

11217



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA  
"LUIS CASTELAZO AYALA"

"ESTUDIO ABIERTO PARA EVALUAR LA EFICACIA  
ANTICONCEPTIVA Y SEGURIDAD DEL SISTEMA  
TRANSDERMICO DE NORELGESTROMINA Y  
ETINILESTRADIOL"

## T E S I S

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN  
LA ESPECIALIDAD DE  
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

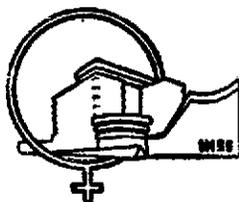
P R E S E N T A

DRA. GABRIELA SOTO GARCIA

DR. JAIME BLANCHET GARCIA

ASESOR DE TESIS  
IMSS

035.1696



MEXICO, D. F.

DIVISION DE EDUCACION  
E INVESTIGACION MEDICA  
HGO. "LUIS CASTELAZO AYALA"  
IMSS

2005



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**

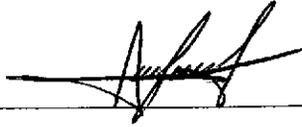


**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

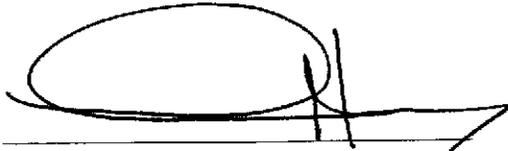
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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.



DR. JUAN CARLOS IZQUIERDO PUENTE  
DIRECTOR GENERAL  
HOSPITAL GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA "LUIS CASTELAZO AYALA"



DR. GILBERTO TENA ALAVEZ  
DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN  
HOSPITAL GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA "LUIS CASTELAZO AYALA"



DR. JAIME BLANQUET GARCIA  
ASESOR DE TESIS

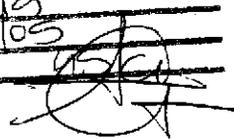


SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.

## INDICE

|                               |    |
|-------------------------------|----|
| 1. RESUMEN                    | 4  |
| 2. INTRODUCCION               | 5  |
| 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 8  |
| 4. JUSTIFICACION              | 9  |
| 5. OBJETIVO                   | 10 |
| 6. HIPOTESIS                  | 11 |
| 7. MATERIAL Y METODOS         | 12 |
| 8. RESULTADOS                 | 23 |
| 9. DISCUSION                  | 24 |
| 10. CONCLUSIONES              | 25 |
| 11. BIBLIOGRAFIA              | 26 |
| 12. TABLAS Y FIGURAS          | 27 |

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recapitonal.

NOMBRE: Dra. Gabriela  
Soto Gardu  
FECHA: 30/09/05  
FIRMA: 

## Resumen

### ESTUDIO ABIERTO PARA EVALUAR LA EFICACIA ANTICONCEPTIVA Y SEGURIDAD DEL SISTEMA TRANSDERMICO DE NORELGESTROMINA Y ETINILESTRADIOL.

Soto GG, Blanquet GJ.

**Objetivos:** El objetivo de este estudio es evaluar la eficacia anticonceptiva, seguridad, control de ciclo, cumplimiento y satisfacción del sujeto con el sistema transdérmico de norelgestromina y etinilestradiol (NLG/EE).

**Material y métodos:** Se trata de un estudio abierto, prospectivo, descriptivo, observacional, longitudinal. Se ingresaron 77 mujeres. Cada paciente completó 6 ciclos de uso del sistema anticonceptivo en estudio.

**Población de estudio:** Mujeres sanas de entre 18 a 45 años de edad, sexualmente activas, con riesgo de embarazo, sin historia o presencia de alteraciones que son comúnmente aceptadas como contraindicaciones a la terapia con hormonas esteroideas o historia o presencia de hipersensibilidad dérmica en respuesta a la aplicación de vendajes o adhesivos tópicos.

**Dosis y administración:** Las pacientes utilizaron el sistema anticonceptivo transdérmico durante 6 ciclos. Cada paciente inicio el uso del medicamento en el primer día de menstruación. La paciente utilizó el parche transdérmico de 20 cm<sup>2</sup> por una semana entera, y se aplicó un nuevo parche en la semana dos, después otro parche en la semana tres y en la semana cuatro descanso del uso del parche. La dosis anticipada diaria de hormonas esteroideas por el uso del anticonceptivo transdérmico es: 20 cm<sup>2</sup>: 250mcg NLG, 25 mcg EE.

**Evaluaciones de eficacia:** Se utilizó el índice de Pearl y análisis de tablas de vida (probabilidad cruda acumulada de embarazo) para evaluar la eficacia anticonceptiva.

**Evaluaciones de control de ciclo:** El control del ciclo se evaluó mediante el índice de goteo esporádico, goteo, retiro prematuro del flujo, sangrado intermenstrual, duración de la menstruación y periodo latente de duración.

**Evaluaciones de cumplimiento, uso del parche y satisfacción del sujeto:** Se evaluó el cumplimiento y el uso del parche. Se proporcionó un cuestionario a cada paciente para que registre su preferencia y satisfacción.

**Evaluaciones de seguridad:** Las evaluaciones de seguridad incluyeron eventos adversos, cambios en resultados de laboratorio clínico y cambios en las evaluaciones ginecológicas.

**Resultados:** de las 77 pacientes incluidas en el estudio, 69 terminaron el estudio, sin reporte de embarazo, sin alteraciones significativas en las pruebas de laboratorio y en las entrevistas realizadas la mayoría 60-70% reportó muy satisfecha, con efectos secundarios leves, transitorios y disminuyendo en cada ciclo.

**Conclusiones:** es un método anticonceptivo, eficaz, seguro y de fácil cumplimiento.

**Palabras clave:** anticoncepción, seguridad, eficacia, sistema transdérmico.

## **Introducción.**

En todo el mundo no existe en el mercado farmacéutico un sistema transdérmico anticonceptivo con la combinación de progestágeno y estrógeno. El Sistema Transdérmico Anticonceptivo (STA) que se puede utilizar durante siete días es un avance en la anticoncepción porque reduce el número de fallas por el usuario a través de la mejora en el cumplimiento y tiene un uso más conveniente, es más eficiente con dosis menores de esteroides que los anticonceptivos orales por lo que se elimina el primer paso por el hígado, lo que reduce los efectos adversos y las alteraciones metabólicas relacionadas con la ingestión (por ejemplo, náuseas) y del metabolismo hepático. El sistema anticonceptivo transdérmico monofásico (STM) que combina etinilestradiol (EE) y norelgestromina (NLGM) ya se encuentra disponible en el mercado.(1)

Las combinaciones de estrógenos y progestágenos actúan como anticonceptivos mediante la inhibición de la secreción de gonadotropinas, lo cual previene la ovulación. También producen cambios en el moco cervical, el endometrio, la movilidad de las trompas y las secreciones; estos efectos disminuyen la probabilidad de concepción e implantación. Los anticonceptivos de combinación de estrógenos y progestágeno también tienen efectos sobre la coagulación sanguínea y otros sistemas metabólicos.(2)

**Etinilestradiol (EE).** La administración oral de EE tiene pronunciados efectos hepáticos, lo que resulta en incremento en los siguientes constituyentes del plasma: globulina transportadora de hormona sexual (SHBG), globulina transportadora de corticoesteroide (CBG), globulina transportadora de tiroxina (TBG) y angiotensinógeno. Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) también aumentan, pero las lipoproteínas de baja densidad (LDL) disminuyen. Ciertos factores de coagulación, incluyendo los Factores VII, VIII y X, fibrinógeno aumentan, mientras ATIII disminuye.(1)

**Norelgestromina.** Es el metabolito activo de norgestimato (NGM), formado por un paso de conversión enzimática (deacetilación). Esta conversión es extensa y ocurre en el hígado durante el primer paso del metabolismo cuando se administra NGM en forma oral. Debido a que no se espera que esta conversión ocurra en forma significativamente extensa cuando se administra en forma transdérmica, se eligió NLGM como progestágeno para la administración vía transdérmica. Aunque NLGM no se ha utilizado en ningún anticonceptivo previamente, sus propiedades farmacológicas son similares a las de NGM.(3)

Norgestimato y NLGM mostraron potencias progestacionales similares cuando se probaron en conejos. También tienen afinidades de unión similares en los receptores de progestágenos uterinos de conejo *in vitro*; estas afinidades de unión son aproximadamente las mismas que para la progesterona.

Ninguno de los compuestos, NGM y NLGM, mostraron unión significativa con la globulina transportadora de hormona sexual (SHBG) en los estudios *in vitro*, ninguno de estos compuestos desplaza significativamente testosterona de su proteína acarreadora. Esta característica contribuye a la no androgenicidad de NGM y NLGM, ya que esto significa que las concentraciones circulantes de testosterona libre no aumentarán con estos compuestos presentes en sangre.(4)

Se realizaron estudios toxicológicos extensos después de la administración oral de NGM/EE en diversas especies animales. Uno de los principales estudios toxicológicos requeridos para la aprobación regulatoria de los anticonceptivos con NGM /EE fue un

estudio de uso de dosis crónica de 10 años en monos rhesus. El estudio utilizó las mismas dosis diarias utilizadas en un estudio más reciente de farmacocinética en monos rhesus. Los resultados del estudio de farmacocinética en monos mostraron que los metabolitos de NLGM, MLGM y norgestrel (NG) son las principales entidades relacionadas con el medicamento circulante en sangre después de una sola dosis o múltiples dosis de NLGM/EE. Se detectó norgestimato sólo en muestras séricas del grupo de dosis alta o múltiples dosis. Las concentraciones séricas máximas (C<sub>max</sub>) de NLGM y NG aumentan de forma relacionada a la dosis, con tiempos más cortos de concentración sérica máxima (T<sub>max</sub>) para NLGM que para NG. Utilizando los datos de concentración sérica promedio (C<sub>ss</sub>) del estudio piloto transdérmico realizado en humanos para norelgestromina junto con los datos de C<sub>max</sub> (dosis alta, día 21) del estudio en monos, se estimó un índice de exposición de 30.8, la exposición a norelgestromina en el estudio de toxicidad de 10 años en monos, fue considerablemente más alto que la exposición con el prototipo del sistema anticonceptivo transdérmico de norelgestromina.(5)

A la fecha, se realizó un estudio de irritación dérmica primaria en conejos con el sistema anticonceptivo transdérmico que contiene NLGM y EE. En este estudio, se rasuró la superficie dorsal de 6 conejos albinos raza Nueva Zelanda. Se aplicaron un sistema anticonceptivo transdérmico placebo de 16 mm de diámetro, y una cámara de 12 mm de diámetro con aceite mineral USP en el lomo de cada conejo. Los parches de placebo fueron idénticos a los sistemas activos excepto por la ausencia de NLGM y EE.(6)

El tronco de cada animal se envolvió en gasa y se fijó con tela adhesiva. Después de un periodo de exposición de 24 horas, se retiró la gasa y se evaluó la piel a las 24, 48 y 72 horas después de la colocación de la muestra. El eritema y el edema se evaluaron de acuerdo al método de Draize. Ambos sistemas transdérmicos de NLGM/EE y placebo se clasificaron como de irritación leve, y el de aceite mineral no provocó irritación.

El potencial de este sistema para producir sensibilidad cutánea o hipersensibilidad retardada por contacto en cobayos se evaluó utilizando el procedimiento modificado de parche de Buehler, los resultados de este estudio indican que el sistema transdérmico anticonceptivo de NLGM/EE no tiene potencial para producir sensibilización por contacto o hipersensibilidad retardada.(7)

Cuando se administra EE oral en mujeres, pasa a un estadio inicial del metabolismo en la mucosa gastrointestinal. Se metaboliza extensamente (en promedio 40 a 50% de biodisponibilidad sistémica), principalmente en conjugados sulfatados. La 2-hidroxilación catalizada en forma primaria por el sistema microsomal del citocromo P-450 IIIA4 (y otras enzimas P-450) en el hígado, es la principal reacción de oxidación, y el derivado 2-hidroxi se transforma después por mutilación y glucoronidación antes de su excreción urinaria y fecal. Las variaciones de un individuo a otro en los niveles del citocromo P-450 IIIA4 en el hígado, y su inductibilidad o inactivación mediante ciertos medicamentos (incluyendo la inactivación por proteínas), contribuye a las amplias variaciones en la depuración y aumenta la actividad de la administración oral de EE.(8)

Las grandes variaciones de un individuo a otro en las concentraciones plasmáticas de EE que se encuentran durante la administración oral de anticonceptivos en mujeres explican las variaciones en los valores farmacocinéticos reportados en la literatura para EE. Los valores reportados de vida media por disposición del medicamento del compartimiento central al periférico tienen un rango de 0.5 a 2.4 horas. Los valores de vida media reportados para eliminación tienen un rango entre 13.1 y 27 horas. El tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima reportó de 1 a 2 horas.(9)

En estudios in vitro utilizando mucosa intestinal humana y microsomas hepáticos humanos, se encontró que NLGM es el principal metabolito de NGM en cada preparación. Después de 2 horas de incubación de la mucosa intestinal humana con NGM, el análisis de metabolitos mostró que en promedio, 38.1% de medicamento presenta como NGM, 49.2% como NLGM y 8.1% como metabolitos conjugados. Este estudio demostró que NGM se deaceta rápidamente en el intestino e hígado, y que el metabolito deacetilado (NLGM) se puede metabolizar posteriormente en NG y otros metabolitos.(10)

La farmacocinética de NLGM en relación a la de NGM se determinó en un estudio realizado en 10 mujeres sanas que recibieron una dosis (día 1) y dosis múltiples orales (días 4 a 10) de dos tabletas idénticas, cada una de las cuales contenía 180 mcg de NGM y 35 mcg de EE. Se tomaron muestras de sangre frecuentes después de la primera y última dosis, y menos frecuentes en periodos intermedios. Norelgestromina aparece rápidamente en el suero después de una o múltiples dosis. Se observaron picos máximos de concentraciones de 3597 y 4436 pg/ml a las 1.5 y 1.4 horas respectivamente, después de una sola dosis y en estado estable, respectivamente, lo que indica que hay una rápida y substancial conversión de NGM a NLGM después de la administración de NGM. Alguna acumulación se observa después de dosificación múltiple, como se anticipó a partir de la vida media estimada de 16 a 17 horas.(11)

El análisis preliminar de diversos estudios concluyó que del sitio de absorción indicó que el brazo, las nalgas y el torso proporcionaron equivalentes perfiles de absorción del medicamento, y que en todos esos sitios se obtuvo una absorción de hormonas más efectiva que en el abdomen. La NLGM se absorbió aproximadamente un promedio de 1.35 veces más y el EE se absorbió aproximadamente un promedio 1.22 veces más en esos tres sitios que en el abdomen, respectivamente.(9)

Los eventos adversos reportados en la literatura en su mayoría son leves, de los cuales el más frecuente es la cefalea, le sigue la mastalgia, sangrado intermenstrual y náusea, todos ellos transitorios y van disminuyendo con el número de ciclos, lo que ha hecho que las pacientes que han utilizado el método tengan una amplia preferencia por este sistema de aplicación, así como por sus escasos y leves efectos secundarios, logrando el principal objetivo del medicamento : la anticoncepción temporal.(12)

### **Planteamiento del problema.**

¿El sistema anticonceptivo transdérmico (SAT) de norelgestromina y etinilestradiol (NLG/EE) es eficaz, seguro, de fácil cumplimiento y satisfactorio para una población de mujeres mexicanas?

## **Justificación.**

En la evaluación del parche de STA de 20 cm<sup>2</sup>, éste mostró excelente supresión de la ovulación en estudios previos, proporciona la mayor supresión de la ovulación en cualquiera de los tratamientos probados y parece que proporciona la mejor supresión del desarrollo folicular medido por ultrasonido cuando se comparó con los parches de 10cm cuadrados, 15cm cuadrados. El sangrado escaso o goteo también fueron menores con los parches de 20cm<sup>2</sup> que con cualquier otro tratamiento.

El perfil de eventos adversos del parche de 20 cm<sup>2</sup> fue leve y de naturaleza transitoria. El sitio de aplicación durante el estudio de supresión de la ovulación fue el abdomen, los resultados preliminares indican que los glúteos, el torso superior (excluyendo los senos) y la parte externa de los brazos proporcionan una absorción discretamente mayor de norelgestromina y EE cuando se aplicó el parche en esa localización en comparación con el abdomen. La concentración sérica en estado estable o de equilibrio de norelgestromina y EE de las pacientes después de la aplicación del parche de 20 cm<sup>2</sup> para los 4 sitios de aplicación cayó en el rango del pico de estado estable y de las concentraciones séricas blanco después de su administración.

La información de las pacientes indica que hay una amplia preferencia por el uso de sitios anatómicos alternativos para el uso de los parches, por que las cuatro localizaciones (abdomen, glúteos, torso superior (excluyendo las mamas), y la parte externa de los brazos) se consideran para este estudio.

**Objetivo.**

Evaluar el sistema transdérmico anticonceptivo con respecto a la eficacia anticonceptivo, control del ciclo, seguridad, cumplimiento y satisfacción de la paciente.

## **Hipótesis.**

El sistema anticonceptivo transdérmico (SAT) de norelgestromina y etinilestrdiol (NLG/EE) es eficaz, seguro, de fácil cumplimiento y satisfactorio para la población en estudio.

## **Material y métodos.**

Se incluyeron un total de setenta mujeres, sanas, con potencial reproductivo en este estudio abierto, prospectivo, descriptivo, observacional, longitudinal. Las pacientes recibieron el siguiente tratamiento por un período de 6 ciclos:

Tratamiento con STA con parche de 20 cm<sup>2</sup> TCS (250 mcg NLGM, 20 mcg EE).

Las 60 pacientes que se incluyeron utilizaron los parches durante 6 ciclos.

La primera aplicación del parche se realizó en el primer día de la menstruación, la paciente utilizó el parche durante toda la semana (día 1 hasta día 7), en el día 8 se removió el parche usado y aplicó el nuevo para la semana 2. La paciente utilizó el parche de la semana 2 del día 8 al día 14, y en el día 15 se retiró el parche y aplicó uno nuevo para la semana 3. En la semana 3 utilizó el parche del día 15 al día 21 y en el día 22 se retiró el parche para sustituirlo por uno nuevo para la semana 4. Del día 22 al 28 fue un período libre de parche. Durante los ciclos subsecuentes, se aplicó un nuevo parche en el mismo día en las semanas 2 y 3, la semana 4 de cada ciclo, fue un período libre de parche.

Las evaluaciones pre-estudio incluyeron historia médica y menstrual, examen físico y de laboratorio necesarios para establecer que la paciente es sana y cumplió con los criterios de inclusión.

En la visita de admisión, se entregó el medicamento en estudio (más los parches de reserva) y los diarios para el ciclo 1. Después de incluirse en el estudio, la paciente regresó en el día 28 del ciclo 1, 3 y 6. En la visita del día 28 del ciclo 1, se entregó el medicamento y diarios necesarios para los ciclos 2 y 3. Los diarios y los empaques vacíos del medicamento se colectaron en las visitas del día 28 de los ciclos 1, 3 y 6.

Se evaluaron los efectos adversos en cada visita. Se realizaron otras evoluciones de seguridad como examen físico, ginecológico, química sanguínea y hematología pre y post estudio así como en el retiro prematuro del estudio.

Población de estudio.

Consideraciones generales.

Pacientes femeninas adultas, sanas, con potencial reproductivo que cumplieron con los criterios de inclusión.

Criterios de inclusión.

- Edad de 21 a 45 años.
- Sexualmente activas y con riesgo de embarazo.
- Con menstruación regular cada 25-35 días.
- Con índice de masa corporal aceptable (menor de 30).
- Último embarazo terminado por lo menos 4 meses antes de entrar al estudio, que no estén en período de lactancia, y que haya tenido por lo menos un período menstrual normal (típico en cantidad de flujo para la paciente antes del embarazo) desde su última gestación.
- Que haya presentado al menos un período menstrual normal (típico en duración y cantidad de flujo para la paciente) desde el retiro del DIU (dispositivo intrauterino), o implantes como Norplant.

- Confirmación de buena salud por el investigador mediante revisión: historia médica y menstrual, física (incluyendo signos vitales), examen ginecológico (incluyendo examen de mama) y resultados de laboratorio.
- Presión arterial sistólica menor de 140 mmHg y diastólica menor de 90 mmHg, tomada en posición sentada.
- Ausencia de embarazo demostrada por prueba sérica de embarazo negativa y prueba urinaria de embarazo que se tomó en la visita de admisión 7 días antes del período esperado de menstruación.
- Acuerdo en usar el medicamento de estudio como único método anticonceptivo durante 6 ciclos que fue la duración del estudio, excepto cuando se requirió respaldo anticonceptivo.
- Acuerdo en no utilizar terapia hormonal con esteroides u otro tipo de corticoesteroides durante el curso de estudio.
- Leer y firmar el consentimiento informado por escrito una vez dentro del estudio.

#### Criterios de exclusión.

- Historia o presencia de alteraciones comúnmente aceptadas como contraindicaciones para el uso de terapia hormonal esteroidea que incluye sin limitar lo siguiente:
- Alteraciones de tromboflebitis venosa profunda o alteraciones tromboembólicas.
- Enfermedad vascular cerebral o coronaria, hipertensión o migraña severa.
- Tumor hepático benigno o maligno desarrollado durante el uso de anticonceptivos orales o producto que contienen estrógenos.
- Sospecha o confirmación de carcinoma en cualquier sistema corporal, incluyendo mamas y aparato genital.
- Diabetes mellitus.
- Sospecha o confirmación de neoplasia estrógeno-dependiente.
- Ictericia colestática.
- Sangrado vaginal anormal sin diagnóstico.
- Cualquier lesión neurovascular en el ojo o alteración visual seria.
- Cualquier alteración en la función hepática, enfermedad renal o hepática
- Historia reciente (en los 12 meses anteriores a la visita de selección) de abuso de alcohol o de sustancias.
- Haber recibido cualquier medicamento de experimentación (incluyendo cualquier preparación tópica o producto cosmético) y/o utilizado algún dispositivo de experimentación en los 30 días anteriores a la visita de selección.
- Alteraciones en la piel que resultaran en piel grasosa, irritada o con daños en los sitios potenciales de aplicación del parche (parte exterior del brazo, glúteos, torso superior o abdomen).
- Haber recibido inyección de hormonal de depósito en los últimos 6 meses antes de la visita de selección.
- Haber utilizado o que utilice actualmente barbitúricos, antiépilépticos, rifampicina, griseofulvina, u otro medicamento inductor de enzimas hepáticas durante 30 días antes de ingresar al estudio.
- Enfermedad tiroidea sin control médico frecuente o descontrolada.
- Historia o presencia de hipersensibilidad dérmica en respuesta a aplicaciones tópicas.

- Las mujeres de más de 35 años, que eran fumadoras se excluyeron del estudio.
- Cualquier paciente que a juicio del investigador no tuvo la capacidad de completar el protocolo y proporcionar información precisa.
- Resultado de Papanicolaou que evidenciara lesiones escamosas intraepiteliales (de bajo o alto grado) con base el sistema Bethesda de nomenclatura.
- Pacientes que tenían planeada algún tipo de cirugía durante el curso del estudio con intubación endotraqueal y/o una incisión de más de 2 cm.

#### Procedimientos.

Las pacientes recibieron parches de STA de 20 cm<sup>2</sup> conteniendo NLGM/EE, cada parche con una etiqueta individual y con la leyenda "para uso clínico", además de las indicaciones de uso y otra información significativa sobre uso y recomendaciones en la parte exterior de cada envoltura del parche. Se colocaron tres parches en un sobre de plástico en una caja en grupos de 6 (18 parches) suficientes para completar seis ciclos de terapia (con el esquema de tres semanas de uso u una semana libre de parche) para los ciclos 1 a 6. se encontró una etiqueta desprendible en cada sobre de plástico. Esta etiqueta con un espacio disponible para escribir las iniciales de la paciente, número y fecha de entrega, además de la información sobre cada etiqueta en cada parche. Todos los parches de reserva con etiqueta roja.

#### Dosis y administración.

##### Sistema transdérmico anticonceptivo.

Después de la selección, las pacientes recibieron el material suficiente para el primer ciclo y se les indico las instrucciones de uso. El medicamento de estudio se entregó cada día 29 en los ciclos 1 a 3. Los diarios con instrucciones para su llenado y número para contacto telefónico, en caso de urgencia. El parche de STA de 20 cm<sup>2</sup> con NLGM/EE contiene un total de medicamento de 6.0 mg de NLGM y 0.75 mg de EE. La dosis anticipada diario aplicada en forma transdérmica fue: 250 mcg de NLGM y 25 mcg de EE.

Cada paciente utilizó un nuevo parche por una semana completa (siete días) y después se retiró. Se aplicó un parche nuevo en la semana dos y así sucesivamente. En la semana cuatro del ciclo no se utilizó parche. Las pacientes se aplicaron en parche sobre la piel normal y sana de cualquier glúteo, en la parte externa del brazo, abdomen o torso superior (excluyendo los senos). Durante el cambio del parche, no se aplicaron el parche nuevo en el mismo sitio que el anterior, pero se pudo aplicar en un área cercana. Todos los parches se aplicaron y cambiaron el mismo día de la semana subsecuente. El día uno del ciclo inicio con la primera aplicación del parche. Las pacientes desecharon los parches usados, sin embargo, regresaron los empaques vacíos y las cajas al investigador.

El día uno del ciclo inició cuando se aplicó el parche en el primer día de menstruación después de la visita de admisión. El día 1 de los ciclos 2 a 6 fue el siguiente primer día después del periodo libre de parche del ciclo previo.

Las pacientes pudieron continuar sus actividades normales incluyendo el baño, nadar, ejercicio, etc. Sin embargo, no se aplicaron aceites, cremas, cosméticos o lociones bronceadoras en el área de aplicación del parche durante el estudio. Además, las pacientes se revisaron el parche todos los días, para asegurarse de que permanezca en el mismo lugar y evaluar si existía irritación en la piel. Si la paciente observó algún tipo de irritación, como enrojecimiento, comezón o edema, notificaron al investigador para su revisión.

En la visita de admisión, cada paciente recibió una caja con tres "parches de reserva", las pacientes que tuvieron que retirarse el parche o cuando accidentalmente se desprendió uno, lo reemplazaron por un parche de reserva y utilizaron ese parche por el resto de la semana.

#### Cumplimiento.

Las pacientes utilizaron un diario para cada ciclo para registro del sitio de aplicación e información del sangrado. La paciente anotaba la información en la mañana del día uno y asegurarse que transcurrieron 24 horas cuando registró la información del siguiente día en el diario.

Se registraron las visitas de los ciclos 1, 3 y 6, así como las impresiones de cada paciente, el cumplimiento de las instrucciones de uso, además de revisar los eventos adversos, registro de medicamentos concomitantes y contabilidad del medicamento que regresaba la paciente.

#### Terapia concomitante.

De preferencia se evitó el uso de otros medicamentos, durante el estudio. Sin embargo, de ser necesaria la administración de cualquier terapia concomitante, se reportó en las hojas de la forma de reporte.

#### Evaluaciones del estudio.

##### Pre-estudio.

Se proporcionó a las pacientes información completa sobre el estudio, alentando a hacer preguntas. Se explicó claramente a la paciente los riesgos y requerimientos del estudio, así como el riesgo potencial de daño en el feto si ocurría un embarazo durante el estudio. Todas las pacientes contaban con los siguientes procedimientos completos en los 60 días anteriores a su entrada al estudio:

- a.- Historia médica completa con énfasis en el ciclo menstrual y uso de anticonceptivos.
- b.- Exámenes completos, físico y ginecológico, incluyendo estatura, peso, signos vitales, examen de mamas y pélvico. Cualquier condición preexistente se documentó.
- c.- Examen de Papanicolaou (aceptando resultados de hasta 12 meses anteriores) proporcionado por la paciente.
- d.- Perfil de laboratorio.
- e.- Prueba sérica de embarazo con medición de gonadotropina coriónica humana subunidad beta.

##### Admisión.

Las pacientes que ingresaron al estudio regresaron al centro de estudio en los 7 días anteriores a la fecha esperada de inicio del próximo ciclo menstrual. Se realizó prueba en orina de embarazo, debiendo ser negativo el resultado de la prueba antes de la inclusión de la paciente al estudio y de que se entregará el diario a la paciente y el medicamento para el ciclo 1. Si la fecha de inicio de la menstruación se retrasó más de 3 días, se realizó una nueva prueba urinaria de embarazo. Si esta prueba resultó negativa, se pudo iniciar el uso del medicamento en estudio.

##### Día 1/Ciclo 1.

El día 1 del ciclo 1 se define como el primer día de la menstruación, se instruyó a la paciente para que se aplicara el primer parche en el primer día de menstruación después de la visita de admisión

.Día 28/Ciclos 1 y 3.

Todas las pacientes, regresaron al sitio de estudio en el día 28 (-2 días) del ciclo 1 a entregar los diarios y los empaques vacíos del medicamento en estudio, del (los) ciclo(s) previo (s) y recibir el medicamento suficiente para el siguiente período. Se registraron todos los eventos adversos y se realizó la revisión de medicamentos concomitantes. Se revisaron los diarios para evaluar la precisión y el cumplimiento del régimen de tratamiento. La información registrada en los diarios se transcribió en la forma de reporte por el investigador.

Finalización/Ciclo 6 ó retiro prematuro.

Las pacientes ingresaron al estudio con la finalidad de completar 6 ciclos y regresaron al sitio de estudio para la visita de finalización del estudio que fue en el día 28 (+/- 2 días) del ciclo 6. Para las pacientes que abandonaron el estudio de forma temprana, se programó una cita en el día 28 (+/-2 días) de su último ciclo del medicamento en estudio. Aquellas pacientes que abandonaron el estudio en mitad del ciclo completaron los procedimientos de finalización inmediatamente, los cuales fueron:

- Examen físico y ginecológico.
- Examen Papanicolaou.
- Prueba de embarazo sérica y urinaria para detectar gonadotropina coriónica humana subunidad beta.
- Signos vitales.
- Perfil de laboratorio.
- Revisión de eventos adversos.

Devolvieron todos los diarios que sobraron y el medicamento de estudio sin utilizar en esta visita. Se documentó la información del nuevo método anticonceptivo o el deseo de embarazo de la mujer.

Durante el estudio.

1.- Embarazos.

Si una paciente no presentó sangrado vaginal en cualquier momento del periodo libre de parche, contactó al investigador para realizar una prueba de embarazo. Si fue positiva, se realizó confirmación con la prueba sérica de HGC-subunidad beta. Si la prueba resultó negativa, la paciente continuó en el estudio. Si se confirmó embarazo, se retiró del estudio y se envió a inicio de control prenatal.

2.- Pacientes pérdidas durante el seguimiento.

Si después de entregar el medicamento, la paciente no acudió a las citas programadas, se intento localizar a la paciente vía telefónica, para reprogramar cita de forma inmediata. Después de esperar dos semanas para que la paciente respondiera, se envió una carta certificada que contenía las instrucciones para citar a la paciente a finalizar el estudio.

Evaluaciones de eficacia.

La eficacia anticonceptiva se evaluó por el índice de Pearl y análisis de tabla de vida (probabilidad cruda acumulada de embarazo).

Los embarazos durante la terapia serán aquellos embarazos que no puedan clasificarse como embarazos anteriores o posteriores al tratamiento.

Evaluaciones de control de ciclo.

Para evaluar el control del ciclo y el cumplimiento, se registraron los datos de los diarios y la información sobre el sangrado. La variable primaria de evaluación de control de ciclo fue la incidencia de sangrado escaso intermenstrual o el goteo.

Evaluaciones de seguridad.

Se basaron en el registro de los eventos adversos durante el estudio y los cambios en los exámenes ginecológicos, signos vitales y resultados de laboratorio desde antes del estudio hasta el ciclo 6.

Utilizando procedimientos estándar, se tomaron muestras de sangre de las pacientes para realizar los siguientes exámenes:

Perfil hematológico:

- Eritrocitos.
- Conteo de leucocitos con diferencial.
- Conteo de plaquetas.
- Hemoglobina.
- Hematocrito.

Química sanguínea:

- Glucosa.
- Fosfatasa alcalina.
- Asparatato amino-transferasa (TGO).
- Alanina amino-transferasa (TGP).
- Creatinina.
- Nitrógeno de urea en sangre.
- Bilirrubina total.
- Colesterol.
- Triglicéridos.

Prueba de embarazo en suero con medición de gonadotropina coriónica subunidad beta o prueba urinaria de gonadotropina coriónica humana con el paquete de prueba que se proporcione al inicio.

Examen de Papanicolaou.

Reporte de eventos adversos.

Definiciones.

1. Eventos adversos (EAs).

Un evento adverso (EA) se define como cualquier evento médico no esperado en un paciente o en un sujeto de investigación clínica al que se le administra un producto farmacéutico y que no necesariamente tiene relación causal con el tratamiento. Un evento adverso (EA) puede ser cualquier signo anormal y no intencional (incluyendo un hallazgo anormal de laboratorio) síntoma o enfermedad temporal asociado con el uso de un producto medicinal (o de investigación).

## 2.- Eventos adversos serios (EAs).

Cualquier acontecimiento médico no esperado con cualquier dosis que:

- Resulte en muerte.
- Amenace la vida.
- Requiere o prolongue hospitalización.
- Resulte en discapacidad/incapacidad persistente o significativa.
- Sea una anomalía congénita o defecto al nacer.

## 3.- Evento adverso no enlistado (inesperado).

Un evento adverso, de naturaleza o severidad que no es consistente con la información aplicable o vigente del producto (por ejemplo, la información del investigador para un producto en investigación o la información para prescribir en los productos registrados).

## 4.- Que amenaza la vida.

Cualquier evento en el cual el sujeto estuviera en riesgo de muerte en el momento del evento; éste no se refiere a un evento que hipotéticamente pudiera causar la muerte si hubiera sido más severo.

## 5.- Asociado con el uso del medicamento.

Un evento adverso se considera asociado con el uso del medicamento si la atribución es posible, probable o muy probable.

## 6.- Definiciones de atribución.

No relacionado: Evento adverso que no está relacionado con el uso del medicamento.

Dudoso: Evento adverso que tiene una explicación alterna que es más probable –por ejemplo, medicamentos concomitantes, enfermedades concomitantes- y/o la relación en el tiempo sugiere que la relación causal es improbable.

Posible: Evento adverso el cual puede ser causado por el uso del medicamento. Aunque también existe una explicación alterna –por ejemplo, medicamentos concomitantes, enfermedades concomitantes- no es conclusiva. La relación en tiempo es razonable, sin embargo, no se puede excluir la relación causal.

Probable: Evento adverso el cual puede causar el uso del medicamento. La relación en tiempo es sugestiva (por ejemplo, confirmada por retiro y repetición de administración). Una explicación alternativa es poco probable –por ejemplo medicamentos o enfermedades concomitantes-.

Muy probable: Evento adverso el cual está enlistado como posible reacción adversa y que no se explica razonablemente con otra razón alternativa –por ejemplo, medicamentos o enfermedades concomitantes-. La relación en tiempo es muy sugestiva (por ejemplo, se confirma por retiro y repetición de dosis).

## Reporte de eventos adversos.

Los eventos adversos se reportaron desde el inicio del primer procedimiento relacionado con el estudio. Se reportaron hasta la última dosis de medicamento de estudio.

También se manejaron los eventos adversos serios que se reportaron en un período de 30 días después de la última toma de medicamento en estudio si son reportados espontáneamente por el investigador.

Cualquier evento adverso que continuó activo al final del seguimiento de 6 meses del estudio, se registró en la Hoja de Eventos Adversos y se dio seguimiento hasta su resolución.

a.- Si una mujer resultaba embarazada durante el estudio, el medicamento en estudio se suspendió de forma inmediata y se notificó al monitor y al coordinador médico del estudio. Realizando seguimiento del embarazo, del resultado y de las secuelas postnatales (si las hubo) del producto.

Finalización del estudio/retiro.

A.- Finalización: Se consideró que las pacientes habían finalizado el estudio si utilizaron el parche durante el tiempo predeterminado de 6 ciclos completos y si se habían completado todos los procedimientos del estudio según se designa en el protocolo.

B.- Retiro: Cuando una paciente se retiró del estudio en forma prematura (es decir, con anterioridad al día de finalización) se llevaron a cabo los procedimientos antes detallados, las pacientes que abandonaron el estudio, no fueron reemplazadas.

Dentro de las razones de retiro se incluyen:

- Eventos adversos.
- Muerte.
- Pérdida del seguimiento.
- Elección de la paciente.
- Embarazo.
- Violación del protocolo (violación de los criterios de inclusión, terapia concomitante prohibida, etc).

Métodos estadísticos.

1.- Eficacia anticonceptiva: Se estimó mediante la determinación de la tasa de embarazos, la cual se estimó mediante el índice de Pearl y el análisis de la tabla de vida.

Conjuntos de datos de las pacientes.

Las tasas de embarazos se estimaron para una evaluación con intención de tratar y una evaluación del fracaso del método. La evolución con intención de tratar de las tasas de embarazos se consideró principal. En la evolución con intención de tratar de la eficacia, se incluyeron todas las pacientes a las que se les administró el medicamento en el estudio y todos los ciclos durante la terapia en los cuales se usó la droga en estudio. Un subconjunto de ciclos durante la terapia incluidos en la evaluación con intención de tratar se excluyeron en la evaluación del fracaso del método. Los ciclos durante la terapia en los cuales la paciente no cumplió o utilizó anticoncepción de respaldo se excluyeron para la evolución del fracaso del método. Durante la evolución del fracaso del método en relación con la eficacia, se examinaron por separado los siguientes subconjuntos de ciclos durante la terapia:

- Ciclos con cumplimiento perfecto y sin uso de anticoncepción de respaldo
- Ciclos con cumplimiento perfecto o cumplimiento imperfecto, con procedimientos correctos seguidos por días en que se omitió la administración del medicamento y sin uso de anticoncepción de respaldo por otros motivos.

Se definió como ciclo de cumplimiento perfecto a aquel ciclo de 21 días de administración del medicamento sin haber dejado de administrarlo ninguno, seguido por 7 días libres de medicamento.

#### Índice de Pearl.

El índice de Pearl es el número de embarazos durante la terapia multiplicado por 500 y dividido por el número de ciclos durante la terapia. Es un cálculo de la cantidad de embarazos cada 100 mujeres-años de uso del producto.

El índice de Pearl General para la evolución con intención de tratar se basó en todos los embarazos (anteriores a la terapia, durante la terapia y posteriores al tratamiento) y en la cantidad total de ciclos de experiencia durante la terapia. Los embarazos anteriores a la terapia fueron excluidos del cálculo del índice de Pearl General si las pacientes embarazadas no usaron el medicamento en estudio. Además, los índices de Pearl se calcularon solo para los embarazos durante la terapia y para el subconjunto de pacientes reclutadas durante 06 ciclos de terapia. También se calculó un índice de Pearl Teórico para cada evolución del fracaso del método.

El índice de Pearl General para una evolución con intención de tratar fue el parámetro primario para la determinación de la eficacia anticonceptiva.

#### Análisis de tablas de vida.

Para la evaluación con intención de tratar, las tasas de embarazos se determinaron mediante el análisis de la tabla de vida de decremento múltiple. Los parámetros de interés en el análisis de la tabla de vida fueron las probabilidades acumulativas brutas de embarazo en los 6 ciclos.

Según la terminología de Potter, la probabilidad neta es la probabilidad de que una mujer discontinúe el tratamiento debido a una razón determinada relacionada con el uso, sujeto al hecho de que pueda discontinuar por otras razones relacionadas con el uso, pero no debido a una razón no relacionada con el mismo. La probabilidad bruta es la probabilidad de que una mujer discontinúe el tratamiento por una razón dada relacionada con el uso, si ésta es la única razón por la cual discontinúa. Las categorías relacionadas con el uso, el embarazo y las razones médicas de discontinuación relacionadas con el uso se consideran riesgos opuestos en el análisis de la tabla de vida. Las demás categorías de discontinuación, que no están relacionadas con el uso, no se consideran riesgos opuestos.

Las razones de "discontinuación" se clasifican en seis categorías:

- Embarazo.
- Médicas relacionadas con el uso (eventos adversos).
- Médicas no relacionadas con el uso (violación del protocolo, razón médica no relacionada con la terapia, decisión del médico, muerte -no relacionada con la terapia).
- Pérdida de seguimiento.
- Estudio completo.
- No médicas, y no relacionadas con el uso (motivos personales, razones no médicas y no relacionadas con la terapia, decisión de la paciente, falta de cumplimiento, la paciente no confiable/no cooperativa, terapia interrumpida, no se aplicó el medicamento).

Las categorías están ordenadas en orden descendente de prioridad, en donde la razón 1 es la de mayor prioridad. Si una paciente suspendió el tratamiento por más de una razón, para

los resúmenes de la tabla de vida se utilizó la razón de prioridad más alta. Estas categorías además se clasifican en tres grupos: "relacionadas con el uso", "no relacionadas con el uso", y "otras" (pérdida de seguimiento). El embarazo y las categorías médicas relacionadas con el uso se consideran "relacionadas con el uso", mientras que las demás categorías, excluyendo la "pérdida de seguimiento", se consideran "no relacionadas con el uso". Para resumir las razones de discontinuación, se dio el número de pacientes que hayan discontinuado el tratamiento para cada categoría en cada ciclo.

## 2.- Control del ciclo.

Conjuntos de datos de las pacientes.

Todas las pacientes que se aplicaron el medicamento de estudio y que proporcionaron tarjetas diarias con información sobre hemorragias durante la terapia, se incluyeron en la evolución del control del ciclo.

- Los ciclos durante la terapia se consideraron no válidos debido a las siguientes cinco razones:
- Hubo 3 días o más en los que no se administró el medicamento y/o no se suministró información sobre la administración del mismo, o por lo menos 2 días consecutivos en los que no se administró el medicamento y/o no se suministró información sobre la administración del mismo durante el ciclo y el ciclo inmediatamente posterior.
- La duración del ciclo fue superior a 31 días, o el ciclo fue inmediatamente posterior a un ciclo cuya duración fue superior a 31 días (la duración del ciclo se define como la cantidad de días desde el primer día de administración del medicamento hasta el primer día de administración del medicamento del siguiente ciclo).
- El ciclo fue inmediatamente posterior a un ciclo con un intervalo libre del medicamento más breve (menos de 5 días).
- El ciclo no tuvo intervalo libre de medicamento, es decir, el primer día de administración del medicamento del siguiente ciclo es el día después del último día de administración del medicamento del ciclo bajo consideración, o el ciclo es inmediatamente posterior a un ciclo sin intervalo libre de medicamento.
- El ciclo no tuvo información sobre hemorragia.

### VARIABLES DE CONTROL DEL CICLO

Se usaron los siguientes parámetros para el resumen y el análisis de los datos sobre control del ciclo:

- Hemorragia y/o manchado intermenstrual.
- Hemorragia intermenstrual.
- Manchado intermenstrual.
- Flujo por privación precoz.
- Hemorragia intermenstrual (hemorragia/manchado intermenstrual y/o flujo por privación precoz).
- Duración de la menstruación.
- Duración del periodo latente.

El parámetro primario para efectuar el resumen y el análisis de los datos sobre el control del ciclo es la proporción de pacientes que experimentaron hemorragia y/o manchado intermenstrual en el ciclo 3.

## Seguridad.

Todas las pacientes a las que se les administró el medicamento de estudio fueron incluidas en el análisis y resumen de seguridad.

La seguridad se evaluó mediante el examen de eventos adversos y cambios en los exámenes ginecológicos (incluyendo Papanicolaou), resultados de los estudios de laboratorio, presión arterial, y peso corporal desde la admisión (previo al estudio hasta la admisión) hasta la última medición.

## Resultados

Se ingresaron un total de 77 mujeres de las cuales, 69 cumplieron los 6 ciclos de tratamiento con el sistema transdérmico en estudio, las 8 restantes salieron del estudio: 4 por deseo embarazo, 2 por falta de pareja estable y 2 por estar sometidas a rutina de ejercicio de tipo profesional, en donde se les recomendó suspender cualquier tipo de medicamento en uso.

Las siguientes variables son expresadas en media y desviación estándar: edad  $25.3 \pm 5.7$  años, peso  $59.0 \pm 7.9$  kg, índice de masa corporal  $22.0 \pm 2.9$ , talla  $1.6 \pm 6.0$  m, ciclos menstruales  $30.0 \pm 2.3$  días, con una duración  $5.0 \pm 1.2$  días. (Tabla 1)

Número de embarazos  $1.0 \pm 1.0$ , 24 pacientes (34.8%) nuligestas. Tabaquismo positivo en 13 pacientes (18.8%) con un promedio de 2 cigarrillos por día. Los métodos de planificación usados previos al estudio fueron: preservativo en 25 pacientes (36.0%), hormonal inyectable en 4 pacientes (6.0%), DIU en 12 pacientes (17.0%), hormonales orales en 13 pacientes (19.0%), de barrera en 2 pacientes (3.0%), ningún método en 13 pacientes (19.0%). De la sintomatología premenstrual interrogada al inicio del estudio los resultados fueron los siguientes: cefalea en 14 pacientes (20.0%), cólicos en 29 pacientes (42.0%), lumbalgia en 24 pacientes (35.0%), mastodinia en 35 pacientes (51.0%), labilidad emocional en 17 pacientes (25.0%). (Tabla 2)

De los parámetros bioquímicos analizados al inicio del estudio se encontraron los siguientes resultados, se expresan en media y desviación estándar: hemoglobina  $14.0 \pm 1.0$  mg/dl, plaquetas  $266.000 \pm 60.000$  / $\mu$ l, glucosa  $70.0 \pm 6.2$  mg/dl, creatinina  $0.8 \pm 0.3$  mg/100ml, fosfatasa alcalina  $1.4 \pm 0.2$  U/L, TGO  $16.0 \pm 0.8$  U/L, TGP  $17.0 \pm 1.1$  U/L, bilirrubina total  $1.2 \pm 0.2$  mg/100ml, colesterol  $140.0 \pm 32.0$  mg/dl, triglicéridos  $61.5 \pm 15.0$ mg/dl. (Tabla 3)

Todas las pruebas inmunológicas de embarazo fueron negativas. De las citologías iniciales en 31 pacientes (45.0%) el reporte fue clase I de Papanicolaou y en 38 pacientes (55.0%) fue clase II.

Los resultados finales de los parámetros bioquímicos fueron los siguientes, se expresan en media y desviación estándar: hemoglobina  $14.0 \pm 0.8$  mg/dl, plaquetas  $260.000 \pm 60.000$ / $\mu$ l, glucosa  $77.0 \pm 8.1$  mg/dl, creatinina  $0.8 \pm 1.4$  mg/100ml, fosfatasa alcalina  $1.2 \pm 0.2$  U/L, TGO  $21.0 \pm 6.0$  U/L, TGP  $18.0 \pm 2.0$ U/L, bilirrubina total  $1.1 \pm 0.1$  mg/100ml, colesterol  $150.0 \pm 26.0$  mg/dl, triglicéridos  $88.0 \pm 26.0$  mg/dl. (Tabla 4)

Todas las pruebas inmunológicas de embarazo fueron negativas. De las citologías finales en 12 pacientes (17.0%) el reporte fue clase I y en 57 pacientes (83.0%) fue clase II.

De los tres cuestionarios de satisfacción aplicados a las pacientes los resultados fueron los siguientes: la satisfacción con el método fue "muy satisfecha", en la posibilidad de cambio de método "continuar utilizando el método en estudio", en la evaluación del estado físico "un poco mejor", predominando "mucho mejor" en el ciclo 6, en la evaluación del estado emocional "igual", cambiando a "poco mejor" en el ciclo 6, el sangrado intermenstrual se presentó en 9 pacientes (13.0%) en el ciclo 1, en 17 pacientes (25.0%) en el ciclo 3 y nuevamente en 9 pacientes (13.0%) en el ciclo 6, cabe destacar que lo reportaron muy leve, solo goteo escaso, los síntomas premenstruales los reportaron "igual" que antes del inicio del medicamento los ciclos 1 y 3, ya en el ciclo 6 reportaron una "mejoría", en habilidad para aplicación y uso del método reportaron "fácil" los ciclos 1 y 3, ya en el ciclo 6 reportaron "muy fácil".

## Discusión.

Para la evaluación de eficacia del método anticonceptivo, se aplicó el índice de Pearl que en este caso fue 0, puesto que no se presentó ningún embarazo durante el uso del sistema transdérmico ni aun en el período de seguimiento de las pacientes, que fue de dos meses, posterior a la finalización del estudio.

Para evaluar la seguridad de este medicamento, se consideraron los principales efectos secundarios posibles más reportados desde un inicio por las pacientes los cuales fueron: dismenorrea, cefalea, cólicos, lumbalgia y mastodinia, todos ellos se mantuvieron igual hasta el ciclo 3, en la encuesta del ciclo 6 la mayoría de las pacientes reportó una disminución de la sintomatología que corresponde a lo reportado anteriormente en la literatura, es decir los efectos adversos cuando llegan presentarse son de intensidad leve y van disminuyendo con el uso del medicamento.

En cuanto a la monitorización de los parámetros bioquímicos, no se encontraron cambios estadísticamente significativos en lo referente a las cifras de hemoglobina, pruebas de funcionamiento renal y hepático, lo que sugiere que el medicamento no interfiere de manera importante en estos órganos y sistemas.

En cuanto a las citologías, en las tomadas al término del estudio se incremento el reporte de clase II de Papanicolaou (de 55.1% a 82.6%) negativo con proceso inflamatorio, resultado de benignidad, lo cual podría estar relacionado a que muchas de las pacientes no usaban método de planificación previo de tipo hormonal y esto se refleja en la citología.

Cabe destacar la fácil aplicación y uso del sistema transdérmico en estudio, reportado por las mismas pacientes, lo que ayudó a un apego adecuado para el cumplimiento y finalización del estudio.

## **Conclusiones.**

Este estudio demuestra que el sistema transdérmico de norelgestromina y etinilestradiol es realmente eficaz puesto que no se presentó ningún embarazo durante el tiempo de estudio, además es seguro para las pacientes puesto que los parámetros bioquímicos vigilados no se alteraron de manera significativa, los efectos secundarios que son frecuentes durante el uso de terapia hormonal fueron leves y disminuyendo en cada ciclo, lo que hace que las pacientes se sientan satisfechas y con deseo de continuar el método, evitando de esta manera el abandono del medicamento predisponiendo a un fracaso del método por cumplimiento incorrecto del mismo.

## Bibliografia.

1. Phillips A, Demarest K, Hahn DW. Progestational and androgenic receptor binding and in vivo activities of norgestimate and other progestins. *Contraception* 1990;41:399-410.
2. Phillips A, Hahn DW, McGuire JL. Relative binding affinity of norgestimate and other progestins for human sex hormone-binding globulin. *Steroids* 1990;55:373-375.
3. Ortho pharmaceutical corporation drug safety evaluation protocol 011-07-D (Drug safety report number DS-1718). ORF 10131 + ethinyl estradiol long term study in female rhesus monkeys.
4. Christopher RJ. Serum concentrations of norgestimate, its metabolites, and ethinyl estradiol in female rhesus monkeys following a single or 21 daily oral doses of norgestimate/ethinyl estradiol on apple slices. RWJPRI Drug metabolism research report DM94342. Document ID:373922:1.
5. Abrams L, Natarajan J, Skee D. Dose proportionality and multiple dose pharmacokinetic study of ortho tri-cyclen tablets in normal female subjects. RWJPRI Drug metabolism clinical research report DM95027. RWJPRI Clinical protocol NRGTRI-OC-115. Document ID:391355:1.
6. Abrams L. A pilot absorption study following an experimental transdermal contraceptive delivery system for norelgestromine and ethinyl estradiol in healthy female subjects. RWJPRI Clinical protocol NRGEEP-PHI-001 (Data on file).
7. Ruiz J. Primary dermal irritation, active patches lot #373-72, placebo patches lot #AMS 6/21/95, mineral oil USP (Fisher) Lot #911769. Northview pacific laboratories, Inc. Report number XSF214 (July 1995).
8. Back DJ, Madden S, Orme ML. Gastrointestinal metabolism of contraceptive steroids. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163(6 Pt 2):2138-2145.
9. Guengerich FP. Metabolism of 17 alpha-ethynyl estradiol in humans. *Life Sci* 1990;47:1981-1988.
10. Back DJ, Houlgrave R, Rjia JF, Ward S, Orme ML. Effect of the progestogens, gestodene, 3-keto desogestrel, levonorgestrel, norethisterone and norgestimate on the oxidation of ethinyl estradiol and other substrates by human liver microsomes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 38:219-25.
11. Goldzieher JW, Brody SA. Pharmacokinetics of ethinyl estradiol and mestranol. *Am J Obstet Gynecol* 2003;163:2114-2119.
12. Madden S, Back DJ. Metabolism of norgestimate by human gastrointestinal mucosa and liver microsomes in vitro. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 38:497-503.
13. McGuire JL, Phillips A, Hahn DW, Tolman. Pharmacologic and pharmacokinetic characteristics of norgestimate and its metabolites. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:2127-2131.
14. Taylor R. Lifetab user's manual. Design and analysis division, international fertility research program. Research triangle park, NC, 1999.
15. Potter RG Jr. Appendix X-2: Use-effectiveness of intrauterine contraception as a problem in competing risks. In: Freedman R, Takeshita J, eds. Family planning in Taiwan. Princeton:Princeton University Press, 1989.
16. Asen SP, Roy S, Pike MC. Some suggested improvements to current statistical methods of analyzing contraceptive efficacy. *J Chron Dis* 1976;29:649-666.

## CUESTIONARIO DE SATISFACCIÓN DE LA PACIENTE

CICLO 1, 3, 6

PACIENTE No.

1.- ¿Cómo evaluaría su satisfacción en general con el anticonceptivo que está utilizando?

- 1) Muy satisfecha.
- 2) Más o menos satisfecha.
- 3) Ni satisfecha, ni insatisfecha.
- 4) Insatisfecha.
- 5) Muy satisfecha.

2.- Si tuviera oportunidad de escoger que haría:

- 1) Continuaría con el anticonceptivo en estudio que usted ha estado utilizando.
- 2) Usaría un anticonceptivo hormonal diferente.
- 3) Utilizaría un método anticonceptivo diferente.
- 4) Dejaría de usar cualquier tipo de anticonceptivo ya fuera oral o en otra presentación.
- 5) No sabe.

3.- ¿Cómo evaluaría su actual estado físico general en comparación con el momento justo antes de que iniciara la toma del anticonceptivo en estudio?

- 1) Mucho mejor.
- 2) Un poco mejor.
- 3) Igual.
- 4) Un poco peor.
- 5) Mucho peor.

4.- ¿Cómo evaluaría su actual estado emocional general en comparación con el momento justo antes de que iniciara la toma del anticonceptivo en estudio?

Diría que es:

- 1) Mucho mejor.
- 2) Un poco mejor.
- 3) Igual.
- 4) Un poco peor.
- 5) Mucho peor.

5.- ¿Ha experimentado sangrado entre sus períodos menstruales?

- 1) No.
- 2) Sí.

En caso de contestar sí, por favor indique la severidad:

- 1) Leve.
- 2) Moderado.
- 3) Severo.

6.- ¿Cómo evaluaría la cantidad actual de flujo menstrual si lo compara con el momento justo antes de que iniciara la toma del anticonceptivo en estudio?

- 1) Más que antes.
- 2) Igual que antes.
- 3) Menos que antes.

7.- ¿Cómo evaluaría sus síntomas premenstruales durante el ciclo uno s los compara con el momento justo antes de que iniciara a tomar el anticonceptivo en estudio?

- 1) Mucho mejor.
- 2) Algo mejor.
- 3) Igual.
- 4) Un poco peor.
- 5) Mucho peor.

8.- Por favor evalúe su habilidad para tomar el medicamento de acuerdo a las instrucciones.

- 1) Muy fácil.
- 2) Fácil.
- 3) Difícil.
- 4) Muy difícil.

**Tabla 1. Datos generales de la población en estudio.**

|        | n  | Media DS   | %      |
|--------|----|------------|--------|
| Edad   | 9  | 25.3 ± 5.7 | 13.0 % |
| Peso   | 8  | 59.0 ± 7.9 | 12.0 % |
| IMC    | 11 | 22.0 ± 2.9 | 16.0 % |
| Talla  | 14 | 1.6 ± 6.0  | 20.0 % |
| Ciclos | 28 | 30.0 ± 2.3 | 41.0 % |
| Días   | 36 | 5.0 ± 1.2  | 52.0 % |

IMC = índice de masa corporal

DS = desviación estándar

**Tabla 2. Síntomas premenstruales al inicio del estudio.**

|                     | n  | %    |
|---------------------|----|------|
| Dismenorrea         | 28 | 40.6 |
| Cefalea             | 14 | 20.3 |
| Cólicos             | 29 | 42   |
| Mastodinia          | 35 | 50.7 |
| Labilidad emocional | 17 | 24.6 |
| Lumbalgia           | 24 | 34.8 |

**Tabla 3. Parámetros bioquímicos iniciales de las pacientes en estudio.**

|                            | Media            | DS |
|----------------------------|------------------|----|
| Hemoglobina mg/dl          | 14.0 ± 1.0       |    |
| Plaquetas / $\mu$ l        | 266.000 ± 60.000 |    |
| Glucosa mg/dl              | 70-0 ± 6.2       |    |
| Creatinina U/100ml         | 0.8 ± 0.3        |    |
| Fosfatasa alcalina U/L     | 1.4 ± 0.2        |    |
| TGO U/L                    | 16.0 ± 0.8       |    |
| TGP U/L                    | 17.0 ± 1.1       |    |
| Bilirrubina total mg/100ml | 1.2 ± 0.2        |    |
| Colesterol mg/dl           | 140.0 ± 32.0     |    |
| Triglicéridos mg/dl        | 61.5 ± 15.0      |    |

TGO = transaminasa glutámica de oxalato

TGP = transaminasa glutámica de piruvato

DS = Desviación estándar

**Tabla 4. Parámetros bioquímicos finales de las pacientes en estudio.**

|                            | Media            | DS |
|----------------------------|------------------|----|
| Hemoglobina mg/dl          | 14.0 ± 0.8       |    |
| Plaquetas / $\mu$ l        | 260.000 ± 60.000 |    |
| Glucosa mg/dl              | 77.0 ± 8.1       |    |
| Creatinina U/100ml         | 0.8 ± 1.4        |    |
| Fosfatasa alcalina U/L     | 1.2 ± 0.2        |    |
| TGO U/L                    | 21.0 ± 6.0       |    |
| TGP U/L                    | 18.0 ± 2.0       |    |
| Bilirrubina total mg/100ml | 1.1 ± 0.1        |    |
| Colesterol mg/dl           | 150.0 ± 26.0     |    |
| Triglicéridos mg/dl        | 88.0 ± 26.0      |    |

TGO = transaminasa glutámica de oxalato

TGP = transaminasa glutámica de piruvato

DS = Desviación estándar