

11204
3

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

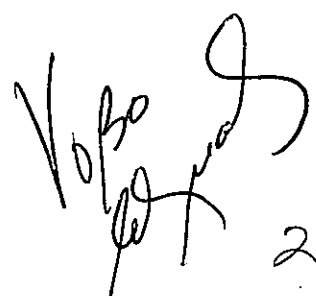
12 MESES DE EXPERIENCIA CLINICA CON EL USO
DE SISTEMAS LIBERADORES DE PROGESTERONA

294468

TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA
EN BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION HUMANA..

M. C. JOSE ROMAN GAITAN MANUEL.

MEXICO ,, D. F.


2001



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A TODOS MIS SERES QUERIDOS.

AL DR. CARLOS GUAL.

JEFE DE LA DIVISION DE INVESTIGACION Y DEL DE-
PARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGIA Y BIOLOGIA DE
LA REPRODUCCION HUMANA DEL INSTITUTO NACIO-
NAL DE LA NUTRICION.

CON MI AGRADECIMIENTO POR SU VALIOSA DIREC-
CION EN LA REALIZACION DE ESTE TRABAJO.

A LA FUNDACION FORD.

CON AGRADECIMIENTO POR LA BECA QUE HIZO
POSIBLE MI ESPECIALIZACION.

C O N T E N I D O .

- I.- INTRODUCCION
- II.- MATERIAL Y METODOS
- III.- RESULTADOS
- IV.- DISCUSION Y COMENTARIOS
- V.- RESUMEN
- VI.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

I N T R O D U C C I O N

1.- El Vehículo.

En los programas de planificación familiar y en la práctica clínica de todo el mundo, se han utilizado los dispositivos intrauterinos con éxito variable, en los últimos 12 años.

En términos generales, se considera al DIU, como el que más cerca está del método anticonceptivo ideal. Aún cuando requiere de un procedimiento clínico relativamente esmerado, el DIU normalmente necesita de una sola inserción, rara vez causa peligros sistémicos, no está relacionado con el coito y proporciona una protección eficaz a largo plazo contra el embarazo

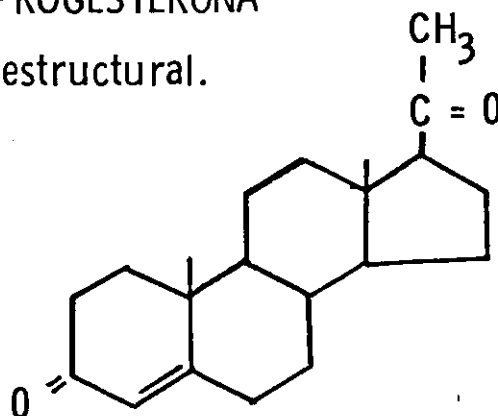
(1) En virtud de lo anterior, se enfocó la investigación internacional al mejoramiento del DIU, reduciendo la incidencia de los tres problemas mas importantes en su falla: 1) técnicas mejoradas y entrenamiento para la inserción. 2) tamaño y configuración óptimas del dispositivo y su aplicador y 3) adición de sustancias bioactivas para reforzar el efecto anticonceptivo o reducir la hemorragia y el dolor. Se ha logrado un avance considerable en la primera área, sin objeción es el hecho de que, una técnica de inserción, más un entrenamiento meticuloso han reducido a niveles de cero la incidencia de perforación o infección. En la segunda área una amplia variedad de nuevos dispositivos fueron construídos de plástico sintético, caucho, acero, caucho-silicona etc., con una alta

incidencia de trastornos colaterales, hasta que los estudios anatómo-fisiológicos de Davis e Israel en 1965 (2) y los de Tatum y Zipper en 1967 (3) sobre la motilidad, conformación y capacidad de la cavidad uterina, condujeron a diseñar un dispositivo en forma de "T" el cual toma fácilmente la forma y tamaño de la cavidad uterina, causando un mínimo de distensión y compresión endometrial (4), lo que redundaba en baja incidencia de expulsión debido a dos hechos principales: Primero, la "T" adopta muy bien la forma de la cavidad uterina y el miometrio se somete a mínima distorsión. Segundo, el desplazamiento y rotación de la "T" dentro de la cavidad uterina es evitado por los tres puntos de contacto entre el DIU y las paredes que lo contienen. Sin embargo, la baja incidencia en trastornos colaterales se acompañó de una baja efectividad anticonceptiva. Así, aunque la "T" fué muy bien tolerada por el útero, era inaceptable como anticonceptivo cuando se usaba sola, pero poseía características que sugerían que podría servir durante largo tiempo como un eficiente portador o vehículo liberador, de algún agente anticonceptivo dentro de la cavidad endometrial.

2.- LA SUBSTANCIA BIOACTIVA:

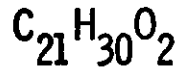
PROGESTERONA

A) Fórmula estructural.



4-Pregnen-3,20-diona

B) Fórmula empírica:



C) Peso molecular:

314.4

D) Apariencia:

La progesterona es un polvo blanco cristalino, sin olor y estable al aire.

E) Punto de fusión:

La progesterona funde entre 126-131°C

F) Espectro ultravioleta:

La progesterona tiene una λ máxima a 248 m μ (en sol. salina)

G) Solubilidad:

La progesterona es prácticamente insoluble en agua (4.2×10^{-5} M/l)

Efectos biológicos de la progesterona sobre el útero.

El efecto principal de la progesterona sobre el aparato reproductivo femenino es el de crecimiento y diferenciación. En el útero, la progesterona:

- 1.- Refuerza la estimulación estrogénica en crecimiento uterino, especialmente del endometrio.
- 2.- Causa diferenciación del endometrio, preparandolo para la implantación del blastocisto (endometrio secretor)
- 3.- Disminuye la contractilidad uterina, la cual puede estar referida a un incremento intracelular de Na⁺ y K⁺ y/o a una disminución de la sensibilidad a la oxitocina.

Durante la fase lútea del ciclo menstrual, estrógenos y grandes cantidades de progesterona son secretados por el cuerpo lúteo, condicionando que las glándulas endometriales se hagan mas tortuosas y produzcan secreción mucosa con un alto contenido de glicógeno. La progesterona causa agrandamiento de las células y que el estroma endometrial sea rico en glicógeno. El crecimiento glandular per se es fundamentalmente debido a los estrógenos, mientras que los cambios del estroma y el incremento en glicógeno y gluco-proteínas en el epitelio glandular es acción de la progesterona. Este proceso endometrial es el estadio temprano de la reacción decidual, y tiene lugar durante la fase secretora. Estos cambios aparecen en su máxima expresión aproximadamente 7 a 8 días después de la ovulación.

Si la implantación de un blastocisto no ocurre, el cuerpo lúteo comienza a disminuir su actividad secretora con disminución en la producción de progesterona. Hay también un incremento en las enzimas ováricas que convierten la progesterona en 20α -hidroxi-progesterona lo cual puede influir parcialmente en la disminución de la progesterona, el endometrio secretor no puede ser mantenido más tiempo y se desprende (menstruación).

Todos los efectos de la progesterona a que se hace mención arriba, son también importantes para el establecimiento y mantenimiento del embarazo, pero la actividad progestacional debe estar sincronizada con la actividad estrogénica. Si la progesterona está presente fuera de secuencia o en proporción inapropiada a los estrógenos,

no ocurre el embarazo. Estas actividades fisiológicas pueden ejercer un efecto anticonceptivo, bien alterando el moco cervical o suprimiendo la actividad endometrial. La supresión endometrial impide la capacitación espermática o la nidación.

El efecto directo de la progesterona sobre la actividad secretora del endometrio proliferativo humano ha sido demostrado en estudios de cultivo de órganos (5) y en paralelo en observaciones in vivo (6) al agregar progesterona a medios de cultivo ($10\mu\text{g/ml}$) las células glandulares en el tejido endometrial son estimuladas a secretar, apareciendo vacuolización subnuclear después de 2-3 días. Más altas concentraciones de progesterona ($50\mu\text{g/ml}$) suprimen el tejido endometrial (5).

Concentración de progesterona en líquidos y tejidos corporales.

Durante la fase folicular del ciclo menstrual humano, la concentración de progesterona en plasma periférico es de (0.3 a 1.2 ng/ml) (7) (8) y después de la ovulación los niveles aumentan hasta una concentración máxima de 10-20 ng/ml de plasma (9). Estos niveles se mantienen hasta aproximadamente 24 horas del comienzo de la siguiente menstruación, cayendo a los niveles preovulatorios. Durante el embarazo, la concentración de progesterona plasmática aumenta gradualmente hasta cerca del término, donde los niveles alcanzan 200 ng/ml de plasma (10).

La concentración de progesterona en el endometrio humano durante el ciclo menstrual tiene un rango de 2.5 a $16.8\mu\text{g}/100\text{ g.}$ de tejido y

del material marcado se recupera como pregnandiol (18) a pesar de la dosis administrada.

En 1968 Doyle y Clewe reportaron haber aplicado progesterona (acetato de melangestrol) a dispositivos y demostraron que el esteroide liberado dentro de la cavidad uterina de ratas, conejas y monas aumentaba la retención de cuerpos extraños dentro de la misma. Croxatto, Vera y Parga (19) fueron los primeros en demostrar que un progestágeno (acetato de megestrol) dentro de una cápsula intrauterina evitaba la implantación en el cuerno experimental de un útero de coneja, mientras que la implantación ocurría normalmente en la colateral. El DIU como vehículo de esteroides para ser liberados dentro de la cavidad endometrial constituyó un paso adelante en el progreso de la terapéutica anticonceptiva. El primer reporte de investigaciones en seres humanos apareció en 1970, se utilizaron cápsulas de silicona las cuales contenían progesterona y fueron fijadas a asas de Lippes modificadas, las cuales fueron insertadas en la cavidad uterina de 34 mujeres. Los cambios endometriales sugirieron absorción localizada de progesterona. Estos (20) investigadores concluyeron de sus observaciones a corto plazo, que aunque el porcentaje de expulsión del asa no se redujo por la presencia de la progesterona, hubieron cambios histológicos en el endometrio, los cuales presumiblemente podían interferir con el proceso reproductivo normal.

En 1969, el equipo de ingeniería de la Corporación Alza de Palo Alto,

California, (21) diseñó y desarrolló lo que llamaron "Sistema Intrauterino de Progesterona" (PROGESTASERT™) que es un dispositivo intrauterino en forma de "T" y que está constituido por:

Progesterona natural (38.0 mg \pm 3.8 mg)

Solvente, 20cc (60 mg)

Sulfato de Bario (10 mg)

Copolímero de Etilén Vinil Acetato (9% vinil Acet. 160 mg.)

Dioxido de Titanio, color agregado (1 mg)

En la rama vertical de la "T" está colocada la progesterona a la que cubren membranas especiales que permiten, según su constitución, liberar cantidades del esteroide en el orden de 10, 35, 50, 65 y 120 μ g de progesterona al día en forma continua e ininterrumpida, durante su vida operacional de un año. Estudios preliminares con este dispositivo indican que cuando es situado en la cavidad intrauterina, libera el esteroide localmente interfiriendo con la fertilidad sin afectar el eje hipotálamo-hipófisis-ovario, como se ha demostrado en el conejo (20) y en humanos por Tillson y Martínez-Manautou (22).

Con el objeto de valorar la efectividad, incidencia de trastornos colaterales y tolerancia de este dispositivo en el primer año de uso, se llevó a cabo el presente trabajo.

MATERIAL Y METODOS.

Se utilizaron 100 mujeres voluntarias, del departamento de biología de la reproducción del Instituto Nacional de Nutrición, en donde se llevan a cabo desde hace 8 años varios proyectos de investigación relacionados con el mecanismo de acción y efectos colaterales de los métodos anticonceptivos mas eficaces. Se les explicó extensa e individualmente el proyecto de investigación, con el que estuvieron de acuerdo firmando una hoja de autorización para tal objeto (hoja No. 1) se elaboró historia clínica, exploración física y exámenes de laboratorio (papanicolau). Se insertaron los dispositivos entre el 7 de junio y el 27 de agosto de 1973. En el momento de la extracción se tomó biopsia de endometrio y se reinsertaron nuevos dispositivos en "T" con una capacidad de liberación de $65 \mu\text{g}/\text{día}$ de progesterona, también por un año.

El presente trabajo comprende el análisis de los resultados obtenidos durante la "vida operacional" de 100 dispositivos.

La distribución de las usuarias conforme a edad, paridad, abortos espontáneos, abortos inducidos y niños que les viven, está presentado en la tabla No. 1. En este grupo de mujeres la edad mínima que observamos fué de 18 años, la máxima de 38. 85% de las usuarias tuvieron una edad comprendida entre 21 y 31 años. 77% habían tenido 3, 4, 5 ó más niños. 41% de estas mujeres habían tenido 1, 2, y 3 o más abortos espontáneos. Solamente 6 usuarias declararon haberse inducido abortos. Al 77% les viven 3, 4, 5 o más niños.

SISTEMA UTERINO EN "T" CON PROGESTERONA 50 mcg/ DIA

TABLA no. 1 CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS DE 100 USUARIAS CONFORME A EDAD, NACIMIENTOS VIVOS, ABORTOS Y NIÑOS QUE LES VIVEN.

Edad en años	No.	Nacimientos vivos	No.	Abortos espontáneos	No.	Abortos inducidos	No.	Niños vivos	No.
Hasta 20	7	0	1	0	59	0	94	0	1
21 -31	85	1	7	1	23	1	6	1	9
Hasta 38	8	2	15	2	10	2	0	2	13
		3 ó más	77	3 ó más	8	3 ó más	0	3 ó más	77
TOTALES									100

Los métodos anticonceptivos que habían usado en dos años anteriores a la entrevista de admisión y resultado de uso previo de dispositivos están expuestos en la tabla No. 11, de la cual se extrae que 29 no habían usado método anticonceptivo, 28 habían usado pastillas anticonceptivas, esencialmente la fórmula combinada y 27 usaron dispositivo (Lippes), de estas, 2 pidieron se les retirara el DIU por planear nuevo embarazo y acudieron en el post-parto a solicitar nuevamente DIU, incluyéndoseles en el estudio. Los resultados con uso previo de DIU fueron 2 embarazos, uno de los cuales terminó en aborto en el transcurso del primer trimestre, el otro fué producto a término normal con DIU in-situ. Al 23% restante se les cambió el DIU (Lippes) después de haberlo usado por un período de tiempo que osciló entre 3 a 7 años, por el actual en estudio.

SISTEMA UTERINO EN "T" CON PROGESTERONA 50 mcg/ DIA

TABLA No. 11

METODOS ANTICONCEPTIVOS USADOS EN 2 AÑOS PREVIOS A
ADMISION Y RESULTADO DE USO DE DISPOSITIVO INTRAUTERINO

<u>Método anticonceptivo usado en los 2 últimos años</u>				<u>Resultados de uso previo de Dispositivo</u>		
<u>DIU</u>	<u>PASTILLAS</u>	<u>NINGUNO</u>	<u>OTROS</u>	<u>EMBARAZO</u>	<u>PLAN EMBARAZO</u>	<u>CAMBIO DIU</u>
27	28	29	16	2	2	23

Al exámen ginecológico los datos que se obtuvieron fueron los siguientes: Vulvovagina, normal en 98 y vaginitis en 2 (tricomonas/monilias). Cérvix, normal en 49, erosión en 45 y ectrópion en 6. Solamente encontramos un útero con miomas pequeños subperitoneales, el resto fueron normales. Posición uterina: anteversión 55%, intermedia 37% y retroversión 8%.

El sistema uterino de progesterona, está empacado y esterilizado en unidades individuales. Luego del exámen físico y previa asepsia con benzal, se colocó un tenáculo al cérvix y se introdujo una sonda uterina dentro de la cavidad endometrial (histerometría) se dejó la sonda dentro del canal uterino, hasta que el dispositivo se colocó en retroceso, con sus brazos horizontales doblados hasta que tocaran el extremo vertical del insertador. Se retiró entonces la sonda del útero y se colocó el DIU en posición adecuada, hasta el fondo uterino por medio del insertador. El insertador fué entonces rotado (1/8 de vuelta) a derecha e izquierda. Se extrajo luego el insertador lentamente, observando que los hilos comenzaron a desaparecer dentro del mismo (esto asegura que el DIU no es extraído junto con el insertador) se cortaron los hilos a 3 cm. del orificio externo del cérvix. El insertador es un tubo solo, sin mandril (fig. 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7) este permite inserción "fundica" a la vez que minimiza la posibilidad de perforación, tiene muescas a lo largo de su cuerpo con los números 6, 7, 8 y 9 que es la distancia en centímetros desde la punta del insertador, lo que

permite una segunda histerometría. Además ha sido diseñado para que se pueda moldear a la curvatura deseada para mayor facilidad de inserción, esto se logra por presión suave de los dedos pulgar é índice.

Se instruyó a las usuarias para checar la presencia de los hilos del DIU (fig. 8) recomendando hacerlo periódicamente, en particular después de la menstruación. En presencia de desplazamiento, expulsión o sangrado abundante, acudir a la Clínica.

Se les proveyó de tarjetas-calendario, en las que además de anotar las fechas de consultas obligatorias, anotan sus menstruaciones y sangrados o goteos relacionados o no con la menstruación.

Se planearon consultas obligatorias al mes, tres meses, seis meses y doce meses post-inserción, acumulando los datos importantes y pertinentes a la investigación (hojas 2 y 3) dispositivos y formas nos fueron gentilmente proporcionadas por la Corporación Alza.

Frotis vaginales, fueron tomados a la Admisión o en visita subsecuente y posteriormente cada seis meses.

Al retirar o cambiar el dispositivo se practicó biopsia endometrial, la que fué tomada con cánula de Novak.

Al efectuar el cambio de DIU, nuevamente se informó a las pacientes la obligatoriedad de las consultas de un mes, tres meses, seis meses y doce meses, ésta última para sibstitución de DIU.

R E S U L T A D O S

La inserción de los dispositivos se llevó a cabo los días de sangrado menstrual o inmediatamente después del mismo. Realizándose con extraordinaria facilidad en 92 de las usuarias, en las restantes se tuvo dificultad debido a retroversoflexión uterina, estenosis de conducto cervical y un cervix de nulipara.

En las tablas III, IIIa, IIIb, IIIc, y IIId, están representados los trastornos colaterales mas importantes, observados en el transcurso de esta investigación.

DOLOR PELVICO En el interrogatorio de admisión, 25 mujeres indican tener dolor pélvico, en las concultas subsecuentes disminuye su incidencia notablemente y al doceavo mes solo lo refieren 7 mujeres.

FLUJO VAGINAL 22 usuarias reportaron Leucorrea a la admisión, siendo este signo negativo en las 78 restantes. Se mantiene más o menos constante el número de usuarias que reportan Leucorrea al primer y tercer mes de vigilancia, para aumentar a 36 y 41 al sexto y doceavo mes.

IRREGULARIDAD MENSTRUAL. Acortamiento o prolongación de los períodos intermenstruales y amenorrea, los observamos al primer mes en 30 mujeres, desciende a 21 al tercer mes, para mantenerse sensiblemente en el mismo número al sexto y doceavo meses.

DOLOR MENSTRUAL. Previo a la inserción, ya lo presentaban 49 de las usuarias, en grados de intensidad de: leve, moderado y severo.

Este síntoma fué reportado por 30 y 24 usuarias al primer y tercer mes, respectivamente. Al sexto y doceavo mes lo reportaban 27 y 29 usuarias.

CANTIDAD DE SANGRADO MENSTRUAL. En términos generales podemos considerar que la única variación notable fué el cambio de "escaso" a "moderado", ya que a la admisión 3 usuarias indicaron tener menstruaciones "abundantes" y en esta cantidad la presentaron 6, 2, 2 y 1 usuarias al 1, 3, 6 y 12 meses.

NUMERO DE MENSTRUACIONES. (Tabla IIIc) un mes post-inserción, 27 usuarias no habían menstruado, 71 presentaron una menstruación y 2 indicaron haber presentado dos menstruaciones, dos meses después, 5 usuarias no menstruaron, 19 menstruaron en una ocasión, 70 mujeres menstruaron en dos ocasiones, 2 mujeres menstruaron en 3 ocasiones y una tuvo 4 sangrados menstruales. Al sexto mes, 3 usuarias no menstruaron, 4 mujeres menstruaron en una ocasión, 20 mujeres menstruaron en 2 ocasiones, 42 mujeres reportaron 3 menstruaciones y 25 reportaron 4 sangrados menstruales. En consulta de doceavo mes de uso, 73 mujeres reportaron haber presentado menstruaciones en 5, 6 y 7 ocasiones, una mujer indicó no haber menstruado en este lapso de 6 meses.

DIAS DE DURACION DE LA MENSTRUACION. A la admisión, 99 usuarias indicaron tener menstruaciones de 3 a 10 días de duración y una durante 11 días. Un mes post-inserción 68 usuarias indicaron haber tenido sangrados menstruales durante 3 a 10 días y 5 por 11 a 14 días. Al tercer mes 91 mujeres menstruaron duran

te 3 a 10 días y una mujer por 11 a 14 días. Al sexto mes, 85 mujeres menstruaron durante 3 a 10 días y 6 reportaron sangrados de 11 a 14 días. En consulta de 12 meses 82 usuarias indicaron haber tenido menstruaciones de 3 a 10 días de duración y 3 usuarias menstruaron por 11 a 14 días.

GOTEO INTERMENSTRUAL. La duración del goteo intermenstrual a la primera consulta posr-inserción en 34 usuarias fué de 3 a 10 días

SISTEMA UTERINO EN "T" CON PROGESTERONA 50 g/DIA

TABLA No. III Manifestaciones clínicas presentadas por usuarias activas en 12 meses de estudio.

SINTOMAS Y SIGNOS	ADMISION	M E S D E E S T U D I O			
		1	3	6	12
Dolor Pélvico	25	18	10	9	7
Flujo Vaginal	22	21	26	36	41
Irregularidad Menstrual	0	30	21	23	20
Usuarias Activas	100	100	97	94	86

SISTEMA UTERINO EN "T" CON PROGESTERONA 50 g/DIA

TABLA No. IIIa. Manifestaciones clínicas presentadas por usuarias activas en 12 meses de estudio.

SINTOMAS Y SIGNOS	ADMISION	M E S D E E S T U D I O				
		1	3	6	12	
Dolor	Leve	35	23	16	20	14
Menstrual	Moderado	10	7	7	4	8
	Severo	4	0	1	3	7
Sangrado	Escaso	41	31	15	16	20
Menstrual	Moderado	56	36	75	73	64
	Abundante	3	6	2	2	1
Usuarias Activas	100	100	97	94	86	

SISTEMA UTERINO EN "T" CON PROGESTERONA 50 μ g/DIA

TABLA No. IIIb. Frecuencia de sangrados menstruales presentados por usuarias activas en doce meses de estudio.

	NUMERO DE MENSTRUACIONES									Usuarías Activas
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	
Admisión	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100
Primer mes	27	71	2	0	0	0	0	0	0	100
Tercer mes	5	19	70	2	1	0	0	0	0	97
Sexto mes	3	4	20	42	25	0	0	0	0	94
Doceavo mes	1	3	0	2	3	11	28	34	4	86

SISTEMA UTERINO EN "T" CON PROGESTERONA 50 μ g/día

TABLA No. IIIc. Manifestaciones Clínicas presentadas por usuarias activas en 12 meses de estudio.

SINTOMAS Y SIGNOS	ADMISION	MES DE ESTUDIO			
		1	3	6	12
<u>Duración de menstruación</u>					
3 - 6 días	85	41	76	67	73
7 - 10	14	27	15	18	9
11 - 14	1	5	1	6	3
15 ó más días	0	0	0	0	0
<u>Total:</u>	<u>100</u>	<u>73</u>	<u>92</u>	<u>91</u>	<u>85</u>
<u>Goteo Intermenstrual</u>					
3 - 6 días	0	24	21	6	5
7 - 10	0	10	2	24	0
11 - 14	0	7	1	0	0
15 ó más días	0	11	4	0	0
<u>T o t a l :</u>		<u>52</u>	<u>28</u>	<u>30</u>	<u>5</u>
<u>Sangrado Intermenstrual</u>					
3 - 6 días	0	3	3	5	2
7 - 10	0	4	0	0	1
11 - 14	0	2	0	0	0
15 ó más días	0	6	2	0	0
<u>T o t a l :</u>		<u>15</u>	<u>5</u>	<u>5</u>	<u>3</u>
USUARIAS ACTIVAS	100	100	97	94	86

En 7 usuarias tuvo una duración de 11 a 14 días, 11 usuarias indicaron haberlo presentado durante 15 o más días. Al tercer mes 21 mujeres indicaron goteo intermenstrual con una duración de 3 a 6 días, 2 mujeres durante 7 a 10 días y 4 mujeres durante 15 o más días. Al sexto mes, 6 mujeres tuvieron goteo durante 3 a y días y 24 mujeres durante 7 a 10 días. Al doceavo mes, reportaron goteo intermenstrual de 3 a 6 días de duración 5 mujeres.

SANGRADO INTERMENSTRUAL: La duración del sangrado intermenstrual a la primera revisión en 3 usuarias tuvo una duración de 3 a 6 días, en 4 usuarias fué de 7 a 10 días, 2 usuarias lo presentaron por 11 a 14 días y en 6 usuarias se prolongó por 15 o más días. Al tercer mes, 3 mujeres presentaron sangrado intermenstrual durante 3 a 6 días y 2 mujeres durante 15 o más días. Al sexto mes solamente 5 mujeres reportaron sangrado intermenstrual que tuvo una duración de 3 a 6 días. En la consulta de 12 meses 2 usuarias reportaron sangrado intermenstrual que duró de 3 a 6 días y en una usuaria tuvo una duración de 7 a 10 días.

En la tabla No. IV se describen los eventos ocurridos en 1,123 meses-mujer-uso.

EMBARAZOS: Se detectó por exámen físico y pruebas de laboratorio (Gonadotropina Coriónica) un embarazo de 6 a 8 semanas de evolución, al acudir la paciente a consulta de rutina de sexto mes. El dispositivo en esta paciente estaba in situ, con hilos visibles y de dimensión normal. Una semana después abortó, se le practicó legrado instrumental, extrayéndose restos ovulares y el DIU.

EXPULSIONES: Solamente se registró la expulsión de un DIU, la cual ocurrió al cuarto mes post-inserción.

SISTEMA UTERINO EN "T" CON PROGESTERONA 50 mcg/ DIA

TABLA No. III DESCRIPCION DE EVENTOS EN 1,123 MESES-MUJER-USO

	Admisión	1 Mes	3 Meses	6 Meses	12 Meses
PACIENTES ACTIVAS	100	100	97	94	86
Embarazos	0	0	0	1	0
Expulsiones	0	0	0	1	0
<u>Extracciones:</u>					
Sangrado	0	0	2	1	3
Dolor	0	0	0	0	0
Plan de Embarazo	0	0	0	0	1
Dispositivo Desplazado	0	0	1	0	0
Otras indicaciones médicas	0	0	0	0	1
Pérdida de continuación de visita	0	0	0	0	3
INDICE DE PEARL					1,123

COMPARACION DE RESULTADOS CLINICOS CON DISPOSITIVOS EN "T" CON PROGESTERONA

TABLA No. IV Eventos acumulativos netos y porcentajes de continuación por 100 usuarias de dispositivos.

Tipo de Dispositivo	Embarazos Accidentales	Expulsión	Extracción	% Continuación	Inserciones	Meses-Mujer-Usos
"T" con progesterona (1) 50 mcg/día	1.0	1.0	9.0	86.0	100	1,123
Cu-7 (2)	2.0	7.0	21.0	78.0	186	1,693
T Cu-200 (3)	1.0	6.0	15.0	79.0	785	6,727
Asa D' de Lippes (4)	3.2	19.0	17.0	76.5	3,489	31,032

(1) Este Estudio

(2) Berstein, G., Israel, R., Seward, p., and Mishel, D.F.: Contraception 6:99, 1972

(3) Tietze, C., and Lewit, S.: Stud. Fam. Plann. 3:277, 1972

(4) Tietze, C.,: Population Reports, Series B No. 2, January 1975.

EXTRACCIONES. La causa principal de extracción fué el sangrado uterino anormal observado en 6 usuarias, las que se llevaron a cabo al primero, segundo, quinto y onceavo mes, en una usuaria diferente en cada ocasión y en 2 usuarias al séptimo mes post-inserción.

No se efectuaron extracciones debido a dolor, unido o no a sangrados. Una usuaria solicitó extracción de DIU por planear nuevo embarazo al onceavo mes.

Al tercer mes se extrajo un DIU por haberse desplazado dentro de la cavidad uterina, en la que ocupaba una posición transversal (datos que fueron proporcionados por radiografías anteroposterior y lateral de abdomen). Incluimos en "otras indicaciones médicas" la extracción de un DIU por el médico particular de la usuaria, desconociéndose la causa de la misma. Una usuaria acudió a consulta al onceavo mes, sin alteraciones, posteriormente cambió de domicilio perdiéndose el contacto con la misma. Dos usuarias no acudieron a cambio de DIU, y con la anterior quedaron incluidas en "pérdidas de continuación de visita".

La suma total de eventos es de 14, los cuales no fueron seguidos de re-inserción, por lo que constituyen cierres. Quedando por lo tanto al concluir esta primera fase de la investigación 86 usuarias activas.

CITOLOGIAS. (N-I a N-II) en usuarias de dispositivos intrauterinos liberadores de progesterona, el grado de distribución de las citologías no difiere de una población comparable que no use anticonceptivos.

HALLAZGOS HISTOLOGICOS. Se practicaron 90 biopsias de endometrio en diversas fases del ciclo menstrual, las cuales mostraron invariable e independientemente del día del ciclo menstrual: estroma con transformación pseudo-desidual o desidual y epitelio con variaciones que dependieron de la fase (secretora o proliferativa) del ciclo en que se practicó la toma de muestra. Glándulas inactivas o con escasa función.

DISCUSION Y COMENTARIOS

La eficacia anticonceptiva de los diversos dispositivos intrauterinos depende fundamentalmente de una reacción inflamatoria a cuerpo extraño. El sistema uterino con progesterona debe su efectividad anticonceptiva a los cambios producidos en el endometrio por la progesterona liberada en la cavidad uterina (22), más que a una simple reacción inflamatoria. Algunos otros mecanismos pueden explicar su eficacia, como son: el obstaculizar el transporte espermático por alterar el moco cervical, impedir la capacitación espermática, alterar la captación, motilidad, capacidad nutritiva y de transporte tubario sobre el óvulo, o bien condicionar una función ovarica inadecuada. Sin embargo, la localización del sitio preciso de la acción de la progesterona es desconocido.

En la tabla Número IV comparamos los resultados de nuestro estudio y los reportados por otros investigadores. En esta tabla se puede observar que los embarazos accidentales son sensiblemente iguales, pero nuestros resultados en expulsiones, extracciones y porcentaje de continuación sí son diferentes y significativos a los reportados por Barstein y Tietze. Se ha mencionado que los estudios pequeños generalmente reportan bajos porcentajes de eventos y que las comparaciones válidas entre los dispositivos deberían ser hechas sobre datos del mismo centro de inserción. Dudamos de la exactitud de tal aseveración por la semejanza encontrada entre nuestro estudio y el reportado por Pharriss (23) y colaboradores, quienes indican 1% de embarazos accidentales, 2.8% de expulsiones, 11% de extracciones

y 85% de continuación en un total de 3,121 usuarias de dispositivo con progesterona, acumulando 25,389 meses-mujer-uso. Estos datos fueron proporcionados por 27 centros médicos distribuidos en el Continente Americano, Alemania, Suiza y Hong Kong.

El sangrado intermenstrual es el trastorno colateral más comúnmente observado en anticoncepción intrauterina (24) 5-10% de los dispositivos son retirados por esta razón (25). El sistema uterino de progesterona no ha obviado este problema, pero su incidencia con este sistema es muy baja (Tabla IIIa) 28 y 30 usuarias manifestaron alguna forma de goteo intermenstrual al tercero y sexto mes, y sólo 5 usuarias refirieron sangrado intermenstrual también al tercero y sexto mes post-inserción. El trauma de la aplicación intrauterina puede tener alguna relación importante con el hecho de que este número fuera más alto durante el primer ciclo, después de la inserción. Lieldholm y colaboradores (26) señalan un aumento considerable en la pérdida sanguínea menstrual, incluso un año después de la inserción de DIU's, sin que difiriera significativamente del aumento durante los períodos previos. Similares resultados han sido reportados por otros investigadores (27, 28, 29). La causa del aumento en la pérdida menstrual no ha sido establecida definitivamente, aunque se han señalado la importancia del efecto traumático del DIU sobre la mucosa endometrial (30) así como cambios secundarios en la mucosa (31, 32). En el presente estudio, nosotros solo encontramos sangrados menstruales abundantes en 6, 2, 2 y 1 usuarias al primero, tercer, sexto y doceavo mes de vigilancia post-inser

ción, datos que difieren considerablemente de los proporcionados por los anteriores autores.

El sistema uterino con progesterona no tiene efecto aparente sobre la longitud del ciclo menstrual, los resultados en la tabla No. 111b no difieren significativamente de los reportados previamente (20) en mujeres sin uso de ninguna forma de anticoncepción.

Se reportan los resultados como eventos y cierres en 1,123 meses-mujer de uso, ya que los datos actuales, en esta primera etapa del estudio aún no son adecuados para aplicar el método de la tabla de vida de Tietze, pero este método se utilizará más adelante, cuando el presente estudio con su segunda fase, concluyan.

La baja incidencia en alteraciones del ciclo menstrual, la notable disminución en el sangrado intermenstrual, la aceptabilidad y eficacia demostradas en este estudio y en otros multicéntricos, permiten afirmar que este sistema proporciona un método altamente efectivo de anticoncepción.

RESUMEN .

Se practicaron 100 inserciones de dispositivos intrauterinos en "T" liberadores de 50 mcg/día de progesterona "Progestaserttm".

Los eventos, en número de 14 no fueron seguidos de reinsertión, por lo que constituyen cierres. Ocurrió un embarazo accidental.

Se extrajeron 6 dispositivos por sangrado. No se observaron extracciones por dolor. Sólo se registró la expulsión de un dispositivo.

El porcentaje de continuación fué de 86.0, Los trastornos colaterales referidos al uso de DIU's, como goteo y sangrado intermenstrual, fueron notablemente bajos, igualmente notable fué la disminución en la incidencia de dismenorrea. La regularidad de los ciclos y cantidades de sangrado menstruales, así como la ~~no~~ alteración en las citologías vaginales, permiten considerar que el eje Hipotálamo-Hipofisis-Ovario permanece indemne. Los resultados clínicos indican una alta eficacia y aceptabilidad anticonceptiva.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

HOJA NUMERO UNO

SISTEMA UTERINO CON PROGESTERONA Consentimiento de la paciente

La Ley Federal requiere que la paciente que acepte tomar una droga con propósitos de investigación deberá atestiguar su consentimiento de recibirla, después de que le haya sido explicada su naturaleza y propósito. Lo anterior incluye no sólo drogas recientemente descubiertas y bajo evaluación sino también drogas ya establecidas cuando sean utilizadas con propósitos distintos de aquellos para los cuales han sido licenciadas.

El estudio clínico en el cual va usted a tomar parte, servirá para evaluar un nuevo tipo de sistema intrauterino que contiene la hormona natural progesterona, como método de control de la natalidad. Este sistema es un dispositivo en forma de "T", fabricado con un polímero que libera la progesterona. Aunque dispositivos intrauterinos de diseño similar a éstos ya han sido usados en muchas mujeres, sistemas exactamente de este tamaño y características no han sido usados extensivamente. Se cree que un sistema intrauterino que libere progesterona localmente pueda reducir la incidencia de pérdidas de sangre anormales y embarazo.

Al participar en este estudio, las ventajas para usted son que este sistema puede darle mejor protección contra el embarazo y causarle menos efectos secundarios que cualquier otro método de control de la natalidad actualmente en uso. Estas ventajas, sin embargo, no han sido comprobadas. Sangrado irregular, cólicos, y perforación del útero son problemas que pueden presentarse cuando se coloca cualquier tipo de dispositivo en el útero. Usted queda en libertad de retirarse del estudio en cualquier momento que así lo desee.

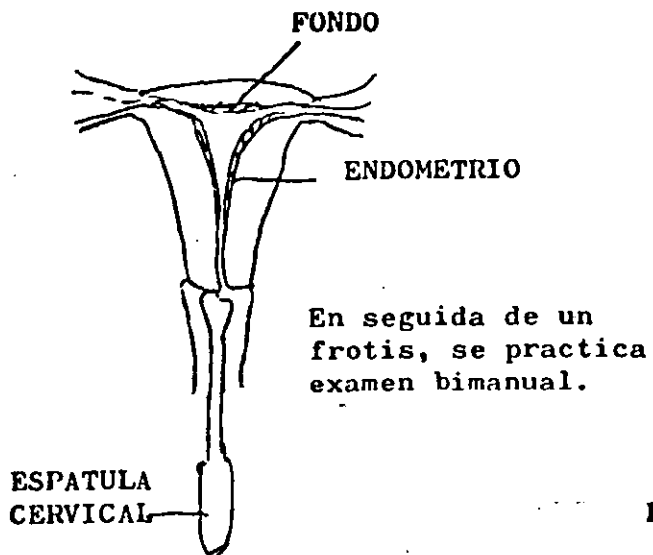
Este estudio está supervisado por el Dr. _____ y sus colaboradores, quienes tienen la responsabilidad de explicar a usted esta investigación y los cuidados que deberá tener durante el estudio. Su firma al pie de la página indica que usted ha entendido claramente lo anterior y que consiente usted en participar en este estudio.

FIRMAS

Médico _____ Paciente _____

Fecha _____ Fecha _____

Caso estudio # _____



En seguida de un frotis, se practica examen bimanual.

Fig. 1

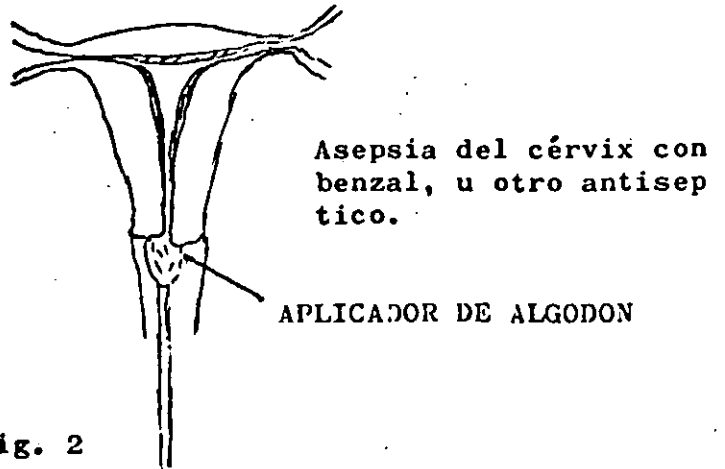


Fig. 2

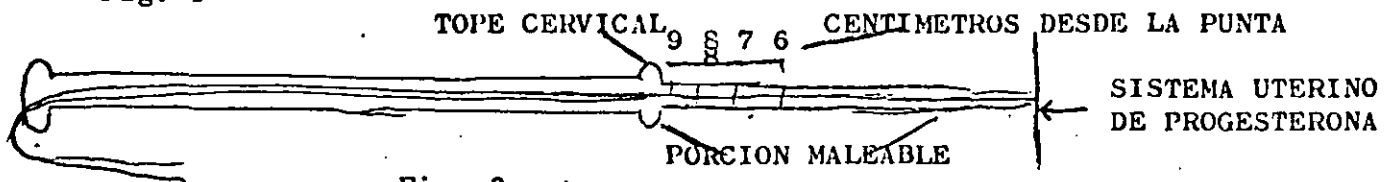
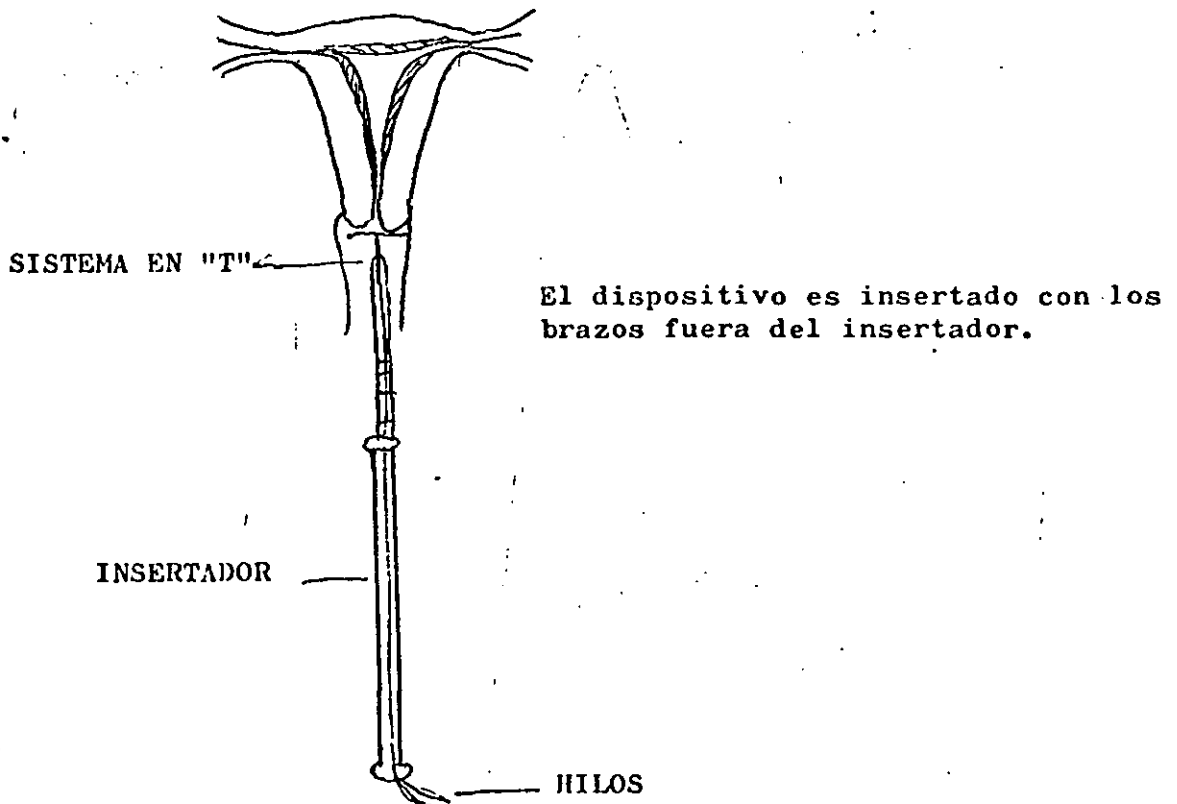
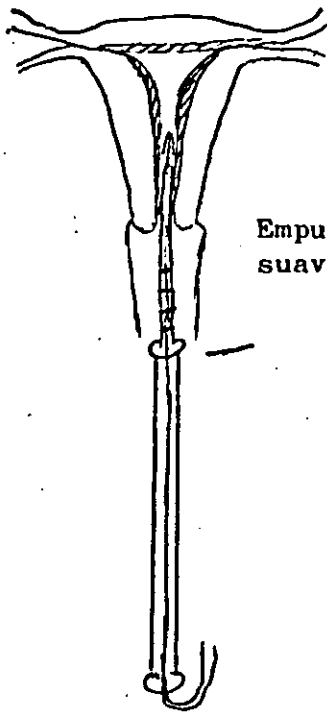


Fig. 3



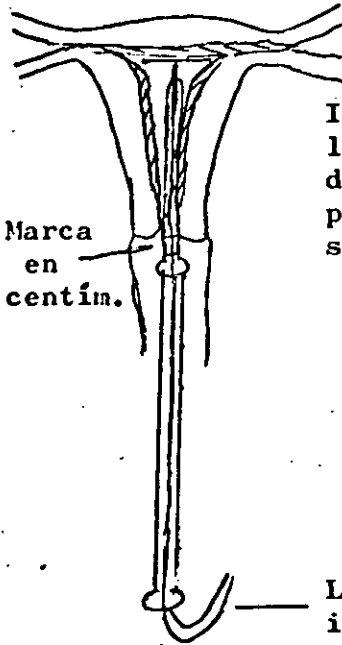
El dispositivo es insertado con los brazos fuera del insertador.

Fig. 4



Empujar el insertador suave pero firmemente

Fig. 5

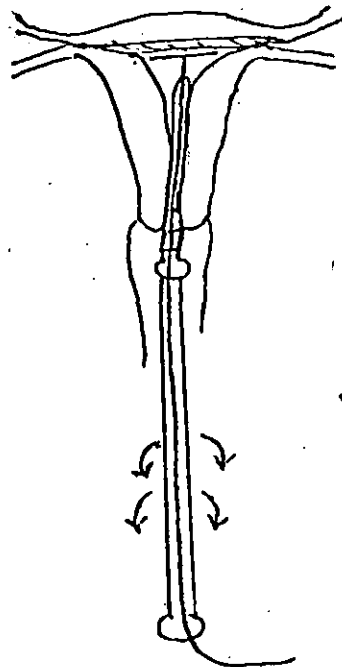


Marca en centím.

Inserción "FUNDICA" la profundidad es determinada en cm por la marca del insertador.

Liberar los hilos del insertador. Estando seguro que ambos hilos están libres.

Fig. 6



Cuando se extrae el insertador hacerlo con una suave torción de la mano a derecha e izquierda. Observando que los hilos inmediatamente comienzan a desaparecer dentro del insertador

Fig. 7

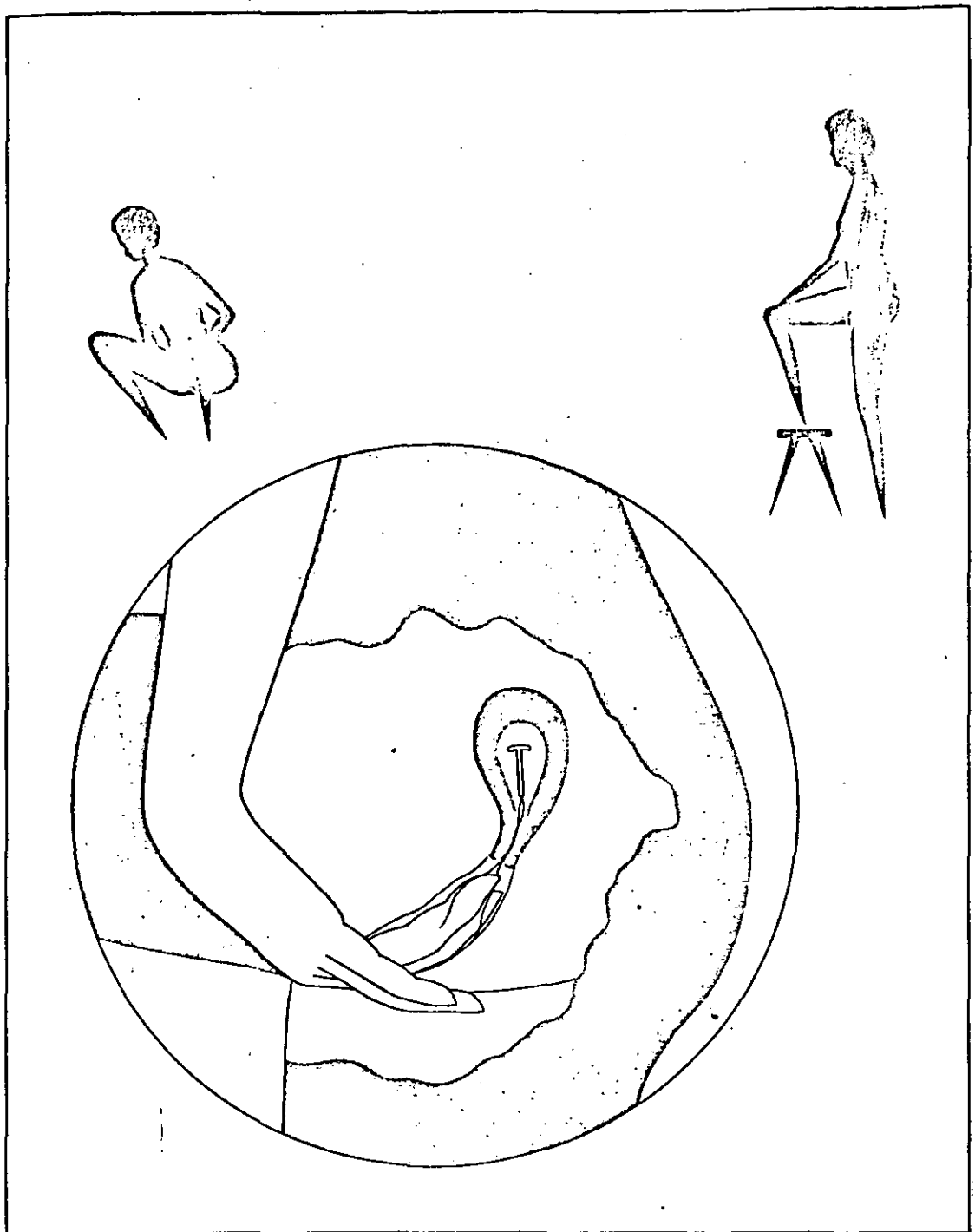


Figura B. Usted deberá controlar regularmente la posición del dispositivo. Con las manos limpias, de pie o en cuclillas, use los dedos índice y medio para palpar los hilos bien dentro de la vagina. NO tire de los hilos.

UTERINE PROGESTERONE SYSTEM

STUDY CASE NO.

PATIENT LAST NAME	FIRST	INITIAL	PATIENT NUMBER	DEVICE NUMBER
-------------------	-------	---------	----------------	---------------

MARK APPROPRIATE SPACES () TO INDICATE FINDINGS. SOME FINDINGS REQUIRE MORE THAN ONE MARK. ANY SIGNIFICANT OR ABNORMAL FINDINGS REQUIRE A WRITTEN COMMENT BELOW REFERENCED BY QUESTION NUMBER. PLEASE SIGN BELOW.

HISTORY

1. AGE (years) 10 20 30 40 50 1 2 3 4 5 6 7 8 9

2. RACE Caucasoid Mongoloid Negroid Other

3. CONTRACEPTION IN PAST 2 YEARS (mark all stated)
Injection IUD Pills Other None

4. STEROIDS (Oral or Inject) PAST 3 MONTHS No Yes

5. IUD USED PAST 3 MONTHS No Yes

6. RESULTS WITH ANY PRIOR IUD (mark all stated)
Pregnancy Removal for Bleeding
Expulsion Removal for Infection
Removal for Pain Removal for Other

17. PRESENTLY BREAST FEEDING No Yes

18. PRESENTLY MENSTRUATING

19. PRIOR PELVIC INFLAM. DISEASE

20. PRIOR OTHER GYN. DISEASE

21. PRIOR GYN SURGERY

22. CONCURRENT DISEASES

23. PRESENT MEDICATIONS

24. IN PAST 60 DAYS HAS PATIENT HAD
Any Systemic Complaints No Yes
Abdominal or Pelvic Pain
Vaginal Discharge

7. PREGNANCY COUNT
Births (Live & Still) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13
Spont. Abortions
Induced Abortions
Living Children

8. LAST PREGNANCY Abortion Premature Term

9. TIME SINCE END OF LAST PREGNANCY (weeks)
10 20 30 40 50 60 70 80 90 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9

PHYSICAL AND INSERTION

25. BREASTS Normal Abnormal

26. ABDOMEN Normal Abnormal

27. VULVO-VAGINA (mark all noted) Norm. Vaginitis Other

28. CERVIX (mark all noted) Normal Erosion Other

29. UTERUS (answer a & b) (a) Normal Abnormal Pregnant
(b) Anteverted Midposition Retroverted

30. ADNEXA Normal Abnormal

10. INTERVAL SINCE LAST MENSES (days)
10 20 30 40 50 60 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9

11. DURATION OF MENSTRUAL FLOW (days)
0 20 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9

12. USUAL AMOUNT OF FLOW None Mild Med Severe

13. MENSTRUAL CRAMPS

14. INTERMENST. CRAMPS

15. PREMENST. CRAMPS

16. INTERMENSTRUAL SPOTTING OR BLEEDING (mark all stated)
None Spotting Bleeding
If Intermenst. Spotting Days/Mo. 10 20 1 2 3 4 5 6 7 8 9
If Intermenst. Bleeding Days/Mo. 10 20 1 2 3 4 5 6 7 8 9

31. UTERINE SIZE BY SOUND (cm)
3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

32. DIFFICULTY AT INSERTION No Yes

33. POST INSERTION HAS PATIENT HAD
Increased Vaginal Bleeding No Yes
Abdominal or Pelvic Pain
Syncope
Other symptoms

34. DEVICE REMOVED

35. DEVICE EXPELLED

36. DEVICE REINSERTED

37. SED. RATE 10 20 30 40 50 60 1 2 3 4 5 6 7 8 9

WEIGHT (IN POUNDS) 100 200 10 20 30 40 50 60 70 80 90 1 2 3 4 5 6 7 8 9

SYSTOLIC BLOOD PRESSURE 100 200 10 20 30 40 50 60 70 80 90 1 2 3 4 5 6 7 8 9

DIASTOLIC BLOOD PRESSURE 100 200 10 20 30 40 50 60 70 80 90 1 2 3 4 5 6 7 8 9

LABORATORY TESTS DONE
None Pap smear
Blood Other

DATE OF ONSET OF LAST (PRESENT) MENSES
MONTH DAY YEAR
J F M A M J J A S O N D 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 73 74 75

DATE OF INSERTION
MONTH DAY YEAR
J F M A M J J A S O N D 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 73 74 75

MO SCN DEU INV
1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0

PATIENT LAST NAME	FIRST	INITIAL	PATIENT NUMBER	DEVICE NUMBER
-------------------	-------	---------	----------------	---------------

MARK APPROPRIATE SPACES () TO INDICATE FINDINGS. SOME FINDINGS REQUIRE MORE THAN ONE MARK. ANY SIGNIFICANT OR ABNORMAL FINDINGS REQUIRE A WRITTEN COMMENT BELOW REFERENCED BY QUESTION NUMBER. PLEASE SIGN BELOW.

INTERIM HISTORY (since last visit)

INTERIM PHYSICAL

1. VISIT ROUTINE

Yes	No	Telephone
-----	----	-----------

2. NUMBER OF MENSES

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----	----

3. INTERVAL SINCE LAST MENSES (days)

10	20	30	40	50	60	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
----	----	----	----	----	----	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

4. DURATION OF MENSTRUAL FLOW (days)

10	20	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
----	----	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

None Mild Med Severe

5. USUAL AMOUNT OF FLOW

6. MENSTRUAL CRAMPS

7. INTERMENST. CRAMPS

8. PREMENST. CRAMPS

9. INTERMENSTRUAL SPOTTING OR BLEEDING (mark all stated)

None	Spotting	Bloeding
------	----------	----------

If Intermenst. Spotting Days/Mo. 10 20 1 2 3 4 5 6 7 8 9

If Intermenst. Bleeding Days/Mo. 10 20 1 2 3 4 5 6 7 8 9

14. BREASTS Normal Abnormal

15. ABDOMEN Normal Abnormal

16. VULVO-VAGINA (mark all noted) Norm. Vaginitis Other

17. CERVIX (mark all noted) Normal Erosion Other

18. UTERUS (answer a & b) (a) Normal Abnormal Pregnant

(b) Anteverted Midposition Retroverted

19. ADNEXA Normal Abnormal

20. PELVIC INFLAM. DISEASE No Suspect Confirmed

21. DEVICE POSITION

In Situ/ Thread Visible	Displaced into Cervical Canal	
Thread Not Visible	Absent	Perforated

22. IF DISPLACED, REPLACED No Yes

23. DEVICE REMOVED No Yes

10. IRREGULARITY OF MENSTRUAL PATTERN

	No	Yes
--	----	-----

11. MEDICATIONS

	Unchanged	Changed
--	-----------	---------

12. HAS PATIENT HAD

Any Systemic Complaints	No	Yes
Abdominal or Pelvic Pain		
Vaginal Discharge		

24. IF DEVICE REMOVED, REASONS (mark all noted)

Pregnancy Desired	Bleeding	Device Change	
Infection	Pain	Other Medical	Other Non-Medical

13. HAS PATIENT NOTED DEVICE EXPULSION OR DISPLACEMENT

No	Displacement	Expulsion
----	--------------	-----------

25. DIFFICULTY WITH REMOVAL No Yes

26. REINSERTION OF NEW SYSTEM No Yes

27. SED. RATE 10 20 30 40 50 60 1 2 3 4 5 6 7 8 9

WEIGHT (IN POUNDS)	100	200	10	20	30	40	50	60	70	80	90	1	2	3	4	5	6	7	8	9	LABORATORY TESTS DONE	
SYSTOLIC BLOOD PRESSURE	100	200	10	20	30	40	50	60	70	80	90	1	2	3	4	5	6	7	8	9	None	Pop smear
DIASTOLIC BLOOD PRESSURE	100	200	10	20	30	40	50	60	70	80	90	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Blood	Other

DATE OF ONSET OF LAST (PRESENT) MENSES

MONTH	DAY	YEAR
J F M A M J J A S O N D	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31	73 74 75

DATE OF VISIT

MONTH	DAY	YEAR
J F M A M J J A S O N D	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31	73 74 75

A	1 6 12 U	SCH	DEV
1 2 3 4 5 6 7 8 9 0	1 2 3 4 5 6 7 8 9 0	1 2 3 4 5 6 7 8 9 0	1 2 3 4 5 6 7 8 9 0
MO	NOV		
1 2 3 4 5 6 7 8 9 0	1 2 3 4 5 6 7 8 9 0	1 2 3 4 5 6 7 8 9 0	1 2 3 4 5 6 7 8 9 0

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Orlans, B. F.: Dispositivos Intrauterinos (DIU) con cobre. Actividades hasta la fecha. Informes Médicos. Serie B No. 1 XII-73
- 2.- Davis, H.J., and Israel, R.: Intrauterine Contraception. Amsterdam, Excerpta Médica Fundation, International Congress Series No. 86, p. 135, 1965.
- 3.- Zipper, J.A., Tatum, H.J., Pastene, L., Medel, M., and Rivera, M.: Metallic copper as an intrauterine contraceptive adjunct to the "T" device. Am. J. Obstet. Gynec., 109:1274, 1969.
- 4.- Tatum, H.J.: Intrauterine Contraception. Am. J. Obstet. Gynec., 112:1000, 1972.
- 5.- Kohorn, E.I., and Tchao, R.: Conversion of proliferative endometrium to secretory endometrium by progesterone in organ culture. J. Endocrinol., 45:401, 1969.
- 6.- Bradbury, J. I., Brown, W.E., and Gary, L. A.: Maintenance of the corpus luteum and physiologic action of progesterone. Recent Prog. Horm. Res., 5:151, 1950.
- 7.- Carguille, C.M., Ross, G.T., and Yoshimi, T.: Daily variations in plasma follicle stimulating hormone, luteinizing hormone and progesterone in the normal menstrual cycle. J. Clin. Endocrinol. Metab., 29:12, 1969.
- 8.- Johansson, E.D.B.: Progesterone levels in peripheral plasma during the luteal phase of the normal human menstrual cycle measured by a rapid competitive protein binding technique. Acta Endocrinol. 61:592, 1969.
- 9.- Lloyd, C.W., Lobotsky, J., Baird, D. T., McCracken, J. A., Weis J., Pupkin, M., Zanartu, J., and Puga, J.: Concentration of unconjugated estrogens, androgens and gestagens in ovarian and

peripheral venous plasma of women: The normal menstrual cycle. *J. Clin. Endocrinol.*, 32:155, 1971.

- 10.- Csapo, A. I., Knobil, E., Van der Molen, H. J., and Wiest, W. G.: Peripheral plasma progesterone levels during human pregnancy and labor. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 110:630, 1971.
- 11.- Nilsson, T.: Tissue progesterone assay by means of competitive protein binding. *Acta Obstet. Gynec. Scand.*, 51:117, 1972.
- 12.- Dominguez, O. V.: Progesterone secretion in man. *Proceedings of the Forty Fourth Meeting of the Endocrine Society.*, 35:17, 1962.
- 13.- Bryson, M. J., and Sweet, M. L.: Metabolism of progesterone in human proliferative endometrium. *Endocrinology.*, 81:729, 1967.
- 14.- Sweet, M. L., and Bryson, M. J.: Comparative metabolism of progesterone in proliferative human endometrium and miometrium. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 106:193, 1970.
- 15.- Thijssen, J. H.H., and Zander, J.: Progesterone-4-¹⁴C and its metabolites in the blood after intravenous injection into women. *Acta Endocrinol.*, 51:563, 1966.
- 16.- Fylling, P.: Disappearance rate of progesterone following simultaneous removal of the corpus luteum and the fetoplacental unit in women. *Acta Endocrinol.* 65:284, 1970.
- 17.- Goldzieher, J.W., Axelrod, L. R., and Kammer, Ch. S.: In vivo conversion of 4-¹⁴C progesterone to androsterone and etiocholanolone in man. *Steroids.* 17:209, 1971.
- 18.- Harkness, R. A., Davidson, D. W., and Strong, J. A.: The Metabolism of small and large amounts of progesterone in man. *Acta Endocrinol.* 60:221, 1969.
- 19.- Croxatto, H. B., Vera, R., and Parga, M.A.: Presented at IV meeting of A.L.I.R.H., Mexico City, April 5-9, 1970.
- 20.- Seshadri, B., Gibor, Y., and Scommengna, A.: Antifertility effects of intrauterine progesterone in the rabbit. *Am. J. Obstet. Gynec.* 109:536, 1971.

- 21.- Zaffaroni, A.: Special requirements for hormone releasing intrauterine devices. Meeting on pharmacological models to assess toxicity and side effects of fertility regulations agents. Geneva , 17-20, Sept. 1973. p. 423.
- 22.- Tillson, S. A., Marian, M., Hudson, R., Wong, P., Pharriss, B., Aznar, R., and Martinez-Manautou, J.: The effect of intrauterine progesterone on the hypothalamic-hypophyseal-ovarian axis in human. *Contraception.*, 11:179, 1975.
- 23.- Place, V. A., and Pharriss, B.: Progress in the development of the Progestasert 65 progesterone therapeutic system for contraception. *The Journal of Reproductive Medicine.* 13:66, 1974.
- 24.- Lippes, J.: Contraception with intrauterine plastic loops. *Amer J. Obstet. Gynec.*, 93:1024, 1965.
- 25.- Guttorm, E.: Menstrual bleeding with intrauterine contraceptive devices. *Acta Obstet. Gynec. Scand.*, 50:9, 1971.
- 26.- Liedholm, P., Rybo, G., Sjoberg, N. J., and Solvell, L.: IUD-Influence on menstrual blood loss and iron deficiency. *Contraception* 12:317, 1975.
- 27.- Larsson, B., Liedholm, P., Sjoberg, N., and Astdet, B.: Increased fibrinolytic activity in the endometrium of patients using cooper-IUD. *Contraception* 9:531, 1974.
- 28.- Mac Math, I. F.: Antifibrinolytic control of menorrhagia after IUD insertion. *Practitioner* 210:417, 1973.
- 29.- Westrom, L., and Bengtsson, L. P.: Effect of Tranexamic Acid (AMCA) in menorrhagia with intrauterine contraceptive devices. *The Journal of Reproductive Medicine* 5:154, 1970.
- 30.- Kar, A. B.: Mechanism of action of intrauterine contraceptive Devices. *J. Sci. Indust. Res.*, 27:70, 1968.
- 31.- Chowdhury, R., Mathus, V., and Sahney, A.: IUD and bleeding. *Brit. Med. J.*, 1:761, 1967.
- 32.- Rybo, G.: Plasminogen activators in the endometrium. *Acta obstet. Gynec. Scand.*, 45:79, 1966.