wlri*): 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. (*Wlri*): Studies on the transport of estrogens by the rat small intestine in vivo. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 129: 937-44, Dec. 1968.
7. MELI, A., WOLFF, A., and HONRATH, W. L. (*Wlri*): 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. (*Wlri*): 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. (*Wlri*): 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 no. 111. New York, Excerpta Medica Foundation, 1966, Abstr. no. 265.*
10. MELI, ALBERT and STEINETZ, BERNARD (*Wlri*): 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. (*Wlri*): 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.* (*Worcester 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 (*Wlri*): 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 (*Wlri*): 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.