

Enantato de noretisterona (EN-NET): modificaciones lipídicas en mujeres normopeso y obesas después de un año de tratamiento

Por los Dres.:

MANUEL LICEA PUIG y MARIA N. DIAZ MENDEZ* y los Lies.:

JOSE M. LAGOMASINO y ENRIQUE J. EZCURRA**

Licea Puig, M. y otros. *Enantato de noretisterona (EN-NET): modificaciones lipídicas en mujeres normopeso y obesas después de un año de tratamiento*. Rev Cub Med 22: 4, 1983.

Se estudiaron 42 mujeres sanas, 28 normopeso y 14 obesas, en edades comprendidas entre 21 y 40 años. Todas recibieron tratamiento contraceptivo con enantato de noretisterona en dosis de 200 mg por vía intramuscular cada dos meses por un período de un año. Se les realizó determinación de colesterol, triglicéridos, LDL colesterol y HDL colesterol, antes de iniciar el tratamiento y a los 4.8 y 12 meses, se comprobó como única alteración del metabolismo lipídico una disminución de los niveles de HDL colesterol al cabo de un año de tratamiento, independiente del peso corporal. Se considero que el factor obesidad no explica por sí solo este hallazgo y que deben buscarse otras causas patogénicas. Este estudio permite señalar que este preparado no debe ser utilizado en mujeres que presenten factores de riesgo vascular, por su efecto adverso sobre los niveles de HDL colesterol.

INTRODUCCION

Se describen en mujeres normales que utilizan contraceptivos orales combinados (COC) alteraciones del metabolismo lipídico e hidrocarbonado, las que incluyen tolerancia disminuida a la glucosa, aumento de los triglicéridos (TG), colesterol, y de las lipoproteínas de baja (LDL colesterol) y alta densidad (HDL colesterol).^{1,8}

Entre las hipótesis planteadas para explicar estas alteraciones, se menciona que el componente estrogénico de los COC condiciona una elevación de los niveles de insulina plasmática, lo que trae por consecuencia una elevación de los TG, pero por el contrario,

los progestágenos, en particular los derivados de la 19-noretisterona, contrarrestarían el ascenso de los TG provocado por los estrógenos.^{4,5}

En concordancia con estos resultados, hay autores que plantean que el uso aislado de progestágenos no producen modificaciones importantes sobre el metabolismo lipídico, hidrocarbonado y sobre la coagulación.^{6,7}

Todo ello nos ha motivado a estudiar el efecto del enantato de noretisterona (EN-NET) sobre los lípidos sanguíneos en un grupo de mujeres normopeso y obesas, después de un año de tratamiento.

MATERIAL Y METODOS

Estudiamos un total de 42 mujeres, 28 normopeso y 14 obesas (más del 20% de sobrepeso corporal), en edades comprendidas entre 21 y 40 años. Todas recibieron tratamiento con contraceptivo con 200 mg por vía intramuscular de EN-NET cada dos meses durante un período de un año. Ninguna tenía antecedentes de: enfermedad renal, hepática, diabetes mellitus, enfermedad tromboembólica, hiperlipoproteinemia u otras endocrinopatías.

En todas se realizó examen de colesterol total,⁸ TG,⁹ LDL-colesterol¹⁰ y HDL-colesterol,¹¹ antes de iniciar el tratamiento y a los 4, 8 y 12 meses, respectivamente.

Fueron utilizados los siguientes estadígrafos para el análisis de los resultados: prueba t de Student de muestras apareadas; se consideró significativo una $p < 0,05$, con los grados correspondientes de libertad en cada caso.

RESULTADOS

Fueron estudiadas 32 mujeres, de las cuales 28 tenían un peso normal y el resto eran obesas.

En el grupo de las normopeso se comprobaron valores iniciales de colesterol, TG, LDL-colesterol dentro del rango normal en el estudio basal, y a los 4, 8 y 12 meses de tratamiento. Observamos una disminución significativa ($p < 0,05$) de los niveles de HDL-colesterol en todas las muestras durante el tratamiento (cuadro I).

En las pacientes obesas, todos los indicadores lipídicos estuvieron dentro de los límites normales, tanto en el estudio basal, como en los evolutivos, a excepción de HDL-colesterol que parte en el estudio basal de $x 45,8 \pm 8,9$ mg/dl sin sufrir modificaciones a los 4 y 8 meses de tratamiento y sí a los 12 meses en que se comprobó una disminución significativa ($p < 0,05$) hasta valores de $x 39,8 \pm 6,9$ mg/dl (cuadro II).

COMENTARIOS

Se ha informado que la utilización de progestágenos en mujeres que presentan hiperlipoproteinemia familiar tipo V, III y IV disminuye los niveles de TG.¹²

CUADRO I

MODIFICACIONES LIPIDICAS EN MUJERES NORMOPESO (n = 28) DESPUES DE UN AÑO DE TRATAMIENTO CON ENANTATO DE NORETISTERONA

Estudio lipídico (mg/dl)	Basal		4 meses		8 meses		12 meses	
	\bar{x}	DS	\bar{x}	DS	\bar{x}	DS	\bar{x}	DS
Colesterol	177,5	31,4	169,7	29,8	168,5	28,1	175,6	26,7
Triglicéridos	76,7	24,0	67,2	13,9	72,2	24,2	81,4	28,3
HDL-colesterol	48,8	10,9	38,0*	9,4	39,3*	10,0	40,6*	9,1
LDL-colesterol	113,0	28,6	118,2	29,7	114,6	27,0	118,9	27,2

* $p < 0,05$.

CUADRO II

MODIFICACIONES LIPIDICAS EN MUJERES OBESAS (n = 14) DESPUES DE UN AÑO DE TRATAMIENTO CON ENANTATO DE NORETISTERONA

Estudio lipídico (mg/dl)	Basal		4 meses		8 meses		12 meses	
	\bar{x}	DS	\bar{x}	DS	\bar{x}	DS	\bar{x}	DS
Colesterol	188,7	29,9	187,2	17,8	189,7	20,5	183,6	24,2
Triglicéridos	91,7	20,8	93,6	31,3	85,2	26,9	85,1	29,2
HDL-colesterol	45,8	8,9	40,8	9,1	41,2	7,6	39,8*	6,9
LDL-colesterol	123,8	27,5	127,6	21,5	131,5	20,1	126,7	18,8

* $p < 0,05$.

Otros autores han hallado una disminución significativa de los niveles de colesterol después de instituir tratamiento con EN-NET, aunque los mismos han retornado a valores normales a los tres meses de evolución.¹®

En un estudio realizado en nuestra institución, *Andino*¹⁴ no observó modificaciones significativas del colesterol, pero sí de los TG, en un grupo de mujeres tratadas con EN-NET.

Se acepta en el momento actual que la disminución plasmática de HDL colesterol, constituye un factor de riesgo vascular, en particular para los fenómenos de tipo tromboembólico.^{3,15,16} *Kremer et al.*¹⁷ describieron una disminución, del HDL colesterol en 23 mujeres que recibieron tratamiento con medroxiprogesterona por un período de un

año. En cambio, otros autores no informan alteraciones en el metabolismo lipídico con este inyectable.^{18,19}

El análisis de nuestros resultados nos permite sugerir que, independientemente del peso corporal de las usuarias, la utilización del EN-NET no ocasiona modificaciones importantes en los niveles plasmáticos de colesterol, TG y LDL colesterol, al menos durante un año de tratamiento.

En cambio, sí encontramos disminución del HDL colesterol, tanto en las mujeres normopeso, como en las obesas, aunque debe destacarse que en este último grupo, esta alteración aparece al cabo de un año de tratamiento con EN-NET. El hecho de presentarse esta alteración en mujeres normopeso, nos hace plantear que la obesidad no explica por sí misma estos hallazgos lo que nos obliga a buscar otros factores patogénicos, como por ejemplo un aumento en la síntesis de apoproteínas, entre otros.

Al analizar estos resultados, opinamos que el tratamiento con este preparado, a pesar de no producir modificaciones importantes en los niveles de colesterol, TG y LDL colesterol, no debe ser utilizado en mujeres que presentan otros factores de riesgo vascular, por su efecto adverso sobre los niveles de HDL colesterol.

SUMMARY

Ucea Puig, M. et al. *Norethisterone oenanthate (NET-EN): lipidie modifications in normo- weight and obese women after one year treatment.* Rev Cub Med 22: 4, 1983.

Forty two healthy women, 28 normoweight and 14 obesas, aged between 21 and 40 years were studied. All of them had contraceptive treatment with norethisterone oenanthate at a 200 mg intramuscular dose, each two months, for a one-year period. Determination for cholesterol, triglycerids, LDL-cholesterol and HDL-cholesterol was performed before starting treatment, and at 4, 8, and 12 months; decreased HDL-cholesterol levels, independently of body weight, was verified as a single alteration of lipidie metabolism after one year treatment. It was considered that obesity factor alone does not explained this finding, so a searching for other pathogenic causes must be carried out. This study allows to outline this drug must be not used in women showing vascular risk factors because of its nocive effect on HDL-cholesterol levels.

RÉSUMÉ

Licea Puig, M. et al. *Enanthate de noréthlsthérone (EN-NET): modifications lipidiques chez des femmes à poids normal et obèses au bout d'un an de traitement.* Rev Cub Med 22:4 ;1983.

L étude a porté sur 42 femmes saines, dont 28 à poids normal et 14 obèses, âgées 21 et 40 ans. Toutes les patientes ont reçu un traitement contraceptif par énanthate de noré- thistéronne en doses de 200 mg par voie intramusculaire tous les deux mois, pendant une période d un an. Lon fait le dosage du cholestérol, des triglycérides, du LDL-choles- térol et de l HDL-cholestérol, avant de commencer le traitement et le 4e, 8e et 12e mois; la seule altération du métabolisme lipidique constatée a été une diminution des taux d HDL-cholestérol au bout d un an de traitement, indépendamment du poids corporel. Lon considère donc que le facteur obésité n'explique pas, par luimême, cette trouvaille; aussi faut-il chercher d autres causes pathogéniques. Cette étude permet de signaler que ce médicament ne doit pas être utilisé chez des femmes présentant des facteurs de risque vasculaire, étant donné son effet négatif sur les taux d' HDL-cholestérol.

BIBLIOGRAFIA

1. *Wynn, V. et al.*: Some effects of oral contraceptives on serum lipid and lipoprotein levels. *Lancet* 1: 291, 1966.
2. *Wynn, V. et al.*: Fasting serum triglyceride, cholesterol and lipoprotein levels during oral contraceptive therapy. *Lancet* 2: 756, 1969.
3. *Wynn, V. et al.*: Some effects of oral contraceptives on carbohydrate metabolism. *Lancet* 2: 761, 1969.
4. *Larsson-Cohn, V. et al.*: Effects of combined and low-dose gestagen oral contraceptives on plasma lipids, including individual phospholipids. *Acta Endocrinol* 63: 717, 1970.
5. *Larsson-Cohn, U. et al.*: Effects of some ethinyloestradiolnorgestrel combination on lipid metabolism. *Workshop on Fertility Control* 31: 58, 1980.
6. *Engelberg, H.; S. J. Glass*: Influence of physiologic doses of sex steroid hormones on serum lipids and lipoproteins in human. *Metabolism* 4: 298, 1969.
7. *Goldman, J. A. et al.*: Effects of progesterone on glucose tolerance in women. *Isr J Med Sci* 4: 878, 1968.
8. Determinación enzimática por autoanalizador Technicon MT-II, basado en el método de Klose, S. et al. *Clin Chem* 21: 942, 1975.
9. Determinación enzimática por autoanalizador Technicon MT-II basado en el método de Buccolo, G.; H. David. *Clin Chem* 19: 465, 1973.
10. *Friedewald, W. T. et al.*: Estimation of concentration of lowdensity lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 18: 499, 1972.
11. *López-Virella, M. F. et al.*: Cholesterol determination in highdensity lipoproteins separated by three different methods. *Clin Chem* 23: 882, 1977.
12. *Glveck, C. J. et al.*: Norethindrone acetate, post-heparin lipolytic activity and plasma tryglycerides in familial type I, III, IV and V hyperlipoproteinemia. *Studies in 26 patients and 5 normal persons. Ann Intern Med* 75: 345, 1971.
13. *Virutamase, P. et al.*: A clinical and metabolic study of norethisterone oenanthate in Thai women. *Contraception* 22: 397, 1980.
14. *Andino, N.*: Estudio clínico de dos compuestos contraceptivos: enantato de noretis-terona (NEN) y acetato de noretisterona (NET). Trabajo presentado en la Jornada Interna de Temas Terminados del INEM, La Habana, 1981.
15. *Meade, T. W.*: Oral contraceptives: Progestagens and thrombosis. *Workshop of Fertility Control* 31: 39, 1980.
16. *Bagget, B.; H. A. Nash*: Effects of contraceptive steroide on serum lipoproteins and cardiovascular disease scrutinized at workshop in Bethesda. *Contraception* 21: 115, 1980.
17. *Kremer, J. et al.*: Serum high density dipoprotein cholesterol levels In women using a contraceptive Injection of depot-medroxy progesterone acetate. *Contraception* 22: 359, 1980.
18. *Dhall, K. et al.*: Short-term effects of norethisterone cenanthate and medroxyprogesterone acetate on glucose, insulin growth hormone and lipids. *Fértil Steril*, 28: 156, 1977.

19. *Amatayakul, K. et al.*: Effects of medroxyprogesterone acetate on serum lipids protein, glucose tolerance and liver function in Thai women. *Contraception* 21: 283, 1980.

Recibido: 5 de febrero de 1980.
Aprobado: 5 de febrero de 1982.

Dr. *Manuel Ucea Pulg* Instituto Nacional de
Endocrinología y Metabolismo, hospital
"Comandante Manuel Fajardo", Zapata y C.
Vedado.
Ciudad de La Habana.

H O S P I T A L NACIONAL "ENRIQUE CABRERA"

Linfadenopatía angioinmunoblástica: Estudio de dos pacientes

Por los Dres.:

ISIDORO CIOCKLER BAROUH*, JORGE SAINZ BALLESTEROS**,
ALMA TORRES SILVA**, ESTER MIRANDA ESPINOSA***,
ELMA RODRIGUEZ ALVAREZ**** y OSCAR ALONSO CHIL*****

Ciockler Barouh, I. y otros. *Linfadenopatía angioinmunoblástica: Estudio de dos pacientes*. *Rev Cub Med* 22: 4, 1983.

Se estudian dos pacientes que presentan linfadenitis angioinmunoblástica (LAI), trastorno linfoproliferativo recientemente descrito y que con frecuencia se asocia con disproteinemia inespecífica. Se revisan brevemente los aspectos de diagnóstico: clínicos, fisiopatológicos y evolutivos de dicha afección, señalándose la edad precoz de presentación, en nuestros dos pacientes, así como la posible relación con la terapéutica anticonvulsivante en uno de ellos y la evolución benigna de ambos casos.

INTRODUCCION

*Lukes y Tindle*¹ describieron recientemente con el nombre de linfadenopatía angioinmunoblástica (LAI) una nueva enfermedad linfoproliferativa

Especialista de I grado en medicina Interna. Jefe de sala del hospital nacional "Enrique Cabrera".

Especialista de I grado en anatomía patológica. Hospital nacional "Enrique Cabrera".

Especialista de I grado en medicina interna. Hospital nacional "Enrique Cabrera".

Residente de tercer año en medicina interna. Hospital nacional "Enrique Cabrera".

Profesor titular de Medicina Interna y jefe de servicio de medicina interna del hospital nacional "Enrique Cabrera".