

NORGESTREL-ETINILESTRADIOL EN LA TERAPIA DEL SANGRAMIENTO
UTERINO ANORMAL

— **Dr. Rafael A. Molina.**

— **Dr. José T. Martínez.**

— **Dr. Carlino Solarte.**

— **Dr. Gerardo E. Fernández.**

Departamento de Obstetricia y Ginecología,
Hospital Chiquinquirá,
Maracaibo, Venezuela.

INTRODUCCION

El cuadro clínico conocido como Metrorragia Disfuncional, es un hallazgo frecuente entre las mujeres que consultan por sangramiento uterino anormal. Siendo en la gran mayoría de los casos consecuencia de la anovulación, su tratamiento lógico es a base de Progesterona o progestágenos; en combinación con pequeñas cantidades de estrógenos. Esta terapéutica es también efectiva en otras formas de metrorragias asociadas a patología pélvica demostrable, que responden como si fueran puramente disfuncionales. A tal respecto, hay abundantes publicaciones sobre el empleo de los nuevos progestágenos a dosis altas^{2, 3, 5-7}.

El Norgestrel es un progestágeno sintético relacionado químicamente con la Noretisterona de la cual difiere por tener un radical etilo angular sobre el carbono 13; es una mezcla racémica de la cual se sabe que sólo el d-Norgestrel es biológicamente activo¹. Siendo una sustancia de potente actividad progestacional y antiestrogénica, la hemos ensayado junto con el Etinilestradiol, en el tratamiento de algunas formas anormales de sangramiento uterino.

Greenblatt y colaboradores² han reportado el uso de esta combinación en el tratamiento de hemorragias disfuncionales, utilizando dosis de Norgestrel que oscilan entre 10 y 30 mg, diarios. Nuestra comunicación se refiere a resultados obtenidos empleando dosis mucho más bajas, del orden de 0.5 a 1 mg, por día.

MATERIAL Y METODO

Ochenta pacientes que consultaron por metrorragia fueron tratadas con Norgestrel-Etinilestradiol. Se descartaron las pacientes

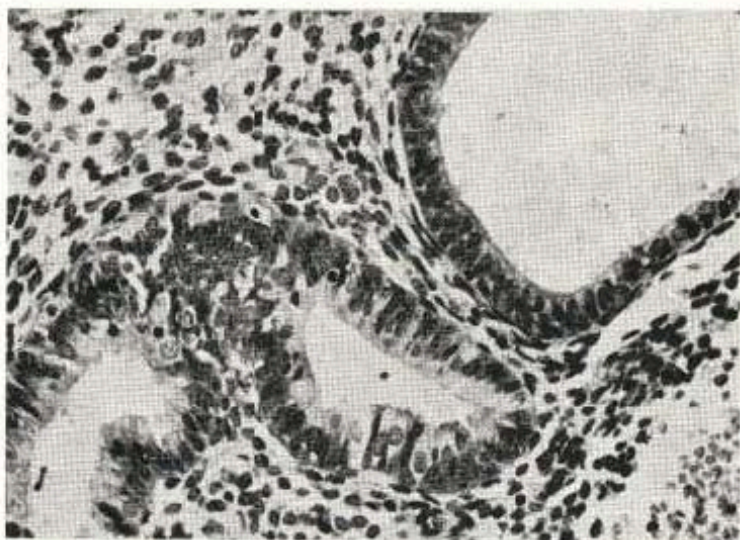


Fig. 1. Hiperplasia glánduloquistica antes del tratamiento.

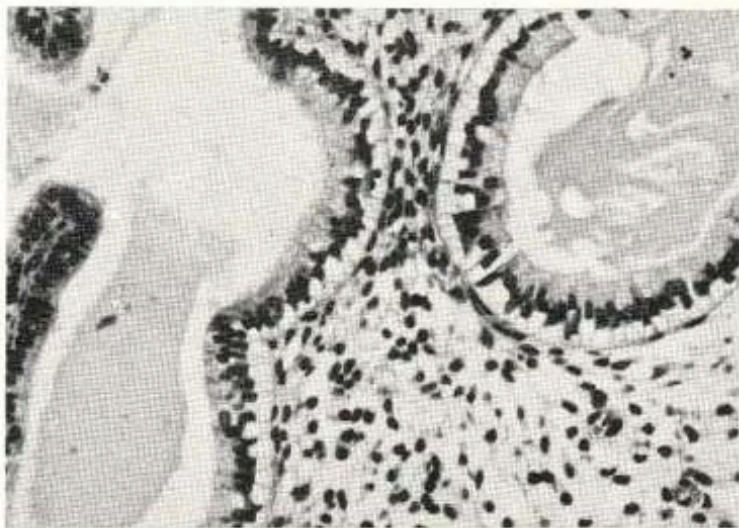


Fig. 2. El mismo caso de la Fig. 1, mostrando endometrio secretor correspondiente al octavo día de tratamiento.

que presentaban hemorragia debida a patologia cervical u obstétrica. Las enfermas consultaron al Servicio Gineco-Obstétrico del Hospital Chiquinquirá o a las consultas privadas de los autores. Hubo 48 pacientes hospitalarias y 32 de consulta privada. El estudio comprende enfermas de 12 a 50 años de edad.

Todas las pacientes fueron tratadas durante un episodio de sangramiento. Veintitrés de ellas tenían menos de 10 días sangrando; 39 sangraban entre 10 y 30 días; y 18 lo hacían por más de un mes.

Una vez establecido el diagnóstico clínico, se practicó biopsia de endometrio con cánula de Novak, y se instaló tratamiento con las drogas citadas. Las pacientes fueron instruidas a observar cuánto tiempo después de la ingestión de la primera dosis cesaba la hemorragia; y volver a consulta entre 7 y 10 días después de iniciado el tratamiento, para tomar biopsia endometrial de control. Posteriormente se tomaron datos sobre el tipo de sangramiento de supresión.

Se tomaron en total 78 biopsias antes del tratamiento y 57 durante el mismo. Los resultados de las biopsias previas al tratamiento y de los factores patológicos asociados a la hemorragia pueden verse en los Cuadros I y II. En dos casos no se tomaron

Nº de casos

Endometritis crónica	27
Utero agrandado y/o nodular	20
Terapia hormonal previa	14
Aborto o parto reciente	8
Anticonceptivo de Lippes	4
Tumoración ovárica	4*
Síndrome de Stein-Leventhal	1

* Corresponden a 2 quistes funcionales, 1 teratoma quístico benigno y a 1 quiste endometriótico.

Cuadro I. Factores asociados a la metrorragia.

biopsias debido a virginidad; uno corresponde a una paciente diagnosticada como Síndrome de Stein-Leventhal, y el otro a una niña de 12 años con sangrado disfuncional de 17 días de duración.

Nº de casos

Hiperplásico	48
Proliferativo	16
Secretor regular	5
Secretor con maduración irregular	5
Decidua	4
No se tomó biopsia	2
	<hr/>
	80
Con endometritis crónica	27

Nota: A los casos que presentaban decidua, no se les practicaba biopsia de control.

Cuadro II. Aspecto del endometrio antes del tratamiento.

En los casos de control satisfactorio del sangramiento, no se hicieron otros estudios especiales. Si fallaba la terapia se practicaba curetaje uterino y posteriormente histerografía. Dos pacientes fueron operadas por presentar tumoraciones ováricas; otras dos, que tenían quistes funcionales de ovario, fueron tratadas médicamente.

Se utilizó la preparación comercial que contiene 0.5 mg. de Norgestrel y 50 microgramos de Etinilestradiol por tableta (OVRAL, del Laboratorio Wyeth), según dos esquemas de tratamiento. El **esquema A** comprendía dos tabletas al día, durante las primeras 48 horas, y luego una diaria hasta completar 21 tabletas. El **esquema B** comprendía 2 tabletas diarias durante 10 días, esperar el sangramiento de supresión y, de acuerdo al resultado, suspender la terapia o reiniciarla al quinto día del nuevo ciclo con una tableta diaria por 21 días. Las 37 pacientes tratadas según el esquema A recibieron un solo curso de terapia; mientras que las 43 tratadas según el esquema B, tomaron la medicación por variables períodos de tiempo; sumando en total 93 ciclos.

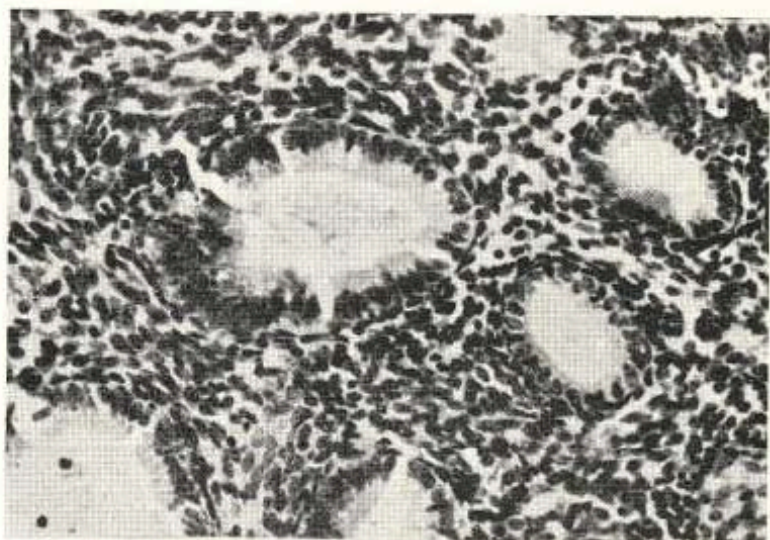


Fig. 3. Endometrio hiperplásico.

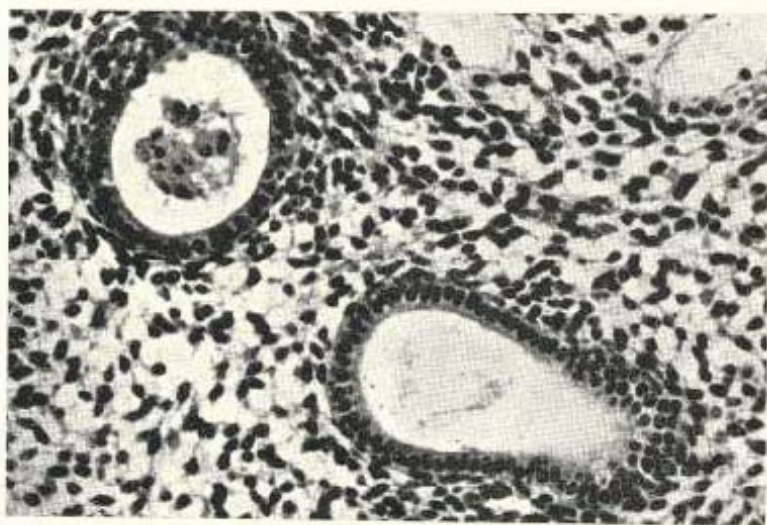


Fig. 4. Efecto terapéutico sobre el caso de la Fig. 3, mostrando glándulas hipoactivas y leve reacción pseudodecidual.

RESULTADOS

Detención de la hemorragia.

En 57 de los 80 casos (71.2%), se observó cese de la hemorragia dentro de las primeras 24 horas de tratamiento. Diez y ocho pacientes refirieron detención de la hemorragia entre 24 y 48 horas (22.5%); y 3 (3.7%), después de 48 horas. En dos casos (2.5%) fracasó la terapéutica para controlar el sangramiento.

Sangramiento de supresión.

Analizaremos primero los resultados del primer sangrado de supresión. En 67 casos (83.7%) se observó sangrado del tipo de la menstruación normal; en diez casos (12.5%), el sangramiento fue reportado como abundante; y en dos (2.5%), como escaso. En uno de los casos de falla terapéutica, se efectuó curetaje ute-

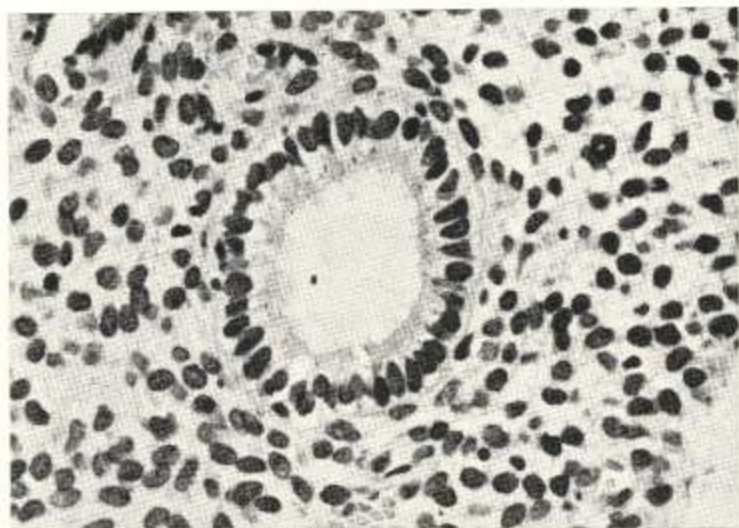


Fig. 5. Glándula en reposo funcional, efecto de la medicación progestágena.

rino antes del sangrado de supresión. La división de los resultados entre los casos tratados por los esquemas A y B puede verse en el Cuadro III.

	Casos	%
Grupo A		
En cantidad normal	35	94.6
Abundante	2	5.4
Grupo B *		
Normal	32	74.4
Abundante	8	18.6
Escaso	2	4.6
Total		
Normal	67	83.7
Abundante	10	12.5
Escaso	2	2.5

* En este grupo se encuentra la paciente sometida a curetaje por falla de la terapia.

Cuadro III. Resultados del primer sangramiento de supresión.

Tomando en cuenta los 130 cursos de terapia en total, observamos que 116 (89.2%), produjeron un sangramiento referido como normal; doce (9.2%), sangrado abundante; y dos (1.5%), escasa pérdida sanguínea.

Hemorragia durante el tratamiento.

Excluyendo las dos pacientes ya citadas, en quienes no se logró controlar la hemorragia, tres casos (3.7%) sangraron mientras tomaban la medicación. En dos casos se trató de sangramiento muy escaso, que cedió en menos de 24 horas aunque la dosis no fue aumentada. El tercer caso fue de abundante hemorragia durante el segundo curso de terapia, por lo cual fue necesario practicar curetaje uterino.

Efectos secundarios.

Diez pacientes se quejaron de náuseas o vómitos; ocho eran del grupo A y dos del grupo B. Dos pacientes del grupo A acu-

saron nerviosismo y palpitaciones. En ningún caso hubo abandono del tratamiento por efectos secundarios.

Histología endometrial.

La mayoría de los resultados de biopsia endometrial de control correspondieron a endometrios secretorios; comparables al endometrio secretor temprano del ciclo normal (37 casos). Hubo siete casos de endometrio proliferativo; y doce casos mostraron la disparidad de maduración entre el estroma y los túbulos glandulares conocida como "efecto progestágeno", con glándulas hipoadivas o en reposo funcional y estroma con reacción pseudodecidual. Una de las biopsias de control mostró severa hiperplasia endometrial, sin ningún efecto aparente debido a la medicación; dicha biopsia corresponde a uno de los casos de fracaso terapéutico.

COMENTARIOS

La combinación Norgestrel-Etinilestradiol mostró ser efectiva en lo que respecta a detención del sangramiento anormal; obteniéndose efectos clínicos comparables a los observados durante el uso de otros progestágenos a dosis mucho más elevadas. Sumando los casos en los que la hemorragia fue detenida en menos de 48 horas de tratamiento, nuestros resultados pueden clasificarse como buenos en el 93.7% de los casos. Es importante notar que sometimos a estudio un grupo no homogéneo, excluyendo solamente las metrorragias de causa cervical u obstétrica; siendo posible pensar que de escogerse un grupo de pacientes con hemorragia disfuncional pura, los resultados deben ser superiores.

Hubo sólo dos pacientes en quienes no se logró detener la hemorragia. Una, presentaba hiperplasia endometrial severa, y la segunda, hiperplasia y endometritis crónica. Esta última tenía un anticonceptivo intrauterino de Lippes; y, a pesar de que el sangramiento no cesó, mejoró notablemente, presentando después un sangramiento de supresión reportado como normal. No hubo lesiones detectables a la histerografía en estas dos pacientes.

Revisando los resultados del primer sangramiento de supresión bajo la acción de la mezcla esteroidea, observamos que el

grupo tratado siguiendo el esquema A, dio un porcentaje mayor de sangramiento de tipo normal. Sin embargo, creemos que esta disparidad es difícil de interpretar, puesto que hay alguna diferencia entre los dos grupos; pudiendo estar influidos los resultados por el tipo de paciente a quienes se aplicaron los dos esquemas de terapia. Las 37 pacientes del esquema A comprenden 32 de consulta privada y sólo 5 de consulta hospitalaria; mientras que las 43 del grupo B pertenecen todas a consulta hospitalaria. Entre el grupo de pacientes privados y el del hospital, hay una apreciable diferencia en la patología asociada. Así, de los 23 casos con útero agrandado y/o nodular, 18 son del grupo hospitalario; y de los 27 casos con endometritis crónica, 16 pertenecen a este grupo. La mayor proporción de hemorragias disfuncionales puras entre las pacientes de consulta privada, puede haber contribuido a los mejores resultados del grupo A.

Las pacientes que sangraron durante el tratamiento fueron tratadas según el esquema B. Aquí también la patología asociada podría desempeñar cierto papel. Los tres casos mostraban en la biopsia, signos de endometritis crónica; muy acentuados en la paciente que sangró durante el segundo curso de terapia. Las histerografías de estos casos no mostraron lesiones. Según nuestra experiencia, los casos de endometritis crónica son más difíciles de controlar; tienen mayor incidencia de sangrado intraterapéutico cuando se tratan con combinaciones progestágeno-estrógeno, y requieren con más frecuencia curetaje uterino (datos sin publicar).

Creemos de interés comentar algunos detalles de las biopsias endometriales de control, entre las cuales se reportó endometrio proliferativo en 7 ocasiones. Es poco común encontrar endometrio proliferativo en el séptimo u octavo día bajo tratamiento con los anticonceptivos orales llamados de "terapia combinada". Nuestros hallazgos podrían explicarse porque en el caso de sangramiento disfuncional, el medicamento tiene que actuar sobre un endometrio hiperplásico o persistentemente proliferativo; mientras que la mayoría de los estudios de morfología endometrial bajo la acción de este tipo de drogas, se refieren a pacientes que las toman desde el quinto día del ciclo como contraceptivo. Otra explicación podría invocar el bajo nivel de la dosis de Norgestrel.

De todas maneras, los endometrios proliferativos obtenidos mostraron disminución de la actividad mitótica y de la pseudoestratificación de los túbulos glandulares, comparados con las biopsias anteriores. La escasez de biopsias con reacción predecidual quizás se deba a la baja dosis de progestágeno o al poco tiempo de acción del medicamento al momento de tomarse la biopsia. Sin embargo, esto se observó en proporción mayor a la reportada por Ober⁴, quien afirma que menos del 10% de los casos tratados con Norgestrel a la dosis de 0.5 mg. al día, muestra reacción predecidual débil. Probablemente nuestra mayor proporción de reacción predecidual se deba a que la dosis inicial es el doble de la utilizada por Ober.

RESUMEN

Se estudia la acción de la combinación Norgestrel-Ethinilestradiol, en 80 casos de sangramiento uterino anormal, incluyendo hemorragias disfuncionales y hemorragias asociadas a endometritis crónica, fibromiomas uterinos, anticonceptivo de Lippes y tumoraciones ováricas. Se obtuvieron resultados satisfactorios en el 93.7% de los casos. Se reportan los cambios observados en la morfología endometrial. Se concluye que tales medicamentos son efectivos en el control de metrorragias asociadas a las condiciones ya descritas, principalmente de las hemorragias disfuncionales.

SUMMARY

Low dosage of Norgestrel and Ethynilestradiol was used in combination in order to arrest bleeding in 80 patients; including cases of dysfunctional uterine bleeding, and bleeding associated with chronic endometritis, fibroids, intrauterine contraceptive devices and ovarian tumors. Bleeding was stopped within the first 24 hours of treatment in 57 cases (71.2%), and between 24 and 48 hours in 18 cases (22.5%). The results of withdrawal bleeding are discussed. The endometrial morphology before and after therapy is presented. It is concluded that the Norgestrel-Ethinilestradiol combination is useful and might have an indication in the above mentioned conditions.

AGRADECIMIENTO

A los Sres. Carmelo Criollo y Pedro Luis Criollo, del Laboratorio Wyeth, por suministrarnos los medicamentos utilizados en este estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1 — EDGREN, R.; PETERSON, D.; JONES, R.; NAGRA, C.; SMITH, H.; HUGHES, G. "Biological effects of synthetic gonades". *Recent Progress in Hormone Research*. 22: 305, 1966.
 - 2 — FERIN, J. "Artificial progestogens and functional uterine hemorrhage". *Gynec. Prat.* 16: 139. 1965.
 - 3 — GREENBLATT, R.; JUNGCK, E.; PUEBLA, R. "A new progestogen: The 18-homologue of Norethisterone". *Clin. Pharm. Therap.* 7: 490, 1966.
 - 4 — OBER, W. "Synthetic Progestogen-Oestrogen preparations and endometrial morphology". *J. Clin. Path.* 19: 138. 1966.
 - 5 — RUBIO, B. "Experience with 6-chloro-6-dehydro-17-alfa acetoxo progesterone in dysfunctional bleeding and luteal phase deficiency". *Internat. J. Fertil.* 10: 379. 1965.
 - 6 — TAYMOR, M.; STURGIS, S. "Clinical and laboratory effects of Nortestosterone: 1. Management of anovulatory dysfunctional bleeding". *Amer. J. Obst. Gynec.* 79: 316. 1960.
 - 7 — TAYMOR, M.; STURGIS, S. "Synthetic progestogens in management of dysfunctional uterine bleeding". *Obst. Gynec.* 17: 751. 1961.
-

"En nuestro medio aún no se ha difundido la noticia de que la ciencia se está convirtiendo en el núcleo de la cultura moderna; ni suele estimarse que para filosofar con sentido, rigor y fruto en pleno siglo XX, sea necesario estar al corriente de las grandes conquistas y de los grandes problemas de la ciencia, así como adoptar una actitud científica ante los problemas filosóficos".

Mario Bunge

"La Ciencia, Su Método y su Filosofía".