

EVALUACION CLINICA DE DOS PREPARADOS BIFASICOS Y UN TRIFASICO A BASE DE NORGESTREL/ETINILESTRADIOL

Dr. Alfredo Larrañaga Leguía

INTRODUCCION

La combinación de 300 microgramos de Norgestrel (o 150 mcg. de levonorgestrel (8), ya que toda la actividad biológica del Norgestrel reside en este enantiomero) (1) y 30 mcg. de etinilestradiol es un anticonceptivo efectivo (2, 3). Como combinaciones orales anticonceptivas en la proporción original 10:1 de Norgestrel/etinilestradiol (4), éstas son probablemente las dosis aceptables más bajas de estas hormonas, ya que la combinación de 100 mcg. de levonorgestrel más 20 mcg. de etinilestradiol, es efectiva como agente anticonceptivo, pero el control del ciclo es malo y la aceptabilidad paciente es baja (5). La anticoncepción es también posible con Norgestrel solo. Sin embargo, todas las metodologías libres de estrógeno, incluyendo la mini dosis (6, 7), la píldora post-coital (8), la administración progestágena "en fase leutal" (9) y la terapia cíclica progestágena (10) tienen el defecto de control del ciclo inadecuado y elevada incidencia de sangrado intermenstrual. Otra posibilidad de control de fertilidad con Norgestrel/EE sería la administración de diferentes proporciones de gestágenos/estrógenos a los largo del ciclo menstrual, con relativamente más estrógenos en la parte inicial del ciclo y más gestágenos en la fase tardía. De acuerdo a esto, se esbozó un estudio para comparar dos preparados "bifásicos" y un "trifásico".

MATERIAL Y METODOS

Un estudio abierto, controlado y randomizado fue diseñado para comparar los preparados de Norgestrel/EE detallados en la Tabla 1. Hay estudios ya publicados sobre la eficacia clínica de los preparados "Alpha" (11) y "Beta" (12). La medicación se inicia en el quinto día del primer ciclo y sigue la secuencia veintiuno-siete-21, posteriormente, debiendo tener el estudio 12 meses de seguimiento para cada paciente. El muestreo fue seleccionado en pacientes de bajos recursos económicos que deseaban consejo anticonceptivo, motivado para controlar la fertilidad por razones socio-económicas. Un examen general que incluía pruebas de laboratorio si indicadas, era llevado a cabo para excluir condiciones médicas que pudieran contraindicar el uso de hormonas anticonceptivas. A las pacientes se les instruyó que completaran un registro diario de ingesta de píldoras, sangrado, coito y sintomatología. El control era mensual.

(*) El levonogestrel ha sido seleccionado por la OMS como nombre recomendado internacionalmente para el enantiomero biológicamente activo que será referido como d-norgestrel.

Tabla No. 1

PREPARADOS USADOS EN EL ESTUDIO

Código	Fórmulas (mcg)	Total Norgestrel (Mcg)	Total ee mcg
"Alfa"	11 tabletas 50 levo-N/50 ee 10 tabletas 125 levo-N/50 ee	1.800	1.050
"Beta"	7 tabletas 150 levo-N/30 ee 14 tabletas 200 levo-N/40 ee	3.850	770
"Gama"	7 tabletas 50 levo-N/20 ee 7 tabletas 50 levo-N/50 ee 7 tabletas 125 levo-N/30 ee	1.575	700

Características del Muestreo

Sólo pacientes en la edad reproductiva con probada fertilidad antes de la admisión y con dos relaciones sexuales por semana como mínimo, fueron admitidas al estudio. Los tres grupos de tratamiento fueron comparables de acuerdo a los criterios de edad (Tabla II), fertilidad comprobada (Tabla III), uso previo de hormonas (Tabla IV) e historias de ciclos pre-tratamiento (Tabla

Tabla No. 2

GRUPO ETARIO

Grupos Etario	"Alfa"		"Beta"		"Gama"	
	N	O/o	N	O/o	N	O/o
- 20	17	10.7	5	3.5	10	6.5
21 - 30	73	45.9	87	60.4	90	58.8
31 - 40	56	35.2	47	32.6	50	32.7
41 - >	13	8.2	5	3.5	3	2.0
Totales	159	100.0	144	100.0	153	100.0

No informó 1 - 1 - - -

Kruskal-Wallis (2df) = 0.20

0.90 < p < 0.95

V). Las comparaciones estadísticas fueron hechas usando el test de Kruskal-Wallis para las categorías de edad y número de embarazos previos y la prueba de chi-cuadrado para las demás variables (13).

Un total de 458 mujeres fueron admitidas (Tabla VI) y la experiencia en los tres grupos fue similar: 160 pacientes y 1,269 ciclos en "Alfa"; 145 pacientes y 1,163 ciclos con "Beta"; 153 pacientes y 1,154 ciclos con "Gama".

Tabla No. 3

EMBARAZOS PREVIOS

Número de Embarazos	"Alfa"		"Beta"		"Gama"	
	N	o/o	N	o/o	N	o/o
- 0	0	-	0	-	0	-
1 - 3	72	45.0	65	44.8	69	45.1
4 - 6	52	32.5	49	33.8	58	37.9
7 ó >	36	22.5	31	21.4	26	17.0
Totales	160	100.0	145	100.0	153	100.0

Kruskal-Wallis (2 df) = 0.17

0.90 < p < 0.95

Tabla No. 4

INFLUENCIA HORMONAL

	"Alfa"		"Beta"		"Gama"	
	N	o/o	N	o/o	N	o/o
	Pacientes nuevas	100	62.5	83	57.2	97
Cambios o post-parto	60	37.5	62	42.8	56	36.6
Totales	160	100.0	145	100.0	153	100.0

Chi-Cuadrado (2 df) = 1.38 (p = 0.50)

Tabla No. 5

PRE-TRATAMIENTO HISTORIA DE CICLO

	"Alfa"		"Beta"		"Gama"	
	N	o/o	N	o/o	N	o/o
Ciclo regular	136	85.0	124	86.1	134	87.6
Ciclo irregular	24	15.0	20	13.9	19	12.4
Totales	160	100.0	144	100.0	153	100.0

No informado - - 1 - - -

Chi-Cuadrado (2 df) = 0.44 (p = 0.80)

Tabla No. 6

EXPERIENCIA DEL TRATAMIENTO

Ciclos	"Alfa"		"Beta"		"Gama"	
	Pac.	Pac. x ciclos	Pac.	Pac. x ciclos	Pac.	Pac. x ciclos
	1	28	28	15	15	21
2	7	14	11	22	17	34
3	8	24	6	18	4	12
4	7	28	8	32	3	12
5	7	35	5	25	7	35
6	4	24	7	42	9	54
7	3	21	8	56	10	70
8	6	48	8	64	6	48
9	5	45	7	63	8	72
10	5	50	3	30	6	60
11	8	88	8	88	8	88
12	72	864	59	708	53	548
Total	160	269	145	163	153	1154

Tabla No. 7

LONGITUD DEL CICLO

Long (días)	"Alfa"		"Beta"		"Gama"	
	N	o/o	N	o/o	N	o/o
≤ - 24	34	2.7	33	2.8	37	3.2
25 - 29	993	78.7	925	79.6	970	84.4
30 - 34	180	14.3	148	12.7	106	9.2
36 - 45	25	2.0	32	2.8	21	1.8
≥ - 46	29	2.3	24	2.1	15	1.3
Totales	1261	100.0	1162	100.0	1149	100.0
No inf.	8	-	1	-	5	-
Totales	1269	-	1163	-	1154	-

Tabla No. 8

LONGITUD DEL CICLO, PERCENTILES SELECCIONADOS

	"Alfa"	"Beta"	"Gama"
P ₅	24.5	24.8	24.6
P ₁₀	25.7	25.8	25.6
P ₂₅	26.8	26.9	26.7
P ₅₀	27.6	27.6	27.5
P ₇₅	28.6	28.5	28.2
P ₉₀	30.8	30.3	29.5
P ₉₅	33.8	33.8	31.9

Tabla No. 9

CONTROL DEL CICLO (Promedios \pm DS)

Long. Días	"Alfa"	"Beta"	"Gama"	Análisis de Variable		
				df	F	P
Ciclo	28.9 \pm 5.5	28.9 \pm 5.0	28.4 \pm 4.0	(2.30)	3.99	p < 0.05
Menstruación	3.6 \pm 0.6	3.7 \pm 0.7	3.9 \pm 0.7	(2.30)	1.58	0.1 < p < 0.25
Período Latente	4.2 \pm 2.5	4.3 \pm 2.4	3.9 \pm 2.5	(2.32)	1.90	0.1 < p < 0.25

2 Maneras ANOVA de diseño de tabla.

RESULTADOS

Tabla No. 10

Eficacia:

No se registraron embarazos durante el período de seguimiento.

Control del Ciclo:

Con los tres preparados la duración de la gran mayoría de ciclos fluctuó entre 25-29 días (Tabla VII). Con la dosis más baja, "Gama", hay una mayor tendencia a los ciclos cortos. Esto se demuestra en la Tabla VIII en la forma de percentiles seleccionados. Ulteriores diferencias en las características del ciclo entre los grupos de tratamiento de menor duración y la diferencia es estadísticamente significativa. La diferencia entre la longitud del período latente y la duración del flujo no son significativas. La cantidad de flujo menstrual en los tres grupos se demuestra en la Tabla X. La diferencia entre drogas no es significativa.

CANTIDAD DEL FLUJO

	"Alfa"		"Beta"		"Gama"	
	N	o/o	N	o/o	N	o/o
Leve	33	2.7	42	3.7	37	3.3
Promedio	1192	96.0	1062	94.3	1075	95.1
Abundante	10	0.8	18	1.6	8	0.7
Variable	7	0.5	4	0.4	10	0.9
Totales	1242	100.0	1126	100.0	1130	100.0
No informado	27	—	37	—	24	—
Totales	1269	—	1163	—	1154	—

Tabla No. 11

BTB, GOTEÓ Y AMENORREA, NUMERO DE CICLOS

	"Alfa"		"Beta"		"Gama"		Chi-Cuadrado (2 df)
	N	o/o	N	o/o	N	o/o	
Ciclos con BTB	52	4.1	23	2.0	44	3.8	9.80 (*) 0.005 < p < 0.01
Ciclos con goteo	14	1.1	11	0.9	21	1.8	3.99 0.1 < p < 0.2
Ciclos con amenorrea	29	2.3	24	2.1	15	1.3	3.40 0.1 < p < 0.2
Comparación por pares							
	Alfa vs. Beta		Alfa vs. Gama		Beta vs. Gama		
Amenorrea	0.06	0.8 < p < 0.09	2.75	0.05 < p < 0.1	1.61	0.2 < p < 0.3	
BTB	8.43	0.001 < p < 0.005*	0.06	0.8 < p < 0.9	6.31	0.01 < p < 0.025	
Goteo	0.03	0.8 < p < 0.9	1.71	0.1 < p < 0.2	2.64	0.1 < p < 0.2	

Chi-Cuadrado - df = 1

* Estadísticamente significativo.

Sangrado Irregular:

La incidencia de sangrado irregular y goteo fue significativamente menor con el preparado "Beta" que contiene dosis mayores de hormonas. Por otro lado, con la

preparación "Gama" que contiene mucho menor tenor hormonal la incidencia de sangrado irregular no fue del todo inaceptable: 3.8% de ciclos con sangrado irregular, 1.8% de ciclos con goteo y 1.3% de ciclos con amenorrea. Las diferencias observadas no son estadísticamente

Tabla No. 12

ABANDONOS

	"Alfa"		"Beta"		"Gama"		Totales	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Fin del estudio	80	50.0	64	44.1	62	40.5	206	45.0
Razones Médicas	8	5.0	10	6.9	7	4.6	25	5.5
Razones no Médicas	8	5.0	8	5.5	2	1.3	18	3.9
Pérdidas a control	64	40.0	63	43.5	82	53.6	209	45.6
Totales	160	100.0	145	100.0	153	100.0	458	100.00

Cuadrado (6 df) = 9.88

0.1 < p < 0.2

camente significativas para la amenorrea y el goteo (Tabla XI).

Abandonos:

Un gran porcentaje de pacientes se perdió el seguimiento durante el Estudio (Tabla XII). Menos pacientes del Grupo "Gama" completaron los 12 meses protocolarios, pero las diferencias no son estadísticamente significativas. Los porcentajes de continuación, calculado de acuerdo a las técnicas de tablas de vida (15) (Tabla XIII) indican una tendencia de mala aceptabilidad del preparado trifásico, una posible consecuencia de la mayor incidencia de sangrado irregular. Un número muy pequeño de pacientes abandonaron por motivos médicos, (Tabla XIV) y las diferencias entre tratamientos no son estadísticamente significativas.

Síntomas:

La incidencia de pacientes que reportaron síntomas por primera vez durante el tratamiento, excluyendo a las pacientes que reportaban los síntomas antes y durante el tratamiento se muestran en la Tabla XV. Los únicos síntomas con una incidencia significativa fueron cefalea y náuseas. Como se demuestra en la Tabla XVI más pacientes perdieron peso que subieron peso durante el tratamiento, y las diferencias entre tratamientos no fueron estadísticamente significativas. No hubieron variantes en la presión arterial.

COMENTARIOS Y CONCLUSIONES

Todos los preparados estudiados son anticonceptivos eficaces. La incidencia de sangrado inter-menstrual fue mayor con el "Gama" que con el "Beta". Sin embargo, con el "Gama" que contiene 2275 mcg. por ciclo, la incidencia de sangrado inter-menstrual fue mucho menor que con la combinación de 100 mcg. d-norgestrel más 20 mcg. EE (100/20) que contiene 2520 mcg. de hormonas por ciclo, tal como reporta otro estudio. (5).

También la incidencia de sangrado anormal con "Gama" fue menor que con la combinación 150 mcg. D-Norgestrel y 30 mcg. Etilnilestradiol (150/30) que contiene 3780 mcg. de hormona por ciclo, tal como reporta otro

Tabla No. 13

PORCENTAJES DE CONTINUACION
(TABLAS DE VIDA)

Ciclos	"Alfa"		"Beta"		"Gama"	
	pacientes	%	pacientes	%	pacientes	%
01	160	82.5	145	89.7	153	86.3
02	132	78.1	130	82.1	132	75.2
03	125	73.1	119	77.9	115	72.3
04	117	68.7	113	77.4	111	70.6
05	110	64.4	105	69.0	108	66.0
06	103	61.9	100	64.1	101	60.1
07	99	60.0	93	58.6	92	53.6
08	96	56.2	85	53.1	82	49.7
09	90	53.7	77	48.3	76	45.7
10	85	51.8	70	46.2	68	42.3
11	80	49.8	67	44.1	62	40.2
12	72	49.8	59	44.1	54	40.2

Tabla No. 14

ABANDONOS - RAZONES MEDICAS

Alfa (N = 160) Beta (N = 145) Gama (N = 153)

	N	%	N	%	N	%
Disturbios del ciclo	1	12.5	1	10.0	1	14.2
Emesis	1	12.5	—	—	—	—
Cefales	4	50.0	3	30.0	2	28.6
Nerviosismo	1	12.5	2	20.0	2	28.6
Quejas Múltiples	1	12.5	3	30.0	2	28.6
Otros	—	—	1	10.0	—	—
Totales	8	100.0	10	100.0	7	100.0

Entre tratamientos: Cuadros (2df) = 0.88

0.6 < p < 0.7

estudio (3). Estos puntos están resumidos en la Tabla XVII. Aunque estos resultados como controles históricos no son estrictamente comparables, es razonable concluir que una anticoncepción efectiva, con control aceptable del ciclo es posible con dosis tambaleantes de Norgestrel más etinilestradiol, muy por debajo de la ingesta total hormonal de la combinación más baja posible a dosis fija. El control del ciclo es bueno con los dos preparados bifásicos estudiados, pero el posible beneficio de mayor endometrio fisiológicamente obtenido (11), debe ser contrapesado versus la mayor ingesta hormonal de estos regímenes.

RESUMEN

458 mujeres fueron evaluadas durante 3585 ciclos en un estudio controlado randomizado y abierto, diseñado para comparar dos preparados bifásicos y un trifásico a base de Norgestrel/Etinilestradiol. Los tres preparados son anticonceptivos efectivos y no se registraron gestaciones. El control del ciclo fue bueno con los tres, pero la incidencia de sangrado intermenstrual fue mayor con el trifásico. Con este preparado la ingesta hormonal total está bien por debajo de la dosis fija más baja de Norgestrel/Etinilestradiol como preparación combinada (300 mcg. Norgestrel más 30 mcg. EE) en la proporción original 10:1. Se concluye que el tambaleo de dosis hormonales abre la posibilidad de anticoncepción con menor ingesta hormonal de lo que es posible cuando se utiliza un regimen a dosis fija.

Tabla No. 15

PACIENTES QUE REPORTAN SINTOMAS POR PRIMERA VEZ DURANTE EL TRATAMIENTO

Síntomas	"Alfa" (N = 160)		"Beta" (N = 145)		"Gama" (N = 153)	
	N	%	N	%	N	%
Anemia	1	0.6	—	—	—	—
Apetito aumentado	3	1.9	3	2.1	—	—
Apetito disminuído	4	2.5	2	1.4	2	1.3
Mastalgia	2	1.3	3	2.1	—	—
Mareos	7	4.4	4	2.8	7	4.6
Dismenorrea	6	3.8	5	3.4	—	—
Edema premenstrual	1	0.6	—	—	—	—
Síntomas digestivos	2	1.3	1	0.7	2	1.3
Migraña	1	0.6	2	1.4	2	1.3
Cafálea	41	25.6	36	24.8	25	16.3
Náusea	14	8.8	9	6.2	21	13.7
Nerviosismo premenstrual	2	1.3	—	—	—	—
Nerviosismo	4	2.5	14	9.7	4	2.6
Infección vaginal	1	0.6	—	—	—	—
Emesis	3	1.9	2	1.4	2	1.3
Libido disminuído	—	—	6	4.1	1	0.7
Libido aumentado	—	—	2	1.4	—	—
Prurito	—	—	—	—	1	0.7
Calambres	—	—	—	—	1	0.7

Tabla No. 16

CAMBIOS DE PESO

Cambios de Peso	"Alfa"		"Beta"		"Gama"		Totales		
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Aumento de	26	36.6	21	36.2	16	32.0	63	36.2	
Sin cambio	11	15.5	6	10.3	9	18.0	26	14.5	
Disminución	34	47.9	31	53.5	25	50.0	90	50.3	
Totales	71	100.0	58	100.0	50	100.0	179	100.0	
Cuadro entre tratamientos (4df) = 1.55			0.8 < p < 0.9						

Tabla No. 17

"GAMA", "100/20", "150/30"

	BTB (o/o ciclo)	Goteo (o/o ciclo)	d Nrg mcg (por ciclo)	ee-mcg (por ciclo)	Total hormonas mg (por ciclo)
"Gama"	3.8	1.8	1.575	700	2.275
"100/20"	12.4	3.1	2.100	420	2.520
"150/30"	6.7 a 4.9 ⁽¹⁾	3.3 a 2.8 ⁽¹⁾	3.150	630	3.780

(1) La incidencia varía de acuerdo al estado inicial de la paciente "nueva", "cambio de método" o "lactando".

BIBLIOGRAFIA

1. Edgren, R.A.; Peterson, D.C.; Jones, R.C.; Nagra, C.L.; Smith H.; Hughes, G.A. : Biological effects of synthetic gonanes. *Recent. Progr. Horm. Res.* **22**, 305, 1966.
2. Woutersz, T.B.: Three and one-half years' experience with a lowerdose combination oral contraceptive. *J. Reprod. Med.* **16**, 338, 1976.
3. Sartoretto, J.M.; Ortega-Recio, J.C.; Moraes, R.; Navas Filho, F.: Clinical studies with a low dose estrogen-progestogen combination. Unpublished data.
4. Korba, V.D.; Heil, C.G.: Eight years of fertility control with Norgestrel-sthinyil estradiol (Ovral) : an updated clinical review. *Fertil. Steril.* **29**, 973, 1975.
5. Sartoretto, J.N.; Ortega-Recio, J.C.: Avaliacao clinica de uma combinacao estrógeno-progestogénica de baixa dosagem (100 mcg. d Norgestrel e 20 mcg. etinil estradiol). *Rev. Bras. Clin. Terap.* **3**, 399, 1974.
6. Ferrari, A.N.; Meyrelles, J.C.; Sartoretto, J.N. and Soares Filho, A.: The menstrual cycle in women treated with d-Norgestrel 37.5 mcg. in continuous administration. *Int. J. Fertil.* **18**, 133, 1973.
7. Ferrari, A.N.; Russowsky, M. and Sartoretto, J.N.: Avaliacao de d-Norgestrel 30 microgramas na forma de microdose contínua. *A Folha Médica* **70**, 413, 1975.
8. Larrañaga, A.; Winterhaltel, M. and Sartoretto, J.N. Evaluation of d-Norgestrel 1.0 mg as a post-coital contraceptive. *Int. J. Fertil.* **20**, 156, 1975.
9. Souza, J.P.; Soares Filho, A.; Souza, C.L.G.; Rocco, R.; Sartoretto, J.N. and Moraes, R.: Administracao de Norgestrel na fase lútea do ciclo, un novo método contraceptivo. Resultados preliminares de un estudo multicentrico. *J. Bras. Gin.* **80**, 109, 1975.
10. Roland, M.; Leisten, D. and Caruso, L.J. : A regimen for fertility control with a cyclic progestogen. *Obst. Gynec.* **41**, 595, 1973.
11. Brosen, I.A.; Robertson, W.B. and Van Assche, F.A. Assessment of incremental dose regimen of combined oestrogen-progestogen oral contraceptive. *Brit. Med. J.* **4**, 643, 1974.
12. Rozenbaum, H.: A step-up low-dose estrogen-progestogen combination. The Second International Norgestrel Symposium. Excerpta Medica, Amsterdam, 1974. (Pages 101 - 104).
13. Conover, W.J.: Practical nonparametric statistics. New York, John Wiley and Sons, Inc., 1971.
14. Sokal, R.R.; Rohlf, F.J.: Biometry. San Francisco, W.H. Freeman and Co, 1969.
15. Tietze, C. and Lewit, S.: Statistical evaluation of contraceptive methods. *Clin. Obstet. Gynecol.* **17**, 121, 1974.