

ESTUDIO CLINICO
COMPARATIVO DE DOS
DIFERENTES PROGESTAGENOS
ADMINISTRADOS EN
IMPLANTES SUBDERMICOS

F. ALVAREZ SANCHEZ
V. MANUEL MONTES DE OCA
VIVIAN BRACHE DE MEJIA
ANIBAL FAUNDES

INTRODUCCION

La búsqueda de un anticonceptivo hormonal con progestágeno solamente, libre de estrógeno, ha constituido uno de los grandes esfuerzos de los últimos años. El uso de cápsulas subdérmicas de Silastic conteniendo progestágenos se presenta como una de las formas de administración más prometedora para conseguir una anticoncepción prolongada con menos efectos secundarios.

En los estudios clínicos iniciales se usaron diferentes progestágenos en distintas concentraciones, en búsqueda de un esteroide apropiado y de la dosis requerida para un mejor efecto anticonceptivo. Resultados variables han sido reportados por diversos autores.¹

Ponencia presentada al V Congreso Dominicano de Obstetricia y Ginecología, celebrado en Santo Domingo del 26 al 29 de octubre de 1977.

1. Tejuja, S. "Use of subcutaneous silastic capsules for long term steroid contraception". *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 107:954-957, 1970.

Croxatto, H. B. and others. "Contraceptive action of megestrol acetate implants in women". *Contraception*, 4:155-167, 1971.

Coutinho, E. M. and others. "Long term contraception by subcutaneous silastic capsules containing megestrol acetate". *Contraception*, 2:313-321, 1970.

Basado en nuestra previa experiencia con la etil-norgestrienona (R-2323)² y en las publicaciones de Coutinho en Brasil sobre este mismo esteroide en implantes subdérmicos, nos interesó probar esta droga. Los trabajos de Coutinho mostraron que no fue posible alcanzar un efecto contraceptivo óptimo con cinco implantes de etil-norgestrienona. Por razones prácticas nos luce que seis implantes es el número mayor que se podría emplear para uso clínico.

El d-norgestrel es otro esteroide que nos pareció apropiado para su uso en implantes, debido a su alta actividad y a que se libera lentamente desde el interior de las cápsulas de Silastic.

El estudio doble ciego que presentamos fue preparado con la ayuda del Dr. Anrudh Jain, bio-estadístico del Consejo de Población de Nueva York, tratando de evitar cualquier influencia del investigador a favor o en contra de cualquiera de las dos drogas.

MATERIAL Y METODO

Los implantes de etil-norgestrienona y d-norgestrel utilizados para este estudio fueron suministrados por la División Biomédica del Consejo de Población con sede en Nueva York. Consisten en cápsulas de Silastic (poli-dimetilsiloxano

Coutinho, E. M. and others. "Further studies on long term contraception by subcutaneous silastic capsules containing megestrol acetate". *Contraception*, 5:389-393, 1972.

Coutinho, E. M. and Ana Rita Silva. "One year contraception with norgestrienone subdermal silastic implants". *Fertil. Steril.*, 25:170-176, 1974.

Bhatmagar, S. and others. "Long term contraception of steroid releasing implants II. A preliminary report on long term contraception by a single silastic implant containing norethindrone acetate (ENTA) in women". *Contraception*, 11:505-522, 1975.

Coutinho, E. M. and others. "Contraception effectiveness of silastic implants containing the progestin R-2323". *Contraception*, 11:625-636, 1975.

Tatum, H. J. and others. "Acceptability of long term contraceptive steroid administration in human by subcutaneous silastic capsules". *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 105:1139-1143, 1969.

Croxatto, H. B. and others. "Fertility control in women with progestogen released in microquantities from subcutaneous silastic capsules". *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 105:1135-1138, 1969.

2. Mora, G., A. Faundes and U. Pastore. "Clinical evaluation of an oral progestin contraceptive, R-2323, 5 mg. administered at weekly intervals". *Contraception*, 10:145-158, 1974.

médicamente graduado, Dow Corning, Michigan) de 30 ± 3 mm. de longitud, sellados en los extremos, con un adhesivo-médico de Silastic tipo A de 2 milímetros de longitud, teniendo la cápsula una longitud total de 34 mm., un diámetro externo de 2.41 mm., un grosor de la pared de 0.42 mm., y una capacidad que permite colocar 30 mg. de gestágeno en su interior.

Luego de infiltrar ± 3 ml. de lidocaína al 2 por ciento en la parte ventral del antebrazo subdominante de cada sujeto, se colocan seis cápsulas subcutáneamente mediante el uso de un trocar.

Al completar doce meses de uso o cuando la paciente lo solicitaba, se extraían las cápsulas y se enviaban al laboratorio del Consejo de Población en Nueva York, para determinar la cantidad de esteroide restante y así poder establecer el promedio de excreción diaria.

Estos análisis permitieron calcular una excreción promedio de 316.8 ug/día de etil-norgestrienona (rango 239-408 ug/día).³

Los implantes de d-norgestrel utilizados fueron esterilizados de dos maneras: unos con gas de óxido de etileno y otros irradiados. Con las cápsulas irradiadas se observó una excreción más baja: 31.7 ug/día, mientras que los esterilizados mediante gas de óxido de etileno tuvieron una excreción mayor: 88.7 ug/día.⁴

Además de determinar el promedio de excreción diaria, se han realizado determinaciones por radioinmunoensayo de niveles de d-norgestrel séricos en usuarias de seis cápsulas subdérmicas esterilizadas con irradiación.⁵ Los niveles más elevados de d-norgestrel séricos se encuentran en los primeros días post-inserción, alcanzando valores máximos que fluctúan entre 0.5 y 1.4 ng/ml. Posteriormente estos niveles van disminuyendo, hasta que a los dos meses más o menos se estabilizan en un valor relativamente constante de 0.2 - 0.5 ng/ml.

En la mayoría de los casos se encontró inhibición de la ovulación ya que sólo ocasionalmente se observaron elevaciones de la progesterona a niveles de período secretorio. Los niveles de estradiol se mantuvieron en el rango correspondiente a la fase folicular del ciclo menstrual. Sin embargo, se registraron picos estrogénicos que raramente excedían el pico pre-ovulatorio de esta hormona.

3. Roberston, Dale. Personal communication.

4. Idem.

5. Weiner, E. and E. D. B. Johansson. "Plasma levels of d-norgestrel estradiol and progesterone during treatment with silastic implants containing d-norgestrel". *Contraception*, 14:81-92, 1976.

Como comparación presentamos los niveles de d-norgestrel sérico encontrados en pacientes usando gestágenos orales que contienen 30 y 250 microgramos de d-norgestrel. Lo niveles máximos se observaron alrededor de la dos horas subsiguientes a la ingestión de la píldora, alcanzando valores de 0.9 - 2.0 ng/ml., con el preparado de 30 ug y 3.0 - 5.0 ng/ml. con el de 250 ug. Posteriormente van disminuyendo hasta llegar a niveles mínimos que oscilan entre 0.05 - 0.14 ng/ml. y 0.3 - 0.7 ng/ml. respectivamente, al cabo de 24 horas.⁶

Para este estudio se usaron voluntarias con buena salud, de edad entre 17-44 años, no embarazadas, con ciclos menstruales regulares, que no estuvieran lactando, ni hubieran usado contraceptivos hormonales inyectables desde el último embarazo, de fertilidad comprobada, y con una frecuencia razonable de coitos. Las pacientes con historia de daño hepático, enfermedad renal o cardiovascular fueron excluidas del estudio.

Todas las pacientes fueron provistas de calendarios para llevar un control preciso de su sangrado, manchas o amenorrea. Se realizaron controles de hematocrito, y transaminasas oxalacéticas y pirúvicas en todas las pacientes a intervalos de tres meses durante el período de estudio. Además se practicaron análisis de farmacología clínica completos (SMA-12) en aproximadamente el 10 por ciento de las pacientes.

El estudio doble ciego original consistía en 200 casos (100 para cada droga). Sin embargo cuando ya habíamos completado la admisión de la mitad de nuestros casos, otros investigadores que colaboran con el Comité Internacional para Investigación en Contracepción (ICCR)⁷ reportaron trastornos hepáticos y otros efectos indeseables en algunas pacientes que usaban etil-norgestrienona. En vista de esto, se optó por limitar el estudio al número de pacientes que teníamos hasta ese momento. También se resolvió estudiar muy cuidadosamente la función hepática de las 100 pacientes ya admitidas. Debido a esta reducción no programada de los casos, el estudio se realizó en 52 pacientes usando d-norgestrel y 48 etil-norgestrienona.

RESULTADOS

La edad y paridad de las 100 voluntarias están resumidas en la Tabla 1. Los dos grupos elegidos al azar eran bastante parecidos en este aspecto.

6. Weiner, E., A. Victor and E. D. B. Johansson. "Plasma levels of d-norgestrel after oral administration". *Contraception*, 14:563-570, 1976.

7. Croxatto, H. B. Personal communication.

TABLA 1		
Distribución por edad y paridad de usuarias de dos gestágenos diferentes administrados en implantes subdérmicos		
Edad	Etil-Norgestrienona	d-Norgestrel
15-19	3	6
20-24	24	21
25-29	14	14
30-34	4	9
35-39	1	0
40-44	2	2

Paridad	Etil-Norgestrienona	d-Norgestrel
0	—	1
1-3	31	30
4-6	14	12
7 +	3	4

Como puede verse en la Tabla 2, no se reportaron embarazos en las 48 mujeres usando etil-norgestrienona en un total de 515.5 meses de exposición. Hubo un embarazo entre las 52 usuarias de los implantes de d-norgestrel en 499.5 meses de exposición, lo que nos dió un Índice de Pearl de 2.40. Sin embargo, los implantes de la mujer que se embarazó durante el estudio habían sido esterilizados mediante irradiación, lo cual causa una reducción a la mitad de la excreción diaria del esteroide. Este embarazo ocurrió en el séptimo mes de uso y tuvo una evolución normal con recién nacido de término sano. La tasa de continuación fue de 70 por ciento al cabo de un año para la etil-norgestrienona y 59 por ciento para el d-norgestrel.

El efecto secundario más notorio fue, como puede verse en la Tabla 3, la irregularidad menstrual. El sangramiento fue analizado siguiendo el método propuesto por Rodríguez et. al.⁸ y utilizado en los estudios clínicos del ICCR. El

8. Rodríguez, G., A. Faundes-Latham and L. E. Atkinson. "An approach to the analysis of menstrual patterns in the critical evaluation of contraceptives". *Stud. Fam. Plann.*, 7:42-51, 1976.

TABLA 2				
Estudio implantes subdérmicos: Etil-Norgestrienona y d-Norgestrel. Tasas de cierre según causa por 100 años/mujer de exposición				
Causa	Etil-Norgestrienona		d-Norgestrel	
	Número	Índice de Pearl	Número	Índice de Pearl
Embarazo	0	0.00	1	2.40
Causas médicas	11	25.61	12	28.82
–Metrorragia	3	6.98	6	14.41
–Amenorrea	3	6.98	1	2.40
–Infección local	2	4.66	3	7.21
–Dolor abdominal	–	–	1	2.40
–Disminución de la libido	1	2.33	1	2.40
–Cefalalgia	1	2.33	–	–
–Otras	1	1.33	–	–
Causas personales:	2	4.66	3	7.20
–Cambio de residencia	1	2.33	1	2.40
–Deseo embarazo	–	–	1	2.40
–Divorcio	1	2.33	1	2.40
Perdida de seguimiento	–	–	1	2.40
Tasa de discontinuación	13	30.27	17	40.82
Tasa de discontinuación		69.73		59.18
Número de pacientes		48		52
Meses de exposición		515.50		499.50

método usa indicadores de la cantidad, frecuencia y la regularidad del sangrado en períodos de referencia de 90 días. Se seleccionaron cinco indicadores para efectuar estos análisis que son: cinco o más "menstruaciones" en 90 días como indicador de la frecuencia de los episodios de sangramiento; un total de 21 días o más de sangramiento, como indicador de sangramiento excesivo; "menstruaciones" de ocho días o más, como indicador de sangramiento prolongado; cinco o más días de manchado; y 64 días o más sin sangrar como indicador de oligomenorrea. De las usuarias de etil-norgestrienona, sobre el 70 por ciento tenían más de un intervalo de 64 días continuos sin sangramiento. Algunas tuvieron amenorrea durante todo el año. Sin embargo, esto fue bastante bien tolerado por nuestra población. La tasa de cierre por amenorrea dió, como muestra la Tabla 2, un Índice de Pearl de 6.98. Por el otro lado, largos períodos de sangramiento, manchado y excesivo número de días de sangrado fue observado en el grupo que usó d-norgestrel; siendo ésta la causa más frecuente de terminación de las usuarias de este gestágeno (Índice de Pearl de 14.41).

TABLA 3

Porcentaje de usuarias de implantes subdérmicos conteniendo d-Norgestrel y Etil-Norgestrienona que presentaron las siguientes irregularidades menstruales en períodos de referencia de 90 días

A) 5 MENSTRUACIONES O MAS

GESTAGENO	PERIODOS DE REFERENCIA (90 DIAS)			
	1	2	3	4
Etil-Norgestrienona	0.0	0.0	0.0	0.0
d-Norgestrel	13.3	5.1	5.4	0.0

B) 21 DIAS O MAS DE SANGRAMIENTO EN TOTAL

GESTAGENO	PERIODO DE REFERENCIA (90 DIAS)			
	1	2	3	4
Etil-Norgestrienona	0.0	3.5	0.0	0.0
d-Norgestrel	24.5	12.8	10.8	12.1

C) MENSTRUACIONES DE OCHO DIAS O MAS DE DURACION

GESTAGENO	PERIODO DE REFERENCIA (90 DIAS)			
	1	2	3	4
Etil-Norgestrienona	6.1	10.4	0.0	0.0
d-Norgestrel	22.2	12.8	5.4	18.2

D) 5 DIAS O MAS DE MANCHADO

GESTAGENO	PERIODO DE REFERENCIA (90 DIAS)			
	1	2	3	4
Etil-Norgestrienona	18.2	24.2	11.1	10.0
d-Norgestrel	51.1	51.3	46.0	30.3

E) 64 DIAS O MAS SEGUIDOS SIN SANGRADO

GESTAGENO	PERIODO DE REFERENCIA (90 DIAS)			
	1	2	3	4
Etil-Norgestrienona	72.2	82.8	85.2	80.0
d-Norgestrel	13.3	25.6	29.7	21.2

Al examinar los hematocritos y compararlos, notamos (véase la Tabla 4) que las usuarias de etil-norgestrienona tenían un hematocrito significativamente más alto que las usuarias de d-norgestrel.

En aproximadamente el 10 por ciento de los sujetos, se les hizo estudio clínico farmacológico (SMA-12) siendo todos los resultados normales. Debido a los niveles elevados de transaminasas reportados en Chile por Croxatto, se efectuó este análisis a todas las mujeres. Las pacientes usuarias de d-norgestrel tuvieron valores normales de SGPT y SGOT, como puede observarse en la Tabla 5. Entre

las usuarias de etil-norgestrienona, se pudo observar una tendencia ascendente en tres sujetos, pero manteniéndose dentro de los límites normales (ver la Tabla 6).

TABLA 4					
Promedio de Hematocrito en usuarias de Implantes Subdérmicos conteniendo d-Norgestrel y Etil-Norgestrienona					
Gestágeno		Meses de uso			
		3 M	6 M	9 M	12 M
Etil-Norgestrienona		42.1	45.0	45.4	45.7
D.E.	±	3.66	3.10	3.50	3.64
d-Norgestrel		37.8	38.3	38.5	39.3
D.E.	±	3.74	4.34	3.93	4.02

TABLA 5				
Valores de transaminasas séricas en usuarias de implantes subdérmicos conteniendo d-Norgestrel y Etil-Norgestrienona				
d-Norgestrel		Meses de uso		
		6	9	12
SGOT	\bar{X}	17.10	13.19	14.38
	D.E.	8.53	5.70	7.16
SGPT	\bar{X}	8.8	9.6	9.3
	D.E.	3.92	5.00	4.76

Etil-Norgestrienona	Meses de uso		
	6	9	12
SGOT \bar{X}	22.03	19.43	17.81
D.E.	8.45	10.44	13.35
SGPT \bar{X}	12.85	15.41	15.40
D.E.	9.63	11.29	14.46
	Valores normales		
	SGOT: 8 - 40 unidades		
	SGPT: 5 - 35 unidades		

Se observó (ver la Tabla 7) aumento de peso mayor en las usuarias de etil-norgestrienona con un promedio de 7.4 lbs., en contraste con sólo 0.2 lbs. en las usuarias de d-norgestrel después de doce meses de uso. Sin embargo, este aumento de peso se estabilizó a los seis meses de uso y no alcanzó valores excesivos.

Otros efectos secundarios reportados fueron, como puede verse en la Tabla 8: prurito (diez mujeres con etil-norgestrienona y sólo dos con d-norgestrel); acné (seis mujeres con etil-norgestrienona); así como, también, frigidez, náuseas, dolor de cabeza, etc. No se observaron casos de hirsutismo.

En cuanto a la reversibilidad del método, se han reportado embarazos luego de la extracción, inclusive algunas pacientes que concibieron en las primeras semanas siguientes. Generalmente el patrón ovulatorio se ha restaurado antes de los 50 días. Los niveles de d-norgestrel séricos no son detectables por el método de radioinmunoensayo al cabo de 5-6 días post-extracción.

TABLA 6				
Tendencia ascendente de valores de SGOT y SGPT en tres usuarias de Etil-Norgestrienona				
		0060	0080	0093
Admisión	SGPT	13.0	12.0	—
	SGOT	12.0	16.0	—
3 M	SGPT	30.0	16.0	—
	SGOT	19.0	20.0	—
6 M	SGPT	37.0	24.0	22.0
	SGOT	29.0	34.0	10.0
9 M	SGPT	42.0	43.0	42.0
	SGOT	48.0	35.0	40.0
12 M	SGPT	38.0	54.0	34.0
	SGOT	54.0	49.0	26.0
Post-Extracción				
1 M	SGPT	—	74.0	—
	SGOT	—	71.0	—
2 M	SGPT	23.0	—	—
	SGOT	34.0	—	—
3 M	SGPT	—	28.0	—
	SGOT	—	38.0	—

TABLA 7					
Pesos de usuarias de implantes subdérmicos conteniendo d-Norgestrel y Etil-Norgestrienona					
Gestágeno	Admisión	MESES DE USO			
		3 M	6 M	9 M	12 M
Etil-Norgestrienona S.D. ±	115.7 16.95	120.2 16.37	122.4 17.70	122.4 16.67	123.1 17.09
d-Norgestrel S.D. ±	114.8 26.23	114.1 27.66	112.0 26.68	114.5 28.82	115.0 30.06

TABLA 8		
Efectos secundarios reportados en 100 usuarias de implantes subdérmicos de Etil-Norgestrienona y d-Norgestrel		
Efectos secundarios	Etil-Norgestrienona	d-Norgestrel
Prurito	10	2
Acné	6	—
Frigidez	2	3
Cefalalgia	2	3
Náusea	2	3
Nerviosismo	—	2
Mastalgia	1	1
Dolor abdominal	1	1
Urticaria	1	—
Mareo	1	—
Pérdida de apetito	1	—
Cloasma	—	1
Dispareunia	—	1

COMENTARIOS

La efectividad de este nuevo método luce aceptable, aunque el número pequeño de sujetos sólo permite concluir que la tasa de embarazos no es excesivamente alta. La tasa de continuidad para la etil-norgestrienona está en el rango de las mejores en la clínica, siendo menor para el d-norgestrel.

La amenorrea fue mejor aceptada que el sangrado excesivo. Esto constituye la principal diferencia entre los dos regímenes. El aumento de peso y la mejoría en el hematocrito fueron considerados como efectos favorables en la población de la clínica, en la cual la anemia y la malnutrición no son raras.

A pesar de las relativas ventajas de la etil-norgestrienona, el uso de este esteroide fue descontinuado debido a que se observaron cambios en la función hepática en los estudios efectuados en Chile.⁹ Asimismo, hirsutismo y otros signos de efecto androgénico fueron encontrados en Chile y Finlandia.¹⁰ En la República Dominicana no encontramos casos de hirsutismo ni de reducción en el tamaño de las mamas.

Las transaminasas estuvieron dentro de los límites normales con sólo tres casos con tendencia ascendente. Sin embargo, en uno de estos sujetos los valores comenzaron a descender durante el tratamiento y en otro continuó aumentando aún después de extraído los implantes; lo cual puede sugerir otra causa para la elevación de las transaminasas.

Este trabajo representa la primera experiencia con implantes subdérmicos en la República Dominicana e indudablemente al principio existía cierto excepticismo. Sin embargo, el método fue obteniendo aumento en la aceptación y demanda, llegando a tener para el final del estudio bastante popularidad.

9. Croxatto, H. B. Personal communication.

10. Luukkainen, T. Personal communication.

RESUMEN

Cápsulas de Silastic conteniendo dos progestágenos diferentes, etil-norgestrienona y d-norgestrel, fueron colocadas en la región ventral del brazo subdominante de 100 mujeres, para fines anticonceptivos, en un estudio doble ciego. Se registró un embarazo entre las usuarias de d-norgestrel en 499.5 meses de exposición, dando un Índice de Pearl de 2.40. Entre las que usaban etil-norgestrienona, en 515.5 meses de exposición, no se registró ningún embarazo. La tasa de continuación fue de 70 por ciento al cabo de un año para la etil-norgestrienona y de 59 por ciento para el d-norgestrel. El efecto secundario más relevante fue la irregularidad menstrual, observándose generalmente períodos de amenorrea y oligomenorrea en el grupo de etil-norgestrienona y largos períodos de sangramiento y manchado en el d-norgestrel. La amenorrea fue mejor tolerada que el sangrado excesivo. El uso de implantes subdérmicos como método anticonceptivo obtuvo buena aceptación y demanda en nuestra clínica.

ABSTRACT

Two different progestins, ethyl-norgestrienone and d-norgestrel, were implanted subdermally in the ventral aspect of the subdominant forearm of 100 subjects for contraceptive purposes in a random double blind clinical trial. There was one pregnancy in 499.5 months of use of the d-norgestrel regimen yielding a Pearl Index of 2.40 and no pregnancies in 515.5 months of use of the ethyl-norgestrienone regimen. One year continuation rates were 70 per cent for ethyl-norgestrienone and 59 per cent for d-norgestrel. Bleeding irregularities were the most relevant side effect. Amenorrhea and oligomenorrhea were common in the ethyl-norgestrienone group, and prolonged bleeding and spotting among the d-norgestrel subjects. Amenorrhea was better tolerated than bleeding. The use of subdermal implants as a contraceptive method had great acceptance and demand among the population of our clinic.